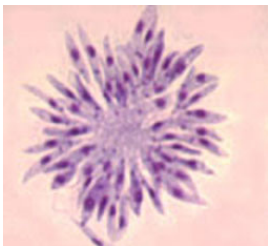


# Leishmaniosi

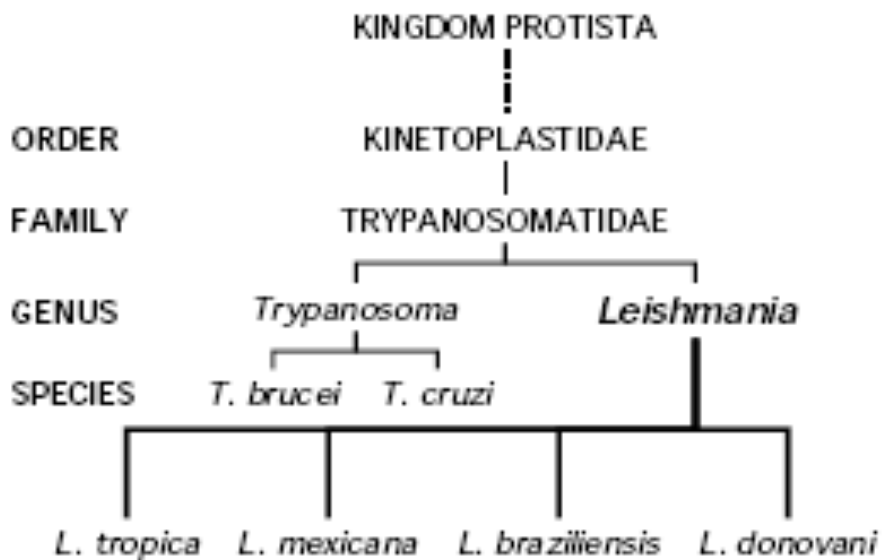
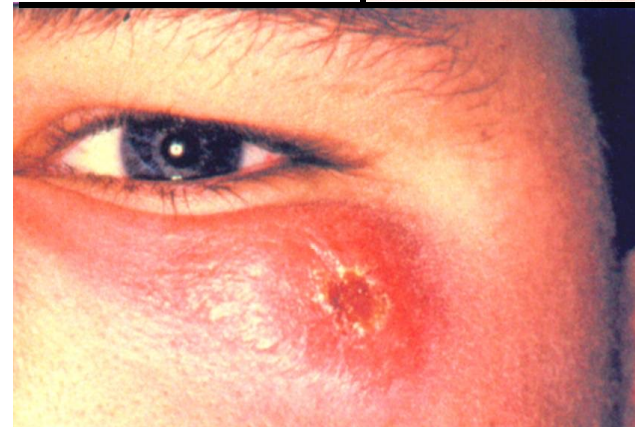
Gabriella d'Ettore

F50CQ2HX	2024	0	Corso di Studi	Modulo
			MEDICINA E CHIRURGIA 'A' (30891)	MALATTIE INFETTIVE (1026328_1)



# Leishmaniosi

Le leishmaniosi sono malattie causate da protozoi intracellulari obbligati appartenenti al genere *Leishmania*.



# Cenni storici

**1903 Leishman** esegue l'autopsia su un soldato proveniente da Dum Dum, città indiana e deceduto per cachessia e riscontra nella milza numerosi "corpuscoli rotondeggianti" mai descritti precedentemente ma simili agli **amastigoti di Trypanosoma** e pertanto si pensava di aver scoperto una nuova **triptanosomiasi**;

Nello stesso anno **Donovan** ritrovò nella biopsia di un soldato che si pensava fosse morto per malaria cronica e proveniente dall'India, lo stesso reperto che però il medico confuse con il **Trypanosoma brucei, agente eziologico della malattia del sonno**;

**Bruce, Leveran e Mesnil** fecero la prima schematica descrizione del nuovo protozoo che chiamarono "**Piroplasma donovani**", agente eziologico della "**febbre indiana**" "**kala-azar**" (parola Hindi che significa "febbre nera");

Il protozoo fu poi chiamato "**Leishmania**" da **Ronald Ross** ed è l'agente della **leishmaniosi viscerale** nel Sub-continente indiano.

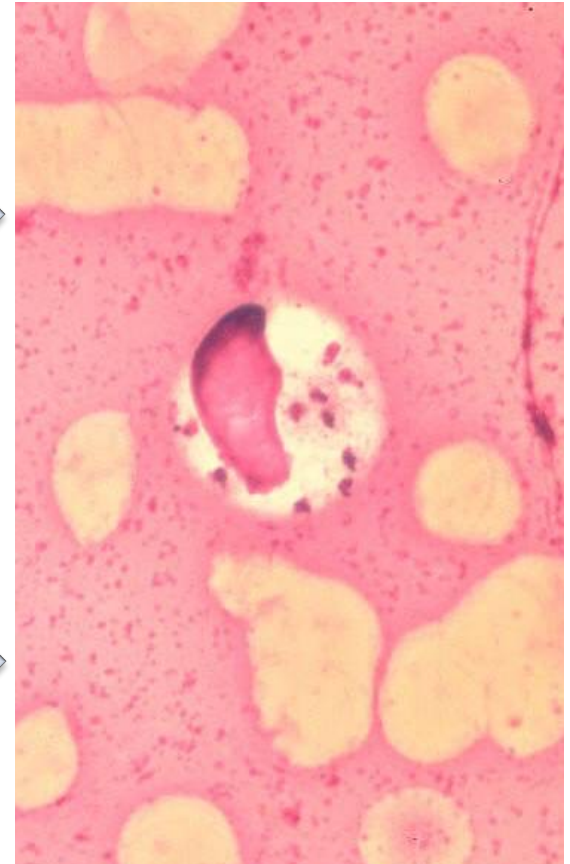
# Leishmania: classificazione

Sottogenere  
Leishmania :

- *L.donovani*;  
*L.infantum*;  
*L.chagasi*;  
*L.aethiopica*;  
*L.tropica*

Sottogenere  
Viannia:

- *L.b.braziliensis*;  
*L.b.guyanensis*;



Attualmente i ceppi isolati dall'uomo e dagli animali vengono differenziati sulle caratteristiche genetiche e distinti in: zimodemi viscerotropi e dermatropi.

# Epidemiologia

**LV:** 90 % dei casi si verifica in Bangladesh, Brasile, India, Nepal, Sudan. Altre zone coinvolte sono quelle del bacino del Mediterraneo: Italia, penisola Iberica, Francia, Grecia, Africa settentrionale. **Italia:** Sicilia e regioni centro-meridionali

