

Leishmaniosi felina: revisione della letteratura ed indagine conoscitiva tra i Medici Veterinari



La leishmaniosi è una malattia sostenuta da diverse specie del genere *Leishmania*, endemica in 88 Paesi, con oltre 350 milioni di persone a rischio d'infezione. La leishmaniosi viscerale zoonosica (ZVL) causata da *Leishmania infantum* ha come reservoir principale per l'uomo il cane, anche se negli ultimi decenni, con l'aumento delle segnalazioni di casi clinici, è stata rivolta una crescente attenzione anche alla specie felina. Il gatto condivide con il cane gli stessi contesti dell'uomo, è suscettibile al vettore biologico ed è a sua volta capace di ritrasmettere ad esso l'infezione. Sebbene negli ultimi anni sempre più frequenti siano stati gli studi epidemiologici e il riscontro di gatti infetti o malati di leishmaniosi, questa malattia è ancora poco conosciuta e di difficile individuazione nella specie felina, date le frequenti forme asintomatiche o subcliniche, le frequenti co-morbilità e la mancanza di test specifici appositamente approntati per questa specie.

Il presente lavoro, attraverso una review della letteratura scientifica attualmente disponibile e lo sviluppo di un questionario diffuso ai colleghi operanti sul territorio italiano, si prefigge di inquadrare la leishmaniosi felina da un punto di vista epidemiologico, clinico-patologico, diagnostico e terapeutico, nonché di valutarne la reale conoscenza da parte dei Medici Veterinari, con l'obiettivo di suscitare l'interesse affinché questa malattia possa essere presa maggiormente in considerazione nella diagnosi differenziale delle patologie internistiche del gatto.

Gaetano Oliva¹,
Med Vet, (Professore Ordinario
Clinica Medica Veterinaria)

Ines Balestrino¹,
Med Vet

Leticia E. Bartolomé del Pino²,
Med Vet

Michela Falzone²,
Med Vet

Francesca Landucci²,
Med Vet

Elena Montanari²,
Med Vet

Roberta Segolon²,
Med Vet

Laura Rinaldi¹,
MSc, PhD (Professore
Ordinario di Parassitologia e
Malattie parassitarie)

INTRODUZIONE

La leishmaniosi è una malattia infettiva parassitaria causata da un protozoo del genere *Leishmania* (Ordine *Kinetoplastida*, Famiglia *Trypanosomatidae*), parassita intracellulare obbligato del sistema reticoloendoteliale dell'uomo e di altri mammiferi. Al pari del cane, anche il gatto

La leishmaniosi felina, per molti anni considerata una malattia di scarso impatto, è un'infezione ampiamente diffusa, la cui prevalenza nelle aree endemiche è sovrapponibile a quella nella specie canina.

¹ Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Napoli
² DVM, Libero professionista

*Corresponding Author (gaeoliva@unina.it)

Ricevuto: 10/12/2021 - Accettato: 09/02/2022

è largamente diffuso in ambito domestico; le informazioni relative alla leishmaniosi felina (FeL) e alla specie felina intesa come serbatoio, tuttavia, sono assai più scarse, nonostante si conosca da più di un secolo la sensibilità del gatto all'infezione da *Leishmania infantum*¹. Fino a pochi anni fa, si riteneva che il gatto fosse meno colpito da questa zoonosi rispetto al cane a causa di una sua naturale resistenza sia al patogeno che al vettore, anche nelle aree endemiche^{2,3}. Per questa ragione la FeL è stata per molto tempo una malattia considerata trascurabile, anche a causa delle poche segnalazioni di casi clinici conclamati da parte dei Medici Veterinari. Nell'ultima decade c'è stato un costante incremento di lavori scientifici sulla FeL che hanno dimostrato come la prevalenza d'infezione nel gatto sia paragonabile a quella del cane nelle aree tradizionalmente endemiche per leishmaniosi canina (CanL), sia in Europa che in America Latina. La specie di *Leishmania* più frequentemente riscontrata nel gatto è *Leishmania infantum*; non mancano tuttavia segnalazioni sporadiche di casi clinici associati ad altre specie del parassita: *L. mexicana* in Texas e USA, *L. braziliensis* in Brasile e in Guyana Francese, *L. amazonensis* e *panamensis* in Brasile; *L. venezuelensis* in Venezuela^{4,5,6}.

Riguardo al ruolo di serbatoio, ci sono sempre maggiori dati a sostegno che il gatto possa fungere da reservoir del parassita^{7,8,9}, analogamente ai cani infetti asintomatici, dal momento che nei felini la grande maggioranza delle infezioni evolve in forma subclinica. Alcuni Autori hanno anche ipotizzato che il ruolo del gatto quale reservoir di *Leishmania*, specialmente in ambiente domestico, possa essere esacerbato dalla necessità dei flebotomi di trovare fonti di sangue alternative a quelle dei cani, maggiormente protetti con ectoparassitocidi anti-flebotomo⁹. Questa ipotesi, ancora non dimostrata, potrebbe essere paragonabile a quanto accaduto in un ampio focolaio di Leishmaniosi Viscerale Umana emerso in un'area urbana in Spagna, nel quale il ruolo di reservoir è stato attribuito ad una popolazione di lepri che vivevano in un parco alla periferia della città, nonostante la larghissima presenza di cani padronali esistenti nello stesso contesto¹⁰. È indubbio, inoltre, che condizioni di immunosoppressione, infettive (FIV, FeLV) o iatrogene possano contribuire ad amplificare la pericolosità del gatto quale serbatoio d'infezione; oltre alle coinfezioni retrovirali, FeL è stata segnalata in associazione a numerosi altri agenti infettivi, tra i quali *Toxoplasma gondii*, *Rickettsia felis* e *Candidatus Mycoplasma haemonium* i più frequenti¹¹. A differenza del cane, la capacità di trasmissione verticale, venerea o mediante trasfusioni ematiche, è allo stato attuale non dimostrata. La prevalenza d'infezione nelle aree del Vecchio e del Nuovo Mondo, determinate mediante indagini sierologiche e/o molecolari variano dallo 0,7% (Albania¹²) al 75% (Israele¹³). In Ita-

