

Artropatia simil reumatoide in cani affetti da leishmaniosi: quadro clinico-radiografico.

Rheumatoid like Arthritis in canine leishmaniasis: clinical and radiographic findings.

A. Cuomo, V. Valerii, A. Galdo, A. Macolino, M. Pierantozzi.

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie – Facoltà di Medicina Veterinaria di Teramo

Riassunto: Gli autori descrivono 8 casi di leishmaniosi (LSM) caratterizzati da poliartropatia non sovrapponibile alla forma atipica della malattia descritta in letteratura. I soggetti non presentavano alcun elemento clinico e laboratoristico che facesse pensare a LSM, il quadro clinico-radiografico era sovrapponibile ad un quadro tipico di Artrite Reumatoide (AR), con lesioni confinate alle sole articolazioni. La diagnosi di LSM è stata eseguita in tutti i soggetti evidenziando il parassita in modo diretto su liquido sinoviale in 4 soggetti e nei restanti quattro su linfonodo o midollo. La risposta alla sola terapia per LSM ha indotto in tutti i soggetti la riduzione o la regressione della zoppia. È ipotizzabile un ruolo del sistema immunitario per spiegare la mancanza di segni clinici sistemici della LSM e l'interessamento poliartritico.

Summary: The authors describe unusual presentation of leishmaniasis (LSM) polyarthritis in eight cases. The subjects didn't present typical or atypical clinical and emathological abnormalities suggestive for LSM, but showed clinical findings supportive for Rheumatoid Arthritis with skeletal abnormalities affected only articulations. LSM diagnosis was carried out by direct demonstration of parasites in synovial fluid of four subjects and in others four in lymph nodes or bone marrow. Therapy for LSM was able to reduce or regress lameness in all the subjects. A role of immune system is theorized to explain articular lesions and refractory to clinical LSM.

Introduzione

Le lesioni ortopediche da LSM nel cane, sono ben documentate in letteratura e sono inquadrare nell'ambito delle forme atipiche della malattia (Blavier 2001). Esse sono caratterizzate da interessamento prevalente delle ossa lunghe, che si esprime sotto forma di osteoproduzione periostale ed osteolisi endostale nella regione metadiafisaria (Buracco 1997, Agut 2003). Meno frequentemente sono descritte lesioni periarticolari con quadri franchi di osteoartrosi (Cucinotta 1991). Entrambe queste forme sono segnalate come poliartritiche e associate ad interessamento sistemico di altri apparati e/o a disfunzioni parenchimatose (Ciaramella 1997, Blavier 2001).

Nell'ambito di uno studio più ampio sulle artropatie canine, effettuato presso il nostro Dipartimento, abbiamo appuntato l'attenzione su alcuni casi clinici non inquadrabili nella forma atipica di LSM descritta in letteratura, sia per l'insolito aspetto radiografico sia per l'assenza di qualsiasi elemento che facesse pensare alla presenza di LSM.

Tali casi erano compatibili per evoluzione clinica, aspetto radiografico ed interessamento di sedi anatomiche ad AR (Heuser 1980), ma lasciavano forti dubbi per la negatività al test specifico e per l'alta incidenza sulla popolazione generale. Sulla scorta del riscontro di amastigoti di *Leishmania* nel liquido sinoviale in un soggetto, ampliavamo l'iter diagnostico nel tentativo di chiarire il ruolo del parassita nella genesi della zoppia prima e dell'artropatia degenerativa poi, nonostante il quadro clinico-radiografico non fosse rispondente a LSM atipica descritta da vari Autori.

Materiale e metodi

Abbiamo sottoposto a studio soggetti artropatici provenienti dal territorio Abruzzese, nell'arco di 24 mesi, che presentavano compatibilità clinico radiografica con AR. Di questi solo 8 sono stati inclusi nello studio, in base alla rispondenza ad almeno 6 criteri di soddisfazione su 9 per AR (Heuser 1980) ed alla positività diretta alla LSM. In elenco si riportano tutti i criteri d'inclusione utilizzati:

- idrarto e zoppia in una o più articolazioni,
- interessamento controlaterale dell'articolazione sede di idrarto e zoppia radiograficamente dimostrabile,
- lesioni osteolitiche/produttive in una o più coppie di articolazioni compatibili con AR,
- lesioni radiografiche confinate alle sole articolazioni,
- negatività al test di sieroagglutinazione AR canino,
- diagnosi diretta di LSM su liquido sinoviale e/o linfonodo e/o midollo,
- scomparsa o riduzione della zoppia in corso di terapia per LSM,
- limitazione alla sola terapia leishmaniostatica.