**LC:** 90 % dei casi si verifica in Afghanistan, Brasile, Iran, Perù, Arabia Saudita, Siria.

**LMC:** 90 % dei casi si verifica in Bolivia, Brasile e Perù.

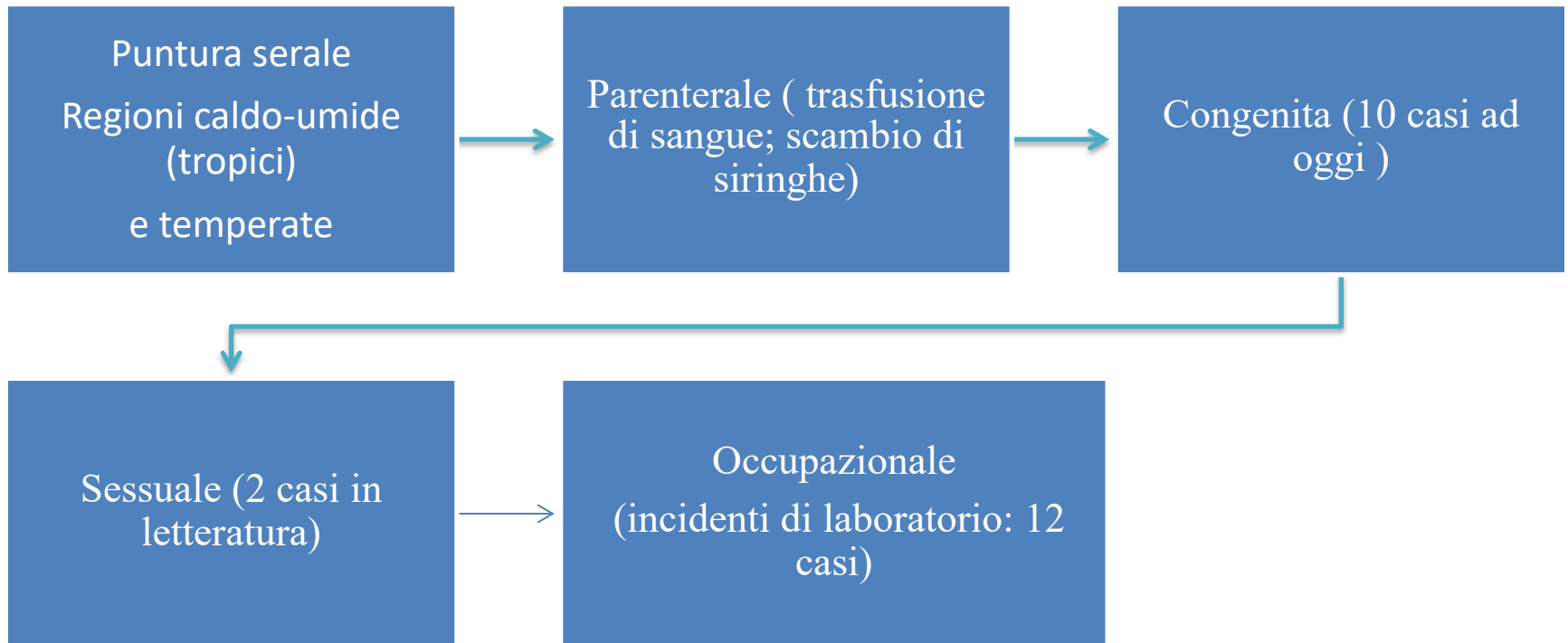
# Epidemiologia

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, dal 1993 l'area in cui la leishmaniosi è endemica si è espansa notevolmente così come è aumentato drammaticamente il numero di casi registrati nel mondo.

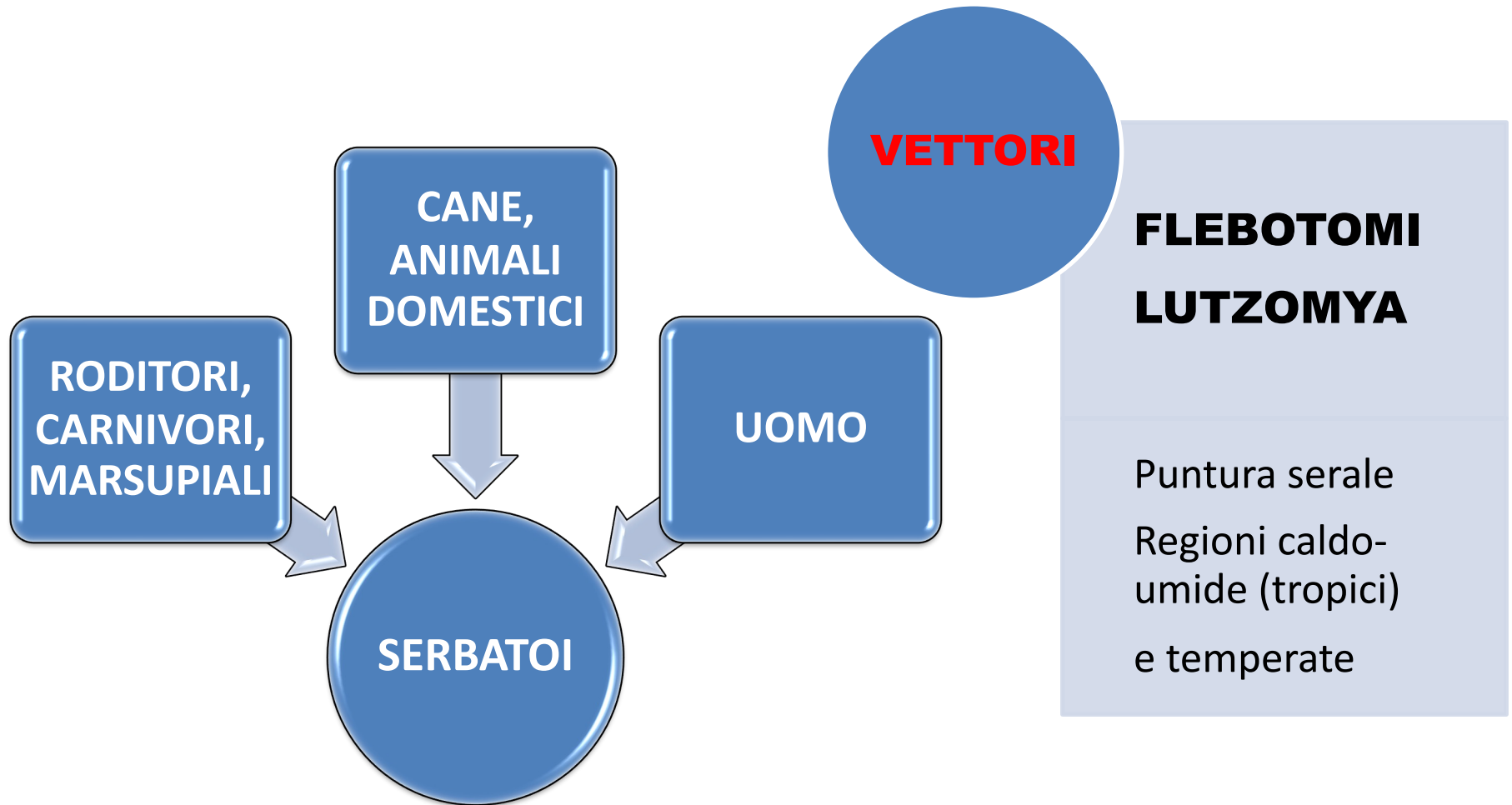
- ◆ Migrazioni dalle zone rurali
- ◆ Opere nelle zone rurali quali: grande dighe, deforestazione
- ◆ Aumento di soggetti con HIV

In parte questa tendenza è la conseguenza delle massicce migrazioni di popolazione dalle aree rurali a quelle urbane ma anche, al tempo stesso, dell'attuazione di numerose opere nelle zone rurali, dalle grandi dighe alla massiccia deforestazione alla trasformazione in senso agroindustriale di numerose aree precedentemente poco popolate. Un notevole contributo alla diffusione della malattia viene anche dalle proporzioni dell'epidemia di Aids in molte zone del mondo, malattia che favorisce la coinfezione con *Leishmania*.

