

## **Come posso evitare che il mio paziente leishmaniotico perda la vista?**

**Nunzio D'Anna, Dipl. ECVO**

*Centro Veterinario Specialistico, Roma, Italia*

L'occhio rappresenta un bersaglio frequente in corso di leishmaniosi nella specie canina, contrariamente a quanto si osservi nell'uomo, almeno nel bacino mediterraneo dove la forma oculare è decisamente rara; fanno eccezione, in questo caso, i soggetti immunodepressi o che a causa di patologie immunomediate o di trapianti d'organo, sono sottoposti a terapie immunosoppressive. Entrambe le forme viscerali e cutanee possono interessare l'occhio anche nello stesso soggetto; nella maggior parte dei casi le lesioni sono bilaterali. Mentre la forma cutanea ha un esclusivo coinvolgimento palpebrale, quella viscerale può interessare praticamente qualunque distretto del globo oculare; per tale motivo questa seconda forma è, per gravità, la più importante.

Le lesioni oculari sono di duplice natura: l'azione diretta del parassita a carico dei tessuti oculari unita ai danni tissutali associati alle reazioni immunomediate indotte dal parassita stesso. Gli effetti negativi, cronici e spesso devastanti a livello dei vari distretti oculari sono, nella maggior parte dei casi secondari alla risposta immunitaria oculare piuttosto che all'azione diretta del parassita. La terapia va quindi rivolta sia al controllo del parassita che alle reazioni immunomediate secondarie, tramite farmaci immunomodulatori od immunosoppressori. La risposta alla terapia è estremamente variabile ed individuale essendo in rapporto allo stato di avanzamento della malattia, allo stato immunitario del soggetto il quale è anche in dipendenza del suo corredo genetico. Infatti alcune razze, quali ad esempio i Doberman, rispondono spesso scarsamente alle terapie rivolte al controllo delle forme oculari, anche quando prese in momenti molto precoci; in tali soggetti la prognosi a medio, lungo termine, per il mantenimento della visione, è spesso infausta.

## Ma quanta leishmaniosi abbiamo in Italia?

**Luigi Gradoni, BIOSC, PhD**

*Dipartimento MIPI, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*

L'Italia, come altri Paesi occidentali del sud Europa, è endemica per l'entità nosogeografica di leishmaniosi che va sotto il nome di leishmaniosi viscerale zoonotica (LV), causata da *Leishmania infantum* e trasmessa da flebotomi vettori del sottogenere *Phlebotomus* (*Larroussius*). Nell'uomo i casi clinici hanno un andamento tipicamente sporadico, anche se le incidenze variano a seconda dei territori con una distribuzione a micro- e macrofocolai. Da un quadro generale sud-europeo prodotto a partire da varie fonti di informazione, l'Italia ha presentato negli anni il maggior numero assoluto di casi (~80-215/anno). A partire dagli anni 1990 si è assistito ad una tipica "curva epidemica" iniziata con una quarantina di casi nel 1989, culminata con 2 picchi di 215 e 204 casi nel 2000 e 2004, rispettivamente, ed un decremento graduale fino ai giorni nostri con circa 80 casi. L'analisi dettagliata di tale curva ha rivelato il contributo di due componenti principali, indipendenti tra loro e temporalmente sfalsati: l'epidemia di LV in 2 province della Campania (Napoli e Caserta) e l'epidemia di co-infezioni HIV/*Leishmania* in tutto il territorio nazionale. La sporadicità dei casi clinici nell'uomo (apparentemente trascurabili se si pensa alle decine di migliaia di casi clinici nel cane), appare tuttavia sempre più come l'estrema punta di un iceberg: tutte le indagini passate e recenti volte a misurare la prevalenza d'infezione nella popolazione umana sana di focolai di LV, utilizzando nel tempo metodiche diverse, hanno messo in evidenza indici del 10-47% a seconda del metodo, dei territori indagati e delle classi di età esaminate. Le cause sottostanti la punta d'iceberg in parte sono note (bambini sotto 2 anni di età, adulti immunodepressi per varie cause, soggetti molto anziani) in parte ci sono tuttora sconosciute (in particolare adolescenti e giovani adulti altrimenti perfettamente sani).

Un fenomeno recente determinato da migrazione e globalizzazione, è quello della frequente importazione di casi di leishmaniosi umana (in genere forme cutanee) causata da specie esotiche di *Leishmania*, sia da Paesi del Mediterraneo meridionale e orientale, che dal Nuovo Mondo. E' quindi necessario un monitoraggio continuo di tali "flussi parassitari" per impedire l'instaurarsi in Italia di cicli endemici caratteristici di altre entità nosogeografiche.

La sieroprevalenza della leishmaniosi canina in Europa sud-occidentale è stato l'oggetto di un recente studio di analisi eco-epidemiologica che ha preso in esame circa 1000 indagini sierologiche condotte nel periodo 1971-2006 e che hanno coinvolto oltre 500.000 cani esaminati. L'Italia è risultata il Paese a maggior rischio di sieroprevalenza, con una molteplicità di territori dove tale rischio è dell'ordine del 10 - >30%. L'accurato esame longitudinale di alcune popolazioni canine esposte a elevato rischio di trasmissione di *Leishmania* ha permesso di rilevare mediante diverse metodiche diagnostiche che entro 3 anni il 100% dei soggetti risulta infetto. A differenza dell'uomo, l'elevata suscettibilità immunogenetica di sottopopolazioni canine (la cui percentuale è variabile a seconda della razza) è causa di un numero elevatissimo di forme cliniche.

