



**Luciano Attard**

Percorso del Paziente con Malattie Infettive ad Alta Trasmissibilità e delle Emergenze Infettivologiche  
Clinica Malattie Infettive  
Policlinico Ospedaliero-Universitario S.Orsola-Malpighi




---

---

---

---

---

---

---

---

NTD

CUTANEOUS Leishmaniasis

**1 million**

cases reported in the last 5 years

VISCERAL Leishmaniasis

**300 000**

estimated cases annually

**over 20 000**

deaths each year

---

---

---

---

---

---

---

---

**Leishmaniosi umana**

**L'infezione e la malattia**

---

---

---

---


---

---

---

---

### Leishmania: protozoo intracellulare obbligato



**Tropismo: cellule SRI**

**Specie viscerotrope:** affinità per cellule di Kupffer, macrofagi splenici e midollari

**Specie dermatrope:** affinità per cellule dendritiche e macrofagi cutanei

**Leishmania Infantum**

- Unica specie endemica nella nostra area geografica.
- Responsabile sia di forme viscerali (zimodemi MON 1 e MON 72) che forme cutanee (zimodemi MON 24, 29, 33). **E' ancora vero?**
- Il viscerotropismo è sottospecie-specifico (Studi sperimentali sui topi ibridi)

---

---

---

---

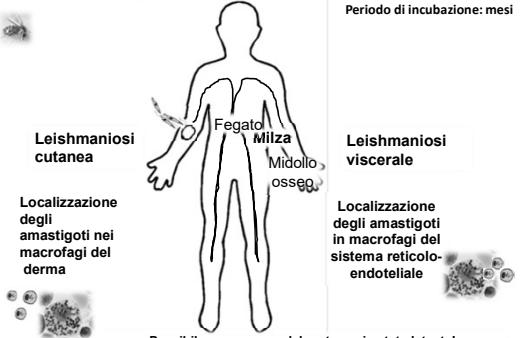
---

---

---

---

### Patogenesi Leishmaniosi



**Leishmaniosi cutanea**

Localizzazione degli amastigoti nei macrofagi del derma

**Leishmaniosi viscerale**

Localizzazione degli amastigoti in macrofagi del sistema reticolo-endoteliale

Periodo di incubazione: mesi

Possibile permanenza del protozoo in stato latente!

---

---

---

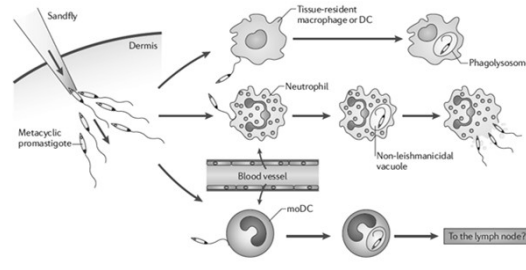
---

---

---

---

---



I promastigoti penetrati con la puntura del flebotomo vengono fagocitati da neutrofili e da monocito-macrofagi cutanei

---

---

---

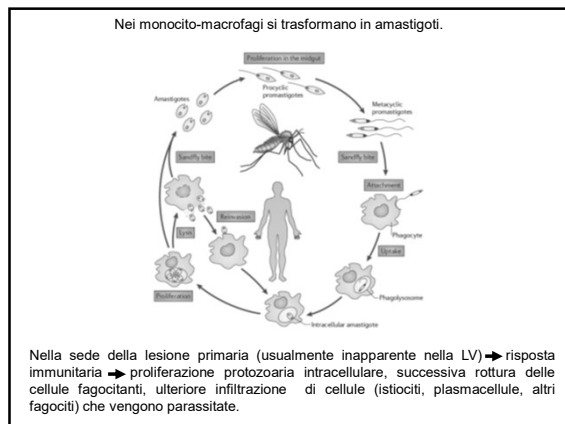
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Forma viscerale: infezione e malattia