# Leishmaniosi: modalità di trasmissione

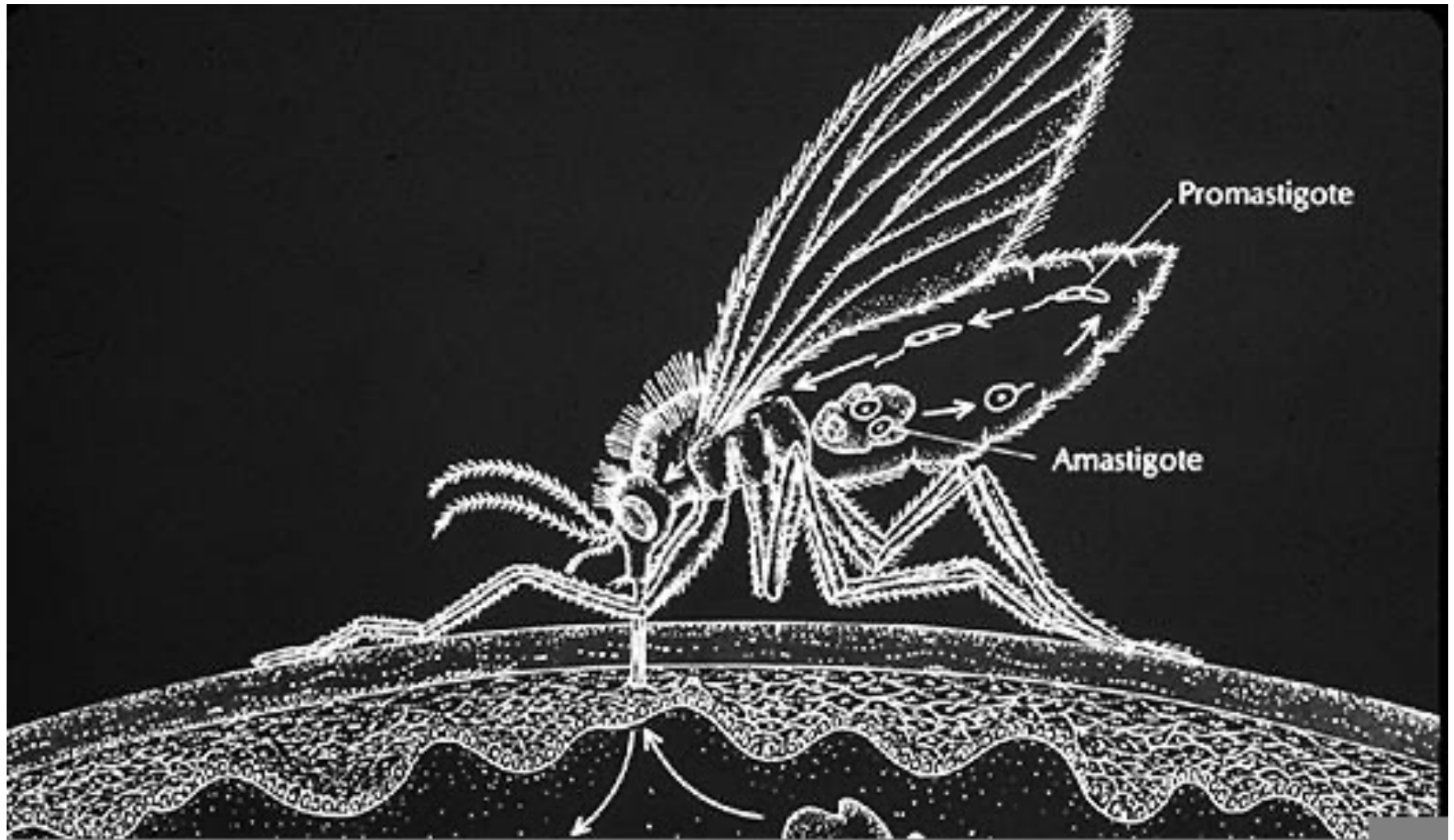


# Serbatoi - vettori



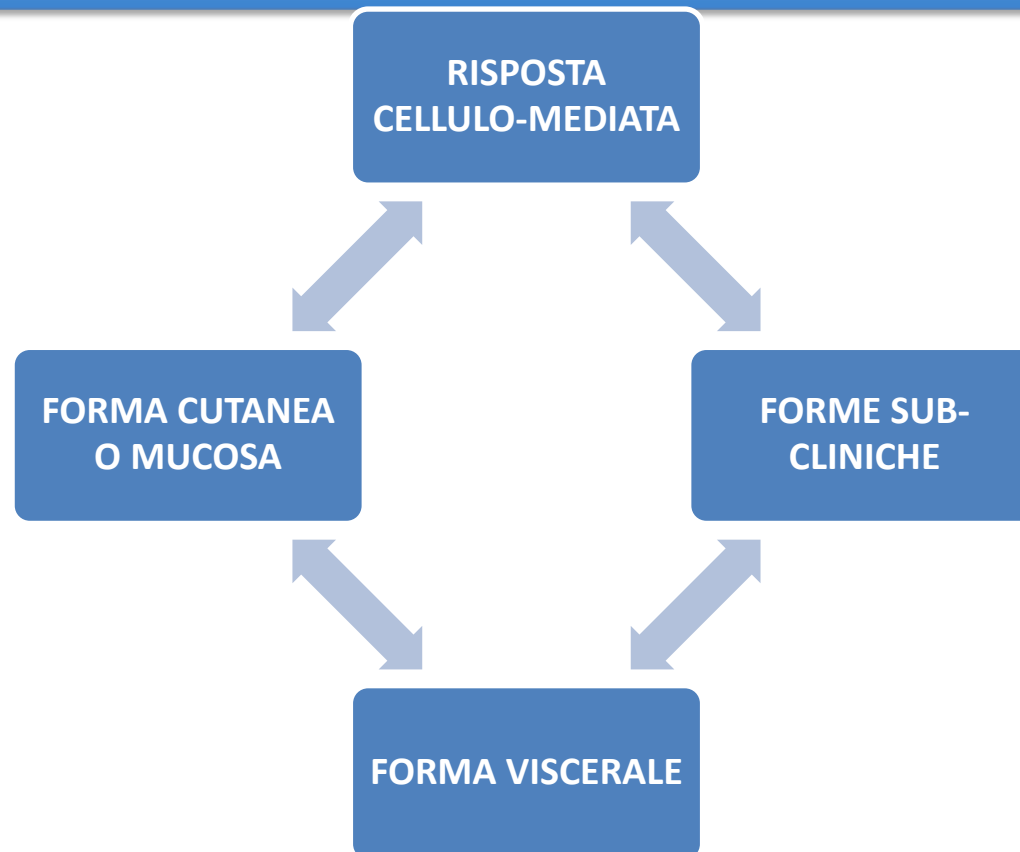


# Ciclo biologico del parassita all' interno dell' insetto vettore (8-10 giorni)

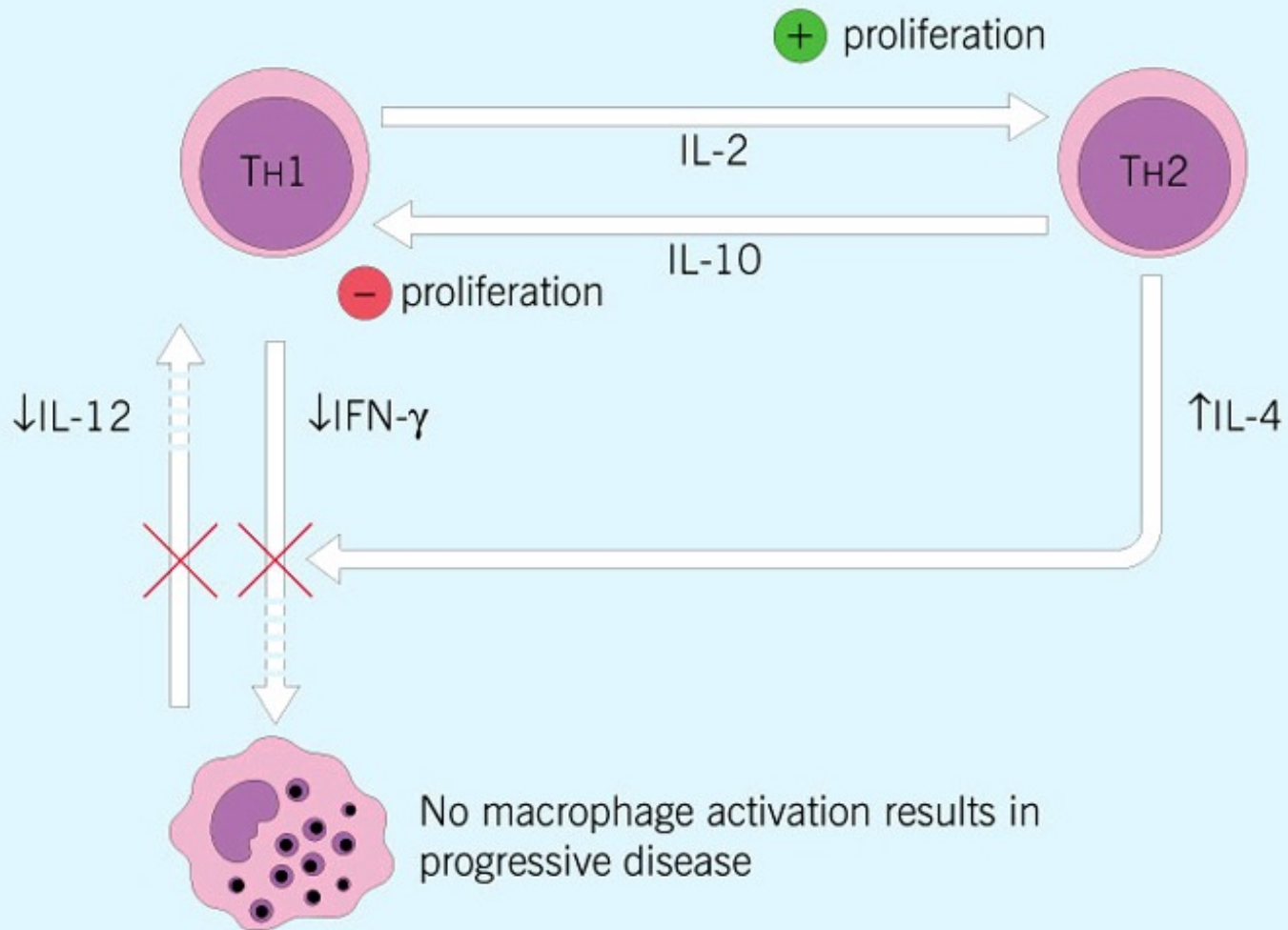