lia uno studio recente ha dimostrato una prevalenza del 3,9% in un'area della Sicilia; in questo studio la positività è stata accertata sia mediante metodica ELISA che con PCR¹⁴. Anche un'indagine eseguita in Liguria⁶ ha dimostrato in una popolazione di gatti asintomatici una prevalenza del 13,20% (Western Blot su siero) e del 28,36% (PCR su sangue periferico). Gli studi sulla risposta immunitaria del gatto sono ancora estremamente ridotti, contrariamente ai numerosi dati disponibili per la specie canina. Vista l'altissima frequenza di infezioni che non si traducono in malattia conclamata, o che si esprimono con espressioni cliniche in prevalenza cutanee e mucocutanee, è ipotizzabile che il gatto abbia una risposta cellulosa-mediata T-helper 1 (Th1) che riesca meglio a bilanciare la risposta umorale T-helper 2 (Th2) con conseguente minore, e probabilmente più specifica, produzione di anticorpi anti-*Leishmania*¹⁵. Questo dato, che sicuramente merita maggiori approfondimenti e dimostrazioni, sarebbe confermato dal riscontro di titoli anticorpali quasi mai particolarmente elevati nei soggetti che risultano sieropositivi. La scarsa prevalenza di glomerulonefrite da immunocomplessi riscontrata nei felini, probabilmente la manifestazione clinica di maggiore rilievo nella leishmaniosi canina, sembrerebbe supportare l'ipotesi di una differente risposta immunitaria tra le due specie; a tale riguardo, tuttavia, sono necessari ulteriori studi dimostrativi. Un recente studio israeliano¹³ ha comparato le due specie animali, esposte a un eguale rischio di trasmissione in una stessa area endemica; i cani infetti mostravano una carica parassitaria significativamente più elevata rispetto a quella dei gatti e presentavano segni clinici chiaramente assimilabili alla leishmaniosi canina, al contrario dei gatti quasi sempre asintomatici, nonostante la prevalenza d'infezione in tale specie fosse più elevata. Le espressioni cliniche della leishmaniosi del gatto sono state oggetto di diversi studi negli ultimi anni, sia attraverso la descrizione di singoli casi clinici che con reviews specifiche sull'argomento. Tra le più comuni (riscontrabili in circa il 50% dei casi), le lesioni cutanee e mucocutanee e l'aumento di volume dei linfonodi esplorabili; meno frequenti (30% dei casi), i segni oculari (uveiti mono e bilaterali più frequentemente) e segni sistemici quali pallore delle mucose, perdita di peso, letargia, anoressia; raramente osservabili una larga serie di segni minori, tra i quali l'ittero, l'epatospленomegalia, febbre, diarrea, poliuria/polidipsia e

Le espressioni cliniche della leishmaniosi felina sono varie, tra le più comuni le lesioni cutanee e mucocutanee e la linfadenomegalia, meno frequenti sono invece i segni oculari e quelli sistemici.

i disturbi respiratori^{4,16}. È chiaro che molti di questi segni “rari” possono sicuramente essere causati da patologie concomitanti, specialmente di natura infettiva⁴. Nelle aree endemiche, o nei gatti importati da esse, il sospetto clinico è spesso associato a lesioni cutanee singole o multiple: noduli, ulcere e più raramente una dermatite esfoliativa, non propriamente paragonabile a quella decritta nel cane, inducono il clinico ad approfondire la diagnosi. I noduli appaiono spesso ulcerati e complicati da lesioni batteriche secondarie; le lesioni cutanee nel gatto leishmaniotico possono presentarsi anche con prurito⁴. Una recente review sulle lesioni cutanee descritte in corso di FeL¹⁶ conferma che i noduli cutanei sono l'espressione clinica di più frequente riscontro e che negli stessi è relativamente facile l'isolamento del parassita; l'età media dei gatti clinicamente affetti è di 5,8 anni (range: 6 mesi-15 anni). Numerose anomalie emato-biochimiche si osservano nei gatti infetti. Anemia normocitica normocromica non rigenerativa, leucocitosi, pancitopenia da moderata a grave (spesso in soggetti FIV-positivi), trombocitopenia, iperglobulinemia, iperproteinemia, azotemia, aumento della fosfatasi alcalina, dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi sono frequenti, ma probabilmente dovute a comorbilità piuttosto che a leishmaniosi^{4,11,17}.

L'iperglobulinemia sembra comunque associata alla malattia, solitamente con pattern policlonale e causata da un aumento delle alfa-2, beta e/o gamma globuline¹¹, ma un recente studio di Savioli del 2021 mette in luce che, sebbene nel cane l'elettroforesi delle proteine sieriche possa essere un metodo per identificare e caratterizzare la gammopatia causata dall'infezione da *L. infantum*, nel gatto le alfa2 e le gamma globuline non possono essere utilizzate per distinguere tra infezione o esposizione a *Leishmania* ed altre condizioni neoplastiche e/o infiammatorie^{18,19}. Le alterazioni presenti nel corso di FeL, come la linfadenomegalia o le lesioni oculari, principalmente uveiti, necessitano dell'inclusione di diverse malattie nella diagnosi differenziale come la sindrome dell'immunodeficienza felina, la leucemia felina, la peritonite infettiva felina, *Bartonella*, *T. gondii* o neoplasie. L'iperglobulinemia con aumento delle gammaglobuline è un riscontro comune in infezioni croniche da virus, batteri e micosi sistemiche. Anche l'infiammazione cronica proliferativa ed ulcerosa della mucosa orale può essere messa a confronto con FeL^{4,20}.

La leishmaniosi dovrebbe essere sempre inclusa tra le diagnosi differenziali in gatti che presentano lesioni cutanee nodulari soprattutto su naso e orecchie²¹ che potrebbero invece trovare la causa in granuloma eosinofilo, criptococcosi, istoplasmosi, sporotricosi, micobatteriosi o neoplasie cutanee come fibrosarcoma, carcinoma baso-cellulare⁴ nonché malattie metaboliche come la xantomatosi¹⁶.

