

Casi contributivi



UN CASO DI ERITROFAGOCITOSI SECONDARIA A LEISHMANIOSI NELL'ENTROTERRA FRIULANO

F. Minen¹, C. Oretti¹, F. Marchetti¹, G. Zanazzo², M. Maschio¹,
 D. Lizzi³, A. Ventura¹

¹Clinica Pediatrica, ²Unità Operativa di Emato-Oncologia,
 IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; ³Struttura Complessa di Pediatria,
 AO Santa Maria degli Angeli, Pordenone

Indirizzo per corrispondenza: federicominen@gmail.com

A CASE OF SECONDARY HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS ASSOCIATED WITH LEISHMANIASIS IN A NON ENDEMIC AREA OF ITALY

Key words Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Leishmaniasis,
 Northern Italy

Summary The present report describes the case of a 2-year-old girl that lives in Northern Italy suffering from a one month lasting fever, pallor and hepatosplenomegaly. Serum testing showed pancytopenia, high levels of immunoglobulins, hypertriglyceridemia and hyperferritinemia. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis was suspected on the basis of case history (a holiday in Southern Italy few months before, which is an endemic area for leishmaniasis, unlike the region where the child lives) and on clinical and laboratory findings. Bone marrow examination revealed active hemophagocytosis with intra and extracellular parasites. High levels of antibody titer for leishmaniasis confirmed the final diagnosis of hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. Treatment with liposomal amphotericin B resulted in dramatic resolution of all signs and symptoms within few days.

Caso clinico - S. è una bambina di 2 anni e mezzo residente in Friuli-Venezia Giulia, che giunge alla nostra osservazione per una storia clinica caratterizzata da febbre intermittente con brivido (3 picchi quotidiani, temperatura massima 40 °C) ed epatosplenomegalia, esordita circa un mese prima. Era stata iniziata terapia antibiotica empirica senza efficacia. Gli esami di laboratorio all'esordio avevano dimostrato una citopenia (GB 5550/µl, di cui neutrofili 28%, linfociti 64%; Hb 10.3 g/dl, piastrine 64.000/µl) con aumento degli indici di flogosi (PCR 6 mg/dl). Nel sospetto di una leucemia era stato eseguito un aspirato midollare, risultato negativo. Nell'ipotesi di un'artrite idiopatica sistemica era stato iniziato trattamento con prednisone (2 mg/kg) e indometacina, con immediato sfiebrimento. Tuttavia, dopo circa 10 giorni di benessere, è ricomparsa la febbre (in corso di terapia) con le stesse caratteristiche. Veniva quindi ricoverata nel nostro reparto. La piccola era pallida e presentava un'importante epatosplenomegalia (milza e fegato a 6-7 cm dall'arcata costale); ancora febbrile (1 picco /die a 39 °C). Gli esami all'ingresso suggerivano la possibilità di un quadro di eritrofagocitosi (GB 4200/µl, Hb 9,1 g/dl, piastrine 59.000/µl, ferritina 1787 µg/l, trigliceridi 213 mg/dl, IgG 1812 mg/dl, IgM 1326 mg/dl, PCR 6 mg/dl, VES 75 mm/h); l'importante ipergammaglobulinemia associata alla splenomegalia ci faceva considerare l'ipotesi di una leishmaniosi. L'esame del midollo osseo evidenziava nel citoplasma dei macrofagi e a livello extracellulare figure compatibili con leishmanie; vi era inoltre riscontro di

alcuni elementi monocitici (macrofagi) in atteggiamento di eritrofagocitosi.

Approfondendo l'anamnesi, i genitori riferivano di aver trascorso alcune settimane con la piccola in costiera amalfitana durante il periodo estivo (circa 5 mesi prima). Abbiamo eseguito il titolo anticorpale per leishmania, che è risultato >1:160, confermando la diagnosi di eritrofagocitosi secondaria a leishmaniosi.