# Patogenesi

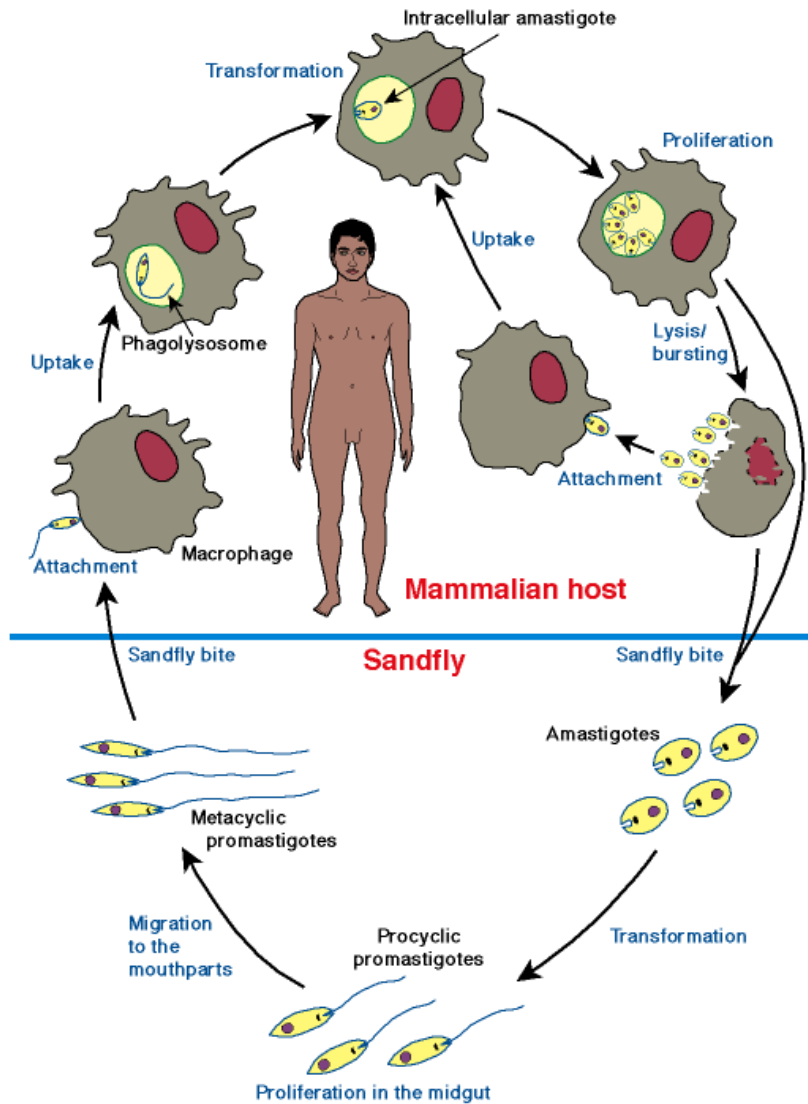
- Inoculo da parte del flebotomo del promastigote e formazione di granuloma contenente cellule mononucleate all'interno delle quali origina l' amastigote
- Richiamo in loco di monociti-macrofagi, cellule dendritiche, linfociti CD4, e cellule epitelioidi