Le presentazioni alopeciche, esfoliative, erosive ed ulcerose sono tutte lesioni che richiedono un approccio più complesso che, il più delle volte, porta ad una biopsia al fine di un esame istopatologico, immunohistochimico o qPCR. Le diagnosi differenziali maggiormente legate alle lesioni esfoliative ed ulcerose sono il carcinoma a cellule squamose, con cui tuttavia la *Leishmania* può coesistere, il timoma o la dermatite esfoliativa non associata a timoma, il lupus eritematoso sistemico o cutaneo, il pemfigo foliaceo (con cui potrebbe condividere il meccanismo patogenetico quando coesistono), la dermatite da ipersensibilità, la vasculite cutanea, l'eritema multiforme, la follicolite murale, il linfoma epiteliotropo, la linfocitosi cutanea, la dermatite esfoliativa associata a FIV, l'ulcera indolente, la dermatofitosi, la demodicosi, le micobatteriosi atipiche, la lebbra felina o le infezioni da Pox-virus^{4,21,22}.

DIAGNOSI EZIOLOGICA

La citologia è ampiamente utilizzata prelevando campioni mediante agoaspirato da noduli cutanei, linfonodi aumentati di volume e midollo osseo o semplicemente per apposizione su lesioni (pelle, mucosa, cornea, scolo) nonché, molto raramente, da strisci di sangue periferico, in casi clinicamente sospetti con sierologia negativa o debolmente positiva^{4,20,22}. L'esame istologico di campioni ottenuti da biopsie cutanee o di altri tessuti mette in evidenza solitamente un'inflammatione granulomatosa associata alla presenza di amastigoti di *Leishmania*, come ampiamente descritto nel cane. L'istologia è altresì utile per differenziare il carcinoma a cellule squamose, pemfigo foliaceo e granuloma eosinofilo che talvolta coesistono con la FeL^{4,11}.

Innumerevoli sono le metodiche che possono essere impiegate, singole o combinate, per la diagnosi di leishmaniosi felina. L'IFAT viene considerata la metodica di riferimento con cut-off stabilito alla diluizione di 1:80.

Di più raro impiego sono gli esami immunohistochimici, eseguiti utilizzando anticorpi specifici, sieri iperimmuni o anticorpi monoclonali come anticorpo primario e la coltura del parassita da materiale tissutale⁴.

La PCR è ampiamente utilizzata, dimostrandosi più sensibile di altri metodi di identificazione diretta (citologia e istologia) e permettendo la caratterizzazione molecolare nonché la quantificazione della carica parassitaria. Le matrici utilizzate possono essere rappresentate da sangue, buffy coat, aspirati midollari, tamponi congiuntivali od orali¹¹.

I test sierologici attualmente disponibili sono: l'immu-

nofluorescenza indiretta (IFAT), il saggio immuno-assorbente legato ad enzima (ELISA), il Western Blot (WB) e l'agglutinazione diretta (DAT)¹⁹. Il metodo IFAT viene considerato di riferimento dall'Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (OIE), tuttavia questa tecnica è in stretta correlazione con l'impostazione appropriata del livello del cut-off per determinare la sensibilità e la specificità di questo test³. Il valore di cut-off è solitamente stabilito in una diluizione di 1:80, analoga a quella utilizzata nel cane¹¹. La specificità e la sensibilità dell'ELISA, invece, dipendono fortemente dal tipo di antigene utilizzato³. La DAT è stata utilizzata in studi epidemiologici^{4,23} ma non è un metodo molto utilizzato nella diagnosi clinica. Gli studi comparativi che valutano le caratteristiche dei diversi metodi indiretti sono limitati e scarsi ma diversi autori indicano la DAT meno sensibile dell'IFAT o ELISA⁴ e a sua volta l'IFAT meno sensibile rispetto all'ELISA e WB³ segnalando dubbi relativi alla sensibilità dell'IFAT nella ricerca di anticorpi contro *Leishmania* in gatti con infezioni subcliniche²⁴. I soggetti malati con quadro clinico compatibile con leishmaniosi ma negativi all'IFAT dovrebbero essere sottoposti ad altri test sierologici o complementari come citologia, istologia o PCR³. Anche il WB è meno utilizzato nella pratica veterinaria per la diagnosi di FeL.

TRATTAMENTO TERAPEUTICO

Il trattamento dei gatti con leishmaniosi clinica è ancora empirico ed off-label prevedendo l'utilizzo di farmaci e protocolli comunemente utilizzati nel cane. Sebbene le molecole siano generalmente ben tollerate, mancano informazioni sulla farmacocinetica e la farmacodinamica nonché sulla sicurezza nella specie felina, di conseguenza i gatti in terapia devono essere monitorati molto attentamente soprattutto per evidenziare eventuali effetti avversi (in particolare nei soggetti affetti da malattia renale) e, successivamente, per escludere una recidiva della malattia dopo l'interruzione del trattamento¹¹.

La somministrazione orale a lungo termine di allopurinolo (10-20 mg/kg SID/BID) è il protocollo che più di frequente viene utilizzato, sia in monoterapia che in combinazione con altre molecole, anche nella fase di mantenimento^{4,16}.

Considerato il ruolo del gatto come reservoir, è indispensabile per la salute umana e animale, che i soggetti affetti siano sottoposti ad adeguate misure terapeutiche e di prevenzione.

Alcuni effetti collaterali nel trattamento con allopurinolo osservati nei gatti comprendono l'aumento degli enzimi epatici, tossicità renale con danno renale acuto e la

comparsa di prurito e segni dermatologici compatibili con una reazione avversa al farmaco²⁰.

