

# Le leishmaniosi: diagnosi e terapia



Francesco Maria Rosanio\*, Marco Sarno\*, Claudia Mandato\*\*, Paolo Siani\*\*

\*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università di Napoli Federico II

\*\*Dipartimento di Pediatria, UOC di Pediatria 1, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

## Introduzione

Le leishmaniosi sono un gruppo estremamente eterogeneo di malattie causate da un protozoo intracellulare appartenente al genere *Leishmania*, trasmesso all'uomo attraverso la puntura di alcune specie di flebotomi (mosche della sabbia o papataci). Lo spettro clinico dell'infezione varia da forme ad esclusiva localizzazione cutanea [leishmaniosi cutanea (LC)], caratterizzate da ulcere a evoluzione spesso autolimitante, fino a quadri cutanei diffusi, malattie muco-cutanee mutilanti [leishmaniosi muco-cutanea (LM)] e infezioni disseminate [leishmaniosi viscerale (LV)] potenzialmente letali. Il quadro clinico dipende dalla specie di *Leishmania* coinvolta, dalle caratteristiche dell'ospite e, soprattutto, dalla sua risposta immunitaria.

## Epidemiologia

Si ritiene che le leishmaniosi interessino fino a 12-15 milioni di persone in tutti i continenti, a eccezione dell'Oceania, con più di un miliardo di individui a rischio nelle aree endemiche. Le popolazioni più a rischio sono quelle povere dell'Africa, dell'Asia e dell'America Latina, dove il rischio di infezione è incrementato dalla concomitante presenza di malnutrizione, indigenza e mancanza di risorse. Secondo i dati di World Health Organization (WHO), sono più di 90 i Paesi in cui la *Leishmania* è endemica. La LC è la forma più comune, con quasi 1 milione di nuovi casi all'anno in tutto il mondo. L'incidenza annua della LV si aggira invece intorno ai 50.000-90.000 casi, con circa 20.000 morti ogni anno. Nel 2015 più del 90% dei casi di leishmaniosi viscerale mondiale

proveniva da soli sette Paesi: Brasile, Etiopia, India, Kenya, Somalia, Sud Sudan e Sudan. Ciò nonostante, la malattia rimane endemica in più di 60 Paesi (Figura 1). Le leishmaniosi sono infezioni tipiche delle aree tropicali ma, a causa dei continui mutamenti climatici, l'infezione sta diventando endemica in aree sempre più estese: il riscaldamento delle temperature avrebbe infatti consentito la sopravvivenza del vettore in aree più miti. Nel nostro Paese la LV è sempre stata presente nelle zone costiere del Centro-Sud. Da alcuni anni si è osservata una diffusione dell'infezione su tutto il territorio nazionale, anche in aree precedentemente considerate *Leishmania-free* come il Nord Italia.

Nei cambiamenti epidemiologici della malattia va tenuto conto del fenomeno migratorio. Tra il 1986 e il 2012, all'Istituto

