



Roma, 21.12.2020

Ufficio: DOR/PF
Protocollo: 202000011417/AG
Oggetto: Ministero Salute – Prevenzione e controllo della leishmaniosi in Italia

Circolare n. 12706

SS
4.1
IFO SI

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
DEI FARMACISTI

e p.c.

AI COMPONENTI IL COMITATO
CENTRALE DELLA F.O.F.I.

LORO SEDI

Prevenzione e controllo della leishmaniosi in Italia.

Per opportuna conoscenza e a fini di divulgazione, si trasmette la circolare del Ministero della salute (all. 1, 2 e 3), contenente indicazioni sulla prevenzione e il controllo della Leishmaniosi, malattia causata da protozoi parassiti del genere *Leishmania*, che si presenta con due forme cliniche principali: la Leishmaniosi viscerale (LV) e la Leishmaniosi cutanea (LC).

Come evidenziato nel documento, l'infezione è trasmessa attraverso la puntura di insetti vettori (flebotomi o pappataci), specifici per specie di *Leishmania* e territorio, mentre alcuni mammiferi (quali cani, volpi, roditori) possono fungere da serbatoi per alcune specie del parassita.

Le caratteristiche eco-epidemiologiche delle Leishmaniosi rendono altamente improbabile il diffondersi delle infezioni a seguito di casi importati in un determinato territorio. In generale, la diffusione di queste patologie è influenzata dai cambiamenti climatici.

In Italia sia la LV che la LC sono endemiche in gran parte delle aree del nostro paese e sono causate da *Leishmania infantum*, come pure la Leishmaniosi animale.

Negli ultimi anni si è assistito ad un decremento dei casi di LV sia in Italia che in Europa, dovuto al miglioramento delle condizioni di vita della popolazione. Sono in diminuzione anche i casi di infezione da LV associati all'infezione da HIV, grazie alle terapie antiretrovirali (ART).

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it e-mail: posta@fofi.it – sito: www.fofi.it

In Italia, la LC si presenta generalmente nella forma localizzata; si sta assistendo ad un aumento dei casi notificati, in parte dovuto alle diagnosi nei viaggiatori internazionali.

Quanto alla sorveglianza sanitaria, il DM 15 dicembre 1990, recante sistema informativo delle malattie infettive e diffusive, prevede la notifica obbligatoria dei casi umani di LV e di LC, mentre, a livello veterinario, la leishmaniosi è malattia soggetta a segnalamento a norma del Regolamento di Polizia Veterinaria (DPR n. 320 dell'8 febbraio 1954 art. 5, c. 3.).

Considerando che la strategia della Regione Europea dell'OMS prevede il rafforzamento della sorveglianza epidemiologica, l'integrazione della sorveglianza dei casi umani con quella canina e la valutazione degli interventi di controllo, il Ministero della salute ha ritenuto opportuno aggiornare le informazioni raccolte e i flussi di notifica, fornendo, con la circolare che si allega, indicazioni operative che integrano e sostituiscono, ove appropriato, quelle già fornite col succitato decreto ministeriale.

Cordiali saluti.

IL SEGRETARIO
(Dr. Maurizio Pace)

IL PRESIDENTE
(On. Dr. Andrea Mandelli)



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio V – Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale

DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI
Ufficio III – Sanità animale e gest. oper. Centro Naz. di lotta ed emergenza contro le malattie animali e unità centrale di crisi

A:

ASSESSORATI ALLA SANITÀ REGIONI
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE
LORO SEDI

ASSESSORATI ALLA SANITÀ PROVINCE
AUTONOME TRENTO E BOLZANO
LORO SEDI

e, per conoscenza

UFFICI DI SANITÀ MARITTIMA, AEREA
E DI FRONTIERA
LORO SEDI

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
ROMA

CENTRO NAZIONALE SANGUE
ROMA

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI
ROMA

ISTITUTI ZOOPROFILATTICI SPERIMENTALI
LORO SEDI

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINE DEI
MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI
ROMA

FEDERAZIONE DEGLI ORDINI DEI
FARMACISTI ITALIANI
ROMA

FEDERAZIONE NAZIONALE ORDINE DEI
MEDICI VETERINARI
ROMA

SOCIETÀ ITALIANA DERMATOLOGIA

OGGETTO: Prevenzione e controllo della leishmaniosi in Italia

1. Introduzione

La leishmaniosi umana è un complesso di malattie causate da protozoi parassiti del genere *Leishmania*, di cui esistono una ventina di specie. Si presenta con due forme cliniche principali: la leishmaniosi viscerale (LV), una malattia grave risultante dalla disseminazione dei protozoi nei macrofagi, che può essere fatale, se non curata adeguatamente e la leishmaniosi cutanea (LC), una forma benigna, talvolta deturpante, causata dalla moltiplicazione dei protozoi nei fagociti cutanei, con tendenza spontanea alla guarigione. Esistono altre forme che in Italia si presentano più raramente, quali la leishmaniosi mucocutanea (d'importazione dall'America Latina), la leishmaniosi mucosa localizzata e la leishmaniosi linfonodale, quest'ultime due autoctone.

L'infezione è trasmessa attraverso la puntura di insetti vettori (flebotomi o pappataci), specifici per specie di *Leishmania* e territorio, mentre alcuni mammiferi (quali cani, volpi, roditori) possono fungere da serbatoi per alcune specie del parassita. Le caratteristiche eco-epidemiologiche delle leishmaniosi rendono altamente improbabile il diffondersi delle infezioni a seguito di casi importati in un determinato territorio. In generale, la diffusione di queste patologie è influenzata dai cambiamenti climatici.

Nel cane la sintomatologia è quanto mai variabile manifestandosi in modo subclinico (assenza cioè di segni evidenti di malattia) o in forma clinica, anche grave, caratterizzata da presenza di forfora, caduta del pelo, ulcerazioni localizzate in diverse regioni del corpo, crescita abnorme delle unghie, ingrossamento dei linfonodi e della milza e, nella fase terminale, insufficienza renale.

2. Politiche sanitarie

La leishmaniosi è una malattia nota dall'antichità, infatti la prima descrizione risale al tempo dei faraoni egiziani.

Nella seconda metà del ventesimo secolo, la situazione epidemiologica globale della leishmaniosi è peggiorata. Nel 1984 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato, pertanto, per la prima volta, un rapporto sul controllo di questo complesso di malattie. L'interesse sulla leishmaniosi è andato aumentando tanto che, nel maggio 2007, l'Assemblea Mondiale della Sanità ha adottato la risoluzione WHA 60.13¹ sul controllo della leishmaniosi, in cui si sollecitano i Paesi nei quali la leishmaniosi costituisce un problema di salute pubblica a stabilire programmi di controllo e sistemi di sorveglianza, rafforzare le misure di prevenzione e ricerca attiva dei casi, garantire l'accesso a metodi diagnostici e terapeutici adeguati, valutare le diverse situazioni epidemiologiche locali, favorire la ricerca, disseminare informazioni e incoraggiare la partecipazione locale, e rafforzare la collaborazione fra Paesi che condividono rischi e caratteristiche epidemiologiche sovrapponibili.

