



GRUPPO DI STUDIO SULLA
LEISHMANIOSI CANINA

Diagnosi, terapia e prevenzione della **Leishmaniosi Canina**

www.gruppoleishmania.org



La versione estesa delle linee guida su diagnosi, terapia, prevenzione della Leishmaniosi e la gestione del paziente proteinurico è disponibile sul sito web, è stata pubblicata sulla rivista **Veterinaria** e, in versione inglese, su **Journal of the American Veterinary Medical Association**.
L'attività del GSLC è supportata da Hill's Pet Nutrition.



vets' no.1 choice™

La diagnosi della Leishmaniosi Canina



vets' no.1 choice™



GRUPPO DI STUDIO SULLA LEISHMANIOSI CANINA

Reperti clinici e di laboratorio

La Leishmaniosi dovrebbe essere sospettata nel caso un paziente proveniente da (o che abbia soggiornato in) area endemica presenti una o più delle seguenti alterazioni:

Alopecia e dermatiti desquamative (soprattutto nelle regioni nasale e perioculare)	Dermatiti ulcerative associate a vasculite (in questo caso a carico del cuscinetto plantare)	Onicopatie	Linfoadenopatia generalizzata (citologicamente compatibile con iperplasia linfonodale)	Dimagrimento Cachessia	Epistassi	PU/PD e insufficienza renale dovuta a glomerulonefrite	Lesioni oculari: congiuntivite, cheratocongiuntivite, episclerite, uveite anteriore e posteriore. Possibili complicanze: glaucoma ed endoftalmite	Iperproteinemia con inversione del rapporto alb/glob, ipalbuminemia, gammopatia policlonale (figura a sinistra, elettroforesi capillare) spesso associata ad aumento delle α e γ -globuline (figure a destra, elettroforesi in gel di agarosio)	Proteinuria (aumento del rapporto PU/CU)	Anemia (solitamente non rigenerativa)

Altri reperti riscontrabili in corso di Leishmaniosi: zoppie, epato o splenomegalia, febbre, dermatite nodulare o papulare, iperfibrinogenemia, biochimica compatibile con lesioni o con insufficienza renale o epatica, aumento delle proteine di fase acuta. Inoltre, soprattutto nelle aree endemiche, possono essere anche riscontrate presentazioni cliniche atipiche (es. forme neurologiche o intestinali).

Test di conferma

La Leishmaniosi deve sempre essere confermata mediante l'evidenziazione del parassita o della risposta immunitaria dell'ospite. I test utili in questo senso sono:

 ELISA Automatizzabile Non soggettiva	Sierologia <ul style="list-style-type: none"> Possono essere usati test rapidi ambulatoriali ma è consigliabile verificare poi il risultato con ELISA o IFAT. ELISA e IFAT forniscono anche il titolo anticorpale, che è importante per valutare l'intensità della risposta immunitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> Per evitare dubbie interpretazioni dovute alla variabilità legata all'operatore o al metodo utilizzato: <ul style="list-style-type: none"> Usare sempre lo stesso metodo e lo stesso laboratorio per valutare la sierconversione; Considerare come "alto" solo un titolo anticorpale almeno 4 volte superiore al valore soglia di positività del laboratorio utilizzato. 	 IFAT Più sensibile Operatore-dipendente
	Citologia <ul style="list-style-type: none"> La citologia può essere eseguita sui seguenti tessuti con lesioni: <ul style="list-style-type: none"> Cute (in caso di lesioni papulari, nodulari o ulcerative); Linfonodi aumentati di volume o midollo osseo in caso di anemia; Altri fluidi come sinovia o LCR* (rispettivamente in caso di artrite o sintomi neurologici). 	<ul style="list-style-type: none"> Se non sono presenti lesioni, i tessuti con maggiore sensibilità sono midollo osseo, linfonodi, milza e sangue. I campioni possono anche essere conservati per eseguire una PCR, nel caso fosse necessario. In caso di citologia negativa, se permane il sospetto clinico le lesioni dovrebbero essere analizzate mediante istologia, immunistochemical o PCR. 	
	PCR <ul style="list-style-type: none"> Il gene target ideale è quello del DNA del kinetoplasto. I test più comunemente usati sono la nested PCR o la PCR quantitativa. La PCR può essere eseguita anche su tessuti con lesioni (freschi, congelati o conservati in paraffina). 	<ul style="list-style-type: none"> In caso di assenza di lesioni, i tessuti con maggiore sensibilità sono: midollo osseo/linfonodi, cute, congiuntiva, buffy coat sangue. Nelle aree endemiche una PCR positiva a livello di cute o midollo non è necessariamente indicativa di una infezione "attiva". 	