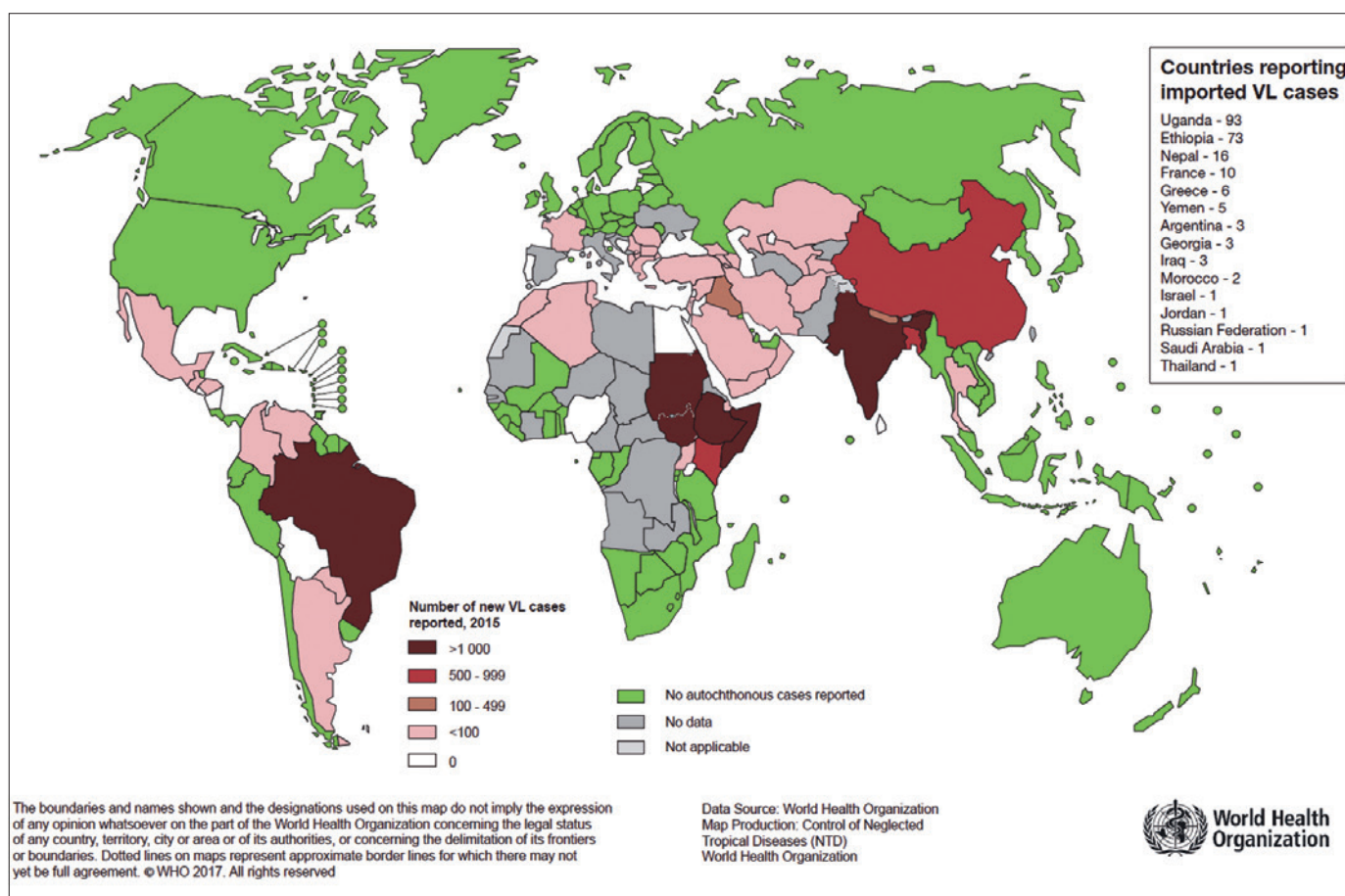


Figura 1. Status dell'endemicità della leishmaniosi viscerale nel mondo (dati WHO 2015; <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>).



Figura 2. Flebotomo (fonte <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>).

Superiore di Sanità (ISS) sono stati documentati 105 casi di leishmaniosi importata, dei quali 36 forme viscerali (16 coinfezioni con HIV) e 69 forme cutanee; 85 casi (di cui 52 cutanei) erano dal Vecchio Mondo e 20 (di cui 17 cutanei) dal Nuovo Mondo.

### I flebotomi vettori

La leishmaniosi è trasmessa all'uomo dal morso di diverse specie di flebotomo, un piccolo insetto vettore della grandezza di soli 2-3 mm (Figura 2). Sono note circa 500 specie di flebotomo ma solo per circa 30 specie è stata dimostrata la capacità vettoriale. Solo le femmine di flebotomo trasmettono il parassita: le femmine hanno bisogno di sangue per lo sviluppo delle uova e si infettano quando succhiano il sangue da una persona o da un animale infetto. Ogni specie di flebotomo può sostenere lo sviluppo e di conseguenza la trasmissione di una determinata specie di *Leishmania*. In alcuni focolai di leishmaniosi i vettori rimangono sconosciuti. L'habitat preferito dai flebotomi è quello secco, con vegetazione a macchia mediterranea, a un'altitudine di 100-300 m, anche se possono adattarsi ad altitudini di poco superiori ai 1000 m. Il periodo di attività è compreso tra fine maggio e metà ottobre, in presenza di temperature superiori ai 18 °C e in assenza di vento. Nelle regioni tropicali invece l'attività dei flebotomi è registrata durante tutto l'anno.