Una mappatura italiana a livello comunale con l'obiettivo di determinare "presenza/assenza" di leishmaniosi canina è in corso dal 2011. Finora l'infezione autoctona è stata accertata in oltre 2.700 comuni, pari a circa il 34% del totale. Al di là delle regioni tradizionalmente endemiche, oltre 150 sono i comuni riscontrati positivi in Piemonte e Valle d'Aosta, una trentina in Lombardia, e 80 tra Veneto, Trentino e Friuli-Venezia Giulia. Tuttora esistono ancora numerosissimi territori individuati mediante incrocio con i dati del "Geographic Information System" che sono da considerare a rischio: si tratta di comuni nei quali, pur non essendo stato possibile fino ad oggi documentare la presenza di soggetti autoctoni infetti, presentano tuttavia condizioni geo-climatiche compatibili con la presenza del vettore. Nel 2013 ha preso l'avvio un'indagine attiva per valutare lo stato di endemia di tali comuni.

# Cosa posso fare per prevenire e combattere i vettori di leishmaniosi?

**Michele Maroli, BIOSC, PhD**

*già dirigente di ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*

Per rispondere alla domanda occorre ricordare che i protozoi del genere *Leishmania* sono trasmessi da vettori biologici, i flebotomi, noti anche come “pappataci”, simili a piccoli moscerini (2-3 mm). Solo la femmina del flebotomo punge per procurarsi il sangue necessario alla maturazione delle uova. Il parassita *Leishmania* trova nell'intestino del flebotomo un ambiente ottimale per riprodursi e per cambiare forma: dalla fase intra-cellulare di amastigote si trasforma in una fase moltiplicativa extracellulare munita di flagello (promastigote). Da questa, origina una forma infettante non moltiplicativa, definita promastigote ‘metaciclico’, localizzata nella parte anteriore del canale intestinale. Ad un pasto successivo l'insetto può trasmettere il parassita ad un altro ospite. Anche se altri ectoparassiti del cane, come pulci, zecche e zanzare, sono stati sospettati di trasmettere la leishmaniosi, oggi, in base ad evidenze scientifiche di numerose ricerche di campo e di laboratorio, solo i flebotomi sono riconosciuti essere i vettori biologici delle leishmaniosi. Per una corretta implementazione di misure di lotta e prevenzione contro i flebotomi bisogna tener conto che in Italia, come nel resto dei Paesi mediterranei, l'attività di questi insetti è tipicamente stagionale: femmine ematofaghe sono presenti solo durante i mesi caldi dell'anno, da aprile-maggio a settembre-novembre (a seconda della latitudine). Hanno abitudini notturne essendo attivi dal crepuscolo fino all'alba. Non sono buoni volatori e le distanze di volo sono limitate a poche centinaia di metri. Le femmine possono pungere su una gran varietà di ospiti, inclusi gli animali domestici non suscettibili all'infezione da *Leishmania* (bestiame, pollame, ecc.). Questo loro comportamento trofico potrebbe essere una delle cause dell'aumento della leishmaniosi canina in ambiente urbano, dove evidentemente i flebotomi hanno a disposizione un numero limitato di ospiti, tra i quali il cane predomina.

## **La lotta contro i flebotomi**

Misure di controllo orientate contro le forme larvali dei flebotomi non sono realizzabili poiché i loro focolai (le larve sono terricole) possono essere costituiti da una serie innumerevole di ambienti. Pertanto la lotta è attuabile solo contro gli adulti. Le misure di controllo disponibili sono indirizzate a ridurre la popolazione dei flebotomi attraverso l'impiego di insetticidi ad azione residua o a limitare il contatto vettore-ospite mediante l'uso topico di principi attivi ad effetto protettivo contro la puntura dei flebotomi. Per la implementazione di campagne di lotta basate sull'uso di insetticidi residuali vi sono limitazioni pratiche ed ambientali. Non è pensabile poter trattare tutti gli ambienti di riposo dei flebotomi spesso costituiti da numerosi micro-ambienti. Inoltre tali interventi, che vanno ripetuti periodicamente, necessitano di personale altamente specializzato e di idonee attrezzature. Ma le limitazioni maggiori derivano dal rapporto costo/beneficio di tali campagne di lotta che comporterebbero tra l'altro il rischio di insorgenza della resistenza agli insetticidi da parte di insetti non bersaglio.

## **La prevenzione dalla puntura dei flebotomi**

Per la protezione del cane dalla puntura dei flebotomi abbiamo due alternative: (i) l'uso di barriere meccaniche e (ii) l'uso di sostanze chimiche, efficaci contro la puntura dei flebotomi, da applicare direttamente sul cane.

### *Protezione meccanica*

Durante le ore notturne dei mesi caldi, a partire dall'imbrunire fino al sorgere del sole, il cane può essere tenuto in un rifugio chiuso, dove porte e finestre sono protette da “zanzariere” a maglia fitta (1-2 mm), tali da impedire l'ingresso dei flebotomi.

### *Protezione chimica*

I biocidi ad uso veterinario con efficacia provata sui vettori di leishmaniosi sono limitati ai piretroidi sintetici. L'efficacia è stata valutata sommando (i) l'effetto **protettivo**, cioè attività “no-feeding”,

misurato considerando i flebotomi che non hanno compiuto un pasto di sangue sul cane trattato e (ii) l'effetto **insetticida** sui flebotomi, considerando la mortalità degli insetti a 24 ore dopo essere venuti a contatto con il cane trattato con il biocida. Per alcuni di questi sono stati condotti anche studi di campo per valutarne l'impatto sull'incidenza della leishmaniosi canina ed umana. Il modo di somministrazione di tali presidi determina l'inizio e la durata della protezione: (i) con lo spray il principio attivo è diffuso immediatamente su tutto il corpo del soggetto trattato e quindi la protezione è immediata; (ii) lo spot-on implica che la protezione non è immediata, sono necessarie 24-48 ore affinché il principio si diffonda su tutto il corpo del cane trattato. E' raccomandabile pertanto di trattarlo almeno due giorni prima della partenza qualora si reca in zona endemica di leishmaniosi; (iii) anche per il collare la protezione non è immediata, tenuto conto che nella banda protettiva il principio attivo è a lento rilascio. In questo caso sono necessari 5-6 giorni affinché il principio si diffonda su tutto il corpo del cane trattato. Pertanto è raccomandabile, di trattarlo almeno una settimana prima della partenza nel caso si debba recare in zona endemica di leishmaniosi.