Gli antimoniali (meeglumina antimoniato) sono considerati come una possibile opzione terapeutica, da soli od in combinazione con altri farmaci, pur in assenza di protocolli standardizzati; il domperidone associato ad allopurinolo è stato utilizzato in rari casi.⁴ In casi di coinfezione da FIV e/o FeLV, l'allopurinolo è stato utilizzato insieme ad interferone ricombinante umano 30 UI SID p.o.²².

La miltefosina è stata somministrata in alcuni soggetti ma va tuttavia considerato che tra gli eccipienti della formulazione orale autorizzata al commercio per il trattamento della leishmaniosi nel cane (MilteforanTM) vi è il glicole propilenico, che nel gatto provoca la formazione di corpi di Heinz ed una riduzione nella lunghezza della vita nei globuli rossi¹¹. Il trattamento chirurgico di rimozione dei noduli cutanei da solo o insieme a terapia farmacologica è stato menzionato da Abramo *et al.*¹⁶ e Pennisi *et al.*⁴.

CONTROLLO E PREVENZIONE

Come già accennato, il gatto deve essere considerato un reservoir per la leishmaniosi e quindi, come nei cani, dovrebbero essere adottate misure preventive mediante prodotti repellenti per la prevenzione contro le punture dei flebotomi^{11,20}.

Le molecole utilizzate a questo scopo nel cane, i piretroidi, sono tossici per il gatto, e attualmente nessun prodotto è registrato per l'uso in questa specie. La flumetrina, un piretroide di sintesi, risulta ben tollerata, e in associazione all'imidacloprid è contenuta in un collare a lento rilascio registrato contro pulci e zecche, identico per struttura e composizione a quello registrato per il cane.

Nel 2017 è stato condotto uno studio per valutare anche nel gatto il possibile impiego di tale collare nella prevenzione delle punture dei flebotomi e nella trasmissione di *L. infantum*, dimostrando un'efficacia del 75%²⁴.

INCHIESTA EPIDEMIOLOGICA

Lo scopo della presente inchiesta è stato quello di diffondere un questionario sulla FeL, per avere una migliore conoscenza di come il Medico Veterinario italiano percepisca il reale pericolo della malattia e per ottenere ulteriori informazioni epidemiologiche, utili per future ricerche.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra maggio e luglio 2021, è stata condotta una *questionnaire survey* sulla leishmaniosi felina. Allo scopo, è stato appositamente predisposto un questionario anonimo composto da 25 domande, poi inviato ai medici veterinari iscritti agli Ordini Provinciali

presenti sul territorio italiano con il supporto della Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani (FNOVI). La compilazione del questionario è stata anche pubblicizzata attraverso i social network ed una lettera d'accompagnamento allegata alla e-mail, spiegava la problematica trattata e lo scopo del progetto.

Il questionario era formato da una prima parte a carattere generale, utile a delineare il profilo del veterinario. Ad esempio, ai professionisti era chiesto di indicare da quanto tempo e dove abitualmente svolgevano la libera professione e se erano a conoscenza della presenza di casi di FeL nelle aree dove lavoravano. La seconda parte riguardava la conoscenza della malattia. In particolare, erano poste domande inerenti alla formazione ricevuta sulla FeL, la distribuzione della FeL sul territorio italiano e la capacità di riconoscere un paziente affetto da FeL. La terza parte conteneva informazioni relative ai casi di FeL diagnosticati dai professionisti nel corso della loro attività lavorativa, con domande riguardanti le tecniche diagnostiche utilizzate e la forma clinica riscontrata nei pazienti. Infine, l'ultima parte del questionario era dedicata alla raccolta delle opinioni/considerazioni dei liberi professionisti.

Circa due mesi dopo l'inizio della distribuzione del questionario, le risposte sono state scaricate ed i dati raccolti sono stati analizzati nel rispetto della legge sulla privacy.

Per la realizzazione del sondaggio è stata utilizzata l'app open-source Moduli Google.

I dati sono stati utilizzati per la realizzazione di mappe di distribuzione, contenenti le informazioni spaziali relative alla FeL, mediante l'utilizzo del software ArcGIS Pro 2.7 (ESRI, Redlands, CA, USA). Inoltre, i dati relativi ai casi diagnosticati di FeL sono stati utilizzati per sviluppare un'analisi Hot-spot al fine di valutare la presenza di eventuali clusters statisticamente significativi di FeL sul territorio italiano. Il metodo statistico (Getis-Ord Gi*) utilizzato per la suddetta analisi, attribuisce a ciascuna provincia dei punteggi (z-score e p-value) utili a rappresentare le aree dove si concentrano in misura maggiore o minore i casi positivi. In particolare, i punteggi z rappresentano la deviazione standard della distribuzione dei dati: più alto (o più basso) è il punteggio z, maggiore è l'intensità del clustering. Un punteggio z vicino allo zero indica nessun raggruppamento apparente all'interno dell'area di studio; un punteggio z positivo indica il raggruppamento di valori elevati, mentre un punteggio z negativo indica il raggruppamento di valori bassi²⁵.

Molti Medici Veterinari hanno dichiarato di avere scarse informazioni circa la distribuzione e la prevalenza della leishmaniosi felina nelle loro aree di competenza.