- **La risposta efficace è Th1** (con produzione IL-2, IL-12,  $\gamma$  IFN e TNF alfa).
- **Si stima che usualmente la risposta immunitaria riesca a controllare l'infezione in oltre il 95% dei soggetti infettati (con difese immunitarie integre)**; in caso contrario il protozoo all'interno dei fagociti si diffonde e prolifera nel SRI (alte cariche parassitarie nella milza, fegato, midollo osseo e linfonodi).
- **La capacità dell'organismo di controllare l'infezione dipende da vari fattori** (es. virulenza del protozoo, carica parassitaria, predisposizione genetica, stato nutrizionale, stato immunitario, età). La classica reazione cutanea alla Leishmania (intradermoreazione di Montenegro) era espressione di acquisita immunità cellulo-mediata verso l'infezione.

NB Il rapporto soggetti malati/infettati è conseguentemente diversificato: da 1/30 in Europa a 1/4 in Bangladesh

---

---

---

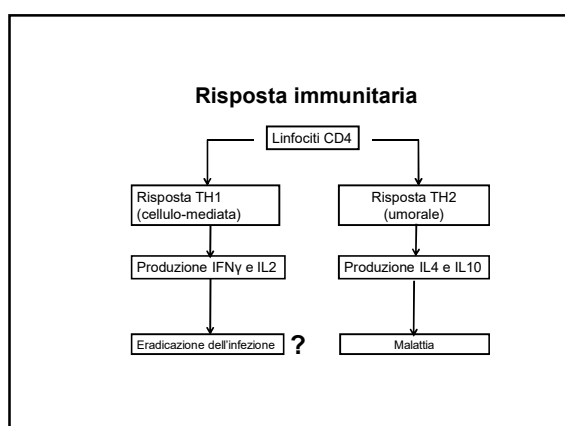
---

---

---

---

---




---

---

---

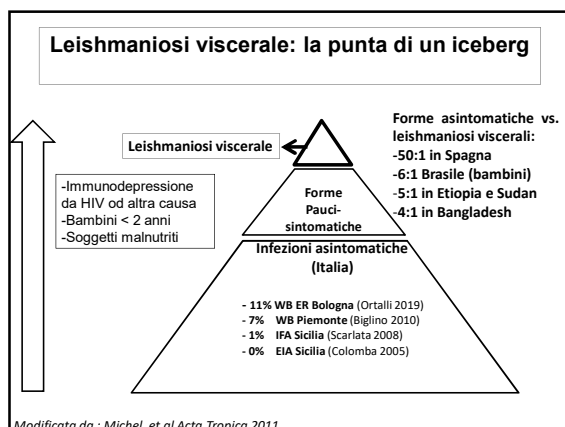
---

---

---

---

---



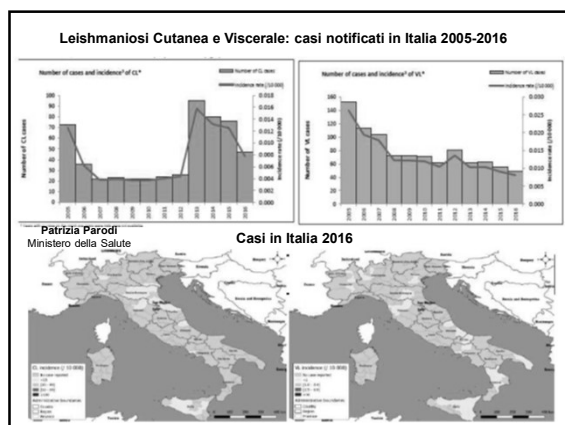
**Patogenesi Leishmaniosi viscerale**

**INVASIONE SRI:** epatosplenomegalia (+/- linfadenomegalie) e citopenia spesso trilineare con possibili neutropenia (► infezioni secondarie), anemia (► pallore, astenia), piastrinopenia (► emorragie), ipoalbuminemia da deficit biosintesi epatica +/- malassorbimento da danno mucosa intestinale +/- danno renale con protidodispersione (► edemi)

Possibili fenomeni autoimmuni (per cross-reattività tra fosfoproteine ribosomiali protozoarie ed Ag umani): positività FR, Immunocomplessi, autoanticorpi (Citrullina, ANA, dsDNA, Ro, La, Sm, Cardiolipina, PLT) ed iperattivazione B-cellulare policlonale ► frequente ipergammaglobulinemia

**Possibile innesco di Sindrome Emofagocitica (HLH)** secondaria per incapacità di rimuovere antigeni parassitari ► induzione citochinica ed iperattivazione/invasione monocito-macrofagica e T-linfocitaria degli organi sede del SRI.

