

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Aprile 1999

numero 4

APPUNTI DI TERAPIA

Novità nel trattamento della leishmaniosi viscerale

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Le leishmaniosi sono malattie causate da protozoi intracellulari obbligati, appartenenti al genere *Leishmaniae*. Il serbatoio principale è rappresentato dal cane e da altri animali (roditori), ma sono alcuni piccoli tipi di zanzare (i flebotomi o pappataci) che le trasferiscono all'uomo. Le manifestazioni cliniche della leishmaniosi dipendono dalla complessa interazione fra l'invasività, il tropismo e la patogenicità del parassita da un lato e dalla risposta immune (soprattutto di tipo cellulo-mediato) dell'ospite dall'altro.

Sono conosciute fondamentalmente 3 specie di *Leishmania*:

- a) *Leishmania donovani infantum*, responsabile della malattia viscerale o Kala-azar;
- b) *Leishmania tropica*, responsabile della malattia cutanea nel "vecchio mondo" (Europa, Asia e Africa);
- c) *Leishmania brasiliensis*, responsabile della malattia mucocutanea, presente nel "nuovo mondo" (America del nord e del sud).

PATOGENESI

Il ciclo vitale e il modo di causare malattia dei tre tipi di leishmania sono pressoché uguali.

L'uomo prende l'infezione con la puntura di un flebotomo infetto. I promastigoti (elementi flagellati, extracellulari), presenti nella saliva dell'insetto, penetrano attraverso la cute, si legano ai macrofagi della cute e diffondono nel sistema reticolo-endoteliale di tutto l'organismo. Sulla superficie del promastigote esistono due molecole che hanno un ruolo preminente nell'aggancio parassita-cellula fagocitaria: una glicoproteina (gp63) e un lipofosfoglicano. Essi attivano inoltre la via alterna del complemento. La maggior parte dei parassiti sono distrutti dalle difese aspecifiche dell'organismo, alcuni sono rapidamente fagocitati dai macrofagi, nei quali si trasformano in amastigoti (elementi aflagellati, intracellulari), che iniziano a moltiplicarsi nei vacuoli intracellulari. Gli amastigoti sono forme ovalari di 2-4 micron di diametro. I lisosomi dei macrofagi liberano gli enzimi idrolasici per digerire il parassita, ma la *Leishmania* offre una certa resistenza alla loro azione. Nella leishmaniosi viscerale le cellule colpite vanno presto incontro a morte e rilasciano gli amastigoti, che sono a loro volta fagocitati da altri macrofagi: questo ciclo si ripete più volte finché tutti gli organi che contengono

macrofagi sono largamente infettati di *Leishmaniae* (milza, fegato, midollo osseo, linfoghiandole).

Quando un soggetto infettato viene punto da un altro flebotomo non ancora infetto, l'infezione viene trasmessa nel momento in cui esso aspira sangue, attraverso i macrofagi circolanti ripieni di amastigoti. Nello stomaco del pappataci gli amastigoti vengono liberati in poche ore e nell'intestino si trasformano in promastigoti, forma flagellata lunga 10-15 micron e larga 1,5-3,5 micron: il flagello misura 15-28 micron. Dopo molte divisioni binarie essi migrano nel faringe e nella cavità buccale del pappataci, pronti a essere immessi in un nuovo ospite. La durata del ciclo nella zanzara dura circa 10 giorni.

LEISHMANIOSI VISCERALE (KALA-AZAR)

E' una malattia diffusa ampiamente lungo le coste del Mediterraneo. In Italia fino al 1989 ne sono stati notificati fra i 20 e i 50 casi all'anno, fra il 1990 e il 1995 i casi sono stati intorno a 100 (137 nel 1995-ISTAT, soprattutto in Campania, Sicilia, Lazio e Calabria): poco meno della metà dei casi riguarda soggetti in età inferiore ai 18 anni (soprattutto nel primo anno di vita). La letalità, elevatissima senza cure (75-85%), è attualmente in Italia intorno al 5%: 6 morti nel 1994, tutti in età oltre i 40 anni (Classificazione analitica 085, ISTAT). Il cane nel nostro paese è il serbatoio di *Leishmaniae* e la malattia può essere passata all'uomo mediante il flebotomo.