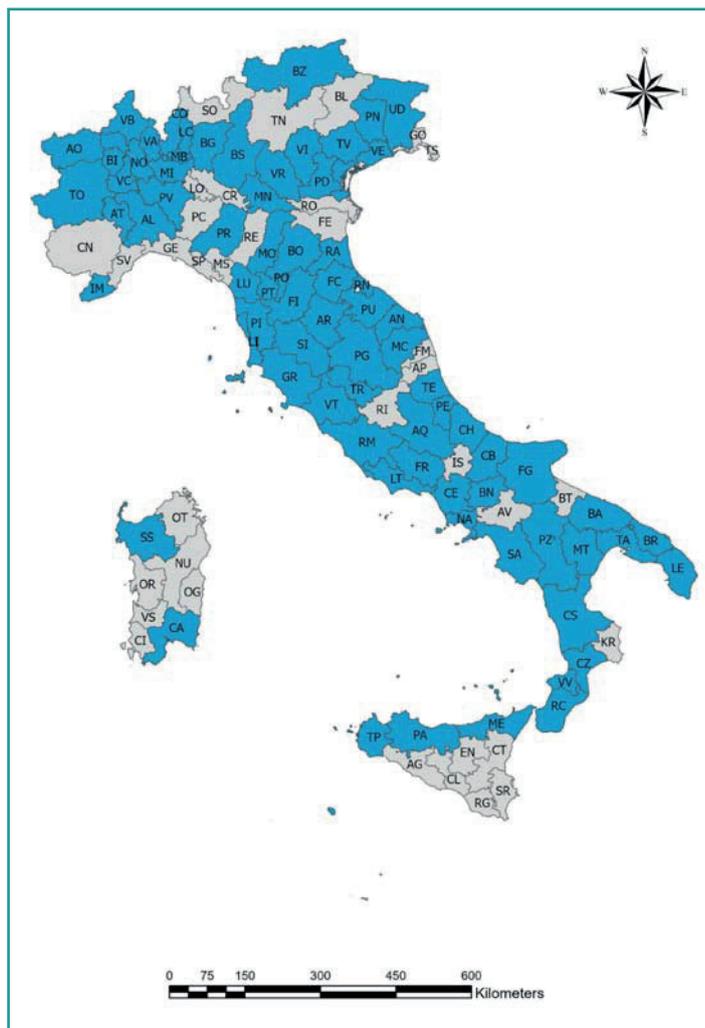


Figura 1 - Province (in blu) dove svolgono la libera professione i partecipanti alla *questionnaire survey*.

RISULTATI

Al 13 luglio sono state registrate un totale di 290 risposte. I medici veterinari che hanno partecipato alla *questionnaire survey* svolgevano la professione in 75 province diverse (Fig. 1). La maggioranza dei veterinari svolgeva la libera professione da più di 6 anni (77,4%), in zone urbane (42,7%) o urbane-rurali (51,7%) ritenute endemiche per la leishmaniosi canina (73,3%). Gran parte degli intervistati non era a conoscenza della presenza di casi di FeL nelle aree di propria competenza (83,3%).

Dal sondaggio è emerso che, nonostante la maggior parte (69,2%) dei Dipartimenti di Medicina Veterinaria presso i quali i partecipanti hanno completato il loro percorso di studi, fornisca informazioni su FeL durante i corsi di studio (laurea, specializzazione o master), la maggior parte dei partecipanti (53,6%) ha dichiarato di non aver ricevuto una adeguata formazione sulla FeL. Tuttavia, una parte (32,5%) degli intervistati è riuscita a trovare informazio-

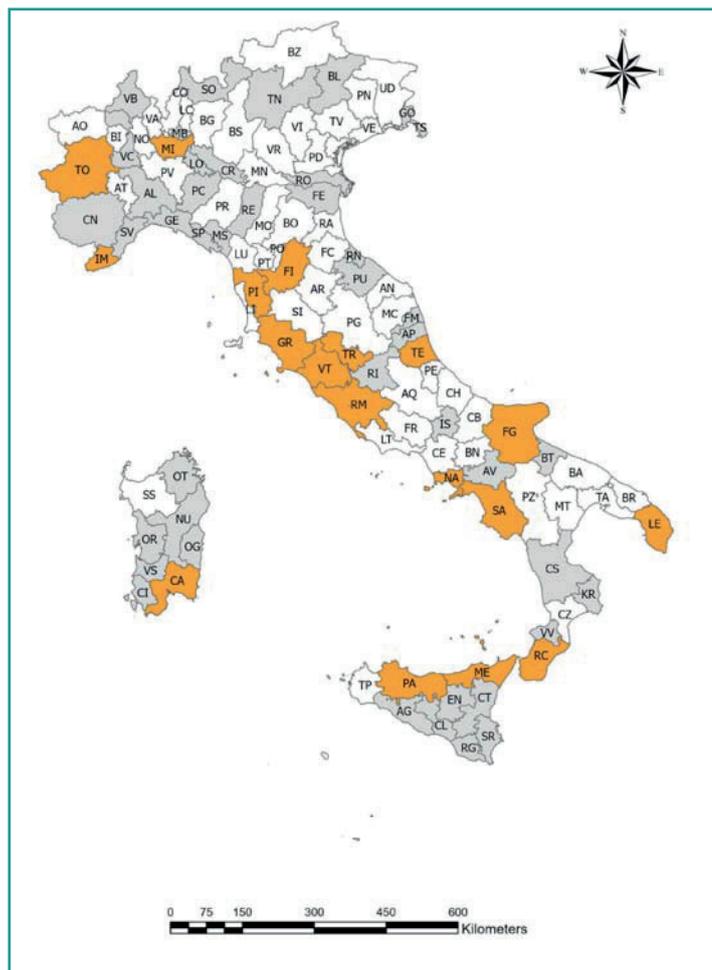


Figura 2 - Distribuzione di casi positivi di FeL sul territorio nazionale: in arancione, le aree dove è stata segnalata FeL; in bianco, le aree dove non sono stati segnalati casi di FeL ed in grigio le aree dalle quali non è pervenuta alcuna informazione.

La presenza di lesioni dermatologiche, da sole o con lesioni oculari, è tra gli elementi che inducono molti Medici Veterinari ad includere la leishmaniosi felina tra le diagnosi differenziali.

ni in convegni e seminari, dunque ricercando autonomamente percorsi formativi *ad hoc*; la maggioranza (78,7%) di questi ha dichiarato di lavorare in zone endemiche per leishmaniosi canina.

Comunque, la maggior parte dei professionisti intervistati (73,4%) ha sentito la necessità di approfondire l'argomento nel corso della propria attività professionale e solo una parte di essi (30,2%) ha dichiarato di aver trovato un numero sufficiente di informazioni in testi/articoli specifici e/o piattaforme scientifiche.

