



L'Italia è lunga e, soprattutto in campo veterinario, una buona parte delle malattie parassitarie risente delle inevitabili differenze di latitudine. Tuttavia, le variazioni climatiche degli ultimi anni, nonché l'opportunità di viaggiare degli animali domestici, sono state in grado di colmare le distanze e, purtroppo, di diffondere tali patologie anche in aree lontane da quelle originarie.

È questo il caso della leishmaniosi canina che, non più tardi di una trentina di anni addietro, era una rarità nelle regioni del settentrione, dove la scoperta di un caso clinico faceva scalpore, richiamando l'attenzione dei ricercatori nelle facoltà di Veterinaria. Ai nostri giorni, invece, è quasi normale che la malattia venga diagnosticata di routine, anche nelle pianure o nelle zone collinari del nord. Questa diffusione, strettamente correlata all'estensione dell'habitat di un insetto denominato flebotomo, aumenta le probabilità di contagio e impone una maggior attenzione alle novità terapeutiche e ai sistemi di prevenzione.

Un tempo piaga solo del Sud e delle zone litoranee, complici le miti temperature, oggi si riscontra anche nelle aree del Nord Italia. Causa di tutto un parassita, che si nutre del sangue dell'animale, infettandolo. Prevenire il contagio limita la diffusione e la possibile trasmissione all'uomo

DI MAURIZIO CORNELLI
MEDICO VETERINARIO

IL CICLO PARASSITARIO

Per quanto le malattie non riescano mai a suscitare entusiasmi è quantomeno affascinante addentrarsi nei dettagli delle parassitosi, soprattutto se si analizzano i meccanismi di diffusione: semplici, ma geniali, che richiedono spesso la partecipazione di più attori per completa-

re quello che viene definito ciclo parassitario. In questo caso, il parassita leishmania infesta il cane come ospite definitivo, grazie al contributo del flebotomo o papatacio che, in qualità di ospite intermedio-vettore, trasferisce il microrganismo da un soggetto all'altro. In buona sostanza, se ponessimo un cane malato accanto a uno sano, in assenza dell'insetto vettore i due potrebbero vivere tranquillamente senza alcuna manifestazione di contagio. Dal punto di vista sistematico, i flebotomi sono insetti appartenenti all'ordine *Diptera*, sottordine *Nematocera*, famiglia *Psychodidae*. Delle 800 sottospecie, 80 sono vettori probabili o dimostrati di leishmania. In Italia, i generi di *Phlebotomus* coinvolti comprendono *P. perniciosus*, *P. ariasi* e *P. perfiliewi*.

Assomigliano a zanzare di dimensioni minuscole (2-4 mm), si nutrono di sangue, possiedono corpo e ali ricoperti di peluria che consentirebbero un volo silenzioso, esercitato esclusivamente nelle ore serali e notturne, mentre, di giorno, si riparano nelle fessure dei muri o nelle cavità degli alberi, alla ricerca del buio e dell'umidità.

Leishmaniosi canina: un killer silenzioso

Il loro habitat ideale, quindi, è quello dei climi temperati, in vicinanza dei litorali e sui rilievi immediatamente retrostanti ma, come è ormai accertato, le variazioni climatiche in corso hanno esteso il campo d'azione anche a territori molto distanti dalle coste. Poiché le loro condizioni vitali sono temperatura dipendenti esiste un limite termico, fissato a 16 gradi centigradi, sotto il quale riducono l'attività fino all'ibernazione nei periodi invernali.

Quando i flebotomi di sesso femminile sono in procinto di deporre le proprie uova, manifestano la loro caratteristica ematofaga pungendo qualsiasi mammifero sia in grado di fornir loro un pasto di sangue. A livello del derma dell'animale assalito, in corrispondenza del luogo dove avviene la puntura, si viene a creare una raccolta di sangue e di linfa: se il cane è infetto, il flebotomo assume le leishmanie aspirando i macrofagi che le contengono. Una volta ingerite, a livello intestinale del flebotomo i protozoi si trasformano nella forma flagellata (vedi box) e si moltiplicano per poi raggiungere l'apparato buccale (in cir-

ca dieci giorni) ed essere pronti per essere inoculati in un altro ospite (cane, volpe, uomo, eccetera). Qui avviene nuovamente la fagocitosi da parte dei macrofagi che, impossibilitati a distruggere il parassita, fungono inconsapevolmente da luogo di trasformazione in amastigoti e da trasportatori sicuri, in quanto il sistema immunocompetente recepisce la cellula come amica, senza sospettare il carico di morte che contiene.