## TH1 AND TH2 LYMPHOCYTE IMBALANCE IN LEISHMANIASIS



# Patogenesi



**Infezione primaria**

**Forma asintomatica  
e cutanea**

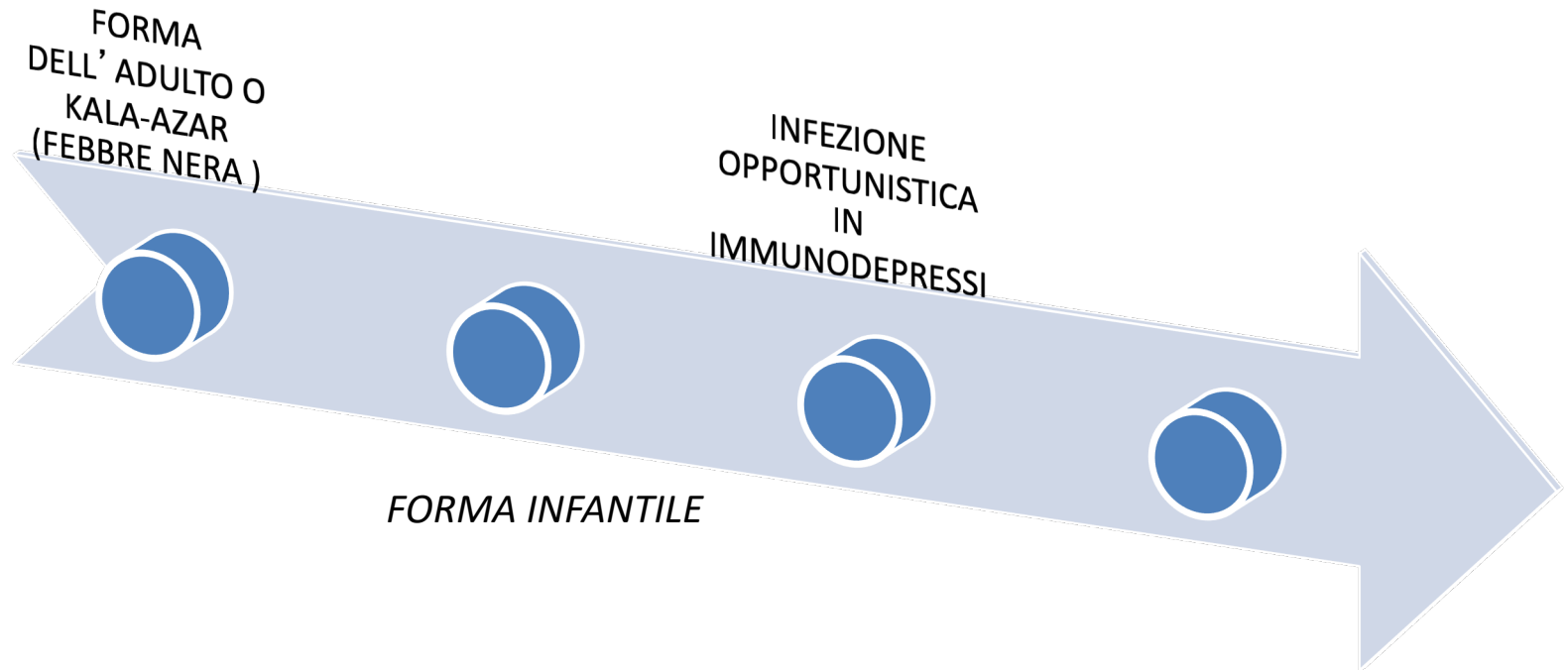
**Forma muco-  
cutanea**

**Forma viscerale**

# Leishmaniosi: forme cliniche

- **Leishmaniosi viscerale**
- **Leishmaniosi cutanea** –del vecchio mondo
- **Leishmaniosi cutanea** –del nuovo mondo
- **Leishmaniosi mucocutaneo**

# Varietà cliniche



# Leishmaniosi viscerale

**E' causata da specie raggruppate in L. Donovanii**

**Diffusione: India, Pakistan, Bangladesh Nepal, Africa sub-sahariana**

- **Vettore: P. argentipes (India), P. orientalis e P. martini (Africa)**
- **Serbatoio d' infezione: uomo (India); roditori (Africa); cani (Italia e altri paesi)**
- **Varietà di forme: forma epidemica, forma endemica, forma sporadica**

# Leishmaniosi viscerale

## sintomatologia

- ◆ Periodo d'incubazione: **4-10 mesi** e nelle zone endemiche **anni**
- ◆ Febbre: **pousses febbrili** che si protraggono per alcuni giorni seguiti da **apiressia**
- ◆ Periodo di stato: **febbre subcontinua**, febbre remittente con picchi serotini senza brivido che recedono spontaneamente.
- ◆ Esame obiettivo: **epatosplenomegalia**, linfadenopatia, colore scuro della cute soprattutto al volto mani e tronco (*kala-azar*, significa febbre nera)



# Leishmaniosi viscerale laboratorio

- ◆ Anemia normocromica normocitica
- ◆ Leucopenia con neutropenia spiccata
- ◆ Piastrinopenia
- ◆ Disprotidemia con aumento delle proteine totali e delle gammaglobuline

# Leishmaniosi viscerale

## **L. INFANTUM**

- **Colpisce prevalentemente l'infanzia**
- **Diffusione: Bacino Mediterraneo (In Italia 50 casi/anno), Medio Oriente, Asia centrale, Cina del nord**
- **Serbatoio: cani (f. urbana), volpi (f. rurale)**
- **Vettori: P. perniciosus, P. major, P. ariasi**
- **Varietà di forme: f. epidemica, f. sporadica, f. con piccoli focolai epidemici**

# Forma infantile

- **Colpisce bambini fino a 4 anni**
- **Diffusione: Bacino Mediterraneo, Cina**
- **Periodo di incubazione: 3-8 mesi (da 10 a 34 gg)**
- **Lesione iniziale cutanea: modesta**
- **Esordio subdolo: astenia, turbe ritmo sonno-veglia, pallore, calo ponderale, febbre irregolare discontinua**
- **Periodo di stato: decadimento progressivo delle condizioni generali, febbre continuo-remittente (ribelle alla terapia), pallore estremo, splenomegalia fibroelastica (spesso supera OT), epatomegalia, linfoadenomegalia generalizzata, diarrea, sindrome emorragiche**
- **Evoluzione: EXITUS in pochi mesi per cachessia, sovrainfezione batterica, emorragie, diarrea imponente**

# Leishmaniosi viscerale

## **L. CHAGASI**

- **Diffusione: Sud-America (Brasile, Paraguay, Argentina, Venezuela, Columbia, messico)**
- **Serbatoi : cani, volpi**
- **Vettori: Lutzomya longipalpis**