Nel 2014, l'Ufficio Regionale per l'Europa dell'OMS, ha pubblicato il quadro strategico per il controllo della leishmaniosi nella regione europea 2014-2020² che si pone come obiettivo l'eliminazione della mortalità dovuta a LV, la riduzione significativa della morbidità dovuta a LV e LC, contribuire a migliorare lo stato di salute della popolazione a rischio e minimizzare le perdite socioeconomiche provocate dalla malattia nei paesi in cui la leishmaniosi rappresenta un problema di salute pubblica.

Più recentemente, nel 2017, l'Ufficio Regionale per l'Europa dell'OMS, ha pubblicato il manuale sulla gestione dei casi e la sorveglianza della leishmaniosi nella regione europea³, in cui vengono fornite linee guida sui più recenti protocolli diagnostici e terapeutici e su efficaci modelli di sorveglianza integrata.

In Italia, il Decreto Ministeriale (DM) 15 dicembre 1990 recante sistema informativo delle malattie infettive e diffusive prevede la notifica obbligatoria dei casi umani di LV e di LC, mentre, a livello veterinario, la leishmaniosi è malattia soggetta a segnalamento a norma del Regolamento di Polizia Veterinaria (RPV) entrato in vigore con Decreto del Presidente della Repubblica (DPR) n. 320 dell'8 febbraio 1954 art. 5, c.3.

3. Cenni epidemiologici

La leishmaniosi è considerata una malattia tropicale negletta: l'OMS stima che in tutto il mondo oltre 1 miliardo di persone siano a rischio d'infezione, vivendo in aree endemiche e che ogni anno si verifichino circa 1.300.000 nuovi casi di leishmaniosi (0,3 di leishmaniosi viscerale e 1 milione di leishmaniosi cutanea) e 20.000-30.000 decessi.

Nella regione europea dell'OMS le due principali forme di leishmaniosi – LV e LC – sono endemiche in un'ampia area geografica; sono generalmente sotto-notificate, con meno di 2.000 casi di LV e 10-

¹ http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/WHA_60.13_Eng.pdf?ua=1

² http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/245330/Strategic-framework-for-leishmaniasis-control-in-the-WHO-European-Region-20142020.pdf?ua=1

³ http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/341970/MANUAL-ON-CASE-MANAGEMENT_FINAL_with-cover-and-ISBN.pdf?ua=1

17.000 casi di LC segnalati ogni anno. I paesi più colpiti da LV sono Georgia, Spagna, Albania, Italia, Turchia, Tagikistan e Azerbaigian, il cui unico agente autoctono è *Leishmania infantum*. Esistono invece tre agenti di LC: *L. tropica* (antroponotica), *L. major* (parassita naturale dei roditori selvatici) e *L. infantum*, frequentemente con caratteristiche genetiche diverse dall'agente tipico della LV. L'infezione può presentarsi in forma asintomatica.

In Italia sia la LV che la LC sono endemiche in gran parte delle aree del nostro paese e sono causate da *Leishmania infantum*, come pure la leishmaniosi animale.

Negli ultimi anni si è assistito ad un decremento dei casi di LV sia in Italia che in Europa, dovuto al miglioramento delle condizioni di vita della popolazione. Sono in diminuzione anche i casi di infezione da LV associati all'infezione da HIV, grazie alle terapie antiretrovirali (ART).

In Italia la LC si presenta generalmente nella forma localizzata; si sta assistendo ad un aumento dei casi notificati, in parte dovuto alle diagnosi nei viaggiatori internazionali.

Nel 2018 è stato pubblicato dall'OMS il primo rapporto sulla situazione epidemiologica dell'Italia rispetto a LV e LC.

Figura 1. Italia: numero di casi umani notificati di LC e LV nel periodo 2005-2016 e incidenza (OMS, 2018)

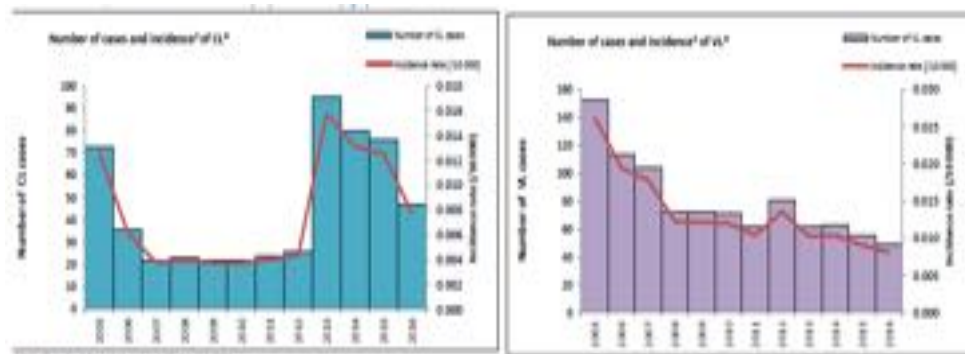


Figura 2. Italia: distribuzione geografica dei casi umani di LC(sinistra) e LV (destra) nel 2016 (OMS, 2018)



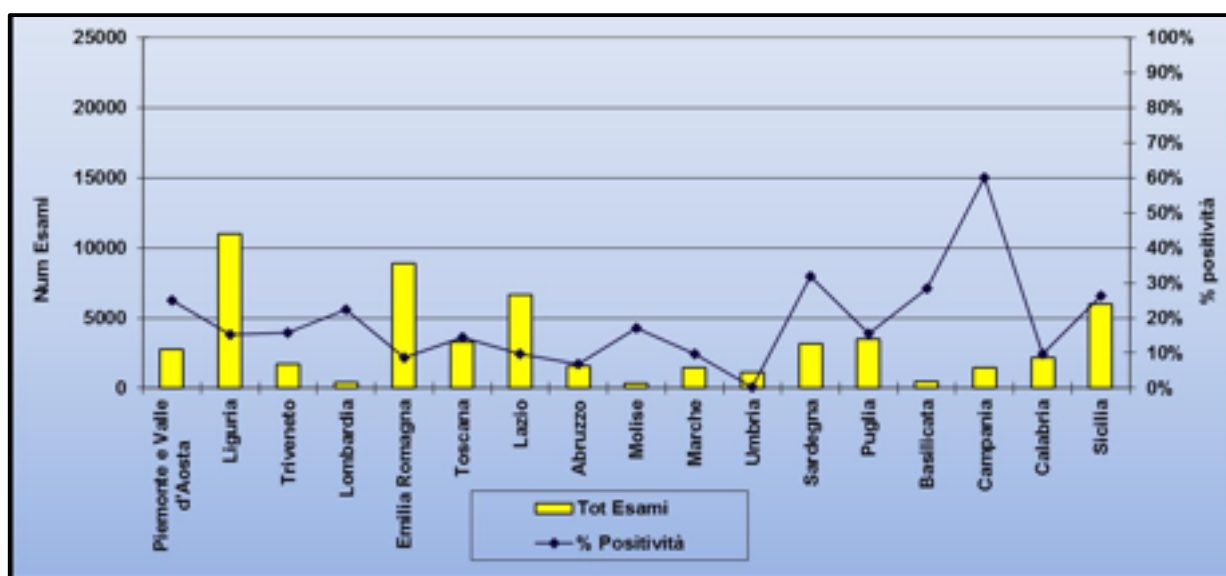
Per quanto riguarda la leishmaniosi canina, in Europa l'OMS stima che vi siano 2,5-3 milioni di cani infetti, con una distribuzione associata alle aree storicamente endemiche (Portogallo, Spagna, Italia, Grecia e sud della Francia), ma anche con la sempre più frequente segnalazione di focolai isolati e autoctoni in aree precedentemente ritenute indenni come Inghilterra, Svizzera, Germania, Ungheria, Romania, Albania e Serbia.