**Epidemiologia Leishmaniosi Umana In Italia**



**Italia Meridionale**

**Bollettino delle malattie infettive**

Notifiche di malattie di classe II nel periodo 2001-2016: distribuzione per anno di notifica

Malattia	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
Enteroragga	2	3	0	1	3	1	1	3	0	2	1	1	2	1	0	0
Reovirus	171	111	47	38	39	56	24	18	19	9	19	22	14	2	4	1
Diagnosi infettiva	430	269	145	228	106	104	79	154	80	151	49	96	46	192	126	6
Epatite A	425	112	30	92	72	32	32	46	42	26	80	17	116	33	39	6
Epatite B	59	49	26	20	19	40	11	12	21	11	22	12	20	9	6	11
Epatite C	58	26	10	16	12	21	12	12	17	6	12	11	17	19	20	9
Epatite D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Epatite Delta Acute	3	3	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epatite NANB	8	4	3	3	3	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Epatite Virale Non Specifica	4	0	1	2	1	1	0	1	3	0	0	1	0	1	0	0
Febbre Tifoidale	139	108	64	83	48	14	40	17	17	22	21	13	19	14	13	8
Legionellosi	6	14	10	13	9	9	10	19	13	13	17	27	29	33	24	17
Infiammazione Cutanea	0	3	2	1	1	1	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0
Infiammazione Viscerale	35	6	2	5	1	7	2	6	2	3	1	0	1	0	2	3
Leptospirosi	2	4	0	1	2	0	1	0	2	0	1	2	4	1	0	0

\*Data provision

**Italia Centrale**

**Bollettino epidemiologico Regione Toscana**

Regione Toscana - tabella 1 - Casi di malattie infettive di classe II e III. Distribuzione per anno di notifica. Anni 1997-2012

Malattia	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Enteroragga	13	16	36	44	18	0	7	9	6	5	6	11	12	11	11	10
Brucellosi	4	12	6	4	6	6	5	3	4	2	6	5	3	3	3	1
Infiammazione infettiva	77	149	82	108	80	72	80	141	115	168	216	201	385	444	634	1004
Epatite A	216	113	106	99	86	86	94	150	133	79	66	274	123	36	26	19
Epatite B	126	158	136	114	111	96	84	144	100	110	108	80	80	71	67	82
Epatite C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Epatite Delta acuta	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Epatite E	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Epatite NANB	46	40	42	7	7	6	11	3	3	1	3	3	4	6	3	3
Epatite non specificata	46	5	1	6	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Febbre tifoide	10	7	4	6	3	3	2	6	3	11	4	8	1	1	0	0
Legionellosi	6	7	18	12	20	17	62	66	82	61	100	140	122	116	115	115
Infiammazione cutanea	3	2	3	3	2	2	3	3	2	1	2	0	1	1	1	2
Infiammazione viscerale	1	2	2	3	2	2	3	3	3	4	3	4	3	3	3	3
Leptospirosi	5	2	2	2	2	2	3	3	4	3	1	4	2	11	10	4
Enteritide	8	8	11	16	17	21	14	26	33	11	16	12	14	10	12	16
Meningite meningococcica	112	143	183	156	190	137	197	131	212	194	158	141	113	137	137	134
Encefalite acuta virale	1112	80	86	54	48	336	218	16	12	86	3	89	21	76	163	42

## MUTAMENTO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO IN ITALIA SETTENTRIONALE

### Leishmaniosi viscerale in Italia

Incidenza: Fino anni '80: <40 casi/anno notificati  
Forte aumento incidenza negli anni '90 (AIDS!)  
Dai 2000: >200 casi/anno