Al momento della prima visita ortopedica, emesso il sospetto di AR sulla base del quadro clinico-radiografico, si procedeva al test sierologico relativo, al citologico di liquido sinoviale dell'articolazione interessata, a screening biochimico-ematologico ed a filmato del soggetto in movimento. Alla negatività del test AR seguiva lo screening diagnostico finalizzato all'inclusione per i criteri riguardanti la leishmaniosi:

- puntato linfonodale, midollare,
- PCR su liquido sinoviale, sangue intero, midollo osseo,
- IFI,
- esame emocromocitometrico/ematobiochimico/elettroforetico,
- esame delle urine con rapporto PU/CU.

Pertanto gli 8 soggetti inclusi nello studio presentavano quadro clinico-radiografico compatibile con AR, ma negatività al relativo test e positività citologica alla LSM. Nessun soggetto presentava dati clinici o di laboratorio tali da indirizzare ad un sospetto di LSM.

Tutti i soggetti a T0 (inclusione nel gruppo di studio) sono stati trattati con un ciclo di miltefosine e controllati con lo stesso protocollo ai tempi:

- T1 - 28 giorni da T0 - fine del primo ciclo di trattamento,
- T2 - 90 giorni da T0 - eventuale secondo ciclo plurifarmaco (miltefosine-allopurinolo) alla presenza di ricomparsa della sintomatologia,
- T3 - 120 giorni da T0.

In tutti i soggetti ad ogni controllo abbiamo effettuato esame Rx in doppia proiezione dell'articolazione interessata da idrarto e zoppia e della relativa controlaterale, procedendo poi all'esame delle coppie di articolazioni tipicamente colpite da AR. Pertanto si è proceduto all'esame della mano, carpo ed avambraccio distale compreso, piede sino al tarso con gamba distale e ginocchio. Altre articolazioni sono state esaminate sulla base dell'esame clinico.

Risultati

I soggetti presentavano gradi di zoppia variabili sino alla sottrazione totale del carico. L'idrarto era presente in almeno un'articolazione in tutti i casi osservati, anche se le lesioni radiografiche erano costantemente presenti anche sull'articolazione controlaterale. Era possibile identificare sia

Pz	Esordio zoppia	Art. interessata	° zoppia T0	° zoppia T1	Art. all'RX
1	30 giorni	C sx	IV	0	C
2	15 giorni	F - T sx	I	I	F/T
3	12 mesi	Ta dx/sx	II	I	F/T - Ta
4	2 anni	Ta dx/sx	IV	IV	Fa - C - M - T - Ta - Fp
5	18 mesi	Ta dx/sx	IV	0	C - F/T - Ta
6	12 mesi	C dx/sx	II		C - Fp
7	15 giorni	C dx	II		C
8	2 anni	C dx/sx - Ta dx/sx	III		C - Ta

Art= articolazione Fa= falangi mano C= carpo M= metacarpo F= femore T= tibia G= ginocchio Ta= tarso Fp= falangi piede

cl clinicamente sia radiograficamente vari gradi di interessamento articolare in più coppie di articolazioni, soprattutto nei casi datati (tab. 1). Il quadro radiografico mostrava nella maggior parte delle articolazioni colpite un quadro tipico per AR, caratterizzato dalla presenza in area sottocondrale di lesioni similtistiche multiple accompagnate da sclerosi periferica e definite come

Positività <i>Leishmania</i>		
Pz	Diretta	Indiretta
1	Popliteo dx Liq. sin	IFI 1:320 – PcrM
2	Prescapolare sx	IFI 1:640 - PcrM- PcrSI
3	Popliteo sx	IFI 1:180
4	Popliteo dx/sx - Liq.Sin.	IFI 1:180 - PcrSI- PcrLS
5	Liq.Sin. - Popliteo dx/sx	IFI 1:320 - PcrSI – PcrLS
6	Liq.Sin. - Popliteo dx/sx	IFI 1:320
7		IFI 1:80 – PcrSI
8	Popliteo dx/sx	

PcrM= Pcr midollo **PcrSI**= Pcr sangue intero
PcrLS= Pcr liq sin.
IFI= Immuno Fluorescenza Indiretta siero

“lucent cystlike areas” (Pedersen 1976). Tali lesioni non sono mai state descritte in letteratura come sequela della leishmaniosi (fig 1; fig 2, fig 3).