In Italia, la percentuale media di siero prevalenza nel 2017 è stata del 18,65% con un numero totale di 55.774 esami svolti di cui 10.402 esami positivi.

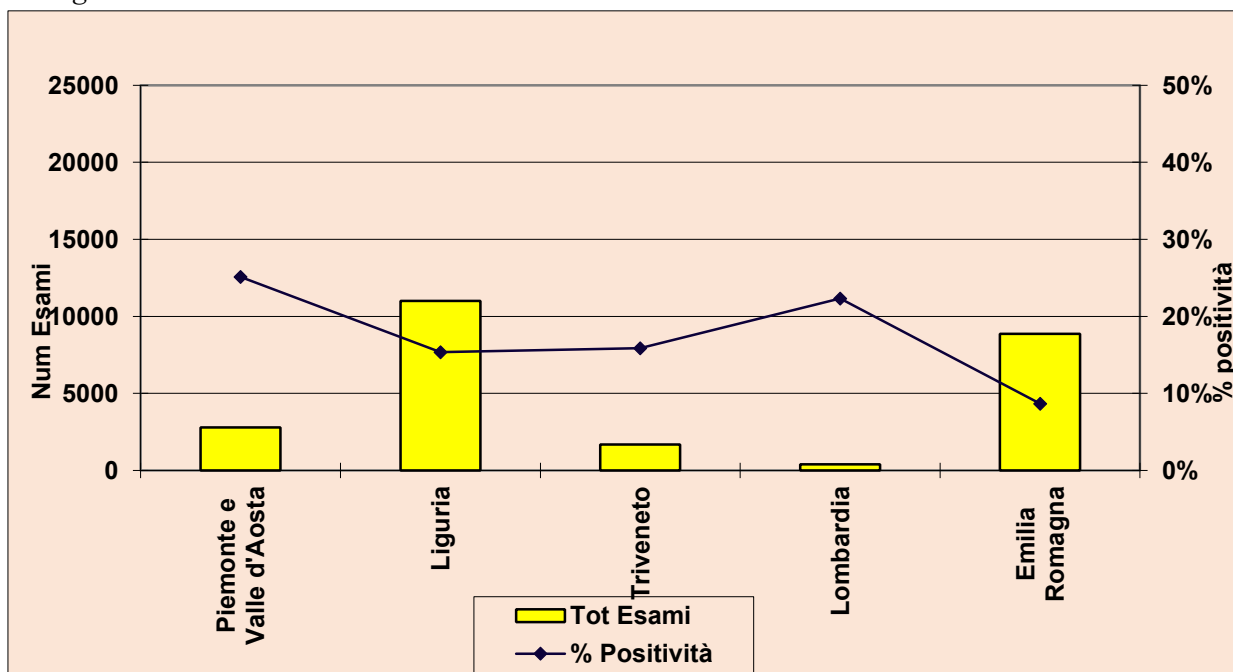
In particolare nella macroregione del nord Italia la percentuale media di siero prevalenza nel 2017 è del 14,21% con un numero totale di 24.716 esami svolti di cui 3.513 esami positivi (titolo soglia = 1:40) mentre nella macroregione del sud Italia la percentuale media di siero prevalenza nel 2017 è del 32,76 % con un numero totale di 16627 esami svolti di cui 5448 esami positivi (titolo soglia = 1:160).

Figura 3. Leishmaniosi canina: numero di esami sierologici e tasso di positività in regioni italiane. Anno 2017 (Centro di Riferenza Nazionale per le Leishmaniosi - C.Re.Na.L)