Si è deciso di iniziare il trattamento con amfotericina B (*AmBisome*) per via endovenosa (3 mg/kg/die per 5 gg, con due dosi aggiuntive al 14° e 21° giorno). Il quadro clinico è andato rapidamente migliorando, con sfiebrimento in 48 ore e progressivo benessere generale.

Discussione - *L'epidemiologia*. Il termine leishmaniosi indica un gruppo eterogeneo di malattie ad ampia distribuzione, tropicale, subtropicale e mediterranea, causate dall'infezione di un protozoo appartenente al genere *Leishmania*. Si stima che la leishmaniosi colpisca 10-50 milioni di persone nelle regioni endemiche tropicali e subtropicali di tutti i continenti, tranne Australia e Antartide. L'incidenza annuale è in costante aumento, con 1,5-2 milioni di nuovi casi/anno, di cui 1-1,5 milioni casi di leishmaniosi cutanea, e 500.000 casi di leishmaniosi viscerale.

In Italia, nel periodo 1994-99, sono stati diagnosticati 700 casi di leishmaniosi (ma molto probabilmente quelli reali sono di più), di cui 150 in pazienti HIV positivi. La maggior parte dei soggetti colpiti vive in aree endemiche del centro-sud. Durante l'anno 2000 sono stati registrati 143 casi di leishmaniosi viscerale umana, di cui 83 casi in Campania; in questa regione l'incidenza della malattia è così elevata da giustificare la creazione di un centro di riferimento pediatrico.

Le numerose segnalazioni degli ultimi anni di casi di leishmaniosi canina provenienti da aree tradizionalmente ritenute indenni (anche dell'Italia settentrionale) devono portare alla conclusione che non esistono zone, comunemente abitate, che possano essere considerate completamente sicure. Infatti, se fino al 1989, il Nord Italia era considerato praticamente indenne dalla leishmaniosi, oggi abbiamo dei focolai accertati in Veneto, Emilia Romagna e Piemonte e altri probabili in Trentino e Lombardia. In base ad analogie climatiche e caratteristiche ambientali si può prevedere che la diffusione della malattia si estenderà nel prossimo futuro ad altre zone dell'Europa centrale.

Il ciclo biologico. È relativamente semplice (*vedi schema disponibile on-line*): le femmine dei flebotomi vettori (ematofaghe) pungono l'ospite (serbatoio, di solito un cane); con la puntura del flebotomo si forma un lago emo-linfatico nel derma dell'ospite, e il flebotomo si infetta per assunzione delle cellule del sistema reticolo-endoteliale parassitate. All'interno del flebotomo gli amastigoti aflagellati si attivano a promastigoti e si moltiplicano nell'intestino medio dell'insetto, acquisendo il potere infettante; i promastigoti risalgono poi il canale digerente del flebotomo fino alle parti buccali dove si concentrano e vengono iniettati in un nuovo ospite (uomo).

Le manifestazioni cliniche. In genere l'infezione è subclinica e asintomatica; gli individui colpiti da leishmaniosi viscerale sono bambini al di sotto dei 2 anni di età (nei quali il sistema immunitario è ancora immaturo), soggetti immunodepressi (HIV positivi, organo-trapiantati) o che comunque presentano condizioni predisponenti. L'immunità è acquisita nel tempo dalla popolazione delle aree endemiche.

Le forme di leishmaniosi sono le seguenti: a) *Leishmaniosi cutanea localizzata (bottoni d'Oriente)*: i bambini sono i più colpiti. Si presenta con una o poche lesioni papulari, nodulari, a placca o ulcerative in zone di cute esposta (volto, estremità); b) *Leishmaniosi cutanea disseminata*: rara, si manifesta con ampie macule non ulceranti, papule, noduli, o placche che possono coinvolgere ampie zone cutanee. La disseminazione a partire dalla sede d'inoculo impiega diversi anni; c) *Leishmaniosi mucosale*: rara, risulta dalle metastasi ematogene che dalle localizzazioni cutanee raggiungono la mucosa nasale o orofaringea; d) *Leishmaniosi viscerale (LV, kala-azar)*: forma sistemica di malattia causata dalla disseminazione del parassita intracellulare attraverso il sistema reticolo-endoteliale. Interessa tipicamente bambini di età inferiore a 5 anni nel bacino del Mediterraneo (*Leishmaniosi infantum*). A seguito dell'inoculazione si può avere un'infezione asintomatica o paucisintomatica che si risolve spontaneamente o può evolvere in malattia sistemica.