Va ricordato infine che le misure preventive contro la puntura dell'insetto vettore sono intese non solo a prevenire la re-infezione di un cane infetto e/o malato, ma soprattutto ad evitare che il cane leishmaniotico, anche se clinicamente guarito a seguito di terapia, continui ad essere serbatoio per i vettori di leishmaniosi, con lo scopo ultimo di ottenere un controllo della leishmaniosi mediante la prevenzione di "massa". E' inoltre raccomandabile che durante la stagione di trasmissione anche il cane sano che viva o si rechi in zone endemiche per leishmaniosi, venga sottoposto a misure preventive per la protezione "individuale". Bisogna considerare che tali misure nei confronti del vettore italiano più competente (*Phlebotomus perniciosus*) non hanno dimostrato una protezione totale (84-96%) e pertanto sono consigliati controlli periodici da effettuare diversi mesi dopo la stagione di trasmissione.

Dalla letteratura scientifica emerge che, fra i piretroidi sintetici, la permetrina, da sola o in associazione con imidacloprid per applicazione topica (spot-on) e deltametrina (complesso deltametrina / trifenilfosfato), somministrata attraverso un collare a lento rilascio, sono le specialità medicinali sulle quali è stata condotta una sperimentazione ampia ed accurata, sia di laboratorio che di campo, e per le quali sussiste evidenza di una elevata efficacia nel prevenire le punture dei flebotomi.

## Cosa ci si aspetta dopo un anno di vaccinazione?

**Gaetano Oliva, DVM, PROF**

*Facoltà di Medicina Veterinaria, Napoli, Italia*

Da circa un anno è stato introdotto sul mercato europeo il primo vaccino anti-*Leishmania* registrato nel Vecchio Continente (Canileish®-Virbac). Il vaccino consta di antigeni “secreti/escreti” da parassiti della specie *Leishmania infantum* coltivati in particolari terreni “in purezza”, senza cioè l’aggiunta di proteine o matrici diverse da quelle elaborate dallo stesso parassita. I principali antigeni che conferiscono l’azione immunostimolante appartengono alla classe dei PSA (promastigote surface antigens), proteine costitutive della membrana cellulare, sia nella forma promastigote che nella forma amastigote. L’adiuvante scelto per la formulazione del Canileish® è un estratto purificato di *Quillaja saponaria* (QA-21), una saponina che ha dimostrato in diverse prove un’ottima capacità di stimolare l’immunità cellulo-mediata. I dati riguardanti l’efficacia del vaccino sono quelli derivanti dalle fasi di sperimentazione clinica pre-registrazione (Fasi I, II e III). In particolare, il Canileish® è in grado, “in vitro”, di indurre una significativa risposta di tipo Th1, con conseguente produzione di interferone gamma (IFN- $\gamma$ ), attivazione della capacità di *killig* macrofagico e conseguente riduzione della carica parassitaria (Moreno et al, 2012, [PLoS Negl Trop Dis](#) 6(6):e1683 doi: 10.1371). La risposta immunitaria viene stimolata al massimo alla fine dell’intero protocollo vaccinale, che prevede tre somministrazioni del prodotto, ognuna a distanza di tre settimane, in cani sieronegativi ed in buone condizioni di salute. Il richiamo dell’immunità prevede invece un’unica somministrazione annuale del vaccino. Per quanto riguarda l’efficacia clinica, i dati sperimentali derivano da una prova di campo eseguita in due diversi siti (Italia e Spagna), ad elevata endemia, nella quale è stato valutato il tasso di protezione su un gruppo di 90 beagle *naive*, di sei mesi d’età, seguiti per due anni (due stagioni di trasmissione consecutive). Nelle condizioni sopra descritte, Canileish® pur non offrendo un tasso di protezione assoluto, ha ridotto di circa 4 volte la possibilità di sviluppare la malattia nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo dei controlli (Oliva et al, 2012, Atti WSAVA, Birmingham). Uno studio preliminare eseguito su un gruppo selezionato di cani derivanti dallo studio di efficacia clinica, inoltre, ha fornito alcuni risultati che sembrano dimostrare come nei cani vaccinati il tasso di infezione dei flebotomi si riduca rispetto a quello valutabile nei cani non vaccinati (Buongiorno et al, 2012, Atti WSAVA, Birmingham). Dal punto di vista della sanità pubblica, infatti, il ruolo dei cani vaccinati come serbatoio di infezione è senza dubbio l’aspetto più importante da valutare, che merita ulteriori e più approfonditi chiarimenti. Allo stato attuale il vaccino è venduto in 11 Paesi europei, in massima parte in Portogallo, Francia, Spagna, Grecia ed Italia. I dati forniti riportano la vendita di circa 1.000.000 di dosi, che corrispondono a più di 300.000 soggetti vaccinati. In virtù della chiara dimostrazione che i cani vaccinati possono comunque risultare infetti, l’uso di repellenti anti-flebotomo di provata efficacia deve essere sempre consigliato anche nei cani sottoposti a vaccinazione.

