

Componente monoclonale sierica da parassitosi in un bambino

Letizia Pirovano¹, Franca Parizzi², Danilo Corti¹, Mario Renato Rossi²

¹Laboratorio Analisi, Ospedale S. Gerardo Monza

²Clinica Pediatrica, Ospedale S. Gerardo Monza

ABSTRACT

Electrophoretic pattern in a pediatric case of Leishmaniasis

A child about two years old, accepted in the hospital emergency department, presents fever, pancytopenia, organomegaly and has a clinical story of previous feverish episodes and enteritis; a period of stage in Calabria is also referred. Bone marrow examination excludes leukaemia. Blood chemistry shows only a moderate elevation of LDH and a light reduction of serum iron, but serum electrophoresis shows a monoclonal component, typed as IgG Lambda. The finding of anti leishmania antibodies at serological testing and of leishmania sequences PCR leads to diagnosis of visceral leishmaniasis. The patient, treated with amphotericin B, reaches full recovery.

RIASSUNTO

Un bambino di circa due anni, ricoverato con urgenza, presenta febbre, pancitopenia, organomegalia di ndd; ha una storia clinica di pregressi episodi febbrili ed enterite e, in anamnesi, un soggiorno in Calabria. L'esame dell'aspirato midollare esclude la leucemia; le analisi chimico cliniche riferiscono un modesto aumento di LDH e una lieve diminuzione della sideremia; abbastanza insolitamente si osserva la comparsa di una componente monoclonale all'elettroforesi sierica, tipizzata IgG Lambda. Tra le indagini batteriologiche e di sierologia, risultano positivi gli anticorpi anti-leishmania e la ricerca di sequenze di leishmania (con PCR). La diagnosi è leishmaniosi viscerale, malattia a carattere sistemico trasmessa da un flebotomo e presente anche in Italia (zone mediterranee); il bambino trattato con amfotericina B raggiunge la completa remissione.

INTRODUZIONE

Le leishmanie sono protozoi intracellulari (1) trasmessi da un flebotomo (una mosca) (2). Serbatoi animali sono numerosi mammiferi, fra cui i cani e i roditori (1).

Si distinguono tre principali leishmaniosi:

1. la leishmaniosi cutanea (dovuta alle leishmanie tropica, aethiopica, major e, nel continente americano, alle leishmanie mexicana, peruviana e ad alcune specie della *braziliensis*);

2. la leishmaniosi mucocutanea (dovuta ad alcune specie di *leishmania braziliensis*);

3. la leishmaniosi viscerale (dovuta alle leishmanie donovani, infantum, chagasi e tropica) (1)

Delle tre sindromi suddette, l'unica malattia a carattere sistemico è la leishmaniosi viscerale, una malattia ubiquitaria presente anche nel nostro paese, dove non sono rari i casi soprattutto in Sicilia, in Calabria e in generale nell'area mediterranea (1,3,4,5). Dopo l'inoculazione cutanea mediante morso del flebotomo, le leishmanie si localizzano a livello del sistema reticolo-istiocitario nel fegato, nella milza e nel midollo osseo (1). Il periodo di incubazione varia da poche settimane fino a 8 mesi e oltre; sono descritti casi di incubazione lunghissima, fino a 10 anni (6). Nei soggetti immunocompromessi (AIDS) (2,3) si può verificare la riattivazione di un'infezione latente, precedentemente asintomatica.

Il quadro clinico è quello di un'infezione grave con

febbre, decadimento delle condizioni generali, astenia, anoressia, perdita di peso, splenomegalia marcata, modesta epatomegalia, linfadenomegalia generalizzata, anemia e spesso pancitopenia (7,5,8), ipergammaglobulinemia (8,9) fino all'aspetto monoclonale del tracciato elettroforetico (6). Sono possibili infezioni secondarie. La presenza di anemia o pancitopenia, splenomegalia marcata, febbre persistente e scadimento delle condizioni generali spesso conducono all'esecuzione di un esame del midollo osseo nel dubbio di una leucemia. La malattia non diagnosticata e non adeguatamente trattata ha un'evoluzione grave, spesso fatale (6,3,7,5).