# LEISHMANIOSI VISCERALE IN AIDS

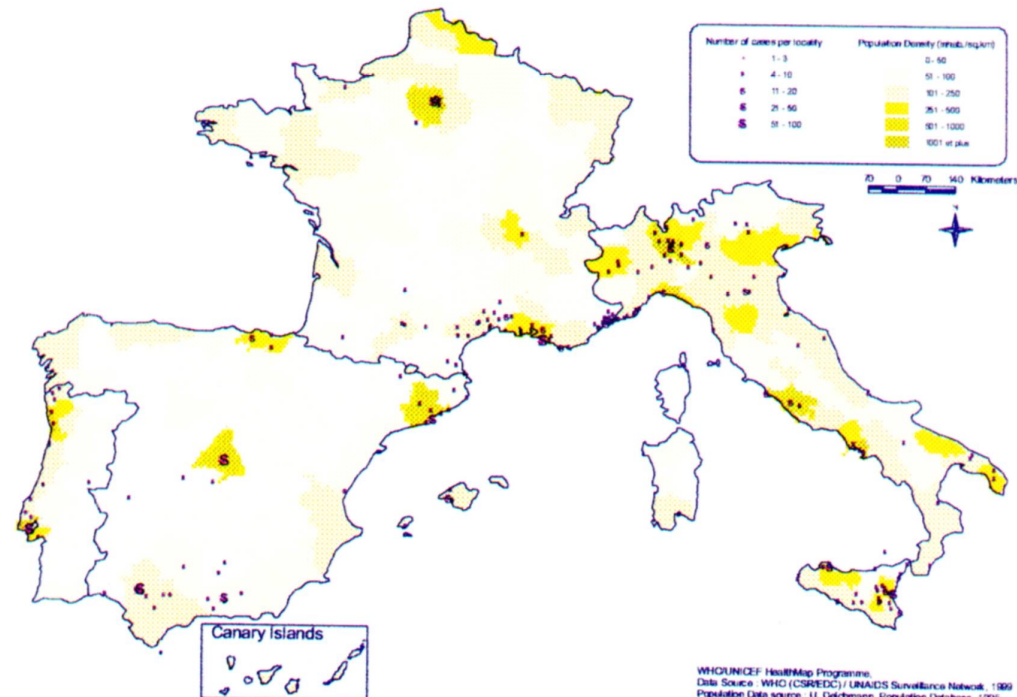
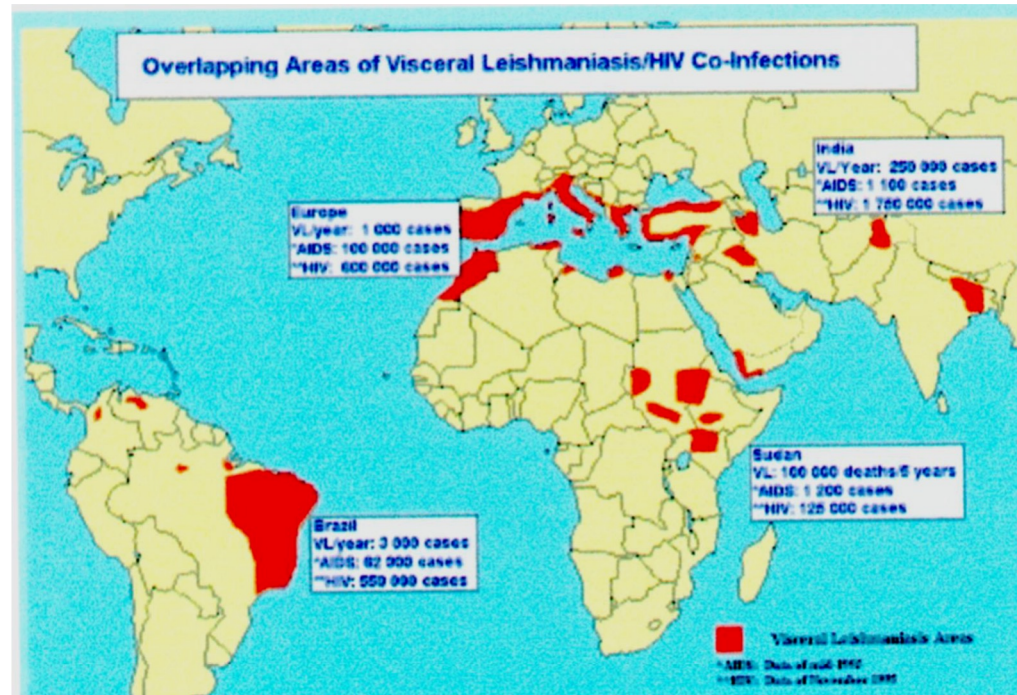
- Evoluzione più rapida
- $CD4 < 100/\mu l$
- Quadro sintomatologico più sfumato (minor grado di splenomegalia)
- Indagini sierologiche spesso negative
- Frequenti localizzazioni atipiche (tratto gastrointestinale, vie aeree superiori ed inferiori etc.)
- Scarsa risposta alla terapia
- Frequenti recidive

# Coinfezione HIV/*Leishmania* : manifestazioni cliniche

- Febbre 80-95 %
- Calo ponderale, astenia 70-90 %
- Splenomegalia 54-90 %
- Epatosplenomegalia 68-73 %
- Anemia 49-100%
- Leucopenia 56-95 %
- Piastrinopenia 35-77 %

# Coinfezione HIV/Leishmania

- Nelle aree endemiche l'AIDS aumenta il rischio di LV di 100-1000 volte
- Circa 1700 casi di coinfezione segnalati all'OMS da 33 Paesi; 1440 da Spagna (835), Italia (229), Francia (259) e Portogallo (117)
- 83,2 % maschi; 85,7 % giovani adulti (20-40 anni); 71,1 % tossico-dipendenti



# Leishmaniosi viscerale



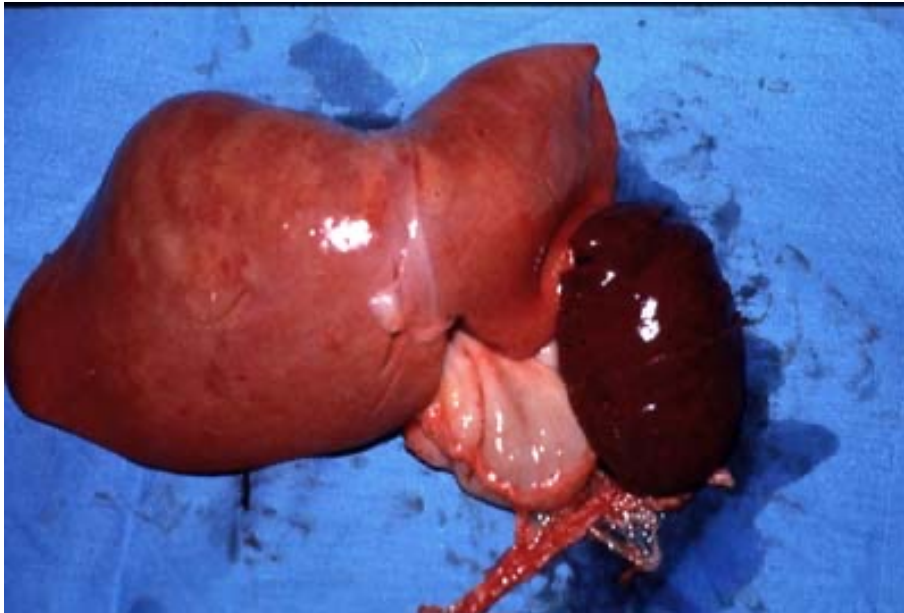
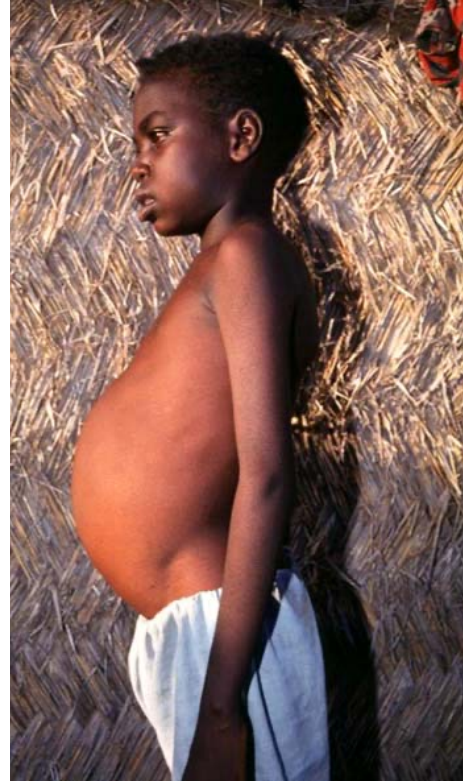
**Ciglia e sopracciglia  
ispessite**



**Ittero**



# Leishmaniosi viscerale



# Leishmaniosi viscerale - diagnosi

## Indiretta

- (Sierologia: IFI, ELISA, WB)

## Diretta

- Microscopia, coltura (midollo osseo, milza)
  - PCR : sangue periferico, midollo osseo

# Noduli cutanei post Kala-azar



**(Leishmaniosi cutanea post-viscerale)**

**Noduli di varie dimensioni, alcuni pedunculati,  
osservati in pazienti trattati per kala-azar per più di sei mesi  
da vari mesi fino a molti anni prima**

# Leishmaniosi cutanea del vecchio mondo

## Eziologia ed epidemiologia

Il complesso *L. tropica* è responsabile della forma a diffusione urbana “**bottone d’oriente**” varietà secca.