CAMPANELLO D'ALLARME

Nei casi in cui si verifichi l'infezione conclamata, questa compare dopo un periodo di incubazione variabile, da due mesi a più di un anno. Tenendo presente che l'azione patogena esercitata dalle leishmanie ha come bersaglio principale il sistema immunitario, in ogni sua localizzazione, è facile comprendere l'origine della sintomatologia (vedi tabella a pagina 36). Anche se i segni, presi singolarmente, non sono patognomici, il quadro clinico globale non lascia dubbi; quando ci si trova di fronte a un cane con aspetto "da

vecchio" (per atrofia dei muscoli crotafiti), lesioni cutanee furfuracee ma non accompagnate da prurito, lesioni oculari (cheratocongiuntivite, uveite), epistassi, crescita smisurata delle unghie (onicogrifosi), ulcere agli arti devono squillare mille campanelli d'allarme, il cui suono aumenta quando alla palpazione del soggetto si possono apprezzare linfonodi ingrossati ma freddi e non dolenti, splenomegalia ed epatomegalia. In un buon numero di situazioni, può accadere che il sospetto diagnostico emerga ancor prima che una sintomatologia, come quella sopradescritta, abbia avuto modo di manifestarsi. Talvolta sono sufficienti piccoli indizi per instillare il dubbio e richiedere un approfondimento diagnostico. A questi quesiti riescono a dare una risposta esauriente gli esami di laboratorio. Tra quelli aspecifici annoveriamo l'esame emocromocitometrico (anemia, piastrinopenia, leucocitosi monocitaria), la Ves, che risulta aumentata e il protidogramma (aumento proteine totali, ipoalbuminemia, ipergammaglobulinemia - picco "a campanile" delle alfa-2); tra quelli specifici, Ifi ($\geq 1/80$) ed Elisa (> 50). Il ricorso agli esami specifici risulta utile oltre la fase diagnostica: infatti, con il loro ausilio, è possibile monitorare l'andamento della malattia, anche negli anni a venire.

DALL'ANIMALE ALL'UOMO

Quando le cellule di Langherans (presenti nella cute) vengono infestate dal parassita ha inizio l'attivazione di altre cellule di provenienza timica, denominate linfociti T helper (LTh); a loro volta, questi si differenziano in due popolazioni LTh1 e LTh2. Ai fini della protezione nei confronti della leishmaniosi, sono gli

Visti al microscopio

Nel nostro Paese è presente solo la *Leishmania donovani infantum*, che costituisce l'agente eziologico della malattia. Si tratta di un protozoo che si presenta sotto due forme biologiche, a seconda dell'ospite in cui alberga:

- ◆ forma flagellata (promastigote), che vede il microrganismo, dalla forma lanceolata e dalle dimensioni di 15-25 micron, nuotare libero nei differenti liquidi biologici grazie al suo flagello caudale, soprattutto nel tratto gastroenterico del flebotomo (ospite intermedio/vettore) o quando viene isolato nelle colture di laboratorio;
- ◆ forma aflagellata (amastigote), in cui il parassita si trasforma quando invade le cellule del Sistema reticolo istiocitario dell'ospite definitivo, come il cane o l'uomo. In questo caso, le leishmanie sono visibili, all'interno dei macrofagi, come piccole entità rotondeggianti o ovalari.

SINTOMATOLOGIA IN BASE ALLA SEDE DI LOCALIZZAZIONE DELL'INFEZIONE

Aspetto immunopatologico

Colonizzazione sistema fagocitario
Manicotti istio-monocitari o perivascolari,
Iperplasia cellule endoteliali
Invasione del midollo osseo
Reazioni immunomediate di tipo II

Opsonizzazione dei leucociti
Danneggiamento piastrinico
Precipitazione di immunocomplessi

Manifestazione clinica

Blocco del Sistema reticolo istiocitario
 Ulcere cutanee
 Depilazione, paracheratosi
 Anemia
 Aumentata distruzione splenica degli eritrociti
 Immunodepressione
 Epistassi, soffusioni e petecchie
 Danni glomerulari, danni articolari

LTh1 a produrre sostanze particolari o citochine (-Ifn, Tnf, IL2 e IL12) stimolanti l'immunità cellulo-mediata, in grado di eliminare l'infestazione. I soggetti con elevata produzione di LTh1, anche se possono ospitare transitoriamente i parassiti, hanno la capacità di eliminarli. Al contrario, i cani che rispondono producendo LTh2 daranno luogo a una risposta immunitaria di tipo anticorpale che, lungi dal fornire una protezione, porta invece alla formazione di immunocomplessi che producono lesioni vasali (manicotti perivascolari), danni renali, eccetera.