Ma, negli ultimi 2 decenni:

- Prevalgono le infezioni dei soggetti immunocompetenti
- Ridotta incidenza nei soggetti HIV+ (grazie all' HAART)
- Inizio casi nei nuovi immunodepressi (trapiantati o trattati con farmaci biologici)

### Casistica LV nel Nord Italia (1990-2005)

Tropical Medicine and International Health doi:10.1111/j.1365-3113.2007.01998.x  
VOLUME 13 NO 4 PP 430-434 FEBRUARY 2008

**The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors**

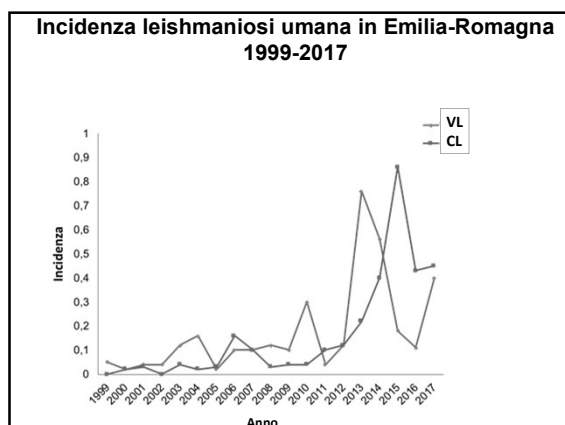
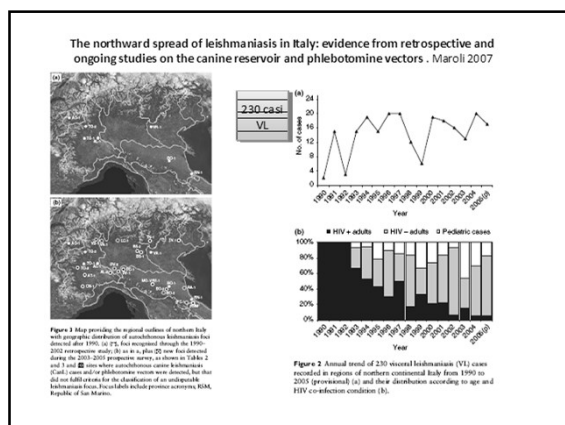
Michele Maroli<sup>1</sup>, Luca Rossi<sup>2</sup>, Raffaella Baddell<sup>3</sup>, Gioia Capelli<sup>4</sup>, Elio Perreglio<sup>5</sup>, Claudio Genchi<sup>6</sup>, Marina Gramiccia<sup>1</sup>, Michele Mortarino<sup>6</sup>, Mario Petroselli<sup>6</sup> and Luigi Gradoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy  
<sup>2</sup> Department of Animal Production, Epidemiology and Ecology, University of Turin, Turin, Italy  
<sup>3</sup> Department of Veterinary Public Health and Animal Pathology, University of Bologna, Bologna, Italy  
<sup>4</sup> Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Venezia, Padua, Italy  
<sup>5</sup> Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia, Milan, Italy  
<sup>6</sup> Department of Experimental Veterinary Science, University of Padua, Padua, Italy

Nord Italia (1990-2005): 230 casi (10.9% dei casi italiani)  
Lombardia 109, Piemonte 42, E.Romagna 25  
Incidenza stabile, ma popolazione molto diversa:

1990 HIV+ 100%

2005 HIV+ 5%



**Leishmaniosi umana:**  
**Notifiche Regione Emilia Romagna: 2013-2019**

Forma	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	totale
LC	5	16	34	22	13	41	33	168
LV	30	22 (2 HIV+)	7 (1 HIV+)	5 (1 HIV+)	17 (1 HIV+)	39	9 (1 HIV+)	129
totale	35	38	41	27	30	80	42	297
Esposizione extra RER	1 LC	1 LC	5 LC	5 LC 2 LV	3 LC 2 LV	4 LC 1 LV	2 LC 1 LV	