### Specie di Leishmania

Sono note almeno una ventina di diverse specie di *Leishmania*, divise in due sottogeneri: *Leishmania* (*L.*) *leishmania* e *L. vianna*. Le specie di *Leishmania* vengono didatticamente classificate in base alla forma clinica scatenante (LC, LM o LV) e in base alla ricorrenza geografica (*Leishmania* del Vecchio e Nuovo Mondo). *L. infantum* è la principale causa di LV nel bacino del mediterraneo e, insieme a *L. donovani*, rappresenta una delle maggiori cause di infezione disseminata nel Vecchio

Mondo. Sempre nel Vecchio Mondo, le specie responsabili di LC localizzata sono *L. major*, *L. tropica* e la stessa *L. infantum*. *L. aethiopica* è causa di una LC disseminata. Nel continente americano, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis* rappresentano le principali cause di LC localizzata, mentre le specie del genere *L. vianna* (*L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. peruviana*) possono provocare quadri a coinvolgimento mucosale. La principale causa di LV in America Latina è *L. chagasi* (oggi considerato lo stesso microrganismo di *L. infantum*).

### Ciclo vitale della Leishmania

La *Leishmania* è un protozoo dimorfo in grado di esistere sotto forma di promastigote flagellato e di amastigote non flagellato. Il protozoo parassita è trasmesso al vettore ematofago attraverso il pasto di sangue delle femmine di flebotomo. All'interno del vettore, entro le 24-48 ore dall'ingresso, gli amastigoti si differenziano in forme con corti flagelli (promastigoti prociclici) e iniziano il primo ciclo di moltiplicazione. Queste forme sono separate dall'intestino medio della zanzara da una matrice peritrofica. Quest'ultima possiede caratteristiche chimiche proprie per ciascuna specie di flebotomo: ciò può contribuire a spiegare la specificità tra il tipo di flebotomo e la specie di *Leishmania* trasmessa. Attraverso un secondo ciclo di replicazione del parassita si costituisce la forma di promastigote flagellato (promastigoti metaciclici) che rappresenta la fase infettiva, in quanto altamente adatta per la trasmissione ai mammiferi.

Il promastigote mostra infatti una notevole resistenza alla lisi mediata dal complemento e attuata dall'ospite vertebrato. Quando un flebotomo infetto punge un vertebrato per nutrirsi, inocula i promastigoti flagellati, che penetrano all'interno dei macrofagi dove si convertono in amastigoti. Questi si replicano all'interno dei fagolisosomi fino a causarne la lisi e, una volta liberi, infettano altri macrofagi diffondendosi all'interno del sistema reticolo-endoteliale (Figura 3).

Solitamente il mantenimento dell'infezione avviene attraverso un ciclo di trasmissione zoonotica: il serbatoio principale dell'infezione è rappresentato dagli animali, in particolare il cane e alcuni roditori, e la trasmissione all'uomo avviene dopo puntura di un flebotomo che si è nutrito del sangue degli ospiti infetti. Tuttavia, più raramente, è possibile che il flebotomo trasmetta direttamente la malattia da uomo a uomo.

In Europa ci sono solo due cicli di trasmissione con provato endemismo a lungo termine: leishmaniosi umana zoonotica viscerale-cutanea causata da *L. infantum* e leishmaniosi antroponotica cutanea umana causata da *L. tropica*. Entrambe le forme costituiscono importanti problemi di sanità pubblica. Queste due grandi categorie sono raggruppate a seconda della fonte di infezione umana: le leishmaniosi zoonotiche, in cui l'ospite definitivo, serbatoio, è dato da animali selvatici, commensali o animali domestici, e le leishmaniosi antroponotiche, in cui l'ospite serbatoio è l'uomo. La maggior parte dei casi appartiene al primo gruppo. È stata descritta

