

# Una vacanza ad Ischia, una febbre persistente ed una strana risposta alla terapia

M. Rosa, R. Kosova, D. De Brasi, P. Siani

UOC Pediatria, AORN Santobono Pausilipon, Napoli

Leonardo 8 mesi giunge alla nostra osservazione per febbre persistente associata a splenomegalia e resistente al trattamento antibiotico (beta-lattamici).

**Esame obiettivo:** condizioni cliniche generali discrete, colorito cutaneo pallido, faringe modicamente iperemico, ronchi e rantoli a medie bolle sull'ambito polmonare, splenomegalia con milza palpabile a 3-4 cm dall'arco costale, confermata ecograficamente (DL 110 mm).

**Le indagini di laboratorio** evidenziavano anemia con Hb pari 8.7 g/L (GR 3600 000/ $\mu$ L; MCV, MCH ed MCHC ai limiti inferiori per età; reticolociti 7300/ $\mu$ L) e piastrinopenia (38.000/ $\mu$ L), positività degli indici di flogosi (PCR 109, VES 91) con iperfibrinogenemia, profilo biochimico ed indici di funzionalità d'organo nella norma. Incremento delle IgG (13.7 g/L con v.n. per età 1.71-10.69).

Venivano dunque avviate le indagini di approfondimento per febbre persistente di origine sconosciuta (FUO): sierologia per TORCH, EBV, Parvovirus, *Borrelia Burgdorferi*, Vidal-Wright ecocardiografia, radiografia del torace, risultati tutti negativi. Si praticavano inoltre ripetute emocolture ai picchi febbrili ed urinocoltura, tutte negative.

Considerato anche il quadro ematologico si effettuava studio morfologico dello striscio periferico, con riscontro di anisocitosi della linea eritrocitaria, ed analisi delle sottopopolazioni linfocitarie che rilevava notevole aumento dei linfociti B.

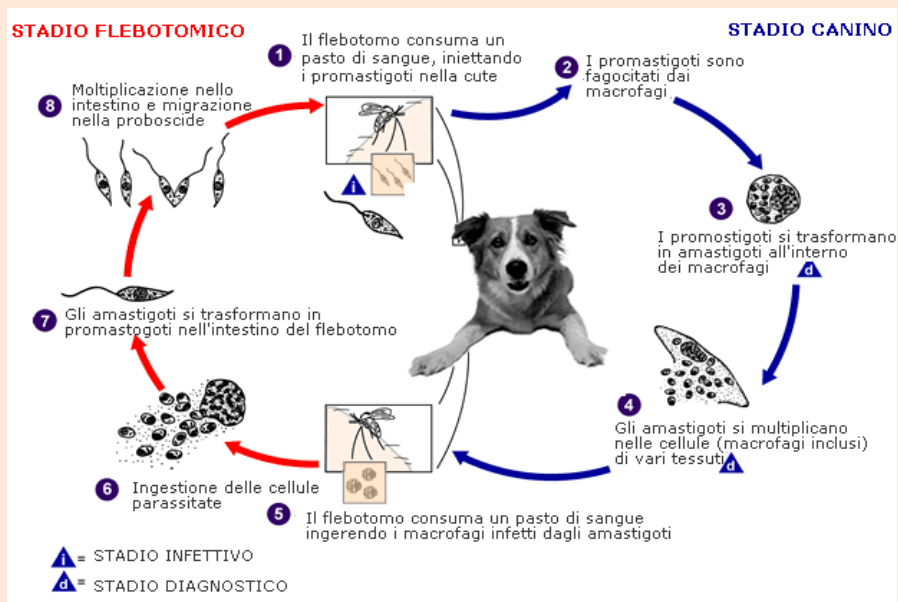
Per la persistenza della febbre, l'ulteriore anemizzazione (Hb 7.2 g/L con 123.000 PLT/ $\mu$ L) lo scadimento delle condizioni cliniche generali, si decideva di praticare aspirato midollare.