## **Quali prospettive abbiamo per una 'corretta' gestione del cane leishmaniotico nei rifugi pubblici e privati?**

**Domenico Otranto DVM, PhD, Dipl. EVPC, PROF**  
*Facoltà di Medicina Veterinaria, Bari, Italia*

La leishmaniosi da *Leishmania infantum* è considerata tra le più gravi infezioni protozoarie trasmesse da insetti vettori al cane e ad altri ospiti recettivi, tra cui l'uomo. Per le sue implicazioni zoonosiche, la leishmaniosi canina pone importanti problemi di sanità pubblica, soprattutto in aree in cui è presente con alte prevalenze. La gestione di questa malattia nel cane non può prescindere da una visione complessiva di numerosi fattori, quali, la stagionalità dell'infezione (legata alla biologia del vettore), la presenza di habitat idonei allo sviluppo del vettore e la necessità di adottare una serie di strategie di controllo sull'ospite e nell'ambiente, atte a prevenire l'infezione. Questo quadro è ulteriormente complicato dall'estrema variabilità nella presentazione dei segni clinici, dall'alto numero di animali asintomatici (circa il 60% degli infetti) e dalle difficoltà diagnostiche e terapeutiche della patologia. Inoltre, in presenza di una elevata densità di animali e di condizioni favorevoli allo sviluppo e alla diffusione del flebotomo, la leishmaniosi può divenire iper-endemica con una distribuzione tipicamente a "spot", con elevati rischi anche per gli insediamenti umani.

Situazioni di iper-endemia possono verificarsi con gran facilità nel canile/rifugio, struttura pubblica o privata ove i randagi (cani senza padrone e non dipendenti dall'uomo per cibo e rifugio) sono accolti nel rispetto delle "buone condizioni di vita per i cani e il rispetto delle norme igienico-sanitarie" (art. 3 c.2 L. 281/91). In Italia, i canili comunali ospitano circa 95.000 animali sul territorio nazionale. Tuttavia, il randagismo rimane un grave fenomeno in continuo aumento negli ultimi anni (sono stimati più di 700.000 randagi su tutto il territorio nazionale) le cui cause, di origine antropologica e culturale, affondano le radici nella crisi economica della società contemporanea. Pertanto, in determinate realtà geografiche, quali le regioni centro meridionali, il randagismo può essere identificato come una delle cause principali dell'endemicità della leishmaniosi canina. Sebbene all'atto della sua promulgazione, la normativa in vigore in Italia sia apparsa innovativa (L. 281/91), se si valuta nel merito di una corretta gestione del randagismo e dei canili-rifugio, oggi essa è antiquata e anacronistica, in quanto spesso distante dagli aspetti di ordine medico-veterinario legati a numerose malattie trasmesse da artropodi, tra cui la leishmaniosi. Inoltre, gli elevati costi di prevenzione, diagnosi ed eventuale trattamento di pazienti leishmaniotici rappresentano problemi, a volte insormontabili, per le amministrazioni comunali responsabili dei canili. Ciononostante, il controllo, la diagnosi e il trattamento di soggetti leishmaniotici è un dovere da parte delle amministrazioni pubbliche e private anche a causa del suo potenziale zoonosico. Pertanto, insieme ad altre questioni, altrettanto rilevanti che interessano la disciplina dei canili comunali, una corretta gestione della leishmaniosi del cane rappresenta un punto di partenza per considerare una revisione della normativa sui canili rifugio.

## Ma è davvero leishmaniosi canina?

**Saverio Paltrinieri, DVM, PhD, PROF, DECVCP**

*Facoltà di Medicina Veterinaria, Milano, Italia*

I quadri sintomatologici della leishmaniosi canina sono solitamente tipici e caratterizzati soprattutto da lesioni cutanee di diversa natura, linfadenomegalia, lesioni renali responsabili di insufficienza renale progressiva caratterizzata da grave proteinuria, lesioni oculari. Accanto a queste forme sono però sempre più frequenti, soprattutto in aree endemiche, le forme atipiche caratterizzate da sintomatologia "non classica", tra le quali sono segnalate in particolare forme muscolo-articolari, intestinali e neurologiche, anemie emolitiche, leishmaniosi associate a tumori così come casi di leishmaniosi associati ad altre malattie trasmesse da vettori, in particolare ehrlichiosi e anaplasmosi.

Per tale motivo l'approccio diagnostico a casi sospetti di leishmaniosi deve seguire un protocollo diagnostico standardizzato, soprattutto nelle aree endemiche, dove è frequente la sieropositività e/o l'infezione asintomatica ed è quindi importante stabilire l'eventuale relazione causa-effetto tra l'eventuale positività a test eziologici diretti (Es: PCR) o indiretti (es: sierologia) e la sintomatologia rilevata. In quest'ottica, l'approccio consigliato dal gruppo di studio sulla leishmaniosi canina (GSLC) è il seguente:

- Rilievo di sintomi e/o lesioni compatibili con leishmaniosi canina, o, in caso di sintomatologia vaga o compatibile anche con altre forme, esclusione di altre possibili patologie concomitanti. In quest'ottica è importante eseguire anche esami di laboratorio che in corso di leishmaniosi presentano alterazioni a volte aspecifiche (es: anemia, solitamente non rigenerativa, occasionalmente emolitica e rigenerativa; aumento di marker epatici e renali, proteinuria), a volte, leggermente più patognomoniche di leishmaniosi (es: iperproteinemia con inversione del rapporto A/G e gammopatia policlonale).
- In caso di lesioni campionabili (noduli cutanei, lesioni ulcerate, linfadenomegalia, lesioni ad organi interni campionabili citologicamente), il riscontro di infiammazioni piogranulomatose nelle quali siano rilevabili amastigoti all'interno di macrofagi permette di stabilire un'associazione diretta tra infezione e comparsa della lesione e l'animale viene classificato come malato, indipendentemente dalla presenza di altre alterazioni o di positività ai titoli anticorpali. In caso di negatività citologica ma di forte sospetto di leishmaniosi il tessuto lesionato può essere indagato anche con istologia o con PCR.
- Se non ci sono lesioni campionabili ma c'è un forte sospetto di leishmaniosi a interessamento sistemico (es: dimagrimento, anemia) la citologia del midollo può permettere di rilevare leishmanie all'interno di macrofagi in presenza di iperplasia mieloide e linfoplasmacellulare e quindi di confermare l'infezione, con buona probabilità di classificare l'animale come malato. Il semplice rilievo di positività alla PCR in assenza di sintomatologia evidente non permette invece di classificare come malato il soggetto, che secondo la classificazione proposta dal GSLC viene invece considerato semplicemente infetto.
- Se questi approcci non rilevano amastigotisi può ricorrere alla sierologia che in caso di malattia, indipendentemente dal rilievo o meno di amastigoti, fornisce di solito un titolo anticorpale medio-alto.
- Se il titolo anticorpale è medio-basso, può essere più problematico associare la positività sierologica alla sintomatologia presente, in quanto, soprattutto in aree endemiche non è improbabile riscontrare titoli medio-bassi anche in animali clinicamente sani. In questo caso è opportuno in prima battuta approfondire l'approccio diagnostico verso malattie diverse dalla

leishmaniosi e, solo nel caso venga esclusa qualsiasi altra causa potenzialmente responsabile dei sintomi rilevati, tenere in considerazione la possibilità di leishmaniosi ripetendo esami sierologici o cito/istologici nei tessuti interessati.



# Sembrava una leishmaniosi eppur mi ha ingannato ... gli sgambetti al dermatologo!

**Ersilia Pappalardo, DVM, Dipl. ECVD**

*Clinica Veterinaria Città di Catania, Catania, Italia*

La Leishmaniosi nel cane è caratterizzata dal marcato pleomorfismo dei segni clinici, che variano dall'assenza totale dei sintomi a quadri clinici gravi e devastanti<sup>(1)</sup>. Le manifestazioni cutanee si osservano nell'80-90% dei casi.

Nella pratica quotidiana avviene che alle forme tipiche, spesso eclatanti e che richiedono un numero limitato di indagini per la diagnosi, si affiancano le sempre più numerose e insidiose forme atipiche. Nelle forme atipiche il numero degli esami collaterali da eseguire è maggiore e talvolta neanche con tutti i mezzi diagnostici a nostra disposizione si può ottenere una diagnosi di certezza. Ciò avviene prevalentemente nelle aree endemiche e negli animali sieropositivi, perché l'isolamento del parassita in un determinato apparato non necessariamente ne implica il coinvolgimento, potendo essere quell'organo il serbatoio del parassita. Considerata l'elevata incidenza e l'estrema variabilità dei segni clinici cutanei e le sempre più numerose segnalazioni di casi atipici, la leishmaniosi, infatti, viene spesso inclusa nella lista delle diagnosi differenziali dei problemi dermatologici.

## **Diagnosi differenziali dei quadri clinici cutanei tipici**

Le manifestazioni cutanee tipiche sono la dermatite esfoliativa e la dermatite ulcerativa<sup>(3,4,5)</sup>. Inoltre esiste una lesione dermatologica meno comune, ma molto caratteristica e suggestiva di leishmaniosi che è la dermatite papulare.

La dermatite esfoliativa è caratterizzata dalla presenza di scaglie secche di colore amiantaceo, più o meno adese alla cute sottostante. I sintomi si possono osservare, in alcuni casi, solo nelle sedi più tipiche come la regione perioculare, i padiglioni auricolari, il muso, la coda e la cute sovrastante le prominenze sacro-iliache. Nei casi più gravi i sintomi cutanei possono coinvolgere tutta la superficie corporea, il mantello può apparire scadente e si può associare alopecia da parziale a totale<sup>(3,4)</sup>.

Le diagnosi differenziali della forma esfoliativa sono l'adenite sebacea, il linfoma epiteliotropo, altri disordini della cheratinizzazione (più comune la dermatosi zincoresponsiva).

Le lesioni ulcerative sono prevalentemente localizzate sui punti di appoggio (gomiti, garretti), sulle giunzioni muco-cutanee o su aree più predisposte ai traumi come le zampe al livello del carpo o dei tarsi e la punta della coda. Le ulcere possono presentarsi lineari (ragadi) su tartufo, labbra, cuscinetti plantari, prepuzio, vulva e ano<sup>(3,4)</sup>.

Le diagnosi differenziali delle lesioni ulcerative sono altre cause di vasculiti, il lupus cutaneo, la piodermite profonda e la piodermite delle giunzioni muco-cutanee, le infezioni micotiche profonde e alcune neoplasie.