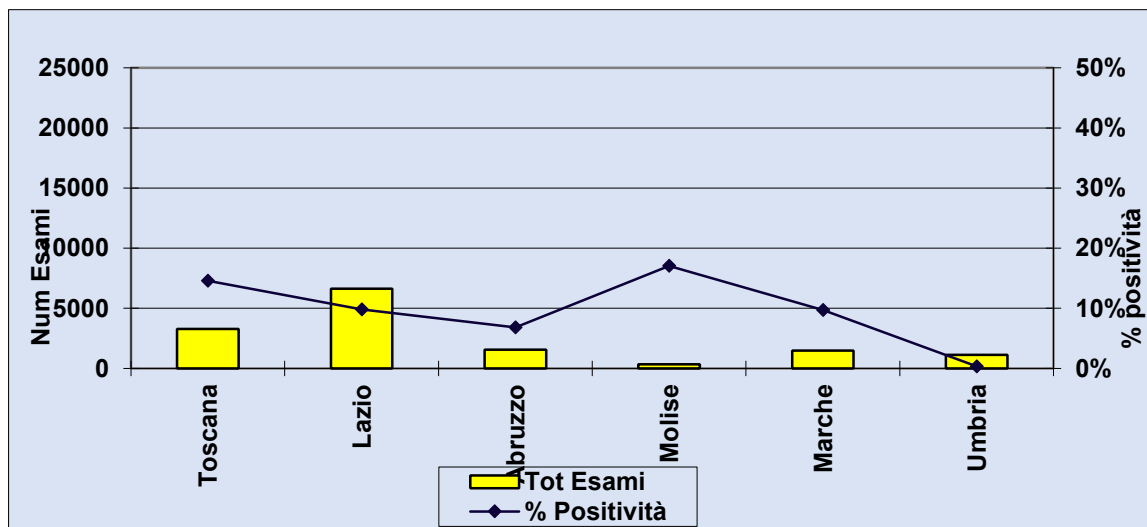
A. Italia



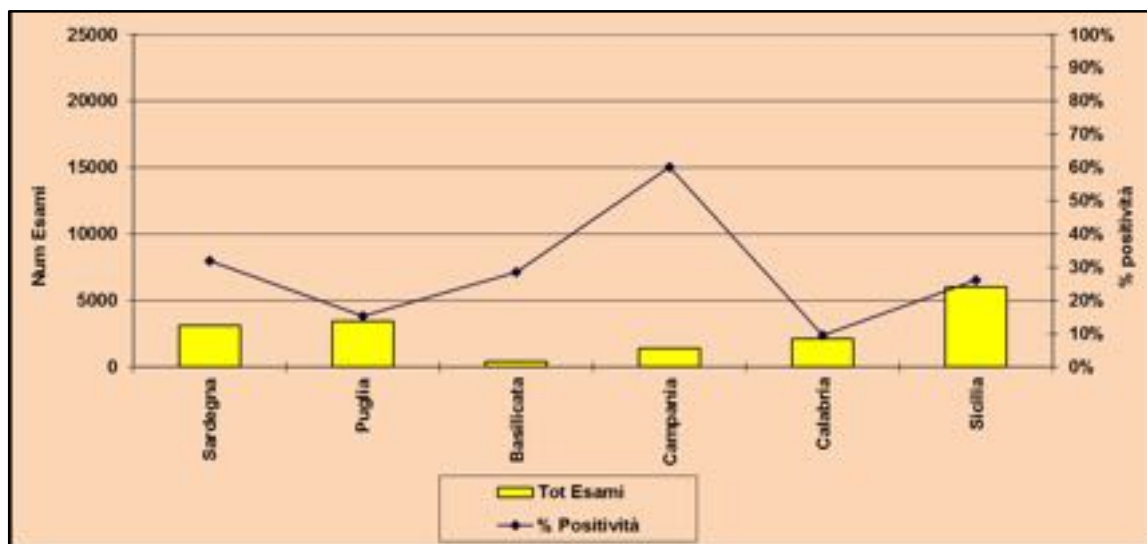
B. Regioni del nord Italia



C. Regioni del centro Italia



D. Regioni del sud Italia



4. Vettori e serbatoi del parassita

Si deve ad uno scienziato italiano, Filippo Bonanni, la prima descrizione di un flebotomo nel 1691. In Italia i vettori della malattia sono *Phlebotomus perniciosus*, *P. perfiliewi*, *P. neglectus* e *P. ariasi*. I flebotomi sono insetti di piccole dimensioni, lunghi circa 1,5-3,5 mm, di colore giallo pallido o sabbia, con grandi occhi neri e zampe lunghe ed esili. Le ali sono caratteristiche, infatti sono pelose e formano un angolo retto, quando gli insetti si posano o mentre si stanno nutrendo di sangue.

Figura 4. Flebotomi femmina con pasto di sangue (fonte: Istituto Superiore di Sanità)



Phlebotomus papatasi



Phlebotomus perniciosus

Il ciclo biologico prevede quattro stadi: uova, larva, pupa ed adulto. Le uova si schiudono in media dopo 4-20 giorni o più, in climi freddi. Lo sviluppo larvale si completa in 20-30 giorni. Condizioni climatiche estreme (caldo, freddo o siccità) possono far entrare in diapausa le larve anche per molti mesi. Le larve si nutrono prevalentemente di materiale organico (funghi, foglie morte, materiale fecale e artropodi in decomposizione). Lo stadio di pupa dura 6-13 giorni, a conclusione del quale la pupa muta in flebotomo adulto. Sia i maschi che le femmine si nutrono della linfa e delle secrezioni zuccherine delle piante, tuttavia le femmine, per produrre le uova, hanno necessità di un pasto di sangue.

La maggior parte delle specie di flebotomo si nutre al crepuscolo e nelle ore notturne, quando la temperatura diminuisce e l'umidità aumenta, soprattutto all'aperto. Va considerato, tuttavia, che i flebotomi possono nutrirsi anche nelle ore diurne all'interno di stanze buie, o in boschi ombrosi, specialmente se disturbati dall'attività umana.

I flebotomi volano orizzontalmente a poca distanza dal suolo, e possono colonizzare ambienti rurali, peri-urbani e urbani. In ambiente rurale, gli adulti vivono frequentemente nelle crepe delle rocce, nelle grotte e nelle tane dei roditori, mentre in ambiente peri-urbano e urbano vivono negli angoli bui, umidi e freschi dei ricoveri per animali o delle abitazioni umane.

In Italia le forme adulte sono suscettibili ai comuni insetticidi, ma si sta cominciando a segnalare resistenza. Il controllo delle forme immature è pressoché impossibile. Possono risultare utili misure quali l'intonacamento dei muri, per coprire le crepe, la demolizione di edifici disabitati e successiva rimozione delle macerie, l'eliminazione dei rifiuti organici e la cura della vegetazione.

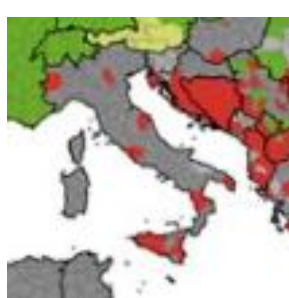
Figura 5. Italia: distribuzione geografica di flebotomi vettori di leishmaniosi (ECDC - maggio 2020)



P. perniciosus



P. perfiliewi



P. neglectus



P. ariasi

In Italia, il principale serbatoio di *L. infantum* è il cane. Anche le volpi (*Vulpes vulpes*) possono rappresentare un serbatoio d'infezione per le forme zoonotiche. Anche se è stato trovato infetto in natura ad elevata prevalenza, il ruolo del gatto come serbatoio è tuttora da chiarire, come quello di numerose specie di animali selvatici il cui potenziale infettante per i vettori non è stato ancora studiato.

5. Sorveglianza epidemiologica

5.1. Sorveglianza dei casi umani e flusso informativo

In Italia la LV e la LC sono malattie infettive a notifica obbligatoria ai sensi del DM 15 dicembre 1990 recante sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. Rientrano in classe seconda che prevede la notifica da parte del medico alla Azienda Sanitaria Locale (ASL) entro due giorni dall'osservazione del caso e la successiva notifica da parte della ASL alla Regione/Provincia Autonoma (PA) e da questa al Ministero della Salute. I casi di LV e LC devono essere notificati sulla base della diagnosi clinica e dell'esame diretto e/o sierologico.

Considerando che la strategia della Regione Europea dell'OMS prevede il rafforzamento della sorveglianza epidemiologica, l'integrazione della sorveglianza dei casi umani con quella canina e la valutazione degli interventi di controllo, si ritiene opportuno aggiornare le informazioni raccolte e i flussi di notifica, e si forniscono, pertanto, le seguenti indicazioni operative che integrano e sostituiscono, ove appropriato, quelle già fornite col succitato decreto ministeriale.

Va inoltre tenuto conto della nuova disponibilità di metodi diagnostici e di farmaci, dei quali è importante valutare l'efficacia terapeutica.

La sorveglianza dei casi di LV e LC, effettuata utilizzando le definizioni riportate in allegato 1, si svolge durante tutto l'anno ed è volta, in particolare, a:

- identificare i casi autoctoni ed i casi importati, permettendo una più accurata descrizione epidemiologica dell'infezione in Italia e della sua evoluzione nel tempo;
- garantire il corretto trattamento dei casi, valutare l'efficacia terapeutica e l'eventuale insorgenza di resistenza ai farmaci;
- attuare misure di controllo e valutarne l'efficacia.

Ogni singolo caso di LV e di LC va segnalato al sistema PREMAL di cui al DPCM 3 marzo 2017 come di seguito indicato:

- 1) il medico, sulla base del criterio clinico ed epidemiologico (vedi definizioni di caso, Allegato 1 A), deve predisporre eventuali prelievi di campioni per la diagnosi di laboratorio, che vanno inviati:
 - a un laboratorio di riferimento regionale/PA, ove identificato, o, in assenza, ad altro laboratorio ospedaliero dotato delle metodiche necessarie;
 - e/o al laboratorio di riferimento nazionale (Dipartimento Malattie Infettive – Istituto Superiore di Sanità, tel. 06 49903015; e-mail: sorveglianza.leishmaniosi@iss.it);
 - qualora i campioni siano stati analizzati da un laboratorio/centro privato, dovranno sempre essere inviati a un laboratorio di riferimento regionale o nazionale, per conferma.