Incrociando i dati relativi all'anno di Laurea e alla

formazione ricevuta su FeL, si evince un incremento delle attività di formazione dal 2009, raggiungendo un picco massimo nel 2019. Mentre nei primi anni le informazioni in merito a FeL erano prevalentemente reperite tramite convegni e seminari, negli ultimi anni la formazione è stata appannaggio dell'ambito universitario. Dai dati raccolti è stato possibile notare che solo una piccola parte (12,7%) dei Medici Veterinari che hanno risposto al questionario è a conoscenza della distribuzione della FeL sul territorio nazionale.

La maggioranza (78,8%) dei veterinari che non vive in zone endemiche, o che non ha già diagnosticato la leishmaniosi nel gatto, ha ammesso che non saprebbe riconoscerla qualora si trovasse di fronte a un paziente affetto da FeL.

Una buona parte degli intervistati ha dichiarato che la presenza di lesioni dermatologiche, da sole o accompagnate da lesioni oculari (26,2%), farebbero includere la leishmaniosi felina tra le diagnosi differenziali. Una minoranza vede nelle sole lesioni viscerali o viscerali/oculari (7,1%) una motivazione valida all'inserimento della malattia nelle diagnosi differenziali, per altri occorrono l'insieme dei segni e sintomi precedenti (21,3%), mentre una cospicua percentuale (45,3%) ha ammesso di non saper rispondere in merito.

Sul totale dei Medici Veterinari che hanno risposto al questionario, meno del 10% aveva effettuato diagnosi di FeL. Di questi, la quasi totalità ha diagnosticato meno di 10 casi, solo il 3,7% ha diagnosticato un numero di casi compreso tra 10 e 50.

I risultati della *questionnaire survey* hanno consentito la realizzazione di una mappa di distribuzione della FeL sul territorio nazionale (Fig. 2). Le aree indicate in arancione corrispondono alle province nelle quali è stato segnalato almeno un caso positivo: Cagliari, Firenze, Foggia, Grosseto, Imperia, Lecce, Messina, Milano, Napoli, Palermo, Pisa, Reggio Calabria, Roma, Salerno, Teramo, Terni, Torino, Viterbo. Tutte le segnalazioni provenivano da zone endemiche per leishmaniosi canina (98%) eccetto un caso registrato a Teramo (zona non endemica).

I Veterinari che hanno fatto diagnosi di FeL lavoravano da più di 6 anni. La maggior parte di essi, aveva ricevuto una specifica formazione al riguardo, o aveva comunque spontaneamente cercato di approfondire l'argomento tramite letteratura scientifica o altro.

La maggior parte delle segnalazioni dei casi di FeL provenivano da zone miste rurali-urbane (48,1%), seguite da zone urbane (40,7%). Solo una piccola percentuale (7,4%) era rappresentata dalle segnalazioni pervenute dai

Le forme cliniche maggiormente riscontrate nella pratica dai Medici veterinari sono quella cutanea e, in minor misura, quella sistemica.

veterinari che esercitavano nelle aree rurali.

Il metodo diagnostico più utilizzato (44,4%) è stato l'esame sierologico (IFAT o ELISA), seguito dall'esame istopatologico (29,6%) e dalla citologia (7,4%). Il meno utilizzato è risultato la PCR (3,7%) e meno del 15% dei partecipanti ha abbinato diverse tecniche.

La forma clinica che i Medici Veterinari hanno riscontrato con maggior frequenza nei gatti affetti da FeL è quella cutanea (18 casi su 26), in accordo con quanto riscontrato in letteratura, ed in minor misura la forma viscerale (5 casi su 26). Poche sono state le testimonianze sul riscontro di lesioni oculari, forme miste e subcliniche.

La metà dei gatti ai quali è stata diagnosticata la FeL, presentava un'età compresa fra i 3-5 anni, seguiti poi da quelli con età maggiore di 5 anni (42,3%). La parte restante aveva una età inferiore ai 3 anni.

I risultati del questionario hanno evidenziato che la quasi totalità dei pazienti a cui è stata diagnosticata la FeL erano gatti comuni europei. Un solo e unico caso è stato segnalato in un gatto persiano.

Pochi sono stati i partecipanti al questionario che abbiano riscontrato una co-infezione con FIV e FeLV. Nei restanti casi, i pazienti non erano stati testati per nessuna delle malattie e di conseguenza non è stato possibile risalire ad eventuali co-infezioni.

La maggior parte (82,4%) dei Medici Veterinari italiani ha dichiarato che non è solita includere la FeL nelle diagnosi differenziali dei suoi pazienti. Solo una piccola percentuale (17,7%) degli intervistati, considerava la leishmaniosi felina sovrapponibile alla canina, mentre la maggioranza la riconosceva come una malattia che si presenta in forme diverse.

La maggioranza dei veterinari non ha mai pensato di attuare una profilassi specifica per proteggere il gatto dalla leishmaniosi, ma più della metà dei veterinari intervistati (65,8%) riteneva fosse utile avere a disposizione e utilizzare prodotti repellenti anche nel gatto.

La maggior parte dei colleghi partecipanti al questionario dichiarava di considerare FeL una malattia emergente ed alcuni partecipanti hanno segnalato un incremento dei casi nell'ultimo decennio.

Dopo aver risposto al questionario, il 73,4% dei Medici Veterinari ha dichiarato che includerà più spesso la FeL nelle diagnosi differenziali dei loro pazienti, trattandosi di una malattia parassitaria emergente che necessita di ulteriori approfondimenti clinici.