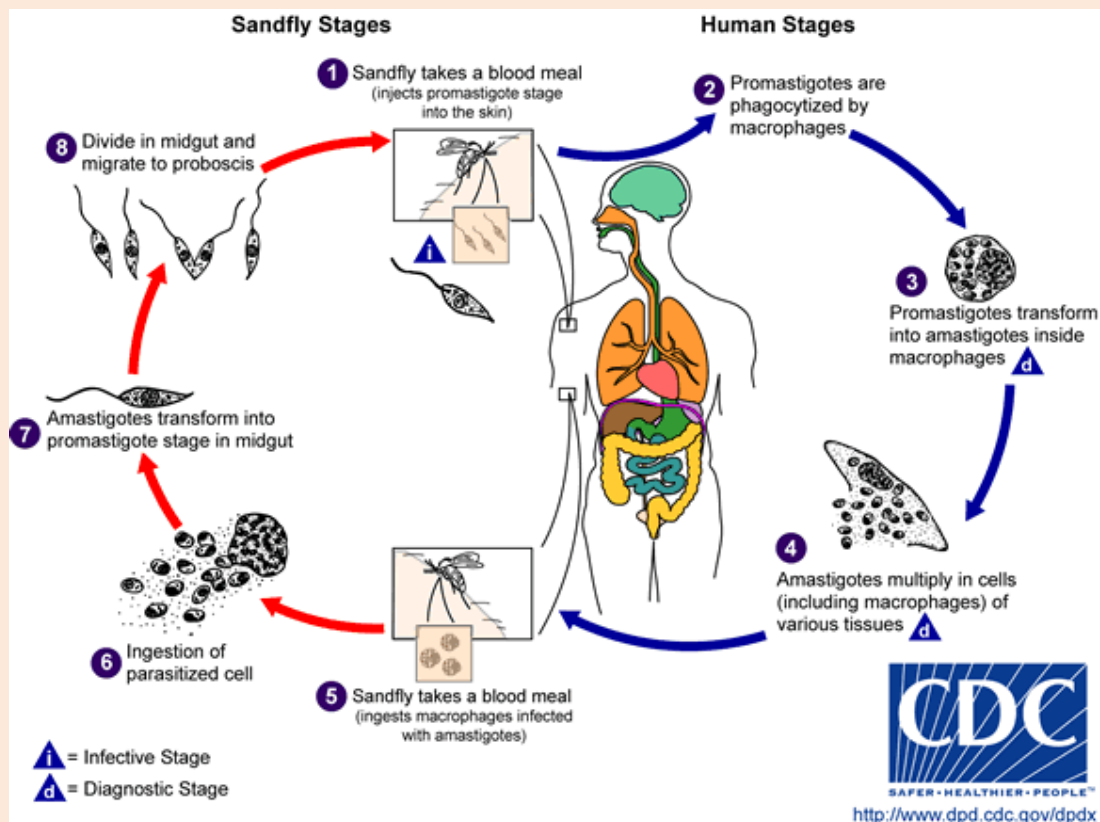
Tale esame ha rilevato la presenza di numerose Leishmanie in sede intra ed extracellulare.

E' stata dunque posta diagnosi di Leishmaniosi viscerale, successivamente confermata dalla positività della sierologia per *Leishmania* che era stata avviata precedentemente (titolo: 1/160).

## La leishmaniosi

La leishmaniosi comprende un gruppo eterogeneo di patologie a localizzazione cutanea (leishmaniosi cutanea o LC) o a diffusione sistemica (leishmaniosi viscerale o LV) causate da protozoi appartenenti al genere *Leishmania*<sup>[1]</sup>. Le leishmanie hanno come ospiti naturali animali selvatici (roditori e canidi) e domestici (cane) che ne costituiscono il serbatoio naturale e solo occasionalmente vengono trasmesse all'uomo da insetti ematofagi del genere *Phlebotomus* che fungono da vettori del parassita.





Delle diverse specie di *Leishmania* esistenti in natura la sola presente nel bacino del Mediterraneo è rappresentata dalla *Leishmania infantum* che comprende ceppi viscerotropi causa di leishmaniosi viscerale e ceppi dermatotropi causa di leishmaniosi cutanea.

La leishmaniosi viscerale (o “kala-azar”) tipicamente interessa i bambini sotto i 5 anni di vita nel continente americano e nel bacino del Mediterraneo (*L. Infantum/Chagasi*), e bambini di età maggiore e giovani adulti in Africa ed Asia (*L-Donovani*).

In particolare, per quanto attiene le nostre zone, dal 1992 è stata osservata un' aumentata incidenza di leishmaniosi viscerale nell'isola di Ischia. A tal proposito, uno studio epidemiologico condotto nel 2004 avrebbe riscontrato che la regione Campania ed in particolare la zona vesuviana e l'isola di Ischia sarebbero zone endemiche per leishmaniosi viscerale da circa un secolo ed inoltre che in tali zone il 10-40% dei cani sarebbe portatore di *Leishmania*<sup>[2,3]</sup>.

