



Un caso di leishmaniosi viscerale in paziente splenectomizzato: le difficoltà di un adeguato percorso clinico strumentale

Martino I., Surbone S., Salinaro F., Fracchioni I., Cattaneo G., Perlini S.

*Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

INTRODUZIONE

La Leishmaniosi è una parassitosi pressoché cosmopolita che presenta un ampio spettro di sindromi, sia localizzate che sistemiche, causate da protozoi del genere *Leishmania* (Regno Protista, Phylum Sarcomastigophora, Classe Zoomastigophora, Ordine Kinetoplastida). Il parassita, inoculato in forma flagellata (promastigote), viene rapidamente fagocitato da fagociti mononucleati, perde il flagello (amastigote) e viene rapidamente trasportato negli organi ricchi di fagociti tissutali. Serbatoi dei parassiti sono varie specie di mammiferi infettati cronicamente. I vettori sono ditteri ematofagi di generi diversi. L'uomo è ospite definitivo accidentale e, in alcuni casi, anche serbatoio [1-3]. Le diverse forme di Leishmaniosi sono: la Leishmaniosi cutanea (detta del "Vecchio Mondo"), la Leishmaniosi tegumentaria americana e la Leishmaniosi viscerale (Kala-

azar). L'incubazione dura tra i due e gli otto mesi. La malattia è caratterizzata da febbre, spesso irregolare, con periodi di remissione che possono simulare risposta alla terapia antibiotica o puntate di tipo settico. Il paziente giunge di solito all'osservazione dopo alcune settimane di malattia. Frequenti sono perdita di peso e pallore marcato. Segni clinici tipici sono la splenomegalia, di solito imponente, e la epatomegalia. Sono tipici inoltre anemia con leucopenia e piastrinopenia, innalzamento modesto della VES, ipoalbuminemia con aumento delle γ globuline e moderata elevazione delle transaminasi [4-8].

Nel caso clinico riportato si focalizza l'attenzione sul percorso clinico-strumentale che ha condotto alla diagnosi di Leishmaniosi viscerale.

CASO CLINICO

Uomo di 49 anni, caucasico, provenienza:Campania (Italia).

Il paziente giunge alla nostra osservazione per febbre (temperatura corporea fino a 37.8°C), sudorazioni profuse prevalentemente nelle ore serali e/o notturne ed astenia marcata.

Anamnesi patologica remota: 1982 frattura femore destro da proiettile trattata con osteosintesi. Nel 1993 incidente stradale e successiva splenectomia. In trattamento farmacologico con statina da due anni per dislipidemia mista.

Anamnesi patologica prossima: da circa cinque mesi il paziente presenta calo ponderale (riduzione del peso corporeo di circa 2 kg) con astenia e malessere generalizzato. Riferisce inoltre insorgenza di febbre serotina (temperatura corporea 37-37.5°C). Il paziente ha effettuato accertamenti reumatologici con il riscontro di innalzamento degli indici di flogosi (VES 55 mm/I ora e PCR 53.5 mg/dl) e positività al Reuma Test (93 UI/mL). E'

stata posta diagnosi di artrite reumatoide ed il paziente ha iniziato trattamento con metotrexate, idrossiclorochina e steroide senza beneficio con sospensione della terapia dopo breve tempo. Per il persistere della sintomatologia e l'insorgenza di puntate febbrili (tuttavia con temperatura corporea non superiore a 38°C) e sudorazioni nelle ore serali e notturne, il paziente è stato sottoposto a TC total body con riscontro di adenopatie peripancreatiche ed in sede ilare epatica di verosimile natura reattiva.

All'esofagogastroduodenoscopia riscontro di gastrite antrale Helicobacter Pylori negativa. Alla mineralometria ossea computerizzata (MOC) quadro di osteoporosi diffusa.

Il paziente nega recenti viaggi. Possiede un cane. Non effettua attività lavorativa (ex muratore).

Esame obiettivo: addome trattabile, epatomegalia (fegato palpabile a circa 4 cm dall'arcata costale). Milza non palpabile (pregressa splenectomia). Linfonodi palpabili in regione inguinale e sottomentoniera bilateralmente. Al cuore toni validi, ritmici, soffio sistolico ubiquitario 3/6. Esame neurologico nei limiti. Rensione arteriosa 120/80 mmHg, saturazione di O₂=96% in aria ambiente, frequenza cardiaca 80 battiti per minuto, ritmici.