2) Il laboratorio invia i risultati al medico richiedente, il quale invia la segnalazione alla ASL di appartenenza del paziente, che si occupa di trasmettere la notifica dei casi probabili e confermati alle autorità regionali/PA competenti e al Ministero della Salute.

Poiché la sorveglianza dei casi di LV e LC deve essere prolungata nel tempo, al fine di valutare l'efficacia terapeutica e l'esito clinico, la Regione/PA provvederà a raccogliere le informazioni sui pazienti di cui agli allegati 2 e 3 (Schede LV e LC) e ad inviarli annualmente, entro il 31 marzo dell'anno successivo, al Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione sanitaria, Ufficio 5 (email: malinf@sanita.it).

5.2. Sorveglianza veterinaria e flusso informativo

La leishmaniosi è malattia soggetta a segnalamento a norma del RPV entrato in vigore con DPR n. 320 del 8.2.1954 art. 5, c.3.

L'attività di sorveglianza in Italia è incentrata sul principale serbatoio sinantropico della malattia, il cane, e si sviluppa a livello regionale sulla base di alcune evidenze:

- serbatoio canino in aumento in aree non endemiche;
- habitat dei flebotomi vettori in rapida diffusione;
- movimentazione interregionale dei cani.

Essa si articola su tre distinte direttive:

1. sorveglianza passiva sui cani di proprietà;
2. sorveglianza nelle strutture di ricovero per cani catturati;
3. controllo a seguito di un caso umano autoctono.

Con cadenza annuale il Centro di Referenza Nazionale per le Leishmaniosi (C.Re.Na.L) aggiorna le mappe di rischio regionale e rendiconta le attività e i risultati ottenuti al Ministero della Salute.

Attraverso la sorveglianza si vogliono ottenere i seguenti obiettivi:

- mantenere aggiornata la situazione epidemiologica rispetto alla diffusione della malattia anche al fine di adottare misure di tutela della salute pubblica per contenere il rischio di trasmissione;
- mantenere il controllo sullo stato di salute dei cani catturati e di quelli introdotti e custoditi nelle strutture di ricovero, al fine di garantire il contenimento e lotta alla diffusione dell'infezione all'interno del canile;
- individuare eventuali "cluster" di infezione per adottare opportuni provvedimenti di sorveglianza attiva.

La sorveglianza veterinaria inoltre si basa sulla segnalazione dei casi da parte dei veterinari liberi professionisti (LP) e dei veterinari responsabili dell'assistenza in strutture di ricovero al Servizio Veterinario della ASL competente per territorio.

Il Servizio Veterinario della ASL comunica la presenza di casi di infezione in animali segnalati dai veterinari LP sul territorio o direttamente accertati, al Servizio di Igiene Pubblica ai sensi dell'art. 5 del RPV e provvede a registrare i casi di positività ai fini della rendicontazione annuale nel sistema SINZOO.

Il Servizio di Igiene Pubblica delle ASL comunica, ai sensi dell'art. 5 del RPV, la presenza di un caso accertato di leishmaniosi umana sul territorio al Servizio Veterinario competente, sulla base della correlazione emersa dalle indagini epidemiologiche.

5.2.1. Sorveglianza entomologica

Spetta agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali effettuare la sorveglianza dei vettori di leishmaniosi nei seguenti territori:

- aree di nuova endemia umana e canina per le quali non è nota la presenza e/o l'abbondanza di specie di flebotomi competenti;
- particolari focolai epidemici per i quali va indagato il ruolo del vettore flebotomo locale come
- concausa dell'aumento improvviso dei casi di malattia, sia umani che canini.

Si rimanda all'allegato 7 del Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle arbovirosi (PNA) 2020-2025 per le principali procedure operative per le catture entomologiche e la gestione dei campioni. Va aggiunto che, per le loro piccole dimensioni, il monitoraggio di flebotomi può avvalersi di carte oleate ad intercettazione da posizionare per alcuni giorni in siti dove si presuppone che gli adulti riposino di giorno (barbacani, crepe nei muri, anfratti alla base di alberi, ecc.).

5.3. Indagine epidemiologica

Qualora venga notificato un caso umano autoctono di LV o di LC, il Servizio di Igiene Pubblica della ASL effettua un'accurata indagine epidemiologica che deve essere attuata congiuntamente con i Servizi Veterinari, per verificare, oltre ad eventuali ulteriori casi umani in ambito familiare, anche la presenza di casi in animali da compagnia nell'abitazione del paziente e nel quartiere.

6. Test diagnostici

6.1.LV

Per la diagnosi di LV si raccomanda di effettuare un prelievo di tessuto ricco di macrofagi, quale milza, midollo osseo, fegato, linfonodi tramite aspirazione o biopsia, oppure in caso di grave immunodepressione correlata ad HIV, un prelievo di sangue periferico⁴. È comunque preferibile l'aspirazione del midollo osseo rispetto a quella splenica in quanto vengono ridotti rischi di emorragie dovute a piastrinopenia caratteristica di LV.

I test diagnostici raccomandati sono:

- a) esame parassitologico microscopico su strisci di aspirato o biopsia colorati con Giemsa o Wright-Giemsa;
- b) esame colturale, di ridotto valore diagnostico a causa dei tempi necessari (una-quattro settimane), ma utile per l'identificazione tassonomica del parassita e la definizione di caso importato;
- c) tecniche molecolari, più sensibili delle tecniche microscopiche o colturali. Può essere utilizzata la PCR convenzionale e/o la PCR quantitativa (qPCR) sui campioni clinici. La qPCR può essere utile per misurare la carica parassitaria iniziale e per effettuare il monitoraggio della risposta al trattamento. Diverse metodiche di PCR possono essere utilizzate per l'identificazione tassonomica del parassita necessaria a distinguere gli agenti eziologici importati da quello autoctono (*L. infantum*);
- d) test sierologici anticorpali IFAT ed ELISA, sui pazienti immunocompetenti; hanno alta sensibilità e specificità. Sono utili nella diagnosi iniziale e nel follow-up. Hanno scarso valore nei pazienti gravemente immunocompromessi.

⁴ Per la diagnosi di LV, l'aspirato di midollo osseo è considerato il campione elettivo, tuttavia real-time PCR che abbiano come target il DNA del chinetoplasto (kDNA) o quello codificante le proteine ribosomiali della subunità minore (SSUrDNA) possono essere effettuate su sangue periferico intero", come definito dal PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE PARASSITOSI EMATICHE E DEL SISTEMA RETICOLO ENDOTELIALE a cura del Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI-CoSP)

6.2. LC

La diagnosi di sospetto può essere fatta in base alle lesioni cliniche, soprattutto nelle aree endemiche, confermata con test parassitologici, possibilmente su più campioni.