In altri Paesi, India per esempio, la leishmaniosi viscerale (LV) è molto più diffusa che in Italia: viene calcolato che nel mondo se ne presentino ogni anno da 100.000 a 500.000 casi. Negli ultimi anni si è verificato un netto incremento del numero dei casi, in seguito alle modificazioni ambientali che fanno sì che gli uomini abbiano un più stretto contatto con gli animali e con i pappataci.

Spesso nella sede d'iniezione si manifesta un piccolo granuloma, che appare come una piccola papula. I soggetti non curati divengono cachettici e vanno incontro a morte per infezioni soprammesse: probabilmente è la stessa linfocina 1, liberata dai macrofagi in elevate quantità, la responsabile dell'anoressia e del dimagrimento.

Oltre a colpire la prima infanzia, la LV interessa gli adulti immuno-compromessi: i soggetti con AIDS hanno talvolta una forma fulminante, che risponde pochissimo al trattamento, mentre altre volte presentano sintomi vaghi con lievi alterazioni delle prove di laboratorio e assenza di splenomegalia, finché inaspettatamente viene ritrovata la leishmania nell'aspirato midollare. La LV va infatti inserita fra le infezioni opportunistiche in soggetti immuno-compromessi, come quelli infettati con HIV, quelli che ricevono corticosteroidi o quelli che hanno ricevuto un trapianto.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nella maggior parte dei casi il periodo d'incubazione va da 3 a 6 mesi (da 15 giorni a qualche anno). L'inizio può essere graduale o improvviso. Nella prima forma tutto si riduce alla tumefazione della milza e la diagnosi viene posta occasionalmente.

Più spesso l'inizio è improvviso con febbre elevata, vomito, notevole perdita di peso, stanchezza e pallore. A volte la febbre ha un andamento bifasico giornaliero con due puntate fino a un massimo di 40-40.5°C: la febbre può durare settimane, poi scompare per giorni o settimane, per poi ricomparire con gli stessi caratteri. La milza aumenta progressivamente di volume e, in bambini con malattia da qualche settimana, occupa tutto l'emiaddome di sinistra. Vi può essere adenomegalia ed epatomegalia. Sono frequenti le manifestazioni emorragiche. La diarrea è frequente, anche con sangue, come anche la tosse.

Il paziente, sebbene sia in preda alla stanchezza, supera i periodi di febbre senza apparire molto compromesso.

Dopo molti mesi di malattia, il bambino peggiora notevolmente e presenta infezioni soprammesse: è stato detto che il paziente affetto da Kala-azar muore "col" Kala-azar e non "per" il Kala-azar.

Leucopenia, anemia normocitica e normocromica, ipergamma-globulinemia, ipoalbuminemia e trombocitopenia sono i più tipici reperti di laboratorio. L'elevatissima iperglobulinemia (che può superare i 5 g/dL) è la responsabile del notevole aumento delle proteine sieriche totali, che raggiungono spesso i 10 g/dL. Spesso all'ipergamma-globulinemia si associano complessi immuni circolanti e fattori reumatoidi (Vedi *Medico & Bambino, Pagine elettroniche*, Casi clinici contributivi, novembre 1998). La PCR e la velocità di sedimentazione sono elevatissime.

Il superamento della malattia lascia un'immunità permanente.

DIAGNOSI

Nelle aree endemiche la presenza associata di febbre elevatissima e prolungata, progressiva perdita di peso, stanchezza, enorme splenomegalia, epatomegalia, anemia, leucopenia e ipergamma-globulinemia (tracciato elettroforetico "a orecchie di gatto") deve far pensare alla leishmaniosi viscerale.