In Fig. 3, sono stati mappati i risultati dell'analisi Hot-spot effettuata sui casi positivi di FeL, diagnosticati dai Medici Veterinari intervistati. Nonostante l'esiguo numero di casi positivi, dalla mappa si evince la presenza di un cluster statisticamente significativo di FeL localizzato nelle regioni centrali del territorio italiano, al quale si ag-

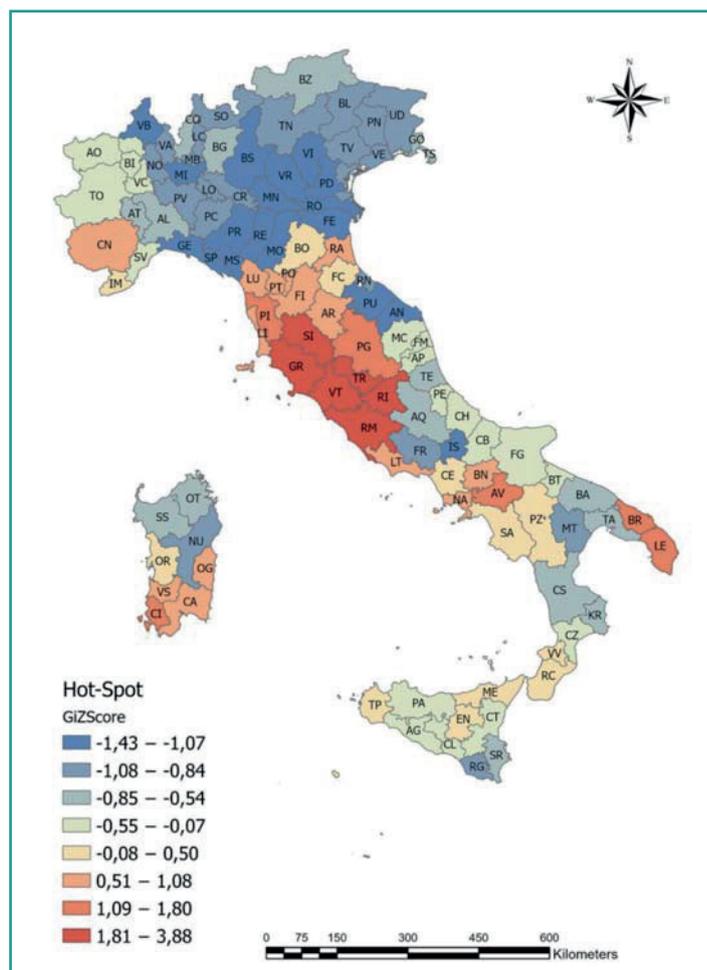


Figura 3 - Risultati dell'analisi di "Hot-spot" sui casi positivi di FeL registrati dal sondaggio: in rosso le aree caratterizzate dalla presenza di clusters statisticamente significativi.

La malattia nel gatto risulta diffusa in gran parte delle regioni italiane, con maggiore prevalenza nell'Italia centrale e hot spots in aree meridionali e insulari.

giunge la presenza di ulteriori hot spots nell'area meridionale e insulare.

CONCLUSIONI

I dati estrapolati dalla *questionnaire survey* consentono di delineare un quadro epidemiologico preliminare sulla distribuzione spaziale della FeL sul territorio nazionale; a tali risultati, si aggiunge la raccolta di informazioni interessanti sulle attuali conoscenze dei medici veterinari in merito alla FeL. Vale la pena sottolineare che il lavoro svolto è da interpretarsi in maniera qualitativa piuttosto che quantitativa, data la presenza di alcune criticità delle quali è doveroso tenere conto. Ad esempio, il

fatto che lo studio condotto sia basato sulla partecipazione volontaria dei Medici Veterinari, potrebbe determinare una maggiore adesione da parte di coloro i quali risultano particolarmente interessati alla tematica; se così fosse la selezione del campione di colleghi intervistati potrebbe non essere completamente casuale. Inoltre, l'applicazione dell'analisi Hot-spot è in parte limitata dalla scarsa disponibilità di dati relativi ai casi positivi di FeL diagnosticati. Tuttavia, ciò non inficia la valenza del suddetto metodo statistico, il quale si conferma uno dei migliori strumenti per l'identificazione di pat-

terns spaziali statisticamente significativi negli studi epidemiologici condotti su larga scala.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la dr.ssa Martina Nocerino (DVM, PhD, Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Napoli), per il contributo apportato nell'elaborazione dei dati e la realizzazione delle mappe di distribuzione mediante l'utilizzo del software ArcGIS Pro 2.7 (ESRI, Redlands, CA, USA).

PUNTI CHIAVE

- Nelle aree endemiche la prevalenza dell'infezione da *Leishmania infantum* nel gatto è paragonabile a quella del cane; ci sono sempre maggiori evidenze a supporto del ruolo del gatto come serbatoio del parassita.
- L'infezione decorre spesso in forma subclinica. Quando presenti, i segni clinici più comuni nel gatto sono le lesioni cutanee e mucocutanee associate all'aumento di volume dei linfonodi esplorabili; meno frequenti i segni oculari e sistemici. Frequenti sono le alterazioni ematobiochimiche descritte.
- Il sospetto clinico è spesso associato alla presenza di lesioni cutanee: noduli, ulcere e più raramente una dermatite esfoliativa, sono indicative per il medico veterinario. I noduli cutanei sembrano essere l'espressione clinica di più frequente riscontro e da cui è relativamente facile l'isolamento del parassita.
- I medici veterinari che hanno partecipato alla *questionnaire survey* svolgono la professione in 75 province diverse; la maggioranza degli intervistati non era a conoscenza della presenza di casi di FeL nelle aree di propria competenza.
- La FeL è una malattia emergente da considerare sempre nella diagnosi differenziale, anche in zone non strettamente endemiche in gatti con segni clinici sospetti.

Feline Leishmaniasis: review of the literature and a questionnaire-based survey among veterinarians

Summary

Leishmaniasis is a severe disease caused by different species of Leishmania parasite, endemic in 88 Countries, with more than 350 million of people at risk of infection. Domestic dog is considered the main reservoir for human infections caused by Leishmania infantum, the agent of Zoonotic Visceral Leishmaniasis (ZVL), however during last decades a special attention was directed to the cat because of a growing report of feline clinical cases. Sand flies are able to transmit the Leishmania infection to the cat that is considered one of the animal reservoir for humans. During last years an increasing number of papers on the feline leishmaniasis epidemiology have been published. Nevertheless feline leishmaniasis is not well known among veterinarians because its subclinical or asymptomatic clinical pictures in the large majority of cases. The scarcity of diagnostic test validated for the cat amplifies the diagnostic difficulties. The aim of the present paper is to illustrate to the readers a brief review of the literature on the feline leishmaniasis and to show them the results of an epidemiological survey on the knowledge of Italian veterinarians about it, to stimulate their interest towards this zoonotic disease.