### Storia naturale

Dopo il contagio con il parassita, il bambino può presentare un'infezione completamente asintomatica o una forma oligosintomatica, entrambi risolvendosi spontaneamente o evolvendosi nella forma attiva e conclamata del “kala azar”<sup>[1]</sup>. La classica presentazione clinica si osserva generalmente dopo un periodo di incubazione di circa 6 mesi (1-12 mesi) ed è caratterizzata da febbre irregolare (puntate febbrili che si protraggono per qualche giorno, seguite da fasi di apiressia) e/o persistente, astenia, pallore, epato-splenomegalia (la milza assume consistenza duro-lignea). Alle indagini di laboratorio si rilevano anemia, leucopenia, piastrinopenia, aumento degli indici infiammatori ed in particolare della VES, ipoproteinemia con iper-gammaglobulinemia.

Agli esami di approfondimento si può riscontrare la positività delle IgG anti-*Leishmania*. La diagnosi viene confermata mediante l'analisi microscopica dell'aspirato midollare che evidenzia la presenza del parassita; altre metodiche sono rappresentate dalla coltivazione dello stesso in terreni specifici e dall'analisi mediante PCR.

## La terapia

Nei Paesi Occidentali il trattamento di prima scelta è al giorno d'oggi rappresentato dalla somministrazione di Amfotericina B liposomiale (Ambisome) per via endovenosa, l'unico approvato dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento della leishmaniosi viscerale in pazienti immunocompetenti<sup>[4,5]</sup>.

Leonardo iniziava pertanto tale terapia al dosaggio di 3 mg/kg/die per 5 giorni, con richiami in 7a e 14a giornata.

## La complicanza

Il monitoraggio biochimico nei giorni successivi ha evidenziato ipertrigliceridemia (valore max 469 mg/dL) con riduzione dei valori di colesterolo-HDL (15 mg/dL), aumento importante della ferritina (1717 ng/mL), del D-Dimero (5528 ng/mL), di LDH (667 U/L) e Procalcitonina (33.29 ng/mL) con ulteriore riduzione dei valori di Hb (5.6 g/dL) e delle piastrine (62 000/ $\mu$ L). Al terzo giorno di terapia con Ambisome, considerata la progressiva discesa dei valori di emoglobina, si praticava trasfusione di emazie concentrate; al quarto giorno di terapia si registrava defervescenza ed in 5a giornata miglioramento complessivo del quadro clinico e bioumorale.

In considerazione dell'evoluzione clinica e del risultato di tali indagini ematochimiche è stato ipotizzato che il piccolo avesse sviluppato una **Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) secondaria a Leishmaniosi Viscerale**.

## La MAS

Per MAS si intende un disordine potenzialmente letale appartenente al gruppo delle Linfoistiocitosi di classe II, causato da una massiva risposta del sistema immunitario ad un agente scatenante, che può essere di natura infettiva, genetica, immunitaria o neoplastica, nel nostro caso rappresentato dalla lisi parassitaria<sup>[6]</sup>.

I criteri per diagnosi di MAS sono stati codificati secondo l'*Histiocytosis Society* e raggruppano criteri clinici, bioumorali ed istologici (*vedi tabella*)<sup>[7]</sup>.

### Criteri diagnostici

#### *Criteri clinici:*

- Febbre (> 7 giorni)
- Splenomegalia (milza debordante >3 cm dall'arco costale)

#### *Criteri di laboratorio:*

- Citopenia (che interessi almeno due delle tre linee di sangue periferico):
- Hb < 9gr/dl
- Piastrine <100.000/ $\mu$ L
- Neutrofili <1000/ $\mu$ L
- Trigliceridi a digiuno > 3DS del v.n. per età  
e/o fibrinogeno < 3DS del v.n. per l'età
- Aumento dei livelli del recettore per IL-2 ( $\geq$  2,400 U/mL)
- Iperferritinemia  $\geq$ 500  $\mu$ g/L
- Attività ridotta od assente delle cellule NK

#### *Criteri istopatologici:*

- Emofagocitosi nel midollo osseo o nella milza o nei linfonodi senza evidenza di malignità

Almeno 5 degli 8 criteri devono essere soddisfatti, a meno che non sia presente una storia familiare o una diagnosi molecolare compatibile con linfocitopenia emofagocitica.