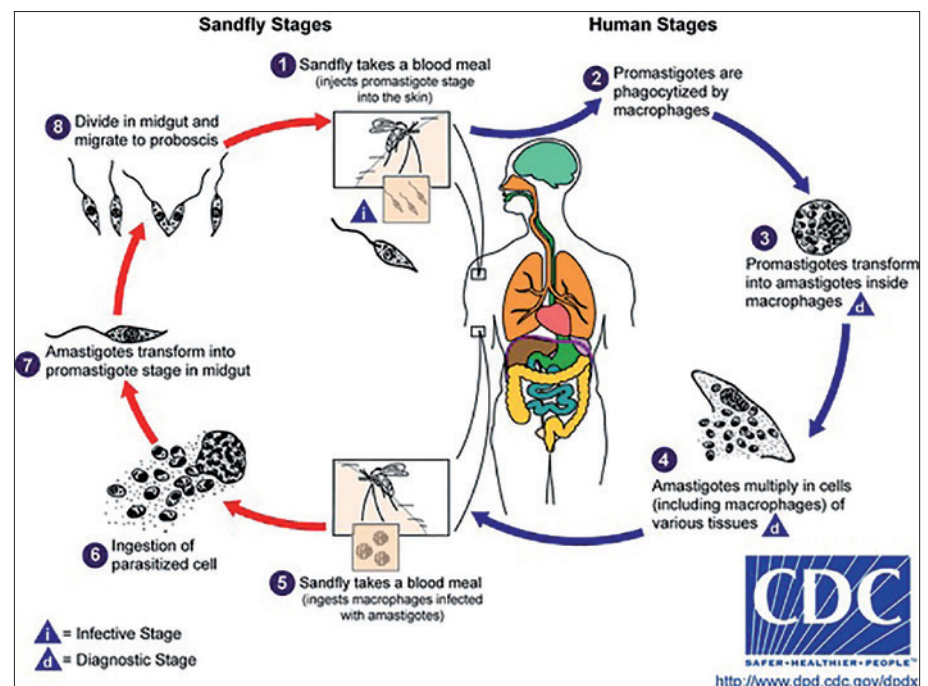


Figura 3. Ciclo vitale di Leishmania (fonte CDC).

anche la possibilità di una trasmissione del protozoo attraverso trasfusioni di sangue o dopo utilizzo di siringhe contaminate.

### Clinica

La LC interessa classicamente le aree esposte del corpo, di solito volto e arti, dove compaiono una o più lesioni papulo-nodulari nella sede di inoculo. Tali lesioni, dall'aspetto iniziale simile a foruncoli, tendono gradualmente all'ulcerazione centrale con margini duri ed eritematosi non dolenti. Queste ulcere tendono alla risoluzione spontanea nell'arco di 3-6 mesi, lasciando come reliquato una cicatrice depressa e iperpigmentata.

La LM è una rara e grave forma di leishmaniosi contraddistinta dall'interessamento prevalente delle mucose nasali e, meno comunemente, di quelle orofaringee e laringee. Le principali complicanze comprendono la distruzione dei tessuti molli e delle cartilagini con conseguenti gravi deformazioni del naso, della bocca e possibili ostruzioni delle vie aeree da stenosi tracheali. Generalmente è causata da microrganismi del complesso *L. vianna* (Sud America).

Un grave localizzazione è tipica delle "ulcere del chiclero", così ribattezzate perché comuni nei raccoglitori di "chicle" (una gomma naturale del centro America). Queste ulcere, causate da *L. mexicana*, presentano un andamento cronico-destruente del condotto uditivo e spesso si associano a una linfadenopatia laterocervicale.

La LC diffusa, causata da *L. aethiopicum* nel Vecchio Mondo, si caratterizza per la presenza di numerose ed eterogenee lesioni (macule, papule, noduli e placche), non tendenti all'ulcerazione, disseminate su un'ampia superficie corporea. Questa grave forma di LC, che ricorda la lebbra lepromatosa, è verosimilmente sottesa da un difetto immunologico.

Le manifestazioni cliniche principali della LV sono il risultato dell'iperplasia dei tessuti coinvolti (linfonodi, fegato, milza e midollo osseo) e del malfunzionamento del sistema fagocitario. Gli individui più frequentemente colpiti da LV sono i bambini al di sotto dei 2 anni, con sistema immunitario ancora immaturo. In genere l'infezione decorre in maniera asintomatica o paucisintomatica, caratterizzata da lievi sintomi costituzionali quali febbre intermittente, astenia, diarrea e lieve epatomegalia, a risoluzione spontanea nell'arco di qualche settimana. Nel 25% dei casi l'infezione può evolvere nella sua forma più severa caratterizzata dalla triade clinica febbre intermittente, malessere e severa epato-splenomegalia (kala-azar). Dopo circa sei mesi dall'esordio dei sinto-

**TABELLA 1. Criteri diagnostici della linfoistocitosi emofagocitica**

- A. Diagnosi molecolare *oppure*  
 B. Criteri clinici e di laboratorio (almeno 5 su 8):
1. Febbre
  2. Splenomegalia
  3. Citopenia (>2 linee: Hb < 9 g/dl, PLT < 100.000/mm<sup>3</sup>, N < 1000/mm<sup>3</sup>)
  4. Ipertrigliceridemia (Tg > 265 mg/dl) e/o ipofibrinogenemia (<150 mg/dl)
  5. Ferritina > 500 µg/l
  6. Attività dei linfociti NK bassa o assente
  7. CD25 solubile (recettore IL-2) > 2400 UI
  8. Emofagocitosi a livello midollare, splenico o linfonodale