Era anche possibile evidenziare aree francamente erosive nelle regioni d’attacco legamentoso e sinoviale, soprattutto nei casi più vecchi e non trattati se non con terapie cortisoniche o antiinfiammatorie. Tali aree si associavano a zone di osteoproduzione periarticolare che contribuivano alla

deformazione del profilo articolare (fig 4).

In tutti i casi eccetto uno, le lesioni descritte colpivano la medesima articolazione bilateralmente, sebbene fosse possibile osservare fasi evolutive differenti. In quest’unico caso non era possibile, a fronte di evidenti lesioni al carpo sinistro, dimostrare analoghe lesioni nel contro laterale. In 4 soggetti su 8 si riscontravano al citologico su liquido sinoviale a T0 inclusi cellulari ascrivibili ad amastigoti (fig 4). I restanti soggetti risultavano positivi al puntato linfonodale o midollare. Nonostante la positività alla parassitosi gli animali non presentavano alcun interessamento organico, funzionale od ematobiochimico, ascrivibile alle forme tipiche od atipiche di LSM descritte in letteratura.

In tutti i soggetti, con l’inizio della terapia con miltefosine, la zoppia si riduceva o nei casi ad esordio più recente scompariva analogamente all’idarto. In alcuni casi la zoppia è ricomparsa a tempi variabili dalla sospensione della terapia, seppur con grado minore. Si procedeva quindi ad un secondo ciclo terapeutico in questi soggetti, associando il miltefosine all’allopurinolo, osservando riduzione della zoppia. Due soggetti hanno presentato lesioni cutanee, furfuracee ed alopeciche, attribuibili alla *Leishmania*, immediatamente dopo la fine del ciclo/i di terapia.

Conclusioni

Il quadro clinico-radiografico descritto apre a diverse considerazioni. La prima concerne la sovrapposizione del quadro clinico-radiografico compatibile con AR alla positività a LSM in assenza di segni clinici ed ematobiochimici. Tale osservazione metterebbe in dubbio la certezza che l’idarto, la zoppia e le lesioni radiograficamente dimostrabili possano essere il risultato dell’azione diretta od indiretta del protozoo, piuttosto che la concomitanza accidentale di due quadri. Tale dubbio ci sembra legittimo in assenza d’istopatologia sull’osso sottocondrale, indagine evitata per non ledere ulteriormente l’articolazione gravemente compromessa. Però l’assenza di positività al test AR canino, l’incidenza di tanti casi d’AR osservati su una popolazione ridotta e la risposta alla terapia, confermano il ruolo centrale della LSM.

Ci confortano, inoltre, le segnalazioni nell’uomo di un’alta incidenza di AR nelle popolazioni viventi in aree endemiche per LSM, e nei soggetti ad essa positivi. Molti spiegano tale alta compresenza con la terapia immunosoppressiva per l’AR, che in aree endemiche aumenterebbe l’incidenza della LSM, mentre altri identificano la LSM come parassitosi in grado di innescare quadri compatibili con l’AR per l’azione sul sistema immunitario, inducendo alte produzioni di Fattore Reumatoide (Salamma 1990).

In tal senso sono suggestivi gli studi di Atta (2007) che dimostrano una stretta correlazione statistica tra la LSM viscerale e la produzione del RF-IgM (Fattore Reumatoide), tanto da definire l’AR come gli esiti di una risposta autoimmune indotta dalla parassitosi. Tale osservazione è poi confermata

dalla riduzione dello stesso RF-IgM in corso di terapia per la LSM e dal miglioramento del quadro clinico ortopedico del paziente.

Mancando dati rilevanti in medicina veterinaria su questi aspetti, non possiamo che ipotizzare, in base a quanto da noi descritto, una relazione tra le due affezioni, analogamente a quanto riportato in medicina umana. L'assenza di positività al test per l'AR negli 8 casi da noi descritti sembrerebbe però escludere l'induzione della produzione di Fattore Reumatoide. Resta evidente, dal nostro punto di vista, la necessità di un approfondimento, peraltro già in essere, sullo stato e sul ruolo esercitato dal sistema immunitario nei soggetti da noi osservati. Se da un lato infatti, mostrano refrattarietà a sviluppare sintomi evidenti di LSM, grazie ad una efficace ed insolita risposta protettiva cellulo-mediata, dall'altro sviluppano un quadro autoimmune articolare, dovuto alla risposta umorale altrettanto intensa ma non protettiva nei confronti della LSM. Tale ipotesi sembra confermata dal fatto che nei soggetti con forme tipiche le lesioni articolari sono assenti, mentre il quadro clinico sistemico è evidente per la scarsa risposta del sistema immunitario. Dal punto di vista puramente clinico e meno speculativo, allo stato attuale assume significato la pericolosa sovrapposizione del quadro clinico radiografico dell'AR ad una forma essenzialmente asintomatica di LSM, che potrebbe indurre ad effettuare terapia cortisonica, antinfiammatoria o peggio immunosoppressiva per l'AR. Tale considerazione ci porta a segnalare come essenziale il diagnostico differenziale con LSM rispetto a quadri compatibili con l'AR.