Interpretazione dei risultati

I cani possono essere classificati come affetti da Leishmaniosi, infetti da *L. infantum* o semplicemente esposti all'infezione, sulla base del seguente algoritmo diagnostico:



Solo se le lesioni o i segni clinici sono chiaramente associabili alla positività sierologica, istologica, o dalla PCR

LEISHMANIOSI

INFETTO

positiva

negativa

"ESPOSTO"

- Ricerca altre malattie
- Monitorare con ELISA/IFAT

*Liquido cefalo-rachidiano

Stadiazione dei cani affetti da Leishmaniosi

STADIO	DEFINIZIONE	DESCRIZIONE
A	Esposto	Cane senza alterazioni clinico-patologiche dimostrabili, nel quale i test diagnostici parassitologici risultino negativi ma siano evidenziabili titoli anticorpali specifici, non superiori a 4 volte il valore soglia del laboratorio di riferimento. I cani esposti solitamente soggiornano o hanno soggiornato in un'area dove è accertata la presenza di flebotomi.
B	Infetto	Cane senza alterazioni clinico-patologiche dimostrabili, nel quale è possibile mettere in evidenza il parassita, con metodi diretti (microscopia, coltura o PCR) e con metodi indiretti (presenza di anticorpi specifici).
C	Malato	Cane infetto, nel quale sia dimostrabile qualunque alterazione clinico-patologica riferibile a Leishmaniosi e nel quale sia dimostrabile il parassita o titoli anticorpali superiori a 4 volte il valore soglia del laboratorio di riferimento.
D	Malato con quadro clinico grave	Cane malato affetto da: (I) nefropatia proteinurica; (II) insufficienza renale cronica; (III) gravi malattie oculari che possano comportare la perdita funzionale e/o richiedano terapie immuno-depressanti; (IV) gravi malattie articolari che possano invalidare la funzione motoria e/o richiedano terapie immunodepressanti; (V) gravi malattie concomitanti, di natura infettiva, parassitaria, neoplastica, endocrina o dismetabolica.
E	Refrattario Recidivo	(Ea) Cane malato refrattario al trattamento. (Eb) Cane malato sottoposto a trattamento, con recidiva precoce.

Protocolli terapeutici (trattamento eziologico)

STADIO	PROTOCOLLO PRINCIPALE	PROTOCOLLI ALTERNATIVI
A	Per i soggetti in questo stadio non è previsto un trattamento terapeutico.	
B	Il protocollo terapeutico che trova più ampi consensi è l' associazione Antimoniato di N-metilglucammina (dosaggio di 100 mg/kg SID sc per 4 settimane) e Allopurinolo (10 mg/kg BID po di per un periodo di almeno 4-6 mesi). Il dosaggio dell'Antimoniato di N-metilglucammina può essere suddiviso in due dosi da 50 mg/kg BID e protratto, a giudizio del Medico Veterinario, da un minimo di 4 ad un massimo di 8 settimane.	Nei casi di scarsa efficacia del protocollo di riferimento, presenza di effetti collaterali, scarsa compliance o recidive possono essere proposti i seguenti protocolli alternativi:
C	Per i soggetti in stadio D, tale protocollo potrebbe risultare non sufficiente ad assicurare la guarigione clinica degli animali in questo stato, la cui prognosi è strettamente correlata alle condizioni cliniche di partenza e alla necessità di indispensabili terapie collaterali.	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinolo, in monoterapia per diversi mesi (10 mg/kg, BID, po); • Miltefosina, per 28 giorni (2 mg/kg, SID, po) in associazione con Allopurinolo.
D	Per i soggetti in stadio D, tale protocollo potrebbe risultare non sufficiente ad assicurare la guarigione clinica degli animali in questo stato, la cui prognosi è strettamente correlata alle condizioni cliniche di partenza e alla necessità di indispensabili terapie collaterali.	Altri farmaci quali Amminosidina, Amfotericina B, Pentamidina, associazione Spiramicina/Metronidazolo, Enrofloxacin, Marbofloxacin e Domperidone, non trovano giustificazione d'impiego in virtù di severi effetti collaterali o per una incompleta dimostrazione di efficacia terapeutica.
E	Nei cani inquadrabili in questo stadio, una volta escluse altre possibili patologie o comunque altri fattori concomitanti che comportino una scarsa efficacia del farmaco, deve essere preso in considerazione l'uso di farmaci alternativi .	



DIETA CONSIGLIATA

Una dieta a tenore proteico controllato/ridotto e la somministrazione di un ACE-inibitore sono indicate nei pazienti in Classe 1 IRIS con PU/CU > 2,0 e nei pazienti in Classe 2,3 e 4 IRIS con PU/CU > 0,5.

Monitoraggio (stadi B e C)

QUANDO	COSA
Dopo 4-8 settimane	<ul style="list-style-type: none"> • Esame fisico completo e accertamenti ematobiochimici alla fine del trattamento con l'associazione Antimoniato di N-metilglucammina; • Se gli esami risultano nei limiti di normalità, continuare con Allopurinolo come indicato in precedenza.
Dopo 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> • Controlli periodici (come sopra descritti), con determinazione del titolo anticorpale e, possibilmente, quantificazione della carica parassitaria con qPCR midollare o linfonodale; • Se necessario, riprendere il trattamento con il protocollo di riferimento o con protocolli alternativi nel caso di recidive precoci.