I test sierologici non sono raccomandati per la diagnosi di LC, perché hanno una bassa sensibilità.

I test parassitologici includono:

- a) esame microscopico di uno striscio di tessuto prelevato dalla lesione colorato con Giemsa, o Wright-Giemsa;
- b) esame colturale, di ridotto valore diagnostico a causa dei tempi necessari (una-quattro settimane), ma tuttavia utile per l'identificazione tassonomica del parassita e la definizione di caso importato;
- c) tecniche molecolari, più sensibili delle tecniche microscopiche o colturali. Può essere utilizzata la PCR convenzionale e/o la PCR quantitativa (qPCR) sui campioni clinici. La qPCR può essere utile per misurare la carica parassitaria iniziale e per effettuare il monitoraggio della risposta al trattamento. Diverse metodiche di PCR possono essere utilizzate per l'identificazione tassonomica del parassita necessaria a distinguere gli agenti eziologici importati da quello autoctono (*L. infantum*).

7. Trattamento dei casi umani

7.1.LV

A partire dalla fine degli anni 1990, la terapia della LV con sali di antimonio pentavalente è stata abbandonata in tutto il sud Europa. Attualmente il farmaco di elezione è l'amfotericina B liposomiale, raccomandata secondo il seguente dosaggio:

- 3 mg/kg/die per via endovenosa per sette dosi, con una dose totale di 21 mg/kg. Lo schema più comune di trattamento, per il quale esiste alta qualità di evidenza, è di 1-5 giorni consecutivi, più i giorni 14 e 21.

Si raccomanda la valutazione di risposta al farmaco durante il periodo di terapia, e a 3 e 6 mesi dall'inizio della stessa. Normalmente, una evidente guarigione clinica riscontrata al sesto mese è indicativa di successo terapeutico e non necessita di conferme di laboratorio con test che richiedano prelievi invasivi. Va tuttavia ricordato che ricadute di malattia sono descritte raramente anche a 9-12 mesi dall'inizio della terapia.

7.2.LC

Non esiste un consenso su un unico approccio terapeutico per questa patologia, essendo fortemente influenzato dall'aspetto clinico e dall'agente eziologico, soprattutto per quanto riguarda i casi importati dall'estero:

- nelle forme caratterizzate da poche (< 4) e piccole lesioni cutanee (< 4 cm), come papule o noduli, può essere sufficiente la semplice pulizia e igiene delle lesioni, se si tratta di casi importati di *Leishmania major*, oppure, nel caso di altre specie inclusa *L. infantum* autoctona, una terapia locale a base di antimonio pentavalente intralesionale, o crioterapia, o termoterapia, o pomata a base di paromomicina;

- nelle forme caratterizzate da molte lesioni (≥ 4) con dimensioni notevoli (≥ 4 cm), oppure nelle forme a placca, è indicato un trattamento sistemico, anche se non esiste evidenza sufficiente per l'uso di amfotericina B liposomiale per tutte le specie causa di LC.

Normalmente la riepitelizzazione delle lesioni richiede molti mesi e comunque un tempo superiore all'eliminazione del parassita da parte del trattamento o della risposta immunitaria dell'ospite. Una ricaduta di LC può avvenire entro 3 mesi dall'inizio della terapia.

8. Trattamento dei casi veterinari

In relazione al trattamento dei casi veterinari, la diagnosi di certezza e il corretto inquadramento clinico consentono di definire lo stadio al quale si trova l'animale infetto da *Leishmania infantum*, collocandolo nel gruppo di "esposti", "infetti", "malati" o "malati con quadro clinico grave" a cui possono essere aggiunti lo stadio di soggetti già trattati ma refrattari al trattamento, e quello degli animali già trattati ma che recidivano precocemente.

I farmaci correntemente utilizzati in monoterapia o in associazione per il trattamento delle leishmaniosi animali sono:

- Antimoniato di N-metilglucammina
- Allopurinolo
- Miltefosina
- Amminosidina
- Spiramicina/Metronidazolo
- Domperidone

Dalla revisione della letteratura il protocollo terapeutico che trova più ampi consensi è l'associazione antimoniato di N-metilglucammina e allopurinolo.

Da notare che l'Amfotericina B è il farmaco di prima scelta nella terapia della leishmaniosi umana e, per tale motivo, l'OMS sconsiglia vivamente di utilizzare formulazioni che contengano tale sostanza in terapia veterinaria, per evitare la potenziale selezione di ceppi di parassita amfotericina-resistenti.

9. Prevenzione veterinaria

La prevenzione della leishmaniosi canina può essere: di massa o individuale.

1) Misure di prevenzione di massa:

- tutti i cani infetti da leishmania che vivono in zone endemiche devono essere sottoposti a misure di protezione contro la puntura del vettore mediante prodotti idonei quali repellenti o insetticidi sistemici;
- emanazione di piani di monitoraggio e sorveglianza sulla popolazione canina;
- predisposizione di piani di sorveglianza entomologica;
- sorveglianza e controllo dei canili sanitari e dei rifugi;
- movimentazione interregionale dei cani sotto controllo sanitario;
- lotta al randagismo.

2) Misure di prevenzione individuale:

- vaccinazione anti-leishmania;
- diagnosi tempestiva dei casi sospetti;

- corretto protocollo terapeutico;
- monitoraggio sanitario del cane leishmaniotico.

La protezione dei cani dall'attività dei flebotomi vettori può essere:

- meccanica (zanzariere, evitare pernottamento all'aperto);
- chimica (collari, spray, spot-on, prodotti sistemici).

10. Monitoraggio e valutazione delle attività

Le Regioni/PA valuteranno periodicamente le attività svolte, includendo: gestione dei casi, monitoraggio degli insetti vettori e controllo dei serbatoi d'infezione, formazione, informazione e collaborazione intersettoriale, individuando come particolarmente importanti le indicazioni che permettono la mappatura dei focolai attivi d'infezione e la loro evoluzione dinamica nel tempo, le informazioni sui tassi d'incidenza della mortalità e della morbilità, i dati eco-epidemiologici e climatici, e i dati concernenti la risposta terapeutica. Un elenco di indicatori da utilizzare per la valutazione è riportato in allegato 4.

Le Regioni/PA invieranno annualmente, entro il 31 marzo dell'anno successivo, al Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione sanitaria, Ufficio 5 (email: malinf@sanita.it):

- la scheda riassuntiva dei casi umani di LV di cui all'allegato 2;
- la scheda riassuntiva dei casi umani di LC di cui all'allegato 3;
- i dati relativi agli indicatori di cui all'allegato 4.

Si prega di voler dare la massima diffusione alla presente nota circolare ai servizi ed ai soggetti interessati.

