

## Prognosi e monitoraggio della leishmaniosi canina

**Alessandra Fondati**

Med Vet, Dipl ECVD, PhD, Padova-Roma



**Xavier Roura, George Lubas, Luigi Gradoni, Michele Maroli, Gaetano Oliva,  
Saverio Paltrinieri, Andrea Zatelli, Eric Zini**

Le raccomandazioni del Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina (GSLC) sulla prognosi e il monitoraggio dei cani con leishmaniosi si basano sulle pubblicazioni scientifiche disponibili e sulla esperienza professionale degli appartenenti al Gruppo.

### PROGNOSI

La stadiazione della leishmaniosi è importata ai fini diagnostici, terapeutici e prognostici. Lo Stadio, che viene definito in prima istanza al momento della diagnosi, raggruppa i pazienti in base alle alterazioni cliniche e clinico-patologiche e alla risposta anticorpale specifica. Nella Tabella 1 è riportata la stadiazione proposta dal GSLC.

Per i cani in Stadio A, la prognosi si considera favorevole e la presenza di anticorpi circolanti può essere temporanea. Un quarto circa dei cani esposti provenienti da regioni in cui la leishmaniosi è endemica può andare incontro a negativizzazione spontanea dell'esame sierologico in assenza di terapia. Anche per i soggetti in Stadio B la prognosi è favorevo-

le se l'infezione, che in molti cani è da considerarsi persistente, non esita in malattia (Stadio C e D). In condizioni naturali ed in assenza di terapia, viene riportato che dal 30 al 70% circa dei cani infetti, provenienti da aree in cui la leishmaniosi è endemica, non sviluppa la malattia nell'arco di 2-3 anni dal momento della diagnosi. La visualizzazione del parassita negli esami citologici linfonodali o midollari e l'aumento dei titoli anticorpali specifici indicano la progressione a malattia.

Per i cani in Stadio C, D ed E la prognosi dipende principalmente dalla gravità delle alterazioni clinico-patologiche presenti all'inizio della terapia, in particolare dall'entità dei danni renali, da valutare secondo le raccomandazioni della *International Renal Interest Society (IRIS)*, oltre che dalla risposta individuale del paziente alla terapia stessa. Comunque, grazie alle recenti acquisizioni scientifiche sulla diagnosi e la terapia sia della leishmaniosi sia delle malattie renali, la prognosi della leishmaniosi, con o senza malattia renale, è ora più favorevole rispetto al passato.

In assenza di gravi problemi renali (Stadio IRIS 1-2) la prognosi della leishmaniosi è da ritenersi da favorevole a

TABELLA 1 - Stadiazione della leishmaniosi canina

Stadio	Definizione del paziente	Descrizione e diagnosi
A	Esposto	Cane senza alterazioni cliniche e/o clinico-patologiche dimostrabili attribuibili alla leishmaniosi, nel quale i test diagnostici parassitologici risultino negativi ma siano evidenziabili titoli anticorpali specifici < 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 cliniche e/o clinico-patologiche dimostrabili attribuibili alla leishmaniosi, nel quale è possibile mettere in evidenza il parassita con metodi diretti (microscopia, coltura o PCR) con o senza titoli anticorpali specifici < a 4 volte il valore soglia del laboratorio di riferimento.
C	Malato	Cane infetto nel quale sia dimostrabile qualunque alterazione clinica e/o clinico-patologica riferibile a leishmaniosi e nel quale siano evidenziabili il parassita o titoli anticorpali specifici ≥ 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 immunosoppressive; (iv) gravi malattie articolari che possano invalidare la funzione motoria e/o richiedano terapie immunosoppressive; (v) gravi malattie concomitanti.
E	Refrattario Recidivo	(Ea) Cane malato refrattario al trattamento (Eb) Cane malato sottoposto a trattamento, con recidiva precoce

riservata e sembra dipendere, oltre che dall'intensità della proteinuria, anche dalla risposta ad una terapia corretta, sia anti-*Leishmania* sia anti-proteinurica. D'altra parte, in cani con leishmaniosi e malattia renale grave (Stadio IRIS 3-4) la risoluzione completa delle alterazioni clinico-patologiche è di solito poco frequente e la prognosi, pur essendo scarsi i dati pubblicati, è da considerarsi da riservata ad infausta ed appare determinata pressoché esclusivamente dalla gravità del problema renale.

## MONITORAGGIO

Nella leishmaniosi devono essere monitorati i cani esposti, gli infetti e i malati. Nei primi dovrebbe essere valutato il titolo anticorpale specifico dopo 2-4 mesi dal primo riscontro di positività sierologica per confermare o escludere l'infezione. I soggetti infetti devono essere monitorati clinicamente e sierologicamente per identificare una possibile sieroconversione, suggestiva di progressione a malattia. I controlli dovrebbero essere mantenuti per tutta la durata della vita del cane dato che l'infezione si considera persistente e la malattia può insorgere anche a distanza di anni dal momento della diagnosi iniziale di infezione.