Gli anticorpi specifici, prodotti in fase attiva della malattia, si possono dimostrare con la controimmunolettroforesi, con ELISA, con l'emoagglutinazione indiretta, la fluorescenza, la deviazione del complemento (90% di positività) e la *Polymerase chain reaction*. Ma la diagnosi scaturisce quasi sempre dal reperto del protozoo, negli strisci colorati col Giemsa, ottenuti dal sangue periferico o dal midollo.

Tabella n. 1 – Profilo immunologico durante la leishmaniosi viscerale *

Ipergammaglobulinemia policlonale

Presenza di autoanticorpi

Diminuita attività cellulomediata. Ridotta ipersensibilità ritardata

Diminuita blastogenesi linfocitaria verso l'antigene leishmania

Aumento degli immunocomplessi circolanti

Aumento della frazione C3 del complemento

Ridotto numero dei linfociti totali

Ridotto numero di linfociti T helper

Numero normale di linfociti T suppressor

Numero normale di linfociti B

Numero normale di cellule NK

Ridotto numero di neutrofili

* Da A Di Cataldo, *Prospett Pediatr* 1998.

TRATTAMENTO

Fino a qualche anno fa, in tutto il mondo, due erano i farmaci di prima scelta: il primo è stato l'antimonio pentavalente (Stibogluconato di sodio = Pentostan, non in commercio in Italia, per via intramuscolare o endovenosa, alla dose di 10 mg/kg/die per 2-3 settimane), e il secondo, molto usato in Italia è stato l'Antimoniato di metilglumina (= Glucantim, alla dose di 100 mg/kg/die in cicli di 15 iniezioni). Ma le resistenze sono dell'ordine del 30% e gli effetti collaterali frequenti. Mentre questi farmaci, a basso costo, così come l'amfotericina B, sperimentate più di recente con successo mantengono necessariamente il loro ruolo nei Paesi in via di sviluppo, in Italia sembra che la prima (e unica?) scelta sia la formulazione di amfotericina B in liposomi (Ambisome o Amphocil 50). Il suo prezzo è di 6.316.500 per 10 fiale liofilizzate da 50 mg ciascuna, per uso EV (Ambisome) o di lire 5.232.400, per 10 flaconcini da 50 mg ciascuno, per uso EV (Amphocil 50). Questa formulazione viene catturata dai macrofagi, in modo tale da portare direttamente l'AB nella sede d'infezione, come il fegato, la milza e il midollo osseo. Inoltre l'Ambisome è risultato meno tossico dell'AB convenzionale. L'Ambisome è ben tollerato. Viene consigliata una dose giornaliera di 3-4 mg/kg/die in infusione per via venosa della durata di 30-60 minuti, per 10-21 giorni. Dopo le prime 2-3 dosi il paziente sta già molto meglio e può essere dimesso dall'ospedale, per continuare la cura a domicilio. Il prezzo, come abbiamo visto, è elevatissimo: la cura per un bambino di 10 chili si aggira sulle 3-400.000 al giorno per 10-21 giorni. Il farmaco è in fascia C, per il nostro SSN.

L'amfotericina B, associata a lipidi, è indicata soprattutto in queste situazioni:

- quando la riduzione della permanenza in ospedale ha maggior peso del prezzo del farmaco
- quando la tossicità degli antimoniali o della AB classica è inaccettabile
- quando il paziente è in pericolo di vita
- quando il paziente non risponde agli antimoniali
- quando ricade dopo la sospensione degli antimoniali

Altre soluzioni terapeutiche come la aminosidina (un aminoglicolide simile alla paramomicina) che agisce sinergicamente agli antimoniali, la Miltefosine un fosfolipide usato come antineoplastico orale, o l'interferon gamma, non sembrano offrire vantaggi sufficienti.