IL DIRETTORE GENERALE DGPREV
*F.to Dott. GIOVANNI REZZA

IL SEGRETARIO GENERALE
*F.to Dott. GIUSEPPE RUOCCO

*“firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993”

Il Direttore dell'Ufficio 5
Dott. Francesco Maraglino

Referente/Responsabile del procedimento:
Patrizia Parodi – 06.59943144
email: p.parodi@sanita.it

Il Direttore dell'Ufficio 3
Dott. Luigi Ruocco

Referente/Responsabile del procedimento:
Mosè Alise – 06.59943681
email: m.alise-esterno@sanita.it

DEFINIZIONI**A - Definizioni di caso**

a	Leishmaniosi viscerale
Criterio clinico	Febbre persistente/intermittente per più di 7 giorni e segni clinici di LV quali: malessere, dimagrimento, dolore addominale nell'area splenica, splenomegalia, pancitopenia, ingrossamento dei linfonodi.
Criteri di laboratorio	<u>Test di laboratorio per caso probabile:</u> - presenza di anticorpi di tipo IgM o IgG anti-leishmania in un campione di siero determinata con metodi qualitativi (immunocromatografia) oppure quantitativi. <u>Test di laboratorio per caso confermato (almeno uno dei seguenti):</u> - esame parassitologico al microscopio con evidenza di amastigoti in strisci di aspirato o biopsia (vedi punto 6.1) previa colorazione con Giemsa o Wright-Giemsa; - esame colturale da aspirato, biopsia e/o sangue periferico positivo per presenza di promastigoti; - identificazione di acido nucleico di leishmania in campioni di aspirato, biopsia e/o sangue periferico mediante PCR; - positività a test sierologico quantitativo per la titolazione di anticorpi specifici (IFAT o ELISA).
Criterio epidemiologico	Una persona domiciliata in zona endemica o che ha effettuato un viaggio in zona endemica, o proveniente da zona endemica
Classificazione	
Classificazione – Probabile	Persona che soddisfa il criterio clinico, il criterio epidemiologico ed eventualmente il criterio di laboratorio per caso probabile
Classificazione – Confermato	Persona che soddisfa almeno uno dei criteri di laboratorio per caso confermato

b	Leishmaniosi cutanea
Criterio clinico	Presenza di una o più lesioni cutanee papulari, nodulari, crostose o ulcerative, generalmente sulle zone esposte, quali viso, braccia e gambe. Presenza di una o più lesioni alle mucose, generalmente nell'area nasofaringea (leishmaniosi mucocutanea).
Criteri di laboratorio	<u>Test di laboratorio per caso confermato (almeno uno dei seguenti):</u> - esame parassitologico al microscopio con evidenza di amastigoti in strisci o sezioni di biopsia (vedi punto 6.2) previa colorazione con Giemsa o Wright-Giemsa; - esame colturale da materiale biotico positivo per presenza di promastigoti; - identificazione di acido nucleico di leishmania in campioni biotici mediante PCR. Solo per la leishmaniosi mucocutanea: esami sierologici positivi (IFAT, ELISA)
Criterio epidemiologico	Una persona domiciliata in zona endemica o che ha effettuato un viaggio in zona endemica, o proveniente da zona endemica.
Classificazione	
Classificazione – Probabile	Persona che soddisfa il criterio clinico e il criterio epidemiologico
Classificazione – Confermato	Persona che soddisfa almeno uno dei criteri di laboratorio per caso confermato

B - Definizioni di esito del trattamento terapeutico

a	Leishmaniosi viscerale
<i>Valutazione iniziale durante la terapia e a 3 mesi dall'inizio del trattamento</i>	
<i>Guarigione iniziale</i>	Nel corso del ciclo terapeutico e al suo completamento il paziente è migliorato clinicamente. I criteri clinici per guarigione iniziale consistono in assenza di febbre, tendenza alla regressione della splenomegalia, ritorno dell'appetito e/o aumento di peso corporeo.
<i>Mancanza di risposta probabile</i>	Segni e sintomi persistono o si ripresentano durante il trattamento in assenza di conferma parassitologica.
<i>Mancanza di risposta confermata</i>	Segni e sintomi persistono o si ripresentano durante il trattamento in presenza di conferma parassitologica.
<i>Decesso</i>	Qualsiasi decesso occorso nel periodo considerato, correlato o meno alla LV.
<i>Default</i>	Il paziente non ha completato il trattamento.
<i>Perso al follow-up</i>	Il paziente non si presenta alla visita di controllo dopo aver terminato il trattamento.
<i>Valutazione finale a 6 mesi dalla fine del trattamento</i>	
<i>Guarigione finale</i>	Il paziente, dopo la guarigione iniziale, rimane asintomatico nei sei mesi successivi la fine del trattamento.
<i>Recidiva/Ricaduta</i>	Il paziente, dopo la guarigione iniziale, ripresenta in qualsiasi momento sintomi di LV in presenza di conferma parassitologica.
<i>Decesso</i>	Qualsiasi decesso occorso nel periodo considerato, correlato o meno alla LV.
<i>Perso al follow-up</i>	Il paziente non si presenta alla visita di controllo sei mesi dopo aver terminato il trattamento.

b	Leishmaniosi cutanea
<i>Guarigione</i>	Guarigione delle lesioni e riepitelizzazione delle ulcere tre mesi dopo l'inizio della terapia.
<i>Mancanza di risposta</i>	Nessun miglioramento o peggioramento clinico o modifica della lesione dopo un mese dall'inizio del trattamento, oppure mancanza di guarigione tre mesi dopo l'inizio del trattamento.
<i>Recidiva probabile</i>	Ricomparsa della/e lesione/i dopo la guarigione.
<i>Recidiva confermata</i>	Ricomparsa della/e lesione/i dopo la guarigione con conferma parassitologica.

Indicatori da utilizzare per la valutazione annuale

A) LV

1. Tasso di incidenza: numero di nuovi casi di LV mensile e annuale per unità geografica (Provincia)⁵ ⁶

Struttura amministrativa		Numero di nuovi casi di LV- anno _____												
Regione	Provincia	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	giugno	luglio	agosto	settembre	ottobre	novembre	dicembre	TOTALE

2. Numero di nuovi foci: elenco delle province che hanno segnalato casi confermati di LV per la prima volta nell'anno di riferimento:

⁵ Utilizzare il mese di notifica

⁶ Utilizzare questa scheda per casi di linfadenopatia isolata, specificandoli in una nota

B) LC

1. Tasso di incidenza: numero di nuovi casi di LC mensile ed annuale per unità geografica (Provincia)⁷ ⁸

Struttura amministrativa		Numero di nuovi casi di LC- anno _____											
Provincia	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	giugno	luglio	agosto	settembre	ottobre	novembre	dicembre	TOTALE

2. Numero di nuovi foci: elenco delle province che hanno segnalato casi umani confermati di LC per la prima volta nell'anno di riferimento

⁷ Utilizzare il mese di notifica

⁸ Utilizzare questa scheda per casi di leishmaniosi mucosa o mucocutanea, specificandoli in una nota

C) Leishmaniosi canina

1. Numero di nuovi casi positivi per leishmaniosi nell'anno di riferimento (basandosi sull'identificazione individuale a mezzo microchip).
2. Prevalenza annuale della leishmaniosi nella popolazione canina, se disponibile, calcolata nell'anno di riferimento inserendo al numeratore il numero dei positivi (infezioni e/o malattie) e al denominatore il totale dei soggetti saggiati (individui positivi e individui saggiati senza malattia).
3. Numero di nuovi foci: elenco delle province che hanno segnalato casi confermati di leishmaniosi canina per la prima volta nell'anno di riferimento