La diagnosi si basa il più delle volte sulla dimostrazione dei protozoi nel midollo osseo e su indagini sierologiche (10,4,8). Può essere necessario l'esame culturale su un terreno particolare, detto NNN (Novy-MacNeal-Nicolle); nei laboratori più avanzati sono ormai in uso tecniche biomolecolari basate sulla reazione di polimerizzazione a catena (2,11,4,8).

I farmaci di scelta per la terapia della leishmaniosi viscerale sono i composti dell'antimonio pentavalente e le diamidine aromatiche che spesso sviluppano effetti tossici. Alcuni tipi di leishmania sono però divenuti resistenti all'antimonio (12,4,5,8), in questo caso, oltre alla pentammina, l'amfotericina B (13,2,14,4,5,8,15) si è dimostrata un'alternativa di cura molto efficace anche se anch'essa gravata da una tossicità notevole (16).

CASO CLINICO, INDAGINI E RISULTATI

Il caso riguarda un piccolo paziente, F.C., di circa 2 anni (esattamente 22 mesi) che viene ricoverato in regime d'urgenza nel reparto di pediatria dell'Ospedale San Gerardo nell'aprile 2001, inviato a Monza per competenza dall'Ospedale San Raffaele per sospetta leucosi acuta con evidenza di anemia e piastrinopenia e riscontro obiettivo di organomegalia di n.d.d.(17).

La storia clinica del piccolo descrive un episodio di febbre alta (T max 40°C) con enterite all'inizio di marzo, risolto con farmaco opportuno (Augmentin), quindi un secondo evento di sintomatologia intestinale nei primi due giorni di aprile seguito, dopo una settimana, da ripresa di febbre alta con nuova assunzione di antibiotico, questa volta, senza beneficio.

Viene inoltre riferito dai genitori un soggiorno in Calabria nel mese di gennaio.

L'emocromo conferma la pancitopenia, ma l'ipotesi iniziale di leucemia viene subito esclusa dall'esame dell'aspirato midollare eseguito immediatamente dai pediatri.

Il pannello di chimica clinica non evidenzia alterazioni di rilievo eccetto un modesto aumento della LDH e una lieve diminuzione della sideremia e nei giorni successivi emocoltura, urinocoltura, coprocultura, ricerca parassiti, adenovirus e rotavirus nelle feci sono negativi; PCR, EBV, TOXO, CMV, ROSOLIA, BRUCELLA e WIDAL RIGHT sono pure negativi per infezione in atto; l'elettroforesi sierica rivela invece la presenza di una discreta e netta componente monoclonale in zona gamma (Figura 1: elettroforesi del giorno 17/4/01) che viene immunofissata come IgG Lambda (Figura 2). La misura immunonefelometrica delle immunoglobuline e delle catene kappa e

lambda conferma l'aumento delle IgG e lo sbilanciamento del rapporto K/λ verso le lambda (Tabella 1).

L'elettroforesi e l'immunofissazione sierica sono state eseguite su gel d'agarosio con colorazione amido nero e violetto acido rispettivamente, su sistema operativo Hydrasys Sebia; per la misura delle immunoglobuline e delle catene leggere è stato usato il metodo immunonefelometrico cinetico su strumento APS Beckman.

Dopo alcuni giorni viene comunicato dalla microbiologia l'esito positivo della ricerca di anticorpi anti-leishmania: titolo 1:200 (valore di riferimento per la negatività < 1:80); in seguito risulta positiva anche la ricerca di sequenze di leishmania con metodica PCR su sangue intero, eseguita presso l'Istituto S.Raffaele di Milano.

Il bambino viene subito trattato con dosi da 40 mg/die di AmBisome per 5 giorni consecutivi e quindi dimesso in buone condizioni; viene richiamato per una sesta ed ultima dose di farmaco al decimo giorno.