**Criteri aggiuntivi:** segni neurologici (pleiocitosi e/o iperproteinorrea), transaminasi e bilirubina elevate, aumento LDH.

mi sono presenti una massiva epato-splenomegalia (spesso associata a ittero, edema e ascite) e una severa pancitopenia (dovuta all'emopoiesi inefficace da infarcimento midollare, al sequestro splenico e alla produzione di citochine infiammatorie come l'IL-10 da parte dei macrofagi parassitati). Nelle fasi terminali, l'anemia può precipitare in insufficienza cardiaca. A tali manifestazioni si possono associare anche una progressiva perdita di peso, astenia, ritardo di crescita e diarrea ematica. Se non si interviene con una terapia anti-protozoaria specifica, il decesso si verifica nel 90% dei casi per complicanze emorragiche o sovrainfezioni.

Una piccola quota di pazienti trattati per LV può sviluppare, fino a diversi anni dopo il termine della terapia, delle lesioni cutanee diffuse a viso e tronco, in genere ipopigmentate. Tale condizione è nota come leishmaniosi dermica post-kala-azar.

### Laboratorio

Le forme cutanee e mucosali di leishmaniosi non sono generalmente accompagnate da alterazioni biochimiche. Le alterazioni laboratoristiche del kala-azar comprendono citopenie (anemia, leucopenia, piastrinopenia), aumento degli indici di flogosi, rialzo delle transaminasi, ipoalbuminemia e ipergammaglobulinemia.

### Co-infezione Leishmania/HIV

Uno degli aspetti più preoccupanti della leishmaniosi è la sua tendenza a manifestarsi con forme devastanti nei pazienti immunodepressi, ad esempio nei pazienti affetti da AIDS. La presenza del virus HIV incrementa il rischio di contrarre la leishmaniosi di 100-1000 volte nelle zone endemiche. Pertanto, la leishmaniosi rappresenta una delle principali cause di morte nel mondo negli individui affetti da AIDS. D'altra parte, la leishmaniosi accelera l'attacco del virus HIV avendo come cellule bersaglio le stesse cellule infettate dal virus dell'immunodeficienza umana.

### Complicanze:

#### Linfoistocitosi emofagocitica

La risposta infiammatoria secondaria all'infezione da *Leishmania* può portare a una linfoistocitosi emofagocitica (LE). La LE è una rara malattia, potenzialmente fatale, causata da una risposta immunitaria incontrollata e inefficace. Nel paziente immunocompetente, le cellule NK e i linfociti T citotossici (LTC) sono in grado di eliminare le cellule tumorali e le cellule infettate da patogeni intracellulari attraverso il rilascio di granuli preformati contenenti perforina, granzimi e altre serino-proteasi. Nella LE, l'attività citotossica delle cellule NK e dei LTC è compromessa: ciò determina una continua stimolazione antigenica delle cellule NK/LTC che rilasciano grandi quantità di citochine (IFN gamma, TNF alpha, GM-CSF) che a loro volta attivano macrofagi e cellule dendritiche. I macrofagi attivati infiltrano il sistema reticolo-endoteliale causando linfadenopatia, epato-splenomegalia e pancitopenia. (TABELLA 1). La LE può essere distinta in forme primarie, associate a mutazioni genetiche, e in forme secondarie scatenate da infezioni (virali, batteriche, protozoarie ecc.), neoplasie, malattie autoimmuni o trattamenti immunosoppressivi. Tra le infezioni, la causa principale di LE secondaria in età pediatrica è rappresentata dall'EBV. La leishmaniosi è una rara causa di LE secondaria ma è importante sapere che, a differenza delle altre forme secondarie, nella maggior parte dei casi la terapia antiprotozoaria è sufficiente a risolvere la sindrome emofagocitica secondaria all'infezione. Per tutte le altre forme secondarie è invece necessario sopprimere lo stato iperinflammatorio con una combinazione di desametasone, ciclosporina ed etoposide (protocollo HLH-04).