**Esordio clinico (2013-2018)**  
 Forme viscerali: novembre-aprile 79 casi (66%), Maggio-ottobre 41 casi (34%)  
 Forme cutanee: novembre-aprile 47 casi (35%), Maggio-ottobre 88 casi (65%)

Provincia	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
BOLOGNA	334	66	66	537	532	147	143

### Aspetti clinici

---

---

---

---

---

---

---

### Leishmaniosi dei Tegumenti

Incubazione: 14 giorni-alcuni mesi

Forme cliniche

Leishmaniosi Cutanea (LC)

Leishmaniosi Muco-cutanea (LMC)

Leishmaniosi Mucosa (LM)

---

---

---

---

---

---

---

### 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 dall'esterno  
↓  
Crosta grigio-rossastra

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




---

---

---

---

---

---

---



## Leishmaniosi Viscerale

### ASPETTI CLINICI




---

---

---

---

---

---

---

---

## Leishmaniosi Viscerale Definizione di caso WHO 1999

**Presenza sintomi clinici**  
(Febbre irregolare prolungata, splenomegalia, calo ponderale)  
e  
**Esame parassitologico positivo** (microscopico o colturale\*)  
e/o  
**Sierologia positiva**

\* Attualmente in uso PCR leishmania su sangue periferico e midollare

---

---

---

---

---

---

---

---

## Leishmaniosi Viscerale

### Fattori di rischio:

#### Per esposizione

- Permanenza in area endemica (flebotomi) \*
- Rari: Uso stupefacenti EV, *trasfusioni sangue in toto* °, trapianto d'organo

#### Per predisposizione

- Immunodepressione da AIDS
- Terapie immunodepressive §

\*E.Romagna ed altre regioni italiane sono endemiche per Lcan

° Dal 2016 vietate in Italia. A Bologna non più utilizzate da oltre 10 aa

§ Steroidi ad alto dosaggio, Metotrexate, Ciclosporina, Inibitori TNF

---

---

---

---

---

---

---

---

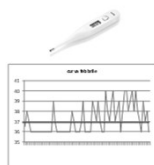
### Presentazione Clinica

Incubazione: **2-8 mesi** (10 giorni-18 mesi), ma fino a 34 mesi!!

#### Sintomi e segni

Esordio cronico o subacuto (raramente acuto):

- Febbre/**FUO** (con febbre anche intermittente)
- Astenia
- Anoressia
- **Calo ponderale**
- **Splenomegalia**
- **Epatomegalia**
- +/- Linfadenomegalie (sprt HIV+ e Sudanesi)
- +/- Interessamento gastroenterico (sprt HIV+)



**Possibili superinfezioni batteriche e micotiche anche severe!**

### Presentazione Clinica

#### Laboratorio:

- **Pancitopenia:** anemia, leucopenia, poi trombocitopenia
- **Ipergammaglobulinemia marcata \***
- +/- ipoalbuminemia
- +/- **segni epatopatia**
- +/- segni nefropatia
- +/- Fattore reumatoide positivo
- +/- immunocomplessi
- +/- autoanticorpi
- +/- **HLH (Sindrome emofagocitica)**

\* Può mancare nell' immunodepresso (**e non solo!**)

### Criteri diagnostici HLH 2004

(Critical Reviews in Oncology/Hematology 50 (2004) 157-174)

**DIAGNOSI MOLECOLARE DI HLH O PRESENZA DI 5 DEI SEGUENTI 8 CRITERI:**

- 1) **FEBBRE**
- 2) **SPLENOMEGALIA**
- 3) **CITOPENIA PERIFERICA DI ALMENO 2 LINEE**
  - HGB <10.0 g/dl (or 9.0 g/dl in infants <4 weeks)
  - PIASTRINE <100.000/mm<sup>3</sup>
  - NEUTROFILI <1000/mm<sup>3</sup>
- 4) **IPERTRIGLICERIDEMIA O IPOFIBRINOGENEMIA**
  - TRIGLICERIDI ≥265 mg/dl
  - FIBRINOGENO ≤150 mg/dl
- 5) **EMOFAGOCITOSI** ( MIDOLLO OSSEO, MILZA, LINFONODI, LCR)
- 6) **BASSA O ASSENTE ATTIVITA' NK**
- 7) **FERRITINA ≥500 g/dl**
- 8) **CD25 SOLUBILE (IL-2 R) ≥2,400 U/ml**