SCHEDA DI NOTIFICA – LEISHMANIOSI VISCERALE

Regione _____ Provincia _____ ASL _____
Comune _____ Distretto _____

Data di compilazione: gg ____ mm ____ aa ____ Data di segnalazione: gg ____ mm ____ aa ____

Dati anagrafici del paziente

Cognome _____ Nome: _____

Sesso: M ☐ F ☐ Data di nascita gg ____ mm ____ aa ____

Luogo di nascita _____
Comune _____ Provincia _____ Stato _____

Codice Fiscale _____

Residenza: _____
Via/piazza e numero civico _____ Comune _____ Provincia _____

Domicilio abituale: _____
Via/piazza e numero civico _____ Comune _____ Provincia _____

ASL di appartenenza _____

Nazionalità _____ Cittadinanza _____

Professione _____ Recapito telefonico _____

Viaggi o soggiorni in regioni diverse dalla residenza/domicilio abituale del paziente o al di fuori dell'Italia

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
Paese visitato _____ data partenza dall'Italia _____ data rientro/arrivo in Italia _____

Motivo del viaggio _____

Informazioni cliniche

Data inizio sintomi gg ____ mm ____ aa ____ Data diagnosi gg ____ mm ____ aa ____

Data ricovero gg ____ mm ____ aa ____ Data dimissione gg ____ mm ____ aa ____

Struttura di Ricovero _____ Reparto _____

Segni e sintomi

Dimagrimento ☐ Linfadenopatia ☐
Epatosplenomegalia ☐ Anemia ☐
Febbre ☐ Trombocitopenia ☐
Debolezza ☐ Leucopenia ☐
Altro _____
specificare _____

Test di laboratorio

Ricerca anticorpi specifici nel siero

Data prelievo ____ Tipo metodica usata: _____

Titolo _____ Risultato POS ☐ NEG ☐[†] Dubbio⁹ ☐

PCR qualitativa e/o PCR quantitativa

Data prelievo

Tessuto aspirato o biopsia di:

milza ☐ linfonodo ☐ midollo osseo ☐ fegato ☐
sangue periferico ☐ altro (specificare) _____

Risultato POS ☐ NEG ☐

Esame microscopico

Data prelievo

Tessuto aspirato o biopsia di:

milza ☐ linfonodo ☐ midollo osseo ☐ fegato ☐
altro (specificare) _____

Colorazione utilizzata: Giemsa ☐ Wright-Giemsa ☐ Altro (specificare) _____

Risultato POS ☐ NEG ☐ Dubbio ☐

Densità

6+ (oltre 100 parassiti per campo) ☐
5+ (10-100 parassiti per campo) ☐
4+ (1-10 parassiti per campo) ☐
3+ (1-10 parassiti per 10 campi) ☐
2+ (1-10 parassiti per 100 campi) ☐
1+ (1-10 parassiti per 1000 campi) ☐
0 (nessun parassita in 1000 campi) ☐

Coltura parassitaria

Data prelievo

Tessuto aspirato o biopsia di:

milza ☐ linfonodo ☐ midollo osseo ☐ fegato ☐
sangue periferico ☐ altro (specificare) _____

Risultato POS ☐ NEG ☐

Classificazione di caso: [†] ☐ PROBABILE ☐ CONFERMATO ☐
PRIMA INFEZIONE ☐ RECIDIVA/RICADUTA ☐ [†]

Tipo caso: IMPORTATO ☐ [†] AUTOCTONO ☐ [†]

In caso d'importazione: Paese e località di presunto contagio _____

Note (scrivere in stampatello):

Operatore sanitario che ha compilato la scheda: Nome e cognome _____
Ruolo _____ Recapito telefonico _____ email _____

(timbro e firma)

ISTRUZIONI E NOTE PER LA COMPILAZIONE

La scheda va compilata per tutti i casi probabili e confermati di Leishmaniosi viscerale
Inviare a: - Ministero della Salute: via mail a malinf@sanita.it;

⁹ specificare (es. IFAT reazione aspecifica del nucleo del promastigote)

SCHEDA DI NOTIFICA – LEISHMANIOSI CUTANEA

Regione _____ Provincia _____ ASL _____
Comune _____ Distretto _____

Data di compilazione: gg [] [] mm [] [] aa [] [] [] [] Data di segnalazione: gg [] [] mm [] [] aa [] [] [] []

Dati anagrafici del paziente

Cognome _____ Nome: _____

Sesso: M ☐ F ☐ Data di nascita gg [] [] mm [] [] aa [] [] [] []

Luogo di nascita _____
Comune _____ Provincia _____ Stato _____

Codice Fiscale _____

Residenza: _____
Via/piazza e numero civico _____ Comune _____ Provincia _____

Domicilio abituale: _____
Via/piazza e numero civico _____ Comune _____ Provincia _____

ASL di appartenenza _____

Nazionalità _____ Cittadinanza _____

Professione _____ Recapito telefonico _____

Viaggi o soggiorni in regioni diverse dalla residenza/domicilio abituale del paziente o al di fuori dell'Italia

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
Paese visitato _____ data partenza dall'Italia _____ data rientro/arrivo in Italia _____

Motivo del viaggio _____

Informazioni cliniche

Data inizio sintomi gg [] [] mm [] [] aa [] [] [] [] Data diagnosi gg [] [] mm [] [] aa [] [] [] []

Ricovero SI ☐ NO ☐
se sì, Data ricovero gg [] [] mm [] [] aa [] [] [] [] Data dimissione gg [] [] mm [] [] aa [] [] [] []
motivo del ricovero _____

Struttura di Ricovero _____ Reparto _____

Segni e sintomi

Lesioni cutanee ☐ Lesioni alle mucose ☐

Test di laboratorio

PCR qualitativa e/o PCR quantitativa

Data prelievo [] [] [] [] [] [] [] []
biopsia cutanea ☐ biopsia mucosa ☐

Risultato POS ☐ NEG ☐

Esame microscopico

Data prelievo [] [] [] [] [] [] [] []
biopsia cutanea ☐ biopsia mucosa ☐

Colorazione utilizzata: Giemsa ☐ Wright-Giemsa ☐ Altro (specificare) _____
Risultato POS ☐ NEG ☐ Dubbio ☐

Coltura parassitaria

Data prelievo

biopsia cutanea ☐ biopsia mucosa ☐
Risultato POS ☐ NEG ☐

Classificazione di caso: ☐ PROBABILE ☐ CONFERMATO ☐

Tipo caso: ☐ IMPORTATO ☐ AUTOCTONO ☐ ☐

In caso d'importazione: Paese e località di presunto contagio _____

Note (scrivere in stampatello):

Operatore sanitario che ha compilato la scheda: Nome e cognome _____
Ruolo _____ Recapito telefonico _____ email _____

(timbro e firma)

ISTRUZIONI E NOTE PER LA COMPILAZIONE
--

La scheda va compilata per tutti i casi probabili e confermati di Leishmaniosi cutanea

Inviare a: - Ministero della Salute: via mail a malinf@sanita.it;