La dermatite papulare si osserva esclusivamente sulle aree glabre di cani a pelo corto, ed è caratterizzata da papule dal colore variabile dal rosa-giallastro al bianco, in alcuni casi ombelicate<sup>(5,6,7)</sup>. Le papule sono più spesso di numero ridotto, ma in alcuni casi possono essere numerose soprattutto se presenti sulla cute addominale. Altre localizzazioni sono le labbra, le palpebre, il dorso del naso, i padiglioni e meno frequentemente la vulva e lo scroto. I cani affetti da dermatite papulare, nella maggior parte dei casi, non presentano alterazioni del quadro ematologico o solo una leggera ipergammaglobulinemia e una risposta anticorpale assente o lieve. In alcuni casi è stata riportata la risoluzione spontanea in 3-5 mesi ed è stata dimostrata un'importante risposta cellulomediata specifica<sup>(7)</sup>. In base all'andamento benigno e alle alterazioni clinico-patologiche e immunologiche di queste forme, è stato ipotizzato che si tratti delle lesioni risultanti dall'inoculo del parassita nella cute. All'inoculazione seguirebbe un granuloma, che sembra essere efficace nel contenere l'infezione impedendone la diffusione ad altri tessuti.

Le possibili diagnosi differenziali di questa forma sono l'istiocitoma cutaneo e le istiocitosi reattive.

## **Diagnosi differenziali dei quadri clinici cutanei atipici**

I quadri clinici atipici riportati in letteratura sono rappresentati dalla dermatite pustolosa sterile, dalle lesioni nasali simil-lupus cutaneo, dalle onicopatie, dalla dermatite nodulare, dall'alopecia multifocale e dall'ipercheratosi naso-digitale.

### *Dermatite pustolosa*

È stata descritta una dermatite pustolosa sterile diffusa<sup>(3)</sup>, spesso associata a prurito grave, depressione del sensorio, ipertermia e anoressia. Il quadro ematologico rivela sempre un profilo compatibile con la leishmaniosi e un elevato titolo anticorpale. Numerose sono state nell'ultimo decennio le segnalazioni aneddotiche di forme analoghe. Si ipotizza che possa essere causata da una disfunzione della risposta immunitaria secondaria alla leishmaniosi. Il trattamento prevede l'utilizzo di corticosteroidi sistemici, in associazione alla terapia per la leishmaniosi. Le diagnosi differenziali della forma pustolosa sono la piodermite, il pemfigo foliaceo, la dermatofitosi pustolosa, la piodemodicosi e la dermatite pustolosa subcorneale sterile.

### *Onicopatie*

Un'alterazione dell'unghia di comune riscontro è l'onicogrifosi e meno frequentemente si possono osservare paronichia, onicodistrofia, onicoressi, onicoschisi e onicomadesi. Possono essere colpite una o più dita, e in alcuni casi si possono osservare tumefazione del dito e zoppia secondaria al dolore. La patogenesi della lesione, non ancora conosciuta, può essere compatibile con un danno vascolare sottostante. Le diagnosi differenziali sono l'onicodistrofia lupoide, onicodistrofia idiopatica, dermatosi zincoresponsiva, infezioni batteriche o micotiche.

### *Lesioni lupus-like sul tartufo*

Le manifestazioni sul tartufo e sulle labbra sono caratterizzate da ipopigmentazione associata o meno a erosioni, ulcere e croste<sup>(8)</sup>. In questi casi la diagnosi può essere più difficile, soprattutto in assenza di altri segni clinici e nei casi di risposta anticorpale negativa o lieve. L'esame istologico è caratterizzato da un'infiltrato linfoplasmacellulare e macrofagico a carico della giunzione dermoepidermica e in alcuni casi si osserva danno dei cheratinociti basali (vacuolizzazione e/o apoptosi). In alcuni casi è necessario ricorrere all'immunoistochimica per evidenziare i parassiti che, nella maggior parte dei casi, sono pochi. Le diagnosi differenziali di questa forma sono il lupus cutaneo, le malattie della giunzione dermoepidermica, la sindrome uveo-dermatologica e il linfoma epiteliotropo.

### *Dermatite nodulare*

Si possono osservare noduli cutanei singoli o multipli localizzati prevalentemente su aree rivestite di pelo (al contrario della dermatite papulare). Generalmente la cute è integra, raramente è ulcerata<sup>(9)</sup>. Le diagnosi differenziali della dermatite nodulare sono rappresentate da diversi tumori e i granulomi sterili o infettivi.

### *Alopecia multifocale*

Raramente si osserva un'alopecia multifocale, localizzata prevalentemente sull'area perioculare e sugli arti. Le lesioni mostrano un aspetto cicatriziale suggestivo di una dermatopatia ischemica. Al momento si conosce poco di questa forma, ma è necessario dimostrare la dermatopatia ischemica con l'esame dermatopatologico e l'associazione con il parassita<sup>(5)</sup>. Le diagnosi differenziali sono tutte le vasculiti e le vasculopatie.

### *Ipercheratosi naso-digitale*

Si osserva un notevole ispessimento della cute del tartufo e dei cuscinetti, spesso associato a ragadi e a croste. Nelle forme descritte sino ad oggi le lesioni sono accompagnate da altri segni clinici cutanei e/o sistemici. Le diagnosi differenziali sono rappresentate dall'ipercheratosi nasodigitale idiopatica, da disturbi della cheratinizzazione ereditari, da malattie autoimmuni, da reazioni da farmaco e da malattie metaboliche.

## Conclusioni

La leishmaniosi è una malattia endemica nelle regioni del bacino mediterraneo, e una malattia emergente in molte altre aree sino a una decina di anni fa indenni. Dal punto di vista del clinico che affronta un caso dermatologico la situazione può presentarsi lineare se il quadro clinico è associato ad un quadro ematologico compatibile, ad un titolo anticorpale elevato e la ricerca del parassita positiva. La situazione può divenire complessa se il quadro clinico sembra tipico, ma gli esami di routine per la leishmaniosi risultano negativi o border-line, o se il quadro clinico appare atipico, il cane è sieropositivo o infetto (isolamento del parassita nel midollo osseo), ma tutto il resto non è compatibile. Esistono molte altre situazioni in mezzo tra quelle appena descritte e il veterinario si trova a dover stabilire se le lesioni cutanee sono effettivamente causate dall'infezione, se il cane è sieropositivo, non malato e le lesioni cutanee hanno un'altra origine, oppure se il cane è malato, ma le lesioni cutanee sono causate da un'altra malattia concomitante.