Se la valutazione clinica, e/o i parametri ematobiochimici, non rientrano nei limiti di normalità o non tendono alla normalizzazione alla fine del trattamento terapeutico, inquadrare il cane nel gruppo Ea o Eb e procedere secondo quanto descritto in precedenza.

Raccomandazioni

- 1) Avere la certezza della diagnosi ed escludere/identificare altre patologie concomitanti;
- 2) Ottenere un corretto inquadramento clinico del paziente in una delle categorie proposte, dando particolare enfasi alla differenza tra il cane infetto e quello malato;
- 3) Scegliere adeguatamente il protocollo terapeutico da utilizzare, dando priorità assoluta ai farmaci per i quali esiste un'ampia letteratura internazionale;
- 4) Evitare di associare farmaci con proprietà anti-*Leishmania* senza che le stesse associazioni siano state sperimentate, ricordando che le interazioni farmacologiche possono esitare in effetti collaterali non sempre prevedibili;
- 5) Quando necessario applicare una corretta terapia collaterale;
- 6) Applicare il protocollo terapeutico scelto rispettando tempi e modalità di somministrazione suggerite dalle proprietà farmacocinetiche delle sostanze utilizzate; in altri termini, non "adattare" la terapia a seconda delle circostanze;
- 7) Monitorare correttamente il paziente durante e dopo la terapia.

Importante In Europa l'Amfotericina B è il farmaco di prima scelta nella terapia della Leishmaniosi dell'uomo. Per tale motivo, l'OMS sconsiglia vivamente di utilizzare formulazioni che contengano tale sostanza nel cane leishmaniotico, per evitare la potenziale selezione di ceppi di parassita amfotericina-resistenti.

La prevenzione della Leishmaniosi Canina

Quali cani proteggere

- Tutti i cani infetti da *Leishmania* che vivono in zone endemiche e quindi potenzialmente infettanti per l'insetto vettore, devono essere sottoposti a misure di protezione contro la puntura del vettore per la prevenzione di "massa";
- Vanno protetti anche quei soggetti che dopo terapia sono clinicamente guariti poiché questi continuano ad essere infettanti, anche se in misura ridotta, per il vettore;
- Cani sani che vivono o si recano in zone endemiche vanno protetti per la prevenzione "individuale".

Quando proteggere

La protezione deve essere limitata all'attività dei flebotomi vettori. In Italia si possono individuare tre periodi: (I) dalla metà di maggio a fine settembre per il nord; (II) dalla metà di maggio alla metà di ottobre per il centro; (III) dall'inizio di maggio alla metà di novembre per il sud. Tali periodi sono da considerarsi orientativi, dipendendo dalle variazioni climatiche annuali. La periodicità dei trattamenti dipende dalle misure prescelte.

Approccio alla prevenzione

Meccanico: Durante le ore notturne dei mesi caldi, a partire dall'imbrunire fino al sorgere del sole, gli animali infetti e/o malati, o sani, possono essere tenuti in rifugi chiusi, dove porte e finestre sono state protette da "zanzariere" a maglia fitta (1-2 mm), tali da impedire l'ingresso dei flebotomi.

Chimico: È stato dimostrato che alcuni biocidi sono efficaci contro la puntura dei flebotomi. L'efficacia è stata valutata sommando (I) l'effetto protettivo, o "no-feeding", misurato considerando i flebotomi che non hanno compiuto un pasto di sangue sul cane trattato e (II) l'effetto insetticida sui flebotomi, considerando la mortalità degli insetti a 24 ore dopo essere venuti a contatto con il cane trattato con il biocida.

Prodotti disponibili

APPLICAZIONE	PRINCIPIO ATTIVO E CONCENTRAZIONE (%)	INIZIO PROTEZIONE	DURATA STIMATA DELLA PROTEZIONE
topica (gocce, spot-on)	permetrina (50%) + imidacloprid (10%)	24-48 ore dopo applicazione	tre settimane
topica (gocce, spot-on)	permetrina (65%)	24-48 ore dopo applicazione	quattro settimane
topica (spray)	permetrina (2%) + piriproxifene (0,2%)	immediato	tre settimane
collare a lento rilascio	deltametrina (4%) + un carrier (trifenilfosfato)	5-6 giorni dopo applicazione	cinque mesi

Importante È stato dimostrato che la protezione chimica nei confronti del vettore italiano più competente (*Phlebotomus perniciosus*) è elevatissima (84-96%), ma purtroppo non totale, pertanto si raccomandano controlli sierologici periodici da effettuare alcuni mesi dopo la stagione di trasmissione.