Fig 1



Fig 2



Fig 3



Fig. 4

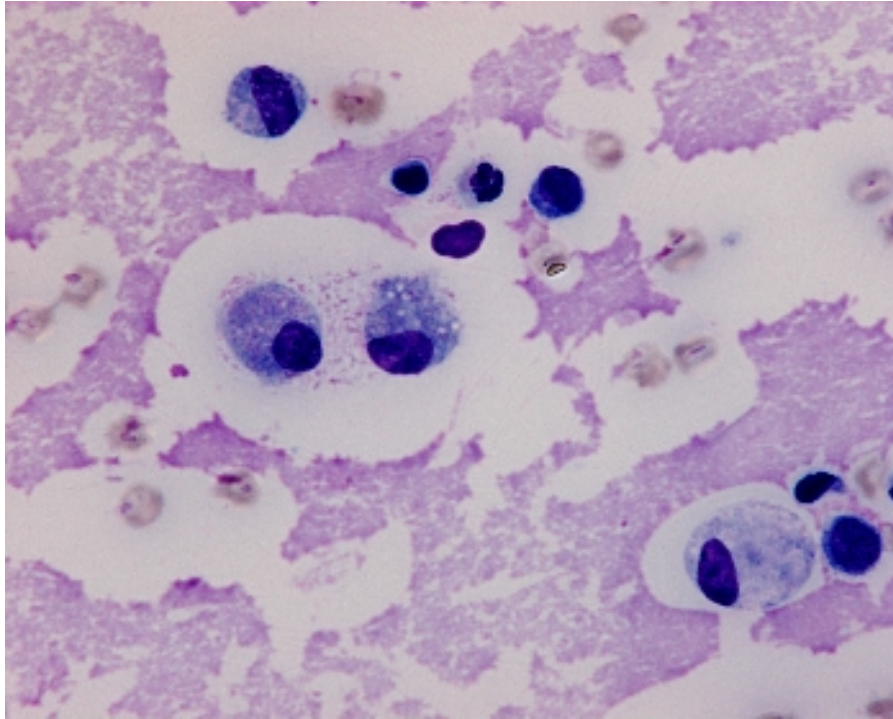


Fig 5

Bibliografia

- Agut A., Corzo N., Murciano J., Laredo F.G. & Soler M. (2003) – Clinical and radiographic study of bone and joint lesions in 26 dogs with leishmaniasis. *Vet. Rec.* 153:648-652
- Atta A.M., Carvalho E.M., Jeroônimo S.M.B., Sousa Atta M.L.B. (2007) – Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Journal of Autoimmunity* 28: 55-58
- Blavier A., Keroack S., Denerolle Ph., Goy-Thollot I., Chabanne L., Cadoré JI, Bourdoiseau G. (2001) – Review Atypical Forms of Canine Leishmaniasis. *The Veterinary Journal*, 162:108-120
- Buracco P., Abate O., Guglielmino R., Morello E. (1997) – Osteomyelitis and arthrosynovitis associated with *Leishmania donovani* infection in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 38:29-30
- Cucinotta G., Iannelli N., Musicò M., Lombardo N. (1991) – Singolare forma di leishmaniosi: lesioni osteo-articolari bilaterali del carpo e del tarso in un cane. *Praxis vet.* XII, 3
- Heuser W. (1980) – Canine Rheumatoid Arthritis. *Can. Vet. J.* 21:314-316
- Pedersen. N.C., Pool R.C., Castles J.J. and Weisner K. (1976) – Noninfectious canine arthritis: rheumatoid arthritis. *J. Am. vet. med. Ass.* 169:295-302
- Salamma M.M. (1990) – Rheumatoid factor among several cases of visceral leishmaniasis. *J. Egypt Soc Parasitol* 20:837-39

Ringraziamenti: riteniamo doveroso ringraziare il sig Lelio Di Paolo per il suo prezioso contributo nell'esecuzione degli esami radiografici.