

Una vacanza a Ischia, una febbre persistente e una strana risposta alla terapia

Claudio Santoro, Margherita Rosa, Roberta Kosova, Daniele De Brasi, Paolo Siani
UOC Pediatria, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

Abstract

A vacation in Ischia, a persistent fever and a strange response to therapy

Visceral leishmaniasis in an eight month old child with persistent fever and splenomegaly after a two week vacation in Ischia island. Symptoms and blood tests suggested a hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to leishmaniasis. Diagnostic and therapeutic difficulties due to the association of both diseases are discussed.

Quaderni acp 2012; 19(4): 166-167

Key words Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Leishmaniasis visceral. Persistent fever

È descritto il caso di una leishmaniosi viscerale in un bambino di 8 mesi con febbre persistente e splenomegalia dopo due settimane dal rientro da una vacanza nell'isola di Ischia, e con sintomi e controlli ematochimici suggestivi di una linfoistiocitosi emofagocitica secondaria alla leishmaniosi. Vengono discusse le difficoltà della diagnosi delle due forme associate e la possibilità che la leishmaniosi non venga riconosciuta e venga trattata esclusivamente come linfoistiocitosi emofagocitica.

Parole chiave Linfoistiocitosi emofagocitica. Leishmaniosi viscerale. Febbre persistente

Il caso

Leonardo, 8 mesi, nato da parto spontaneo con peso di 3200 g, allattato al seno e senza problemi di rilievo, giunge in ospedale per febbre (38,5-39,5 °C) persistente da 15 giorni, associata a modesti sintomi di infiammazione delle alte vie respiratorie e resistente a un trattamento antibiotico empirico con amoxicillina 50 mg/kg/die in atto da cinque giorni. All'ingresso in reparto il bambino si presenta in condizioni generali discrete con colorito pallido della cute e delle mucose visibili. Al torace si apprezzano ronchi e rantoli a medie bolle; l'addome è trattabile con una milza palpabile a circa 4 cm dall'arcata costale, di consistenza duro-elastica, e con un fegato a circa 3 cm dall'arco costale e di consistenza parenchimatosa.

Le indagini di laboratorio evidenziano un'anemia normocromica con Hb 8,7 g%, GR 3.600.000/ μ l; MCV, MCH e MCHC ai limiti inferiori per età, reticolociti pari a 7000/ μ l (vn 20.000-80.000), piastrinopenia (138.000/ μ l). I globuli bianchi sono 4500/ μ l con linfocitosi assoluta (75%). Gli indici di flogosi sono molto elevati (PCR 109 mg%, VES 91 mm) con iperfibrinogenemia (700 mg%ml vn < 400 mg%ml), profilo biochimico e indici di funzionalità d'organo

nella norma. Notevole l'incremento delle IgG (13,7 g/l con vn per età 1,71-10,69).

Qual è la possibile diagnosi?

Nel caso descritto il quadro clinico è quello di una febbre persistente di tipo continuo in un bambino di otto mesi con un'importante epato-splenomegalia associata a un'anemia normocromica con iporeticolocitosi, leucopenia e piastrinopenia.

Vengono dunque eseguiti i test sierologici per EBV, Citomegalovirus, Parvovirus B19, Epatite A, B e C, Salmonella e Brucella nonché per la *Borrelia burgdorferi*, tutti negativi. Normali sono anche la radiografia del torace e l'ecocardiografia. Si praticano inoltre ripetute emocolture ai picchi febbrili e un'urinocoltura, risultate sterili.