## Distribuzione geografica:

Paesi del Mediterraneo e Asia sud-occidentale.

## Serbatoio:

Pressochè esclusivo **l’uomo**

# Leishmaniosi cutanea del vecchio mondo

## Sintomatologia

- ❖ Periodo d'incubazione: **diversi mesi**
- ❖ Quadro clinico: macula rossa che evolve nel caratteristico **“bottone d'oriente”**:
- ❖ Nodulo di consistenza dura, mobile sui piani profondi , ricoperto da cute livida con al centro una crosta.
- ❖ Asportando la crosta si evidenziano numerosi fittoni cornei (**segno di Montpellier**) che si approfondano nel derma (**segno del chiodo**), nonché una piccola ulcera con ai bordi i protozoi
- ❖ La guarigione si osserva in 6-12 mesi e residua una cicatrice persistente e deturpante



# Leishmaniosi cutanea

Nella zona di inoculazione: piccola maculo-papula che molto lentamente si estende nel sottocutaneo con infiltrato di linfociti, plasmacellule e istiociti



Granuloma



Ulcerazione all'esterno



Crosta grigio-rossastra

- Zone scoperte (le leishmanie rimangono nella zona d'inoculo)
- Evoluzione molto lenta
- Assenza di dolore
- Assenza di reazione linfonodale



# Leishmaniosi cutanea

- L'unica forma presente in Italia è la leishmaniosi cutanea varietà secca, o “Bottone d'oriente”
- Eziologia: *L. infantum*, zimodemi dermatropi MON 24, MON 29, MON 33
- Serbatoio: cani, volpi
- Vettore: *Phlebotomus perniciosus*, *Ph. major*, *Ph. ariasi*
- Periodo di incubazione: mesi







# Leishmaniosi cutanea



# Leishmaniosi muco-cutanea

- America centrale e meridionale
- “Uta delle Ande”
- Tendenza distruttiva a carico delle fosse nasali, bocca, palato



# Diagnosi

- Diagnosi indiretta
  - ricerca degli anticorpi specifici anti-leishmania mediante tecniche sierologiche
- Diagnosi microbiologica
  - Ricerca diretta del parassita in campioni biologici (midollo osseo, milza, granuloma cutaneo) mediante osservazione microscopica o metodi molecolari (PCR)
  - Esame colturale

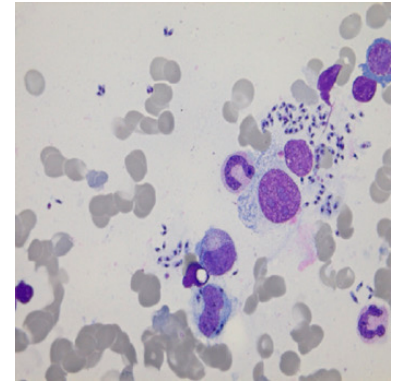
La ricerca e l'identificazione del parassita intracellulare a livello dei tessuti sono indispensabili per la conferma diagnostica



# Diagnosi – metodi indiretti

- IFAT (Indirect Fluorescent Antibody Test)
  - È il test di riferimento utilizzato per la diagnosi ed il monitoraggio della LV nei paesi occidentali, alta sensibilità e specificità
  - Sensibilità ~100%, specificità ~98%
  - Nel 20-50% dei soggetti immunodeficienti non si rileva un movimento anticorpale
  - La riduzione del tasso anticorpale dopo il trattamento è lenta (negativizzazione dopo 8-15 mesi dalla terapia)
  - possibilità di reazioni crociate con lebbra, malattia di Chagas, malaria, schistosomiasi
- ELISA
- Emoagglutinazione diretta (DAT)