### Diagnosi

La diagnosi delle forme localizzate richiede il prelievo di un campione da una lesione attiva, dopo rimozione di escara ed

TABELLA 2. Diagnosi differenziale della leishmaniosi viscerale

FORMA ACUTA	FORMA SUBACUTA-CRONICA
Malaria	Brucellosi
Febbre tifoide	HIV
Malattia di Chagas	Endocardite infettiva
Schistosomiasi acuta	Salmonellosi ricorrente
Tubercolosi miliare	Tubercolosi miliare
Mononucleosi	Schistosomiasi epatosplenica
Ascesso amebico	Linfoma
Epatite virale	Leucemia
	Altri disordini mieloproliferativi
	Sindrome di Felty
	Lupus Eritematoso Sistemico
	Linfoistiocitosi emofagocitica

essudato, cercando di evitare il sanguinamento, e su cui effettuare esami citologici (striscio del materiale prelevato), istologici, colturali e molecolari mediante polymerase chain reaction (PCR). La sierologia non ha ruolo nella diagnostica delle forme cutanee.

Il sospetto di LV sorge di fronte a un paziente proveniente da o in visita in aree endemiche (Italia compresa) con una sindrome clinica compatibile, caratterizzata da febbre cronica, malessere, perdita di peso, splenomegalia, pancitopenia, ipoalbuminemia, aumento degli enzimi epatici, ipergammaglobulinemia ed epatomegalia variabile.

La diagnosi differenziale è ampia: quando l'esordio è acuto, questa comprende la tubercolosi miliare, la mononucleosi infettiva e altre malattie infettive tipiche delle aree tropicali (Chagas, malaria); le forme subacute e croniche vanno in diagnosi differenziale con la brucellosi, l'infezione da HIV, malattie fungine, l'endocardite infettiva, linfoma, leucemia, altri disordini linfoproliferativi, malattie autoimmuni e reumatologiche associate a significativa ipergammaglobulinemia (Tabella 2).

Non esiste un gold standard diagnostico per la leishmaniosi viscerale. La diagnosi si ottiene usufruendo di più metodologie. Campioni di tessuto devono essere prelevati per effettuare esame istologico, colturale e/o molecolare. La specificità della microscopia (osservazione degli amastigoti dopo colorazione di May Grunwald-Giemsa) per la diagnosi di leishmaniosi viscerale è alta, ma la sua sensibilità varia a seconda dei tessuti campionati: 93-99% per la milza, 52-85% per il midollo osseo, 52-58% per gli aspirati linfonodali. Tuttavia, l'aspirazione splenica non è raccomandata, dato l'altissimo rischio di emorragie potenzialmente letali. L'aspirazione del midollo osseo è meno sensibile, ma più sicura e attualmente è considerata il miglior metodo per l'ottenimento di un campione di tessuto da analizzare. Altre fonti poten-

ziali sono fegato, linfonodi e sangue periferico. Nel paziente immunocompromesso possono essere presi in considerazione anche sedi atipiche (tratto gastrointestinale, lavaggio broncoalveolare, liquido pleurico, pelle).

La coltura della *Leishmania* può essere effettuata presso il laboratorio dell'ISS, centro di riferimento per la diagnostica della leishmaniosi. Necessita ovviamente di prelievo sterile e rimane la tecnica determinante per l'identificazione della specie e quindi della valutazione del rischio di introduzione di nuove specie di *Leishmania* in Italia.

Gli anticorpi diretti contro la *Leishmania* possono essere presenti anni dopo l'infezione, quindi non possono essere utilizzati per valutare l'efficacia della terapia. Per tali motivi, la ricerca dei soli anticorpi anti-*Leishmania* non è raccomandata da utilizzarsi in solitario per la diagnosi, tuttavia può essere utilizzata per indirizzare l'iter diagnostico. Metodo diffuso e affidabile è il test immunoenzimatico effettuato con l'antigene specifico k39 espresso dagli amastigoti di *L. infantum-chagasi*, che raggiunge una sensibilità e una specificità del 94% e 91% rispettivamente. Falsi positivi si possono avere in caso di malattia di Chagas. Presso il laboratorio dell'ISS è disponibile un saggio di immunofluorescenza indiretta che presenta una sensibilità in pazienti immunocompetenti prossima al 100%.

Le metodiche di diagnostica molecolare (PCR) risultano essere le più sensibili. I campioni da analizzare non necessitano di sterilità, e virtualmente la diagnostica molecolare permetterebbe una rapida diagnosi in caso di mancanza di microscopista esperto e/o bassa carica parassitaria. Tuttavia, la metodica è effettuata solo in laboratori di riferimento, quali l'ISS.