Esclusa in primo luogo l'eziologia batterica come testimoniato dall'urinocoltura ed emocoltura più volte ripetute e dalla Vidal-Wright; prese in considerazione la borreliosi e quindi l'eziologia virale come la mononucleosi e le infezioni da Parvovirus B19, anch'esse escluse dalle indagini specifiche; resta da indirizzare la diagnostica differenziale verso altre cause di febbre persistente con splenomegalia di natura infettiva non batterica e verso quelle non infettive, quali malat-

tie sistemiche o emopatie. Per la persistenza della febbre e per l'ulteriore anemia (Hb 7,2 g%) con diminuzione delle piastrine (123.000 PLT/ μ l) e dei leucociti (3000/ μ l), associati al notevole peggioramento delle condizioni cliniche generali, si decide dunque di praticare aspirato midollare. L'esame rileva la presenza di numerose *Leishmaniae* in sede intra ed extracellulare, per cui viene posta diagnosi di leishmaniosi viscerale (LV), successivamente confermata dalla positività della sierologia per *Leishmania* già avviata in precedenza (titolo: 1/160). Viene effettuata terapia con amfotericina B liposomiale (AmBisome) per via endovenosa alla dose di 3 mg/kg/die per 5 giorni, con richiami in 7^a e 14^a giornata.

Il decorso

Le condizioni generali del bambino rimangono stazionarie e la febbre persiste con due picchi giornalieri di 39-39,5 °C. In 3^a giornata un'ulteriore anemia (Hb 5,2 mg%) rende necessaria una trasfusione di emazie concentrate. Le piastrine sono ulteriormente diminuite (62.000/ μ l) e il monitoraggio biochimico evidenzia ipertransaminasemia (AST 267 U/l - ALT 325 U/l) con ipoalbuminemia (proteine totali 3,5 g/l), ipertrigliceridemia (469 mg%) con normali valori della colesterolemia (180 mg%), notevole incremento di ferritina (1717 ng/ml), D-Dimero (5528 ng/ml), LDH (667 U/l) e procalcitonina (33,29 ng/ml). In 4^a giornata di terapia la febbre comincia a diminuire fino a completa defervescenza alla fine della 5^a giornata. Da allora le condizioni del bambino migliorano progressivamente e la splenomegalia si riduce. Si dimette in 14^a giornata dopo aver praticato l'ultima dose di amfotericina B liposomiale con programma di controlli successivi.

La lenta risposta all'amfotericina B liposomiale (normalmente già dopo 48 ore di terapia si assiste alla discesa della febbre) associata al peggioramento delle

Per corrispondenza:

Paolo Siani

e-mail: paolo.siani@fastwebnet.it

il caso che insegna

condizioni generali, ad accentuazione dell'anemizzazione e a comparsa di ipertrigliceridemia e iperferritinemia, depongono per la coesistenza, nel caso descritto, di una linfoistocitosi emofagocitica (LE).

La LV: diagnosi e terapia

La LV è presente nel bacino del Mediterraneo e in Italia particolarmente nella fascia costiera della regione Campania, nei paesi vesuviani e nell'isola di Ischia. Leonardo aveva in effetti soggiornato nell'isola di Ischia dove, dal 1992, è stata osservata un'aumentata incidenza di LV. Uno studio epidemiologico condotto nel 2004 confermerebbe la regione Campania (in particolare la zona vesuviana e l'isola di Ischia) come zona endemica per LV da circa un secolo. In tali zone il 10-40% dei cani sarebbe portatore di *Leishmania* [1-2]. L'iter diagnostico previsto è quello di una febbre persistente con epatosplenomegalia. Alle indagini di laboratorio si rilevano anemia, leucopenia, piastrinopenia, aumento degli indici infiammatori e in particolare della VES, ipoproteinemia con iper-gammaglobulinemia.

A un ulteriore 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. Nei Paesi Occidentali il trattamento di prima scelta prevede la somministrazione di amfotericina B liposomiale (AmBisome) per via endovenosa, unico farmaco approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento della LV in pazienti immunocompetenti [3]. Questa formulazione viene catturata dai macrofagi, in modo tale da portare direttamente il farmaco nelle sedi d'infezione: il fegato, la milza e il midollo osseo.