Controlli ambulatoriali successivi confermano la completa remissione del paziente. L'AmBisome è un farmaco a base di amfotericina B liposomiale, usato anche per le infezioni fungine; in particolare, la formulazione liposomiale risulta altamente efficace e meno tossica in quanto i liposomi allontanano l'amfotericina dai reni convogliandola verso gli organi ricchi di macrofagi (18).

Tabella 1

Risultati delle misure immunonefelometriche sul siero del prelievo all'accettazione

Esame	Esito	Unità di misura	Valori di riferimento
IgG	1860	mg/dL	300-1320*
IgA	127	mg/dL	30-120*
IgM	100	mg/dL	50-210*
Rapporto k/λ	1,08		1,17-2,91

*Per la fascia di età 1-2 anni

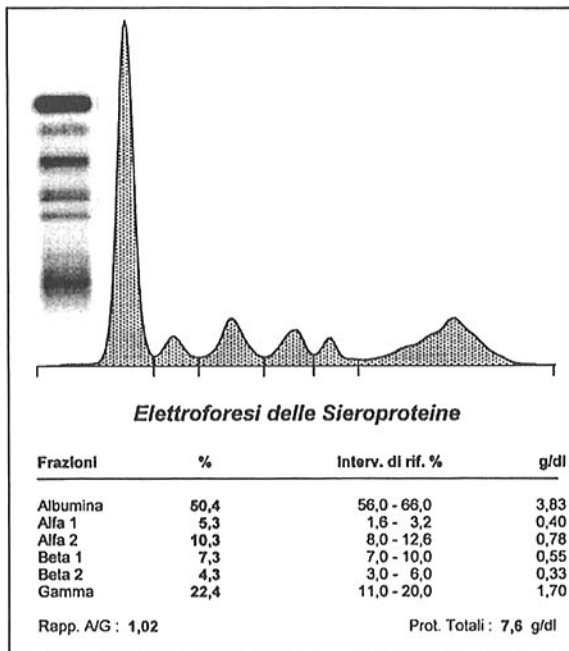


Figura 1
Tracciato elettroforetico con rispettiva migrazione su gel d'agarosio; colorazione con amido nero

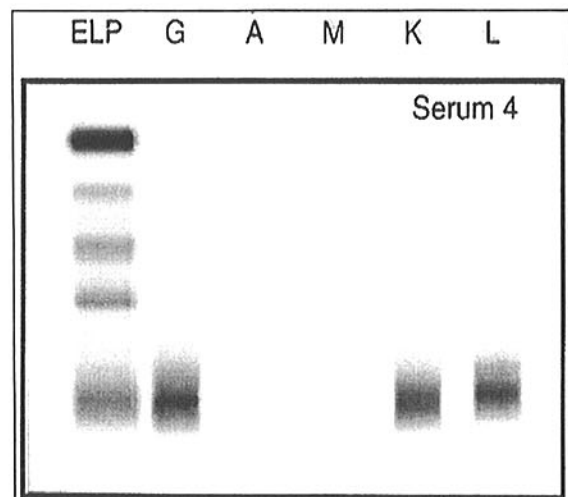


Figura 2
Immunofissazione su gel d'agarosio; colorazione con violetto acido

DISCUSSIONE

In questo paziente, come eccezione alla regola, non si è evidenziata la presenza dell'endoparassita nello striscio del midollo osseo (5,8); infatti nella maggior parte dei casi, come già detto, la diagnosi si basa sulla dimostrazione dei protozoi nel midollo osseo: si vedono i cosiddetti amastigoti, un morfotipo di leishmania (1); per fortuna l'indagine sierologica è stata in grado di fornire un risultato attendibile in breve tempo, nonostante che la leishmaniosi viscerotropa sia a volte di difficile diagnosi con questa metodologia a causa di un carico parassitario basso e quindi di una risposta anticorpale minima (18).