### Terapia

La decisione di come e quando trattare la LC va presa caso per caso. In caso di lesioni piccole, esteticamente non inva-

lidanti, tendenti alla guarigione spontanea, in ospiti immunocompetenti e causate da specie di *Leishmania* non associate a forme complicate, si può prendere in considerazione la vigile attesa o il trattamento locale. Opzioni terapeutiche locali includono la crioterapia, il trattamento laser, l'utilizzo di topici, l'iniezione locale di composti antimoniali e il currettaggio chirurgico. In ogni caso sono decisioni che vanno condivise con gli specialisti dermatologi.

Il trattamento sistemico va effettuato in caso di rischio di progressione verso la LM e la LV, in particolare nei pazienti con deficit dell'immunità cellulo-mediata, o in caso di lesione complessa (diametro maggiore di 4-5 cm, linfadenopatia regionale importante, lesione in aree esteticamente e/o funzionalmente "nobili" quali il volto, i genitali, le articolazioni delle dita).

I derivati antimoniali pentavalenti (sodio stibogluconato e meglumina antimoniatto) hanno rappresentato la terapia di prima linea per la LV per decenni, tuttavia la tossicità e l'aumento dei fallimenti terapeutici hanno determinato che questi farmaci venissero sostituiti con amfotericina B per via parenterale, che oggi rappresenta il trattamento cardine della LV, associata alla terapia di supporto.

La formulazione liposomiale è quella con profilo di sicurezza migliore. Diversi regimi terapeutici sono stati studiati. Il dosaggio di 3 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi, seguiti da altre due somministrazioni al giorno 14 e al giorno 21, per un totale di 21 mg/kg, si è rivelato efficace nella nostra area geografica, raggiungendo circa il 98% di successo terapeutico, ed è l'attuale regime consigliato dalle linee guida della Società Americana di Infettivologia. Regimi terapeutici con dosaggi maggiori (40 mg/kg/ciclo) possono essere necessari per infezioni contratte in Africa dell'Est, dato il rischio di fallimento terapeutico con il regime standard per infezioni sostenute da *L. donovani* acquisite in queste regioni. L'amfotericina B ha un profilo di tossicità caratterizzato da reazioni infusionali (malessere, cefalea, ipotensione, tachipnea), nefrotossicità, ipopotassiemia, ipomagnesiemia, anemia. La pseudoallergia correlata all'attivazione del complemento è una reazione acuta che può avvenire nei primi minuti dall'inizio di infusione di amfotericina B liposomiale. Questa è l'unica situazione in cui è consigliabile sostituire la formulazione liposomiale con altra formulazione. Altre formulazioni associate a lipidi hanno profili farmacocinetici differenti, sono meno studiate e attualmente non sono raccomandate, a meno che non si verifichi una reazione avversa associata

alla forma liposomiale. Un dosaggio di 5 mg/kg della formulazione con complessi lipidici equivale a 3 mg/kg di amfotericina B liposomiale. L'amfotericina B deossicolato al dosaggio di 1 mg/kg per 15 giorni consecutivi o per 30 somministrazioni a giorni alterni si è dimostrata efficace, ma con eventi avversi decisamente più frequenti rispetto alla formulazione liposomiale.

I parametri clinici correlano bene con la risposta al trattamento. La normalizzazione della temperatura tipicamente si raggiunge in meno di una settimana. L'epatomegalia si risolve lentamente, approssimativamente in tre-sei mesi, ma una riduzione è evidente già dopo 10 giorni dall'inizio della terapia. Leucopenia e trombocitopenia si normalizzano entro un mese, mentre la risoluzione dell'anemia può essere più lenta (6-12 mesi). La riuscita della terapia non prevede un nuovo controllo della presenza del parassita. Questo controllo va riservato in caso si sospetti fallimento terapeutico o recidiva.

La ricaduta della leishmaniosi è più frequente nei pazienti immunocompromessi, ma può verificarsi anche nell'ospite immunocompetente. I regimi terapeutici in caso di ricaduta prevedono l'utilizzo dell'amfotericina B a dosaggi maggiori e per regimi più lunghi.

✉ francescomr@hotmail.it

Akuffo H, Costa C, van Griensven J, et al. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12:e0006375.

Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* 2016;63:1539-57.

Bates PA. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies - International Journal for Parasitology. Elsevier, 2007.

Berman J. Amphotericin B formulations and other drugs for visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92:471-3.

Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet* 2018;392:951-70.