La forma sistemica ha una lunga incubazione, in media 4-6 mesi, e l'esordio è caratterizzato da una febbre, accompagnata da una progressiva anemia. La milza si ingrossa rapidamente e le analisi di laboratorio rivelano una pancitopenia, una ipergammaglobulinemia e a volte un aumento delle transaminasi. Il sospetto di una leucemia, con cui la malattia può essere confusa soprattutto nei bambini, porta spesso alla diagnosi occasionale di leishmaniosi dall'analisi dei campioni di midollo osseo. Sovrainfezioni batteriche sono comuni nello stadio avanzato di malattia. In uno studio retrospettivo italiano sono stati analizzati 111 casi di LV: febbre e splenomegalia erano presenti nel 100% dei casi, l'epatomegalia nel 90%, trombocitopenia e anemia nel 70%, mentre la leucopenia nel 42% dei casi. Nei pazienti immunocompromessi la sintomatologia preponderante interessa il tratto gastrointestinale senza la tipica epatosplenomegalia. In alcuni casi il quadro si presenta con una *eritrofagocitosi secondaria a LV*, che si caratterizza per una proliferazione incontrollata non maligna di macrofagi e linfociti T attiva-

FARMACO	POSOLOGIA
Amfotericina B liposomiale*	3 mg/kg ev per 5 giorni, con due ulteriori somministrazioni il 14° e 21° giorno (dose totale: 21 mg/kg)
Amfotericina B**	0,25-1 mg/kg/die ev in infusione lenta a giorni alterni per un periodo di 30-40 giorni
Stibogluconato di sodio***	20 mg/kg al giorno (massimo 850 mg) per 28 giorni im o ev
Miltefosine****	2,5 mg/kg/die per 28 giorni frazionato in 3 dosi dopo i pasti

* Un ciclo ancora più breve di trattamento (sei infusioni al dosaggio di 3 mg/kg dal 1° al 5° giorno con ulteriore dose al 10° giorno, per un totale di 18 mg/kg) è altrettanto sicuro ed efficace nella terapia della LV nel bacino del Mediterraneo.

** L'amfotericina B nella sua preparazione non liposomiale è molto più economica e viene quindi maggiormente utilizzata nei PVS, ma possiede maggiori effetti collaterali tra cui rigor e nefrotossicità.

*** È il farmaco di scelta nei PVS, utilizzato topicamente nella forma cutanea localizzata o per via sistemica nelle altre forme. Generalmente ben tollerato, risulta tuttavia potenzialmente tossico su cuore, pancreas e fegato. Recentemente sono comparse molte resistenze a questo farmaco, soprattutto in India.

**** È il primo farmaco utilizzabile per os in questa patologia. È un farmaco sicuro nei bambini di età superiore ai 2 anni, la cui efficacia è paragonabile all'amfotericina B.

Tabella. Posologia dei farmaci utilizzati nella leishmaniosi.

ti, secondaria ad aumentata produzione citochinica. La linfoistiotosi emofagocitica si classifica in primaria e secondaria; la variante secondaria può essere associata a infezioni virali, batteriche, fungine o parassitarie (come la *Leishmania* del nostro caso), neoplasie, malattie infiammatorie croniche (come l'artrite reumatoide). I criteri utilizzati per la diagnosi di linfoistiotosi emofagocitica sono presenti nell'HLH-2004 (*disponibili on line*).

I farmaci efficaci e lo schema terapeutico consigliato per il trattamento della leishmaniosi sono riportati in *Tabella*.