In particolare, l'evoluzione del caso clinico di Leonardo è compatibile con la diagnosi di MAS in relazione alla presenza di 5 degli 8 criteri sovraelencati (febbre protratta, splenomegalia, anemia e piastrinopenia, ipertrigliceridemia, iperferritinemia), in associazione al riscontro di ipertransaminasemia e di riduzione del colesterolo HDL con incremento di VLDL che, sebbene non rientrino tra i criteri codificati, risultano fortemente suggestivi di MAS. Inoltre abbiamo evidenziato una riduzione della percentuale delle cellule NK rispetto ad un precedente valore (da 11% a 5%), pur non essendo disponibile lo studio dell'attività delle stesse la cui riduzione rientra nell'ambito dei criteri di MAS. Infine, per quanto concerne i criteri istopatologici, Leonardo aveva effettuato un'analisi dell'aspirato midollare al momento della diagnosi di leishmaniosi senza riscontro di malignità. Considerata l'invasività di tale indagine abbiamo ritenuto opportuno non ripeterla, pertanto non è possibile stabilire se al momento dello sviluppo della MAS il paziente presentasse il caratteristico quadro istopatologico di emofagocitosi.

La terapia considerata di prima scelta nella MAS è rappresentata dalla terapia steroidea<sup>[8]</sup>.

Nel caso specifico di Leonardo, abbiamo preferito non somministrare alcuna terapia ad eccezione di quella di supporto, dal momento che gli steroidi avrebbero potuto contribuire all'insorgenza di alcuni eventi avversi descritti nella terapia con Ambisome (ipopotassemia, iperglicemia). Inoltre, come già accennato, nel corso della terapia con Ambisome si è assistito ad un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e biochimiche (defervescenza con apiressia costante, aumento dei valori di emoglobina e della piastrine, progressiva riduzione di trigliceridemia, ferritinemia, valori di LDH sierico, transaminasemia e D-dimero).

### **Conclusioni e messaggio finale**

Il caso clinico di Leonardo ci insegna a tener conto nella diagnosi differenziale della F.U.O. anche di patologie apparentemente poco frequenti, di fatto molto vicine alla nostra realtà (Leonardo era stato in vacanza ad Ischia, zona endemica per leishmaniosi) ed inoltre non facilmente differenziabili da quadri neoplastici ematologici, se non mediante indagini invasive di III livello (aspirato midollare).

Infine è da tener presente la necessità di un accurato monitoraggio clinico e laboratoristico anche dopo l'inizio del trattamento farmacologico, sia per l'eventuale insorgenza di effetti collaterali dello stesso, sia per la possibilità di insorgenza di reazioni del sistema immunitario conseguenti alla massiva liberazione di antigeni estranei all'organismo.

### **Bibliografia**

- [1] Leishmaniasis (Leishmania) by Peter C. Mel by In: Nelson Textbook of Pediatrics, edited by Robert M. Kliegman, MD, Bonita M.D. Stanton, MD, Joseph St. Geme, Nina Schor, MD, PhD and Richard E. Behrman, MD 19th ed. online edition
- [2] Baldi L., Mizzone V., Guarino A. Canine Leishmaniasis in Campania: new and old foci *Parassitologia* 2004, vol 46, n°12, pp 217-220
- [3] Di Martino L, Gramoccia M, Occorsio P, Di Muccio T, Scalone A, Gradoni L. Infantile visceral leishmaniasis in the Campania region, Italy: experience from a Paediatric Referral Centre. *Parassitologia* 2004;46(1-2):221-3.
- [4] Meyerhoff A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):42-8.
- [5] Di Martino L, Davidson R, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin-B. *J Pediatr* 1997;131:271-7
- [6] Rabusin M, Tamaro P, Zanazzo G. Le istiocitosi dell'infanzia. *Medico e Bambino* 1999; 2:87-94
- [7] Jan-Inge Henter, AnnaCarin Horne, Maurizio Aricó, R. Maarten Egeler, Alexandra H. Filipovich, Shinsaku Imashuku, Stephan Ladisch, Ken McClain, David Webb, Jacek Winiarski, Gritta Janka HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis *Pediatric Blood & Cancer* Volume 48, Issue 2, pages 124–131, February 2007
- [8] Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14 (5)