Bush JT, Wasunna M, Alves F, et al. Systematic review of clinical trials assessing the therapeutic efficacy of visceral leishmaniasis treatments: A first step to assess the feasibility of establishing an individual patient data sharing platform. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(9):e0005781.

Daher EF, Lima LL, Vieira AP, et al. Hemophagocytic Syndrome in Children With Visceral Leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1311-4.

Desjeux P & World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. (1991). Information on the epidemiology and control of the leishmaniasis by country or territory / by P. Desjeux. Geneva: World Health Organization.

Di Muccio T, Scalone A, Bruno A, et al. Epidemiology of Imported Leishmaniasis in Italy: Implications for a European Endemic Country. *PLoS One* 2015;10:e0134885.

Gromm AA. Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome: The Importance of Timely Clinical Differentiation. *J Pediatr* 2017;189:19-21.e1.

Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs* 2013; 73:1863-88.

Ready PD. Leishmaniasis emergence and climate change. *Rev Sci Tech* 2008;27:399-412.

Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. *Euro Surveill* 2010;15:19505.

Sacks DL. Leishmania-sand fly interactions controlling species-specific vector competence. *Cell Microbiol* 2001;3:189-96.

Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:588-96.

Sundar S, Mehta H, Suresh AV, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis* 2004;38:377-83.

Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, et al. Leishmaniasis: a review. *F1000Res* 2017;6:750.

van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:286-99. doi: 10.1111/1469-0691.12556. Epub 2014 Feb 20.

WHO Technical Report Series 2010. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, Switzerland, 22-26 March 2010.



## La bronchiolite: se la controlli meno, "guarisce" prima

Nel trattamento della bronchiolite c'è grande attenzione a prevenire e correggere l'ipossiemia avendo come livello di guardia un valore della saturazione di ossigeno (SatO<sub>2</sub>) <90%. In realtà, brevi periodi di desaturazione si verificano normalmente in bambini sani così come in bambini con bronchiolite e la dimissione di una bronchiolite che presenti occasionalmente una SatO<sub>2</sub> <90% non sembra portare con sé un maggiore rischio di ulteriore ricovero o di eventi avversi. La linea guida 2014 dell'AAP suggerisce di non esagerare con la pratica della pulsossimetria continua (POMC) per evitare sovradiagnosi e sovratrattamento dell'ipossiemia (*Pediatrics* 2014;134:e1474). Adottare la POMC in tutte le bronchioliti ricoverate, anche in quelle lievi o che comunque non desaturano francamente, può tradursi in un'ipervalutazione degli episodi di transitoria ipossiemia e in un inutile prolungamento del ricovero (*BMJ* 2017;358:j3850).

Nel corso di due stagioni invernali successive, in due ospedali di comunità USA è stato convenuto di riservare la POMC alle sole bronchioliti gravi (definite secondo criteri clinici condivisi), riservando la pulsossimetria intermittente (POMI) a tutte le altre, inclusi i pazienti in ossigenoterapia <1.5 L/min (*Hosp Pediatr* 2019;9:1-6). La dimissione era possibile se la SatO<sub>2</sub> era ≥ 90% in aria ambiente in tre misurazioni spot a distanza di 4 ore una dall'altra. Le bronchioliti che da gravi diventavano moderate o lievi passavano dalla POMC alla POMI con frequenza di misurazioni decrescenti fino alla dimissione. Nel corso del primo inverno dello studio l'adozione del nuovo protocollo di monitoraggio e trattamento ha portato alla riduzione del tempo di ricovero da 53.3 ore a 44.9 ore; durante il secondo inverno, la durata del ricovero è ulteriormente scesa a 33.2 ore con una diminuzione rispetto all'inizio dello studio di circa 20 ore (-38%). Risultato in larga parte dipendente dall'aver incluso nella POMI anche i bambini con bronchiolite ancora in ossigenoterapia <1.5 L/min, consentendo maggiore rapidità nello svezzamento dall'ossigeno e nell'avvio alla dimissione. La necessità di nuovo ricovero è passata dal 3.3% al 2.1% nel corso del primo anno e al 5% durante il secondo. Il risultato appare interessante, ma è stato ottenuto con un costante lavoro educativo multidisciplinare che ha dovuto fare i conti con consuetudini consolidate e con timori e diffidenze da parte di medici e infermieri. Il miglioramento nella qualità delle cure ha spesso bisogno di lunghi tempi di adattamento alle nuove prassi.

Enrico Valletta