BIBLIOGRAFIA

- Sergent E, Sergent E, Lombard J *et al.* La leishmaniose à Alger. Infection simultanée d'un enfant, d'un chien et d'un chat dans la même habitation. Bulletin de Société de Pathologie Exotique, vol 5, pp. 93-98, 1912.
- Tabar MD, Altet L, Francino O *et al.* Vector-borne infections in cats: molecular study in Barcelona area (Spain). Veterinary Parasitology 151(2-4):332-6, 2008.
- Persichetti MF, Solano-Gallego L, Vullo A *et al.* Diagnostic performance of ELISA, IFAT and Western blot for the detection of anti-Leishmania infantum antibodies in cats using a Bayesian analysis without a gold standard. Parasites Vectors 10(1):119, 2017.
- Pennisi MG, Cardoso L, Baneth G *et al.* LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis. Parasites Vectors 8:302, 2015.
- Ahuir-Baraja AE, Ruiz MP, Garijo MM *et al.* Feline Leishmaniosis: An Emerging Public Health Problem. Veterinary Science 8(9):173, 2021.
- Elmahallawy EK, Zanet S, Poggi M *et al.* Feline Leishmaniosis in Northwestern Italy: Current Status and Zoonotic Implications. Veterinary Science 8(10):215, 2021.
- Maroli M, Pennisi MG, Di Muccio T *et al.* Infection of sandflies by a cat naturally infected with Leishmania infantum. Veterinary Parasitology 145(3-4):357-60, 2007.
- Maia C, Campino L. Can domestic cats be considered reservoir hosts of zoonotic leishmaniasis? Trends in Parasitology 27(8):341-4, 2011.
- Vioti G, da Silva MD, Galvis-Ovallos F *et al.* Xenodiagnosis in four domestic cats naturally infected by Leishmania infantum. Transboundary and Emerging Diseases. 2021.
- Jiménez M, González E, Martín-Martín I *et al.* Could wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) be reservoirs for Leishmania infantum in the focus of Madrid, Spain? Veterinary Parasitology 202(3-4):296-300, 2014.
- Pennisi MG, Persichetti MF. Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog? Veterinary Parasitology 251:131-137, 2018.
- Silaghi C, Knaus M, Rapti D *et al.* Survey of Toxoplasma gondii and Neospora caninum, haemotropic mycoplasmas and other arthropod-borne pathogens in cats from Albania. Parasites Vectors 7:62, 2014.
- Baneth G, Nachum-Biala Y, Birkenheuer AJ *et al.* A new piroplasmid species infecting dogs: morphological and molecular characterization and pathogeny of Babesia negevi n. sp. Parasites Vectors 13(1):130, 2020.
- Otranto D, Napoli E, Latrofa MS, Annoscia G *et al.* Feline and canine leishmaniosis and other vector-borne diseases in the Aeolian Islands: Pathogen and vector circulation in a confined environment. Veterinary Parasitology 236:144-51, 2017.
- Priolo V, Martínez-Orellana P, Pennisi MG *et al.* Leishmania infantum-specific IFN- γ production in stimulated blood from cats living in areas where canine leishmaniosis is endemic. Parasites and Vectors 12(1):1-9, 2019.
- Abramo F, Albanese F, Gattuso S *et al.* Skin Lesions in Feline Leishmaniosis: A Systematic Review. Pathogens 10(4):472, 2021.
- Spada E, Proverbio D, Migliazzo A *et al.* Serological and Molecular Evaluation of Leishmania infantum Infection in Stray Cats in a Nonendemic Area in Northern Italy. ISRN Parasitology 2013:916376, 2013.
- Savioli G, Archer J, Brianti E *et al.* Serum amyloid A levels and alpha 2 and gamma globulins on serum protein electrophoresis in cats exposed to and infected with Leishmania infantum. Parasites Vectors 14(1):217, 2021.
- Chatzis MK, Leontides L, Athanasiou LV *et al.* Evaluation of indirect immunofluorescence antibody test and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of infection by Leishmania infantum in clinically normal and sick cats. Experimental Parasitology 147:54-9, 2014.
- Brianti E, Celi N, Napoli E *et al.* Treatment and long-term follow-up of a cat with leishmaniosis. Parasites Vectors 12(1):121, 2019.
- Rivas AK, Alcover M, Martínez-Orellana P *et al.* Clinical and diagnostic aspects of feline cutaneous leishmaniosis in Venezuela. Parasites Vectors 141, 2018.
- Ennas F, Calderone S, Capri A *et al.* Case report of Leishmaniosis in a cat from Sardinia (Italy) [Un caso di Leishmaniosi felina in Sardegna]. Veterinaria 26:55-59, 2012.
- de Oliveira Cardoso JM, Fortes de Brito RC, Pereira Costa AF *et al.* IL-10 receptor blockade controls the in vitro infectivity of Leishmania infantum and promotes a Th1 activation in PBMC of dogs with visceral leishmaniasis. Molecular Immunology, vol 137, pp. 20-27, 2021.
- Brianti E, Falsone L, Napoli E *et al.* Prevention of feline leishmaniosis with an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar. Parasites Vectors 334, 2017.
- Hot Spot Analysis (Getis-Ord Gi*) (Spatial Statistics). Available online: <https://pro.arcgis.com/en/pro-app/latest/tool-reference/spatial-statistics/h-how-hot-spot-analysis-getis-ord-gi-spatial-stati.htm> (accessed on 14 November 2021).



È ONLINE!

VetChannel.it
il canale Veterinario
dove vuoi, quando vuoi.