Per quanto concerne l'uomo, i cani e i mammiferi selvatici possono fungere da serbatoi per la leishmania e mantengono viva la possibilità di trasmettere l'infestazione. Fortunatamente, non è stata provata una stretta correlazione tra numero di animali malati e infezioni tra la popolazione umana abitante nello stesso territorio. Pare che questa resistenza dell'uomo vada attribuita proprio all'efficienza della sua protezione cellulo-mediata, che consentirebbe di eliminare il parassita, anche quando si trova nella sua localizzazione intracellulare.

TERAPIA E SUPPORTO

È opportuno sottolineare che i farmaci utilizzati nella terapia dei cani affetti da leishmania vengono somministrati a soggetti già potenzialmente compromessi in quanto a funzionalità epatica e renale.

Pertanto, prima di instaurare qualsiasi protocollo terapeutico è fondamentale eseguire esami di laboratorio che stabiliscano le condizioni fisiche di partenza, anche perché il trattamento della leishmaniosi è

difficile e le recidive sono particolarmente frequenti. Il primo schema terapeutico, ormai consolidato nel tempo, è quello a base di antimoniali pentavalenti, che agiscono attraverso l'inibizione selettiva degli enzimi necessari per l'ossidazione degli acidi grassi e il metabolismo del glucosio del parassita. All'efficacia di questa sostanza, fanno da contraltare le somministrazioni parenterali, ripetute e dolorose, nonché la sequela degli effetti collaterali, come sintomi gastroenterici, dolori muscolari, sovraccarico epatico e soprattutto renale. Normalmente, il protocollo terapeutico prevede la somministrazione congiunta di allopurinolo (un analogo della purina) che, inibendo il metabolismo proteico della leishmania, svolge un'azione parassitostatica e provvede al controllo delle recidive.

"New entry" nel trattamento dell'infestazione sono miltefosina e zinco, che godono del vantaggio non trascurabile di essere somministrate per via orale. Miltefosina agisce direttamente sul parassita, alterando la sintesi dei fosfolipidi della membrana cellulare. L'attività viene esercitata su entrambi gli stadi (extracellulare e intracellulare) ma, cosa assai importante, la molecola è classificata come non dannosa *per os* ed è sicura per i reni, a tutto vantaggio dei soggetti con insufficienza renale da leishmania. Per quanto concerne lo zinco, la sua azione sarebbe di tipo diretto (leishmanicida) e di tipo indiretto, stimolando la produzione di linfociti Th1 che, come precedentemente descritto, stanno alla base delle difese cellulomediata dell'ospite. Amfotericina B, metronidazolo, fluorochinoloni e chetoconazolo sono stati indicati come attivi, senza, però, essere stati registrati per un impiego specifico contro il parassita.

Considerata la pericolosità della patologia, è importante limitare al massimo le occasioni di contatto tra flebotomi e cani. La prima precauzione è quella di non lasciare questi ultimi all'aperto, durante gli orari a rischio (dalle 18 alle 6), ovvero quando gli insetti si levano in volo per cibarsi di sangue. L'uso di zanzariere può essere utile, ma le dimensioni particolarmente ridotte del pappatacio gli consentono di attraversare quelle con maglie di dimensioni standard. Dal punto di vista farmacologico sono da privilegiare le sostanze a effetto repellente, come la permetrina, la deltametrina e l'imidacloprid, che impediscono il contatto dei flebotomi con il loro bersaglio e, quindi, interrompono il ciclo parassitario della leishmania. La necessità che queste sostanze esercitino una protezione costante ha fatto sì che vengano veicolate con modalità a lento rilascio, ovvero sotto forma di comodi collari o pratici spot on.

Bibliografia

R Killick-Kendrick, M Killick-Kendrick, C Focheux, J Dereure, M Puech, P Cadiergues. *Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. Medical and veterinary entomology* 1997; 11(2): 105;
 RJ Slappendel, L Ferrer. *Leishmaniasis. Infectious diseases of the dog and cat*, 2nd ed. Green C.E. ed 1998: 450-8;
 E Pinelli, R Killink-Kendrick, J Wagenaar, W Bernadina, G del Real, J Ruitenbergh. *Cellular and humoral immune response in dogs experimentally and naturally infected with Leishmania infantum. Infection and immunity* 1994; 62: 229-35;
 AS Prasad. *Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. Journal of infectious diseases* 2000; 182: S62-8;
 KE Sharquie, RA Najim, IB Farjou, DJ Al-Timimi. *Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. Clinical experimental dermatology* 2001; 26(1): 21-6;
 V Woerly, L Maynard, A Sanquer, C Medaille. *Clinical efficacy of a miltefosine oral solution in the treatment of canine leishmaniasis. 31st Wsava Conference, Praga, Ottobre 2006.*