Per quanto riguarda il decorso della leishmaniosi nei cani malati, al momento i dati disponibili relativi al protocollo ottimale di monitoraggio sono scarsi. I cani vengono controllati con frequenza variabile in funzione delle loro necessità individuali, determinate principalmente dal loro stato di salute, a sua volta correlato allo stadio a cui appartengono. Da un punto di vista clinico l'obiettivo del monitoraggio dei pazienti trattati è stabilire se e quando si ottiene la risoluzione delle alterazioni cliniche e clinico-patologiche, con ritorno dei parametri emato-chimici-urinari negli intervalli di riferimento. Da un punto di vista parassitologico ed epidemiologico l'obiettivo principale del monitoraggio è valutare la capacità infettante dei cani malati una volta trattati. Si tratta quindi di valutare la carica parassitaria attraverso una PCR quantitativa (qPCR).

Il GSLC suggerisce di valutare:

- le condizioni cliniche e clinico-patologiche del soggetto e la titolazione anticorpale specifica, con conseguente modifica, se necessaria, dello stadio (Tabella 1)
- la carica parassitaria

Durante i controlli si raccomanda di eseguire l'esame fisico generale unitamente agli esami emato-chimici-urinari, incluse l'elettroforesi delle sieroproteine e la determinazione del rapporto proteinuria/creatinuria (PU/CU). L'esame sierologico quantitativo [*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) o *Immuno Fluorescent Antibody Test* (IFAT)] deve essere incluso nei controlli quando siano trascorsi almeno 4-6 mesi dall'inizio della terapia. Al fine di verificare una variazione del titolo anticorpale il campione dovrebbe essere inviato allo stesso laboratorio e dovrebbe essere mantenuta la stessa metodica. Le variazioni del titolo si considerano importanti nel caso si osservi una differenza tra 2 esami consequenziali di più di 2 diluizioni seriali. Studi recenti dimostrano una associazione tra ridu-

zione lenta e progressiva del titolo, buona risposta alla terapia e miglioramento clinico e clinico-patologico. D'altra parte, un marcato innalzamento del titolo anticorpale dovrebbe essere considerato indicativo di mancata risposta alla terapia o, una volta questa sia stata sospesa, suggestivo di recidiva. Anche la valutazione della carica parassitaria appare utile per il monitoraggio della risposta alla terapia. Nei cani che rispondono positivamente alla terapia, la carica parassitaria diminuisce notevolmente già nel primo mese, tuttavia in altri pazienti sono necessari da 3 a 12 mesi per ottenerne la riduzione. D'altra parte un aumento della carica parassitaria, specialmente dopo sospensione della terapia, potrebbe essere interpretato come suggestivo di recidiva.

In pratica, nei cani in stadio C che non richiedano altre terapie oltre a quella anti-*Leishmania* si raccomanda di eseguire l'esame fisico generale e di controllare i parametri emato-chimici-urinari sopra elencati dopo il primo mese di terapia. Se i pazienti hanno profilo renale nella norma o modesta proteinuria è possibile ottenere un miglioramento clinico dopo un mese di terapia e un miglioramento clinico-patologico (inclusa la normalizzazione dell'elettroforesi delle proteine sieriche) dopo 3 mesi di terapia. I pazienti che vanno incontro a remissione clinica e clinico-patologica dovrebbero essere poi controllati ogni 2-4 mesi per il primo anno quindi, se a un anno di distanza dall'inizio della terapia non sono presenti né alterazioni cliniche né clinico-patologiche dovrebbero essere rivalutati ogni 6 mesi per un ulteriore anno, includendo nei parametri da controllare la titolazione anticorpale e possibilmente la qPCR. Se trascorsi questi 2 anni il paziente permane normale da un punto di vista clinico e clinico-patologico e la titolazione anticorpale e la qPCR restano stabilmente negative o debolmente positive, i successivi controlli possono essere eseguiti ogni 6-12 mesi.

La remissione clinica ottenuta con la terapia, che riporta il paziente allo stadio di infetto (Stadio B), non deve comunque essere considerata permanente.

Nei soggetti in cui dopo il primo mese di terapia combinata con leishmanicida e allopurinolo si ottiene un miglioramento clinico e clinico-patologico dovrebbe essere continuata la terapia con il solo allopurinolo per 6-12 mesi.

Se durante il monitoraggio si osserva la ricomparsa di alterazioni cliniche o clinico-patologiche attribuibili alla leishmaniosi si diagnostica una recidiva. In tal caso dovrebbe essere ripresa la terapia utilizzando lo stesso farmaco impiegato in precedenza, oppure uno dei farmaci alternativi suggeriti dalle diverse linee guida.

Nei cani in stadio D o E il protocollo per il monitoraggio varia con le condizioni cliniche del paziente. Di solito durante il primo mese di terapia è necessario eseguire sia valutazioni cliniche sia clinico-patologiche ogni 7-10 giorni, specie se il cane ha un'alterata funzionalità renale, tuttavia, la prognosi da riservata a infausta, in questi casi spesso impedisce di eseguire i controlli per lungo tempo a causa dell'esito fatale della malattia.