Esami ematochimici: lieve leucocitosi (GB 12X10³/mm³) con linfocitosi (48%); innalzamento degli indici di flogosi (PCR 11 mg/dl, VES 99 mm/ora); lieve innalzamento delle γGT (80 mU/ml), ipertrigliceridemia (388 mg/dl). Test HIV negativo. All'elettroforesi sierica sospetta componente monoclonale.

Decorso clinico-strumentale: il paziente ha continuato a presentare febbre serotina (TC fino a 37.5°C) e sudorazioni profuse. Il paziente è stato sottoposto ai seguenti accertamenti strumentali:

- ECG: nei limiti.
- RX torace: rinforzo del disegno bronco-vasale su base peribronchitica.
- Ecografia addominale: linfadenopatia ilare epatica e epatosteatosi di grado moderato. Nulla di patologico a carico di reni e del pancreas. Non masse patologiche, esiti di splenectomia.
- Ecocardiogramma: normali spessori e dimensioni delle camere cardiache, cinetica regionale conservata, FE conservata (61%), iniziale dilatazione atriale sinistra.

Iter diagnostico: la prima ipotesi diagnostica è stata sospetta malattia linfoproliferativa; per tale motivo il paziente è stato sottoposto a valutazione ematologica e a tipizzazione linfocitaria risultata negativa per forme linfoproliferative (lieve espansione della sottopopolazione B che sono risultate policlonali e normali popolazioni NK e T linfocitarie con conservato rapporto CD4/CD8).

Sono state anche effettuate tipizzazione e quantificazione della componente monoclonale con riscontro di positività per IgGK, dosaggio di Beta2 microglobulina (4510 mcg/l) e si è richiesto RX scheletro in toto che ha mostrato a livello del femore destro (sede di ferita da proiettile) alterazioni morfostrutturali della diafisi con callo osseo esuberante e netto ispessimento periostale, di aspetto disomogeneo per alternanza di piccole aree di osteolisi ad apposizioni di tessuto osseo. Il reperto è stato ritenuto compatibile con esito di pregressa osteomielite cronica.

Per la comparsa, in settima giornata di degenza, di chiazze eritematose sul torace, di colore rosso vivo e lievemente rilevate, il paziente è stato sottoposto ad altri accertamenti ematochimici tra cui:

- Autoimmunità (ANA-ENA-pANCA-cANCA): neg
- Titolo antistreptolisinico: 77 UI/ml (neg)
- Fattore Reumatoide: 488 UI/ml (VN <20)

e si è richiesta rivalutazione reumatologica, in seguito alla quale si è concluso che il paziente non presentava segni clinici nè ematologici di artrite reumatoide e si poneva indicazione a proseguire gli accertamenti ematologici.

Il paziente ha continuato a presentare febbricola e sudorazioni profuse notturne ed è stato trattato con paracetamolo durante gli accessi febbrili.

Nel sospetto di plasmocitoma si è effettuata biopsia osteo-midollare il cui esito è stato: “cellularità 60-70% (ricca per l’età). Riconoscibili gli elementi delle tre serie maturative e una discreta componente plasmacellulare interstiziale e perivascolare. Sono inoltre presenti microorganismi, in discreto numero, con caratteri indicativi per Corpi di Donovan sia in sede interstiziale che nel citoplasma di elementi istio-macrofagici. I reperti sono pertanto indicativi di leishmaniosi midollare con plasmacitosi reattiva”.

A questo punto il paziente è stato sottoposto a indagini sierologiche specifiche:

- Ricerca di anticorpi (test immunocromatografico): positivo
- Ricerca anticorpi con metodica IFAT: 1/320 (pos \geq 1/40)
- Ricerca anticorpi con Immunoblotting: presenza di bande specifiche

Si è inoltre eseguita ricerca diretta di Leishmania su citocentrifugato (risultata positiva) ed esame colturale (da buffy-coat) con conferma dell’infezione.

Il paziente è stato quindi trasferito presso il Dipartimento di Malattie Infettive dove è stato sottoposto a trattamento con Amfotericina B con risoluzione della sintomatologia.