UNA MACROEMATURIA "ESOTICA"

E. Miorin¹, P. Aragona², F. Colonna¹

¹Struttura Complessa di Pediatria, ²Laboratorio Analisi, Ospedale di San Vito al Tagliamento (PN), ASS 6 Friuli Occidentale
Indirizzo per corrispondenza: pediatria.sanvito.ass6@sanita.fvg.it

AN "EXOTIC" MACROSCOPIC HEMATURIA

Key words Macroscopic hematuria, *Schistosoma haematobium*

Summary A 6-year-old boy from Burkina presented gross hematuria and dysuria for 2 weeks. A history of recurrent dysuria started in Africa during the past 2 months. The patient's history disclosed that he used to bath and swim in a pool of his rural village in Burkina. Physical exam was normal. Urine dipstick demonstrated hematuria, leukocyturia and proteinuria; the urine sediment showed a large number of leukocytes (eosinophils), isomorphic erythrocytes and several ovoid shaped elements with terminal spine and internal granules which could easily be identified as *Schistosoma haematobium* eggs. We also noted a well-preserved miracidium which showed active movements. Urinary tract ultrasound revealed some focal areas of thickening of the bladder wall. The urinary schistosomiasis was successfully treated by oral administration of praziquantel (single dose 40 mg/kg) with normalization of urine sediment after a week. *Schistosoma haematobium* is a major cause of urinary tract disease in many african areas. Since there is an increasing flow of immigrants towards Italy as well as tourists from endemic areas, it is important for Italian clinicians to be familiar with this traditionally exotic disease. The diagnosis is simple if suspected, and an effective and safe treatment is available.

Caso clinico - Un bambino di 6 anni proveniente dal Burkina Faso, emigrato in Italia con la sua famiglia da 1 mese, presentava disuria associata a episodi di ematuria macroscopica da circa 2 settimane. Nel sospetto di cistite era già stato trattato con antibiotico orale (1 dose di fosfomicina) senza beneficio. Dall'anamnesi emergeva che già da circa 2 mesi, quando ancora si trovava in Africa, lamentava dolore e bruciore alla minzione. Non riferiti altri problemi di salute in passato. A domanda specifica, il bambino riferiva che nel suo Paese era solito lavarsi e nuotare in un piccolo corso d'acqua vicino al suo villaggio rurale. L'obiettività risultava nella norma. L'esame delle urine, che macroscopicamente apparivano di colore marsalato e torbide, allo stick evidenziava: ematuria, leucocituria e proteinuria; all'esame microscopico del sedimento si rilevavano numerosi eosinofili, eritrociti isomorfi (post-glomerulari) e numerosi elementi di forma ovoidale con una spina terminale contenenti granuli, che sono stati facilmente identificati come uova di *Schistosoma haematobium*. Inoltre abbiamo potuto notare nelle urine un impressionante miracidio ben preservato e vitale che mostrava movimenti attivi. L'ecografia delle vie urinarie ha dimostrato la presenza di alcune aree focali di ispessimento della parete vescicale. Non altre alterazioni, in particolare non dilatazioni delle vie escrettrici. Gli altri esami eseguiti non erano significativi (compresa l'urinocoltura risultata negativa), a parte riscontro di anemia sideropenica da carenza marziale alimentare e della presenza di multipli parassiti nelle feci (*Entamoeba coli*, *Entamoeba nana*, *Giardia lamblia*, *Anchilostoma duodenalis*). L'infestazione delle vie urinarie da *Schistosoma haematobium* è stata trattata con successo con la somministrazione orale di praziquantel cpr 40 mg/kg per un giorno in due dosi frazionate a distanza di 6 ore e ripetuta prudenzialmente dopo 1 mese, con graduale scomparsa dei sintomi e normalizzazione del sedimento urinario al controllo dopo una settimana. Nettamente migliorate le alterazioni evidenziate alla parete vescicale al controllo ecografico dopo 1 mese.