Controlli a distanza di tempo vanno sempre eseguiti per almeno due anni, per controllare la possibilità di ricadute. In soggetti immunocompetenti le ricadute sono inferiori al 5%. Nei soggetti HIV positivi le ricadute raggiungono l'80% dei casi, entro i sei mesi dalla sospensione del trattamento. Si può parlare di guarigione solo 1 anno dopo la sospensione della cura.

CONCLUSIONI

L'antimonio pentavalente non rappresenta più l'unico farmaco a disposizione per la cura di tutte le forme di leishmaniosi. La possibilità di usare altri farmaci diviene essenziale nei Paesi nei quali si sia sviluppata l'antimonio-resistenza. L'amfotericina B, associata ai lipidi, rappresenta un importante nuovo farmaco con effetti ottimi nella cura della LV e con scarsi effetti collaterali; tuttavia il suo costo elevatissimo (5-6 milioni per una confezione che in un bambino di 10 chili serve tutta per raggiungere la guarigione) rende difficile il suo utilizzo, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, nei quali la LV è particolarmente frequente. L'altro farmaco, che si è dimostrato di recente utile nella cura della LV, la aminosidina, non è in commercio in Italia in confezione per via parenterale. L'ideale sarebbe di poter disporre al più presto di un farmaco efficace, poco costoso, da somministrare per via orale: gli studi in questo senso sono molto avanzati.

Bibliografia

- Adhya S, Chattetjee M, Hassan MQ et al - Detection of Leishmania in the blood of early kala-azar patients with the aid of the polymerase chain reaction - *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89, 622-4, 1995.
- Allen TM - Liposomal drug formulations - Rationale for development and what we can expect for the future - *Drugs* 56, 747-56, 1998.
- Barral-Netto M, Badaro R, Barral A et al. - Tumor necrosis factor (cachectin) in human visceral leishmaniasis - *J Infect Dis* 163, 853-857, 1991.
- Bartolozzi G - La patologia da animali in casa - *Medico e Bambino* 9, 692-705, 1989.
- Berman JD, Badaro R, Thakur CP - Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries - *Bull World Health Organ* 76, 25-32, 1998.
- Cause di Morte - Morti per malattie infettive e parassitarie, per età - ISTAT 1994.
- Coukell AJ, Brodgen RN - Liposomal amphotericin B; Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis - *Drugs* 55, 585-612, 1998.
- Davidson RN - Practical guide for the treatment of leishmaniasis - *Drugs* 56, 1009-18, 1998.
- Di Cataldo A, Marino S, Schilirò G - La leishmaniosi viscerale - *Prospett Pediatr* 28, 261-8, 1998.
- Fenech FF - Leishmaniasis in Malta and the Mediterranean basin - *Ann Trop Med Parasitol* 91, 747-53, 1997.
- Gabutti G, Balestra G, Flego G, Crovari P - Visceral leishmaniasis in Liguria, Italy - *Lancet* 351, 1136, 1998.
- Jha TK, Oliario P, Thakur CP et al - Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India - *BMJ* 316, 1220-5, 1998.
- Pagina gialla - AmBisome (Amphotericina B in liposomi) nella terapia della leishmaniosi viscerale - *Medico e Bambino* 14, 329-30, 1995.
- Smith OP, Hann IM, Cox H, Novelli V - Visceral leishmaniasis: rapid response to AmBisome treatment - *Arch Dis Child* 73, 157-9, 1995.
- Statistiche della Sanità - Malattie infettive e diffuse soggette a notifica obbligatoria - ISTAT 1995.
- Sundar S, Murray HW - Effect of treatment with interferon- γ alone in visceral leishmaniasis - *J Infect Dis* 172, 1627-9, 1995.
- Sundar S, Rosenkaimer F, Makharia M et al - Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis - *Lancet* 352, 1821-3, 1998.
- Tamaro P, Malorgio C - Una splenomegalia febbrile con neutropenia - *Medico & Bambino, Pagine elettroniche* 13, Casi Clinici Contributivi, novembre 1998.
- Wong-Boeringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ - Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities - *Clin Infect Dis* 603-18, 1998.