Nella tabella sottostante (Tabella 2) è sintetizzata la proposta del GSLC per la prognosi e il monitoraggio della leishmaniosi.

TABELLA 2 - Raccomandazioni del GSLC su prognosi e monitoraggio della leishmaniosi canina

Stadio	definizione del paziente	Prognosi	Monitoraggio
A	Esposto	Favorevole	Rivalutare il titolo anticorpale dopo 2-4 mesi dal primo riscontro di positività sierologica per confermare o escludere una possibile infezione
B	Infetto	* Favorevole-riservata	Esame fisico generale, esami emato-chimici-urinari e titolo anticorpale ogni 2-4 mesi per 1 anno → in assenza di sierconversione rivalutare ogni 6-12 mesi per la stadiazione
C	Malato	** Favorevole-riservata	***Esame fisico generale ed esami emato-chimici-urinari dopo 1 mese di terapia → ripetere ogni 2-4 mesi per 1 anno aggiungendo la valutazione del titolo anticorpale a partire da 4-6 mesi dall'inizio della terapia Rivalutare ogni 6-12 mesi per tutta la vita; può essere utile associare la valutazione della carica parassitaria mediante qPCR
D	Malato con quadro clinico grave	** Riservata-infausta	Come nello Stadio C ma con frequenza e modalità variabili in funzione della situazione clinica
E	(Ea) Refrattario (Eb) Recidivo	** Riservata-infausta	Come nello Stadio C ma con frequenza e modalità variabili in funzione della situazione clinica

\* La prognosi è favorevole se l'infezione non progredisce a malattia.  
 \*\* La prognosi dipende dalla gravità dei danni renali e dalla risposta alla terapia sia anti-*Leishmania* sia della eventuale malattia renale.  
 \*\*\* Paziente che non richieda altre terapie oltre a quella anti-*Leishmania* e nel quale si osserva remissione clinica e clinico-patologica in 1-3 mesi dall'inizio della terapia.

## CONCLUSIONI

La prognosi della leishmaniosi canina è oggi più favorevole rispetto al passato e non deve più essere considerata ineluttabilmente infausta, specie in assenza di gravi problemi renali e se i pazienti vengono trattati e monitorati correttamente. Come appare nella Tabella 2 la prognosi viene formulata in funzione della stadiazione e nei pazienti malati dipende in larga misura dalla gravità dei danni renali, oltreché dalla risposta individuale alla terapia. Anche il monitoraggio dei pazienti varia con la stadiazione, ed è necessario, seppur con modalità diverse, per i cani appartenenti a qualunque Stadio, come riassunto nella Tabella 2.

## LETTURE CONSIGLIATE

Castagnaro M, Crotti A, Fondati A, Gradoni L, et al.: Leishmaniosi canina: Linee guida su diagnosi, stadiazione, terapia, monitoraggio e prevenzione. Parte I: Approccio diagnostico e classificazione del paziente leishmaniotico e gestione del paziente proteinurico. *Veterinaria* 21(3):19-32, 2007.

IRIS 2009 [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009\\_Staging\\_CKD.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf) [3 marzo, 2012]

Miró G, Oliva G, Cruz I, Cañavate C, et al.: Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Vet Dermatol* 20(5-6):397-404, 2009.

Noli C, Auxilia S: Treatment of Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. *Vet Dermatol* 16:213-222, 2005.

Oliva G, Roura X, Crotti A, Zini E, et al.: Leishmaniosi canina: linee guida su diagnosi, stadiazione, terapia, monitoraggio e prevenzione. Parte II: Approccio terapeutico. *Veterinaria* 22(6):9-20, 2008.

Oliva G, Roura X, Crotti A, Zini E, et al.: Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 236(11):1192-1198, 2010.

Oliva G, Scalone A, Foglia Manzi V, Gramiccia M, et al.: Incidence and time course of *Leishmania infantum* infections examined by parasitological, serologic, and nested-PCR techniques in a cohort of naive dogs exposed to three consecutive transmission seasons. *J Clin Microbiol* 44:1318-1322, 2006.

Paltrinieri S, Solano-Gallego L, Fondati A, Lubas G, et al.: Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 236(11):1185-1191, 2010.

Pierantozzi M, Roura X, Paltrinieri S, Poggi M, et al.: Variation of proteinuria in dogs with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate and allopurinol: retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 48, 2012 (in stampa).

Roura X, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, et al.: Prognosi e monitoraggio della leishmaniosi canina. *Veterinaria* 2012 (in stampa)

Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, et al.: Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol* 165:1-18, 2009.

Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, et al.: LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasit Vectors*, 4: 86, 2011.

Torres M, Bardagí M, Roura X, Zanna G, et al.: Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol. *Vet J* 188(3):346-351, 2011.