### Coinfezione HIV-Leishmania

La LV in soggetti con infezione da HIV può essere il risultato di:

- a) infezione primaria sostenuta da zimodemi viscerotropi (come nell'immunocompetente)
- b) riattivazione di una pregressa infezione per slatentizzazione di parassiti rimasti silenti negli organi bersaglio (stesso zimodema dell'episodio precedente)
- c) infezione primaria viscerale sostenuta da ceppi dermatotropi per l'ospite immunocompetente (MON-24, MON-29 e MON-33)

---

---

---

---

---

---

---

### Coinfezione HIV-Leishmania

#### Aspetti particolari

- Ciclo di trasmissione alternativo a quello convenzionale
- Possibile assenza di splenomegalia
- 40% dei soggetti non ha anticorpi specifici
- Probabile effetto sinergico Leishmania-HIV
- Prevalenza della risposta Th2 con evoluzione progressiva
- Letalità elevata

---

---

---

---

---

---

---

### Aspetti istopatologici LV

- **M.O.:** Ipercellularità, iperplasia eritroide, diseritropoiesi  
Amastigoti nei macrofagi (raramente in neutrofili ed eosinofili)
- **Fegato:** Steatosi macrovescicolare, epatite granulomatosa, necrosi ischemica, piecemeal necrosis, infiltrazione portale  
Amastigoti in Kupffer cells.  
NB Nostri dati: in 2/4 LV con biopsia epatica: Epatite Granulomatosa
- **Milza:** Atrofia polpa bianca, forte infiltrazione plasmacellulare  
Amastigoti nei macrofagi.

---

---

---

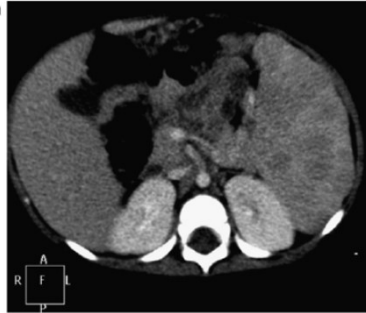
---

---

---

---

### IMAGING e LV




---

---

---

---

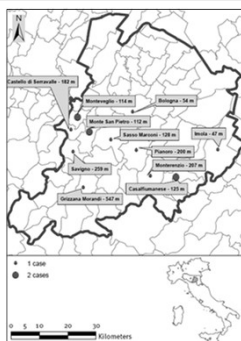
---

---

---

---

### Ongoing outbreak of visceral leishmaniasis in Bologna Province, Italy, November 2012 to May 2013



DIAGNOSI 2013  
5 bambini (5-30  
mm, mediana 18)  
11 adulti (50-76  
aa, mediana 57)