La linfoistocitosi emofagocitica: il sospetto e la conferma

Nel caso descritto, la ritardata risposta all'amfotericina B liposomiale induce a richiedere alcuni altri esami che rientrano nei criteri di laboratorio per la diagnosi di LE (tabella 1) secondaria a LV e compatibile con l'evoluzione della storia clinica di Leonardo: sono infatti presenti 5 degli 8 criteri previsti per la diagnosi. Di essi due sono clinici (febbre da più di sette giorni e splenomegalia > 3 cm) e tre di laboratorio (citopenia, ipertrigliceridemia, iperferritinemia), cui si aggiungono l'ipertransaminasemia e la riduzione del colesterolo HDL con incremento di

TABELLA 1: CRITERI DIAGNOSTICI DELLA LINFOISTOCITOSI EMOFAGOCITICA

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 < 9g/dl - Piastrine < 100.000/μl - Neutrofili < 1000/μl
- Trigliceridi a digiuno > 3 DS del vn per età e/o fibrinogeno < 3 DS del vn per l'età
- Aumento dei livelli del recettore per IL-2 (≥2,400 U/ml)
- Iperferritinemia 500 μg/l
- Attività ridotta o assente delle cellule NK

Criteri istopatologici:

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

BOX: CHE COSA ABBIAMO IMPARATO

- La LV presenta un quadro clinico caratterizzato da un'importante epatosplenomegalia con anemia e piastrinopenia.
- Le zone endemiche sono la fascia costiera mediterranea e in particolare in Italia le coste campane.
- Il quadro clinico della LV si sovrappone in larga parte a quello della LE per la cui diagnostica differenziale è necessario ricercare le *Leishmaniae* nell'aspirato midollare o mediante gli anticorpi specifici.
- Il trattamento specifico della LV nella maggioranza dei casi è sufficiente a controllare la LE secondaria.

VLDL che, sebbene non tra i criteri codificati, possono essere presenti nelle LE. Non viene rilevata l'emofagocitosi che si riscontra nel 50% dei casi e ha bisogno peraltro di operatori molto esperti per essere osservata. La LV si può presentare in alcuni casi, come in quello descritto, con un'eritrofagocitosi secondaria [4-5].

Che cosa è la LE

La LE è una grave sindrome iperinflammatoria dovuta a una risposta immunitaria incontrollata e inefficace: i linfociti T citotossici e i *natural killer* non riconoscono e non eliminano le cellule infette da patogeni intracellulari. Può essere primaria e secondaria. La variante secondaria può essere associata a infezioni virali, batteriche, fungine o parassitarie (come la LV del nostro caso), neoplasie, alimentazione parenterale, malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide [6]. I criteri utilizzati per la diagnosi di LE sono presenti nell'HLH-2004 [7] (Prospective international treatment study for hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) e sono riportati in tabella 1: almeno 5 degli 8 criteri devono essere soddisfatti, a meno che non siano presenti una storia familiare o una diagnosi molecolare compatibile con LE. Il trattamento specifico dell'agente infettivo identificato può non essere sufficiente a controllare la sindrome, fatta eccezione per la LV che nella stragrande

maggioranza dei casi richiede il solo trattamento con il farmaco specifico e cioè con l'amfotericina B liposomiale. La LE è una malattia grave e insidiosa perché il quadro clinico non è specifico e molto simile a quello della LV: in zone non endemiche per la LV possono essere diagnosticati e trattati come LE casi di LV con conseguenze molto gravi [8]. ♦

Bibliografia

- [1] Baldi L, Mizzoni V, Guarino A. Canine Leishmaniasis in Campania: new and old foci. *Parassitologia* 2004;46:217-20.
- [2] Di Martino L, Gramoccia M, Occorsio P, et al. Infantile visceral leishmaniasis in the Campania region, Italy: experience from a Paediatric Referral Centre. *Parassitologia* 2004;46:221-3.
- [3] Meyerhoff A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1999;28:42-8.
- [4] Agarwal S, Narayan S, Sharma S, et al. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Indian J Pediatr* 2006;73:445-6.
- [5] Dash S, Awasthi A, Marwaha RK. Haematological profile of childhood visceral leishmaniasis. *Indian J Pathol Microbiol* 2005;48:4-6.
- [6] Rabusin M, Tamaro P, Zanazzo G. Le istocitosi dell'infanzia. *Medico e Bambino* 1999;18:87-94.
- [7] Henter JI, Horne AC, Aricò M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
- [8] Gagnaire MH, Calambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children: a series of 12 cases. *Pediatrics* 2000;106:E58.