## Bibliografia

1. Baneth G: Leishmaniasis. In: Infectious diseases of the dog and cat. Green CE. St. Louis, Saunders Elsevier, 2006, pp 685-95.
2. Alvar J, Cañavete C, Molina R, et al: Canine leishmaniasis. *Advances in Parasitology* 57:1-88, 2004.
3. Ferrer L, Rabanal R, Fondevila D et al: Skin lesions in canine leishmaniasis, *J Small animal Pract* 29: 381-388, 1988.
4. Koutinas AF, Scott DW, Kantos V et al: Skin lesions in canine leishmaniasis. *Vet Dermatology* 3:121-130, 1993.
5. Fondati A: Il coinvolgimento cutaneo nella Leishmaniosi canina. 2° Congresso Internazionale sulla Leishmaniosi Canina, Pisa, 2010, p 23
6. Bottero E, Poggi M, Viglione M: Lesioni papulari indotte da *Leishmania* spp. in 8 cani giovani. *Veterinaria* 20: 33-36, 2006
7. Ordeix L, Solano-Gallego L, Fondevila D et al: Papular dermatitis due to *Leishmania* spp. infection in dogs with parasite specific cellular immune responses. *Vet Dermatology* 16:187-191, 2005
8. Blavier A, Keroack S, Denerolle P et al: Atypical forms of canine leishmaniosis. *Vet J* 162: 108-120, 2001.
9. Denerolle P: Leishmaniose canine: difficultés du diagnostic et du traitement (125 cas). *Practique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 31:137-45, 1996.

## Posso trattare il cane leishmaniotico senza “ucciderlo”?

**Xavier Roura, DVM, PhD, DECVIM**

*Universitat Autònoma de Barcelona, Spain*

Drug treatment of leishmaniasis in dogs is a challenge for veterinary practitioners. Because of its complex pathogenesis, leishmaniasis may manifest with various clinical signs, ranging from mild and nonspecific to those reflecting severe involvement of several organs. The immune response plays an important role in the development, outcome, and response to treatment of *Leishmania* infection in dogs. All known anti-*Leishmania* drugs used in dogs can lead to temporary or permanent remission of clinical signs, but usually none are sufficient to eliminate the infection.

In dogs, the objectives of anti-*Leishmania* treatment are typically to induce a general reduction of the parasite load, to treat organ damage caused by the parasite, to restore efficient immune responses, to stabilize a drug-induced clinical improvement, and to treat clinical relapse.

Therapeutic options and choice of drug regimens for dogs with leishmaniasis should be considered in light of the different clinical forms of the disease. As described in the previous presentation, dogs can be classified in 4 clinical stages of leishmaniasis: A, exposed dogs; B, infected dogs; C, sick dogs (dogs with patent leishmaniasis); and D, severely sick dogs. However, for therapeutic purposes, an additional stage E is suggested, which includes dogs unresponsive to recommended treatment (stage E-a) or dogs that have a relapse of clinical disease soon after completion of recommended treatment (stage E-b).

The most widely used treatment protocol for dogs with leishmaniasis is the combination of meglumineantimoniate and allopurinol. This combination may be administered to all dogs in stage B, C, or D, with meglumineantimoniate given at 100 mg/kg, SC, once a day for 4 weeks and allopurinol at 10 mg/kg, PO, every 12 hours for at least 6 months. The dosage of meglumineantimoniate can be divided in 2 equal doses of 50 mg/kg (q 12 h) or administered for a period ranging from 4 to 8 weeks. In most dogs in stages B and C, this protocol, if correctly applied, should result in a clinical cure that is stable for more than 1 year. Adverse effects are reported with either drug of the combination. In addition, the protocol should result in a considerable decrease in parasite load for several months, which is necessary for reducing transmission of the parasite to sand flies.

For dogs in stage D with a severe clinical form of the disease, the aforementioned treatment protocol should yield a good chance of improvement but may not result in a clinical cure. In stage-D dogs, particular if renal insufficiency is present, the need for ancillary treatments and prognosis are strictly dependent on pre-existing clinical conditions.

Unresponsiveness to a previous course of recommended treatment (stage E-a), occurrence of relapse soon after treatment (stage E-b), development of severe adverse effects, poor owner compliance with drug administration (problems in the application or cost), veterinary clinician preferences and, non-governmental approval or availability of drugs in a given country could be reasons for choosing a treatment protocol other than meglumineantimoniate-allopurinol.

Choice of an alternative anti-*Leishmania* drug or drug combination should be based on the following criteria: anti-*Leishmania* efficacy as established via clinical trials; few potential adverse effects; and owner compliance with administration. The few alternative regimens that fulfil the aforementioned requirements include miltefosine given for 28 days (2 mg/kg, PO q 24 h) administered in combination with allopurinol, for at least 6 months (10 mg/kg, PO, q 12 h); or allopurinol, administered alone for at least 6 months.

## Il mio paziente “leishmaniotico” è un cane esposto, infetto o malato?

**Andrea Zatelli, DVMM**

*Medical Consultancy Services, Ta Xbiex, Malta  
Ospedale I Portoni Rossi, Bologna, Italia*

Le Linee Guida su “Diagnosi, Stadiazione, Terapia, Monitoraggio e Prevenzione della Leishmaniosi Canina” del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC) sono state elaborate per offrire ai medici veterinari uno spunto per un corretto iter diagnostico, terapeutico e di prevenzione dell’infezione da *Leishmania* nel cane.