DISCUSSIONE

Il caso clinico esposto esprime la complessità del percorso clinico strumentale per giungere ad una corretta diagnosi di fronte a sintomi aspecifici quali febbre intermittente, sudorazioni serotine ed astenia. Il caso in esame presentava numerosi elementi confondenti che hanno ostacolato una rapida e corretta diagnosi. Innanzitutto il dato anamnestico di artrite reumatoide attribuita al paziente rivelatosi poi erroneo. Solo dopo una più scrupolosa rivalutazione reumatologica ci si è resi conto che non sussistevano segni clinici né ematologici altamente suggestivi per tale diagnosi. Esclusa la patogenesi reumatologica dei sintomi riferiti dal paziente, ci si è orientati verso una forma linfoproliferativa. La presenza di linfocitosi e di componente monoclonale ci ha indirizzati verso un mieloma multiplo in una variante di tipo asintomatico (smoldering) ed è stato proprio nel corso degli accertamenti indirizzati verso questo sospetto, che si è giunti alla biopsia osteo-midollare che ha escluso il plasmocitoma midollare ma, in modo del tutto accidentale, ha consentito l'evidenziazione dei microrganismi della Leishmania.

Diversi altri elementi hanno ostacolato il percorso diagnostico e meritano di essere presi in considerazione: innanzitutto la mancanza di uno dei segni clinici più caratteristici della malattia, quale la splenomegalia, non obiettivabile nel nostro paziente poiché splenectomizzato. Inoltre le frequenti e profuse sudorazioni notturne che rappresentano una manifestazione atipica della Leishmaniosi essendo più caratteristiche delle malattie linfoproliferative. Ed infine, non bisogna dimenticare l'importanza che ha una anamnesi adeguata e approfondita. Nel nostro caso, a diagnosi effettuata, si è provveduto a reintervistare in modo più accurato il paziente,

e ci si è resi conto che alcuni dati, cui inizialmente non era stato attribuito particolare valore, apparivano di fondamentale importanza: il paziente non solo proveniva dalla regione Campania, che rappresenta la regione italiana con la maggior incidenza di casi di Leishmaniosi viscerale (dai 60 ai 90 casi per anno epidemiologico), ma possedeva un cane che aveva recentemente sottoposto ad un trattamento farmacologico per Leishmaniosi.

RIASSUNTO

La Leishmaniosi è una parassitosi pressoché cosmopolita caratterizzata da una estrema variabilità di manifestazioni cliniche. Si riconoscono diversi tipi di Leishmaniosi: la forma cutanea (detta anche del Vecchio Mondo), la forma tegumentaria americana e la Leishmaniosi viscerale (detta anche kala-azar). In Italia la regione con maggior incidenza è la Campania (60-90 casi per anno epidemiologico). Il caso clinico descritto è quello di un uomo di 49 anni giunto alla nostra attenzione per febbre, calo ponderale ed astenia e ci consente di focalizzare l'attenzione non solo sulla complessità di un adeguato percorso clinico strumentale ma anche di ribadire l'estrema importanza che l'anamnesi riveste soprattutto in presenza di sintomi estremamente aspecifici quali quelli riferiti dal paziente in esame.

SUMMARY

Leishmaniasis is a parasitosis that is endemic in many countries, characterized by a great variability of clinical manifestations. Infection can be divided into cutaneous ("old world picture"), mucocutaneous, or visceral disease (also known as Kala-azar). Campania is the Italian region where the mayor incidence of Leishmaniasis (60-90 cases per epidemiologic year) is

observed. Here we report the case that of a 49 year-old man who presented with fever, weight loss and weakness. This case underscores the complexity of a correct management of the disease and the importance of a thorough clinical history, particularly when the patient refers just aspecific symptoms.

BIBLIOGRAFIA:

1. Robert LJ, Handman F, Foote SJ. Leishmaniosis. *BMJ* 2000;321:801-804
2. Boelaert M, Croft SL, Desjeux P et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501
3. Gaeta GB. Clinica della leishmaniosi viscerale nell'adulto: cambiano le modalità di presentazione?. *Parassitologia* 2004;46:225-226
4. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther* 2009;22(6):491-502
5. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354(9185):1191-1199
6. Palumbo E. Current treatment for cutaneous leishmaniasis: a review. *Am J Ther* 2009;16(2):178-182
7. Kemp M, Theander TG. Leishmaniasis. *Ugeskr Laeger* 2000;162(46):6203-6207
8. Neuber H. Leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(9):754-765