Per concludere, al di là degli esami specifici, riteniamo che il reperto di componente monoclonale all'elettroforesi sierica (evento piuttosto raro in pediatria), anche se di piccola entità, debba in ogni caso essere segnalato ed eventualmente discusso con il medico curante nell'ambito di un'accurata raccolta anamnestica e di altri dati clinici riguardanti il paziente, spesso infatti è un segno minore di una patologia ancora non perfettamente chiarita utile per l'indirizzo di ulteriori indagini diagnostiche.

BIBLIOGRAFIA

- De Carneri I. Trypanosomatidae. In: Parassitologia Generale e Umana. Casa Editrice Ambrosiana Milano 7° Edizione 1981; Seconda Sezione: Protozoa: 86-95
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. Lancet 1999 Oct 2; 354 (9185): 1191-9
- Vecsei AK, Kastner U, Trebo M, Kornmuller R, Picher O et al. Pediatric visceral leishmaniasis in Austria: diagnostic difficulties in a non endemic region. Wien Klin Wochenschr 2001 Feb 15; 113 (3-4): 102-6
- Minodier P, Garnier JM. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. Arch Pediatr 2000 Jun; 7 Suppl 3:572s-577s
- Gagnaire MH, Galambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral leishmaniasis in children--a series of 12 cases. Pediatrics 2000 Oct; 106(4):E58
- Parizzi F. Parassiti in veterinaria e in pediatria. In: Quaderni di Dermatologia Pediatrica. Editrice C.S.H. - Centro Studi Humana 1998; 1:46-8
- Tunc B, Ayata A. Hemophagocytic syndrome: a rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy. Pediatr Hematol Oncol 2001 Dec; 18(8): 531-6
- Minodier P, Piarroux R, Garnier JM, Unal D, Perrimon H et al. Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. Pediatr Infect Dis J 1998 Aug; 17(8):701-4
- De Carneri I. Azione patogena dei parassiti. In: Parassitologia Generale e Umana. Casa Editrice Ambrosiana Milano 7° Edizione 1981; Prima Sezione: Parassitologia Generale: 56-7
- Frydas S, Theodoridis Y, Rallis TS, Hatzistilianou I, Adamama-Moraitou KK et al. Leishmania antibodies in children's serum samples in correlation with the disease in dogs. Int J Immunopathol Pharmacol 2001, Vol 14: 173-8
- Paradisi M, Grosso MG, Angelo C, Gradoni L, Ludovisi A et al. A pediatric case of lupoid leishmaniasis diagnosed by PCR. Minerva Pediatr 2001 Feb; 53(1): 33-7
- Plorde JJ. Parassitosi-Kala Azar. In: Manuale Merck di diagnosi e terapia. Edizioni Scientifiche Internazionali 1994; capitolo 13: 255
- Craft SL, Yardley V, Rock P. Recent studies on lipid amphotericin B formulations and phospholipid derivatives for leishmaniasis and trypanosomiasis. The Journal of Eukaryotic Microbiology, Israeli Section Society of Protozoologists, 10th Annual Meeting 1998 May 21
- Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 1997 Apr; 24(4):684-703
- Catania S, Aiassa C, Tzahtzoglou S, Catania N, Tucciarone L et al. Visceral leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B. Pediatr Infect Dis J 1999 Jan; 18(1):73-4
- Herwaldt BL. Leishmaniosi. In: Principi di Medicina Interna. Editore McGraw-Hill 1999; Vol 1, capitolo 217: 1368-9
- Sever-Prebilic M, Prebilic I, Seili-Bekafigo I, Dokic S, Ivanis N et al. A case of visceral leishmaniasis in the Northern Adriatic region. Coll Antropol 2002 Dec; 26(2): 545-50
- Herwaldt BL. Leishmaniosi. In: Principi di Medicina Interna. Editore McGraw-Hill 1999; Vol 1, capitolo 217: 1369