L’attività del GSLC è fondata sulla medicina basata sull’evidenza, ma nel caso di assenza di evidenza viene ricercato un *consensus* tra i membri del board del GSLC. Le linee guida sono rivolte ai veterinari e non possono essere considerate come totalmente esaustive ed immutabili, ed anche se la volontà dei membri del GSLC è di fornire uno strumento utile applicabile alla maggior parte delle situazioni cliniche, non potrà contemplare tutte le problematiche connesse alla leishmaniosi canina e non potrà sostituirsi alle capacità di valutazione che il medico avrà nei confronti delle peculiarità del singolo caso.

Le linee guida vengono annualmente aggiornate e, dopo approvazione da parte dei membri del board del GSLC, vengono divulgate tramite pubblicazione sulla rivista “Veterinaria” e sul sito [www.gruppoleishmania.org](http://www.gruppoleishmania.org), cui si rimanda per approfondimenti e riferimenti bibliografici inerenti questa relazione.

Con la volontà di stadare il cane leishmaniotico offrendo uno strumento utile ed applicabile alla maggior parte delle situazioni e che potesse prevedere l’utilizzo di rilievi diagnostici facilmente fruibili nella pratica clinica, i cani leishmaniotici sono stati suddivisi in 5 stadi:

- 1) **Stadio A (Esposto)**, cane senza alterazioni clinico-patologiche dimostrabili, nel quale i test diagnostici parassitologici risultino negativi ma siano evidenziabili titoli anticorpali specifici, non superiori a 4 volte il valore soglia del laboratorio di riferimento. I cani esposti solitamente soggiornano o hanno soggiornato in un’area dove è accertata la presenza di flebotomi.
- 2) **Stadio B (Infetto)**, cane senza alterazioni clinico-patologiche dimostrabili, nel quale è possibile mettere in evidenza il parassita, con metodi diretti (microscopia, coltura o PCR) e con metodi indiretti (presenza di anticorpi specifici).
- 3) **Stadio C (Malato)**, cane “infetto”, nel quale sia dimostrabile qualunque alterazione clinico-patologica riferibile a leishmaniosi e nel quale sia dimostrabile il parassita o titoli anticorpali superiori a 4 volte il valore soglia del laboratorio di riferimento.
- 4) **Stadio D (Malato con quadro clinico grave)**, cane “malato” affetto da: (i) nefropatia proteinurica; (ii) insufficienza renale cronica; (iii) gravi malattie oculari che possano comportare la perdita funzionale e/o richiedano terapie immuno-depressanti; (iv) gravi malattie articolari che possano invalidare la funzione motoria e/o richiedano terapie immunodepressanti; (v) gravi malattie concomitanti, di natura infettiva, parassitaria, neoplastica, endocrina o dismetabolica.
- 5) **Stadio E–a**, cane **refrattario al trattamento**; **E–b**, con **recidiva precoce** (prima dei 6 mesi da precedente trattamento).

Il GSLC ha inoltre elaborato un protocollo di monitoraggio ed una possibile valutazione prognostica che deve essere correlata allo stadio della malattia, senza mai dimenticare la peculiarità che le presentazioni cliniche possono avere differenziando i singoli pazienti tra di loro, anche quando appartengono al medesimo stadio (Tabella 1).

Tabella 1. **Raccomandazioni del GSLC su prognosi e monitoraggio della leishmaniosi canina**

STADIO	DEFINIZIONE DEL PAZIENTE	PROGNOSI	MONITORAGGIO
A	Esposto	<b>Favorevole</b>	Rivalutare il titolo anticorpale dopo 2-4 mesi dal primo riscontro di positività sierologica e, se necessario, confermare o escludere una possibile infezione
B	Infetto	<b>* Favorevole-riservata</b>	Esame fisico generale, esami emato-chimici-urinari e titolo anticorpale ogni 2-4 mesi per 1 anno → in assenza di sieroconversione-innalzamento del titolo anticorpale rivalutare ogni 6-12 mesi per la stadiazione
C	Malato	<b>** Favorevole-riservata</b>	***Esame fisico generale ed esami emato-chimici-urinari dopo 1 mese di terapia → ripetere ogni 2-4 mesi per 1 anno aggiungendo la valutazione del titolo anticorpale a partire da 4-6 mesi dall'inizio della terapia Rivalutare ogni 6-12 mesi per tutta la vita; può essere utile associare la valutazione della carica parassitaria mediante qPCR
D	Malato con quadro clinico grave	<b>** Riservata-infausta</b>	Come nello Stadio C ma con frequenza e modalità variabili in funzione della situazione clinica
E	(Ea) Refrattario (Eb) Recidivo	<b>** Riservata-infausta</b>	Come nello Stadio C ma con frequenza e modalità variabili in funzione della situazione clinica

\* La prognosi è favorevole se l'infezione non progredisce a malattia.

\*\* La prognosi dipende dalla gravità dei danni renali e dalla risposta alla terapia sia anti-*Leishmania* sia della eventuale malattia renale.

\*\*\* Paziente che non richieda altre terapie oltre a quella anti-*Leishmania* e nel quale si osserva remissione clinica e clinico-patologica in 1-3 mesi dall'inizio della terapia.

#### Letture consigliate

Il materiale bibliografico, le presentazioni in main session e gli abstracts in consessi scientifici cui ci si è basati per la strutturazione della relazione sono fruibili dal sito [www.gruppoleishmania.org](http://www.gruppoleishmania.org).