Discussione - La schistosomiasi, detta anche bilharziosi, è una parassitosi causata da platelminti trematodi del genere *Schistosoma*. Dopo la malaria, rappresenta la seconda malattia tropicale a maggiore prevalenza nel mondo. La malattia è causata da 5 specie: *Schistosoma haematobium*, *mansoni*, *japonicum*, *mekongi*, *intercalatum*. L'infestazione da *Schistosoma haematobium* è endemica in molte zone dell'Africa subtropicale e Medio Oriente, con approssimativamente 100 milioni di persone affette, dove rappresenta la principale causa di patologia dell'apparato delle vie urinarie. L'infestazione è acquisita dall'uomo attraverso il contatto con acque dolci contaminate dalle urine degli individui parassitati e popolate da molluschi gasteropodi del genere *Bulinus*, "chioccioline" di acqua dolce che costituiscono gli ospiti intermedi per il ciclo vitale del parassita. Questi particolari molluschi vengono infestati dalle forme larvali, dette miracidii, liberatesi dalle uova presenti nelle urine; in questi ospiti intermedi, i miracidii si moltiplicano attraverso due generazioni di sporocisti, si trasformano e poi vengono liberati nell'acqua in forme infestanti per l'uomo, le cercarie, che penetrano nella cute sana, si trasformano in schistosomuli e migrano, maturando nella forma adulta, attraverso vasi venosi e/o linfatici ai polmoni e quindi al sistema portale; infine raggiungono i vasi perivescicali (peri-ureterali e del plesso vescicale). Gli schistosomuli adulti, maschio e femmina accoppiati, permangono per molto tempo nei plessi venosi perivescicali, dove le femmine adulte depositano grandi quantità di uova nella mucosa, sottomucosa e anche nella parete muscolare della vescica. In parte le uova rimangono intrappolate e possono morire e causare reazione granulomatosa, in parte riescono a raggiungere il lume vescicale ed eliminate nelle urine nell'ambiente per perpetuare il ciclo vitale del parassita.

Per quanto riguarda le *manifestazioni cliniche*, l'ingresso iniziale delle larve infestanti (cercarie) attraverso la pelle può essere accompagnato da un esantema papulare eritematoso pruriginoso autolimitante (dermatite da cercaria). Da 4 a 8 settimane dopo l'esposizione si può sviluppare una sindrome acuta tipo malattia da siero: febbre, broncospasma, rash cutaneo, dolore addominale, linfadenopatia ed eosinofilia (febbre di Katayama). La forma cronica è causata dalla infiammazione e dalla fibrosi, scatenate dalle uova prodotte dal verme adulto: quelle che si arrestano e muoiono, rimanendo intrappolate nella parete vescicale, provocano inizialmente una irritazione della mucosa vescicale che si può manifestare clinicamente con micro o macroematuria, anche con emissione di coaguli, pollachiuria e disuria. A volte i sintomi possono essere molto lievi o assenti oppure possono comparire anche a distanza di anni dopo il contatto con il parassita. La reazione infiammatoria di ipersensibilità ritardata progredisce cronicamente con formazione di granulomi con l'uovo al centro, circondati da un infiltrato di eosinofili, istiociti, cellule giganti e poi fibroblasti; questi depositano grandi quantità di tessuto fibroso cicatriziale, con conseguente retrazione e calcificazione, provocando danni anatomici e funzionali del tessuto: si formano ispessimenti delle pareti, masse intravesicali e pseudopolipi. La vescica perde di elasticità e possono comparire disturbi minzionali con ritenzione urinaria che facilita le sovrapposizioni batteriche. Il processo di infiammazione cronica si può estendere agli ureteri, con conseguente idronefrosi e insufficienza renale secondaria a uropatia ostruttiva. Oltre al danno renale conseguente a uropatia ostruttiva, il parassita può causare anche glomerulonefriti mediate da immuno-complessi. Da ricordare che le uova di *Schistosoma haematobium* possono raggiungere facilmente anche gli organi pelvici, attraverso anastomosi venose, causando infezioni genitali (sia nel maschio che nella donna), con conseguenze frequenti sulla funzione riproduttiva come infertilità, gravidanze ectopiche, complicanze gravidiche.