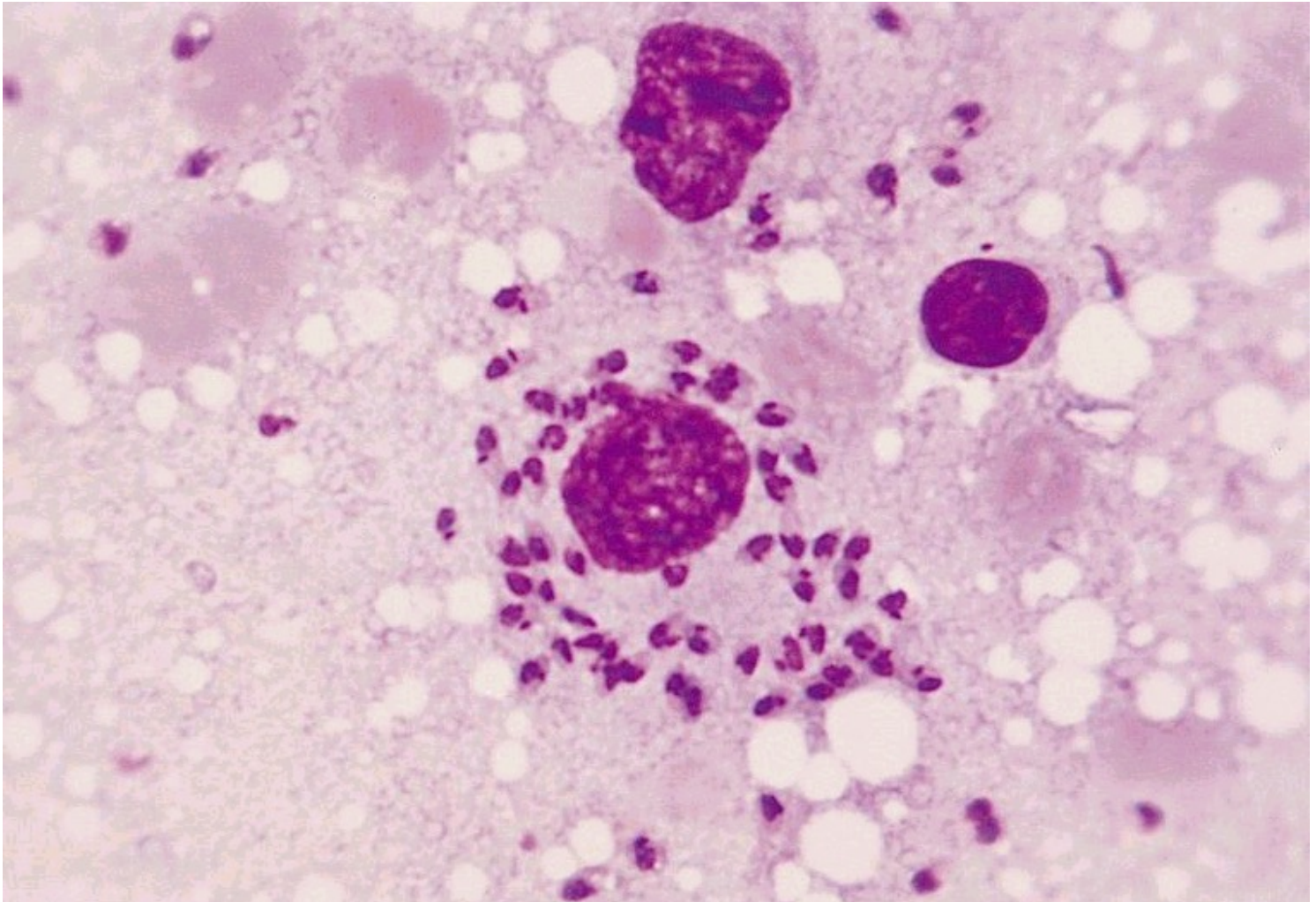
# Diagnosi parassitologica

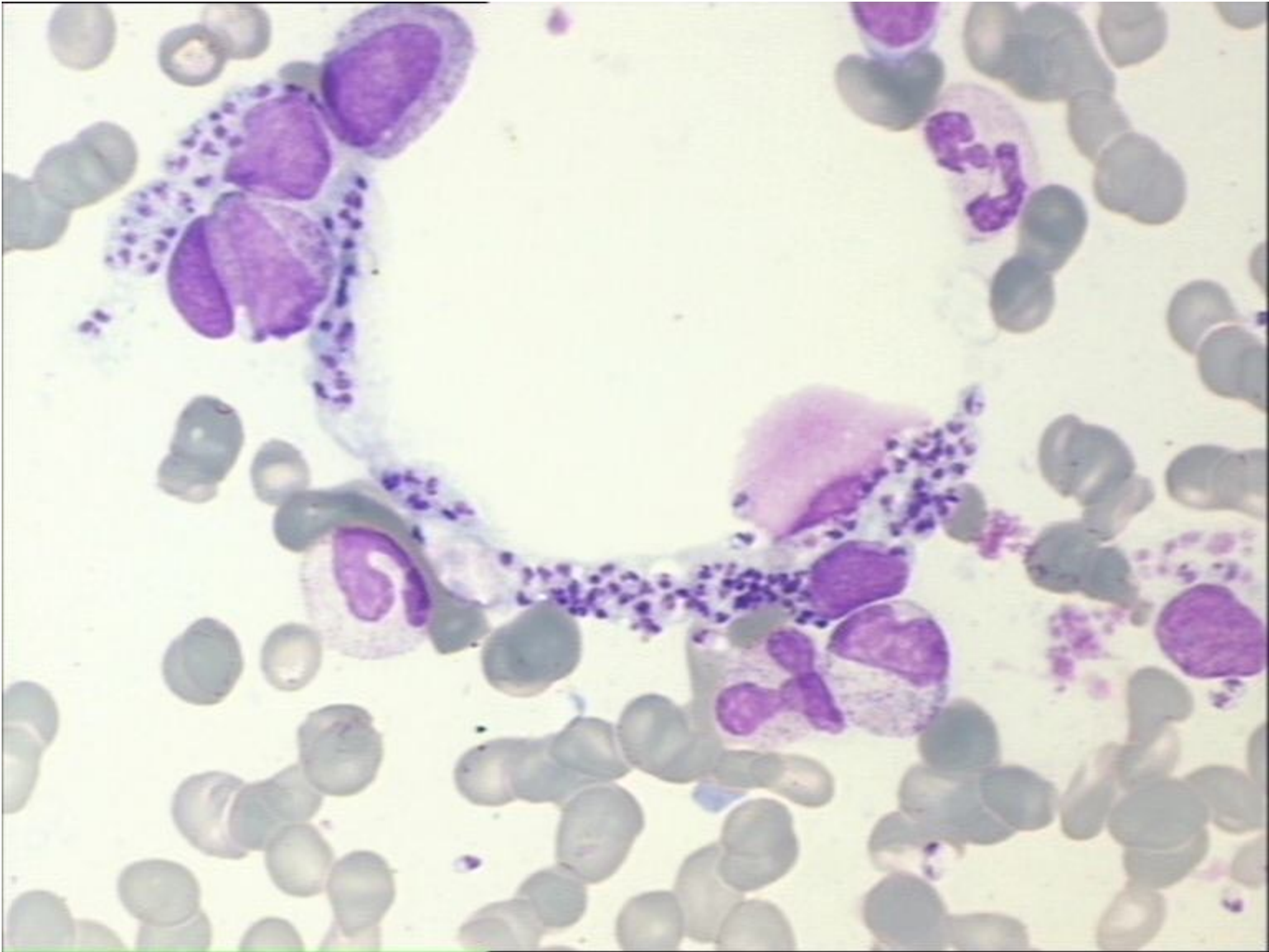


- Dimostrazione amastigoti nei tessuti:
  - Aspirato midollare  $\Rightarrow$  tecnica più sicura
  - Aspirato splenico  $\Rightarrow$  metodo diagnostico più sensibile (positività 98%) usato nelle aree endemiche, controindicato nei pz con malattia in stadio avanzato e in caso di coagulopatie (rischio di emorragie)
  - Biopsia epatica  $\Rightarrow$  meno diagnostica di quella splenica, stesse complicanze
  - Agoaspirato o biopsia dei linfonodi  $\Rightarrow$  utili in caso di ipertrofia linfonodale
- Il materiale viene strisciato su vetrino, fissato in metanolo e colorato con Giemsa
- Economico, sensibilità di uno striscio midollare: 80-95%



# Aspirato midollare





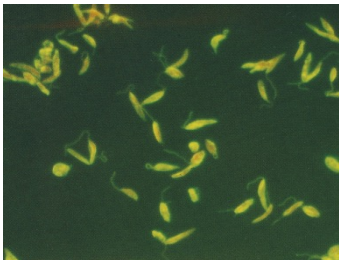
# Diagnosi – PCR

- Ricerca del DNA di Leishmania su striscio midollare (altissima sensibilità) e/o su sangue periferico (metodo poco invasivo, alta sensibilità soprattutto nei soggetti immunodepressi)
- Tramite l'analisi dei frammenti di restrizione è possibile effettuare anche la diagnosi di specie



# Diagnosi – esame colturale

- Necessario per la diagnosi di specie
- Il materiale viene incubato a 22-25°C in terreni di coltura NNN (Novy-McNeal-Nicolle semi-solido), o EMTM (Evans modified Tobie medium).
- Richiede tempi lunghi (10-40 gg.) perchè *Leishmania* spp. ha difficoltà a crescere in



# Diagnosi differenziale

- Malaria
- Schistosomiasi
- Brucellosi
- Febbre tifoide
- Tripanosomiasi africana
- Istoplasmosi disseminata
- Leucemie/Linfomi
- Cirrosi epatica
- Sarcoidosi
- TBC
- Mieloma/Macroglobulinemia di Waldestrom

# Terapia

- **Antimoniali** (Glucantim®) (non più in commercio)
  - 20 mg Sb/kg/die im per 21-28 giorni
- **Amfotericina B liposomiale** (Ambisome®)
  - 3 mg/kg/die ev per 6 giorni (1-5 e 10)
  - Dose totale: 18 mg/kg
- **Miltefosina** (Impavido®)
  - 2,5 mg/kg/die per 28 giorni per os