Varani et al, EuroSurv 2013

---

---

---

---

---

---

---

---

### LV 2012-2013 (16 pazienti): esordio sintomi




---

---

---

---

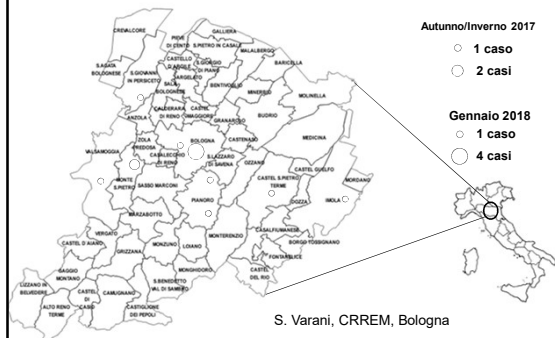
---

---

---

---

### Leishmaniasi viscerale, provincia di Bologna autunno-inverno 2017/2018 (13 casi autoctoni)



Provincia di Bologna, gennaio-dicembre 2018

**LEISHMANIOSI VISCERALE: 25 casi!**

NB: Casi complessivi RER: 39

### Casistica Bologna 2010-gennaio 2018 (46 casi LV) Parametri clinici

Febbre	100%	
Splenomegalia	96%	↓
Anoressia	76%	
Astenia	72%	
Epatomegalia	58%	↓
Calo ponderale	57%	↓
Linfoadenomegalia	23%	↑
Sepsi severa	11%	
Decesso	17% (6/8 >70 aa, 1/8 cirrotico, 1/8 sepsi)	

**Casistica Bologna 2010- gennaio 2018  
(46 casi LV) Parametri laboratoristici**

Anemia	96%	
Leucopenia	96%	
Iperferritinemia	92%	↑
Piastrinopenia	88%	
Ipertransaminasemia	77%	
Ipergammaglobulinemia	73%	↓
HLH	46%	↑

---

---

---

---

---

---

---

---

**Leishmaniosi viscerale**

**TERAPIA**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Leishmaniosi viscerale  
Trattamenti di prima scelta**



**1) Amfotericina B Liposomiale (AMBISOME) (EV)**

- pazienti immunocompetenti: 3 mg/Kg/die, ev (giorni 1-5, 14 e 21; tot 21 mg/kg).
- E' risultato efficace l' utilizzo di 10 mg/kg in dose unica per il trattamento di LV da *L. donovani*
- pazienti immunocompromessi: 4-5 mg/Kg/die, ev (giorni 1-10, 17, 24, 31, 38; totale 40 mg/kg)

**FDA-approved**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Leishmaniosi viscerale

#### Trattamenti di prima scelta



#### 2) Miltefosina (*IMPAVIDO*)(OS)

- cp da 50 mg, (non in commercio in Italia): 2.5 mg/Kg/die per os per 28 giorni. Unico farmaco attualmente disponibile per os, si è dimostrato efficace in forme di LV da *L. donovani*.
- Dosaggio: <45 kg 1 cp x 2 /die (100 mg/die), >45 kg 1 cp x 3/die (150 mg/die)
- Gravato da tossicità limitata (vomito, diarrea, epato/nefrotossicità), presenta tuttavia una potenziale teratogenicità (classe D), per cui sono da evitare gravidanze durante il trattamento e per i 2 mesi successivi. La lunga emivita lo pone a rischio di ingenerare resistenze se usato in monoterapia.

FDA-approved

---

---

---

---

---

---

---

---

### Leishmaniosi viscerale

#### Trattamenti di seconda scelta

- 1) **Antimoniali pentavalenti:** *Meglumina antimoniato* e *Stibogluconato sodico* (rispettivamente *Glucantime* e *Pentostam*), non in commercio in Italia e ormai di difficile reperimento), al dosaggio di 20 mg SbV/kg/die ev/im per 28-30 giorni
- 2) **Amfotericina B (*Fungizone*):** 1 mg/Kg ev, a giorni alterni (15 somministrazioni)
- 3) **Pentamidina isetonato (*Pentacarinat*):** 2-3 mg base/Kg im/ev al giorno o a giorni alterni per 15 somministrazioni
- 4) **Paromomicina (*Humatin*):** 15-20 mg/Kg/die im per 21 giorni (somministrata da sola o in associazione all' amfotericina b)

---

---

---

---

---

---

---

---

#### Rigrazianti:

- Mattia Calzolari; IZSLER
- Stefania Varani, Margherita Ortali; CRREM Bologna
- Elisa Vanino; Clinica Malattie Infettive, Bologna
- Valeria Gaspari ; UO Dermatologia, S.Orsola, Bologna
- Roberto Cagarelli; Servizio Prevenzione collettiva e Sanità pubblica, Assessorato Politiche per la Salute RER



Grazie per l' attenzione!

---

---

---

---

---

---

---

---