Il *sospetto diagnostico* si basa sull'anamnesi di soggiorno per i turisti o prolungata residenza (immigrati) in regioni endemiche per

schistosomiasi, con storia di contatti accidentali o abituali con acque dolci contaminate da deiezioni umane. Nel nostro caso il bambino proveniva proprio da una area endemica (Burkina Faso) ed era solito fare il bagno in un fiumiciattolo vicino al suo villaggio. Quando si ha in mente questa ipotesi, la diagnosi di infestazione da *Schistosoma haematobium* è semplice e si basa sul ritrovamento delle uova all'esame microscopico del sedimento urinario: le uova misurano 115-170 x 40-70 µm e sono molto più grandi di qualsiasi altro elemento del sedimento. Esse hanno una superficie liscia e una forma ovoidale; l'estremità anteriore è arrotondata, quella posteriore termina all'estremità con una spina (*Figura*). Le uova non vitali contengono granuli, quelle ancora vitali contengono il miracidio, ben preservato, che può mostrare movimenti attivi. Nel nostro caso abbiamo potuto osservare nel campione di urine un miracidio vitale uscito dall'uovo, a dimostrazione di infestazione in fase attiva. Nei casi in cui l'esame microscopico delle urine non sia dirimente, può essere effettuato l'esame endoscopico con biopsia della mucosa vescicale, molto efficace nell'evidenziare la presenza delle uova nelle pareti del viscere e fornendo contemporaneamente informazioni sulla presenza ed entità delle lesioni anatomico-patologiche macroscopiche della vescica.

È inoltre possibile eseguire il dosaggio degli anticorpi anti-*Schistosoma haematobium*, contro antigeni microsomiali dei vermi adulti, strumento utile per studi epidemiologici o per la diagnosi nei casi che coinvolgono turisti o in generale individui non residenti nelle aree endemiche. L'ecografia delle vie urinarie è utile per evidenziare la presenza e la gravità delle lesioni vescicali e l'idronefrosi e per il follow-up.

La *terapia antiparassitaria* di scelta è il praziquantel. Nell'infestazione da *Schistosoma haematobium* la dose consigliata è di 40 mg/kg per os per 1 giorno, divisa in due somministrazioni a 6-8 ore di distanza. La prognosi della schistosomiasi urinaria è buona dopo il trattamento tempestivo, purché non siano già coinvolte le alte vie urinarie che spesso sono danneggiate in modo irreversibile. Le forme non trattate possono evolvere verso l'idronefrosi e l'insufficienza renale cronica. Inoltre la malattia vescicale cronica, oltre a portare a disturbi minzionali da alterata motilità e a facilitare lo sviluppo di infezioni urinarie batteriche sovrapposte ricorrenti, predispone allo sviluppo del carcinoma squamoso della vescica.

Dato l'elevato numero di immigrati e di turisti provenienti dalle aree tropicali endemiche della parassitosi, è indispensabile tenere presente la diagnosi di schistosomiasi delle vie urinarie in caso di ematuria e/o di disturbi vescicali. La diagnosi è semplice, se sospettata, basandosi sul ritrovamento al sedimento urinario delle tipiche uova con una spina terminale. Il trattamento antiparassitario con praziquantel è efficace e sicuro.



Figura. Un uovo di *Schistosoma haematobium* (Fonte CDC Atlanta).

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi contributivi che compaiono per esteso sul sito elettronico della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 277.

Su questo numero i due **"Casi contributivi"** di patologie "esotiche" (leishmaniosi, schistosomiasi) (e uno dei due **"Casi indimenticabili"**, sempre di *Leishmania*) vengono discussi rispetto all'eziologia, le manifestazioni cliniche, il trattamento.

Nella rubrica **"Occhio all'evidenza"** l'analisi critica di un RCT pubblicato su *Arch Dis Child* ribadisce, ancora una volta, l'opportunità di utilizzare nella reidratazione per via endovenosa le soluzioni isotoniche (fisiologica) rispetto a quelle ipotoniche. In **"Pediatria per l'Ospedale"** un aggiornamento a portata del pediatra sul sistema renina-angiotensina.