

LEPTOSPIROSI

La Leptospirosi è una malattia infettiva a carattere zoonosico, causata da un particolare tipo di batterio, appartenente al phylum *Spirochaetaes*, famiglia *Leptospiraceae*, genere *Leptospira*. È stata descritta per la prima volta da Weil nel 1886 da cui la sindrome prende il nome (McBride *et al.*, 2005).

È una malattia ad alta mortalità e morbilità nell'uomo e negli animali, con elevata distribuzione a livello mondiale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che sono oltre 1.700.000 i casi gravi di leptospirosi con una incidenza più elevata nelle popolazioni impoverite dei paesi in via di sviluppo e nelle regioni tropicali (Abela-Ridder *et al.*, 2010).

SERBATOI

Topi (*Mus musculus*) e ratti (Picardeau M. 2013), (principalmente *Rattus norvegicus* e *Rattus rattus*) fungono da principali serbatoi per la trasmissione delle leptospire. Queste possono colonizzare i loro tubuli renali e rimanervi per mesi, anni o per tutta la vita dell'animale (Desvars *et al.*, 2013), periodo durante il quale sono in grado di contaminare le acque con l'escrezione urinaria (Adler e de la Pena Moctezuma, 2010) e quindi potenzialmente infettare gli esseri umani e gli animali con importanti perdite economiche (in particolare nei bovini e nei suini, dove genera aborto).

L'uomo, ospite accidentale, si può infettare sia per contatto diretto che indiretto con urina, sangue o tessuti provenienti da animali infetti, o più frequentemente, a seguito di esposizione ad ambiente contaminato (Ko *et al.*, 1999;). La leptospirosi umana è considerata una malattia professionale nei paesi sviluppati, ma è sempre più comune nelle baraccopoli urbane delle comunità dei paesi sottosviluppati (Forster, 2013;). La sintomatologia si manifesta in modo più grave nell'adulto rispetto al bambino.(Guerrier *et al.* 2013)

SINTOMATOLOGIA

La Leptospirosi è attualmente considerata una zoonosi emergente. I cambiamenti climatici e l'aumento delle temperature possono allungare la sopravvivenza del parassita nell'ambiente, conquistando specie serbatoio in altitudini e latitudini più elevate (Guerra, 2013). È una malattia sistemica che colpisce gli esseri umani e gli animali domestici, soprattutto cani, bovini e suini, che si manifesta con febbre, insufficienza renale ed epatica, problemi respiratori e riproduttivi. I segni clinici sono molto variabili e a volte inapparenti; la malattia si presenta in forma cronica asintomatica. I sierotipi si possono adattare alle diverse specie animali serbatoio, per cui sierotipi come *L. canicola* si rinvencono nel cane, la *L. Bratislava* nei cavalli e nei maiali, la *L. hardjo* nei bovini e la *L. australis* e *L. pomona* nei suini. Il cane inoltre può essere colpito da *L. icterohaemorrhagiae* (Weil canino), che determina una sindrome ittero-emorragica acuta, sintomi renali ed intestinali, oltre che da *L. bratislava*, *L. pomona*, *L. grippothyphosa* e altre. I sintomi che si manifestano nel cane sono: ipertermia, ittero, vomito, diarrea, CID, uremia, nefrite interstiziale (malattia di Stoccarda o tifo canino) ed emorragie

con esito letale. Nei bovini e suini, segni di leptospirosi includono problemi riproduttivi, l'aborto, natimortalità, mummificazione fetale, suinetti o vitelli nati deboli e agalassia.

PARASSITA

Le Leptospire hanno caratteristiche morfologiche uniche nel mondo dei batteri. Sono a forma di elica e muniti di un endoflagellum, che permette loro di muoversi. Il genere *Leptospira* è stato suddiviso in più di 300 sierotipi (serovar) appartenenti a due specie: la *Leptospira interrogans* a cui appartengono i ceppi patogeni e la *Leptospira biflexa*, a cui appartengono i ceppi saprofiti, classificati in funzione di determinanti antigenici lipopolisaccaridici di struttura. L'ordine di grandezza è di circa 0,1 µm di diametro e da 6-20 µm di lunghezza (Faine *et al.*, 1999). Il ceppo *Leptospira interrogans* racchiude circa 200 sierotipi. Attualmente sono state identificate più di 13 specie di Leptospire patogene (Adler *et al.*, 2010).

PATOGENESI

Le Leptospire entrano nel corpo attraverso piccoli tagli o abrasioni della pelle, oppure tramite le mucose, ma possono accedere anche attraverso la pelle integra dopo immersione prolungata in acqua contaminata. Penetrano nel circolo sanguigno con una fase batteriemia della durata di circa una settimana, durante la quale si manifestano febbre e danni endoteliali con vasculiti sistemiche causate dalle endotossine batteriche. La lesione primaria è data all'endotelio dei piccoli vasi sanguigni con conseguente ischemia localizzata agli organi colpiti, nefrite interstiziale, necrosi epatocellulare, ittero, danno polmonare, meningite, miosite e placentite, CID, splenomegalia.

EPIDEMIOLOGIA

La malattia è un problema di salute pubblica in molti paesi, soprattutto in America Latina (Bourhy P. *et al.* 2013) e nel Sud-Est asiatico (Samarakoon YM., Gunawardena N. 2013). La diagnosi precoce e un adeguato trattamento con antibiotici hanno portato ad una riduzione della mortalità, la quale resta comunque alta. La malattia è destinata a prendere una vasta importanza a causa di una rapida urbanizzazione nei paesi in via di sviluppo (baraccopoli), del riscaldamento globale e degli eventi climatici estremi (alluvioni) sempre più frequenti (Wasiński B, Dutkiewicz J. 2013). I dati epidemiologici, sia in campo umano che in quello animale, sono abbastanza limitati, con poche informazioni sui ceppi circolanti. Tali informazioni sono di fondamentale importanza per una migliore comprensione della malattia e per l'allestimento di nuovi test diagnostici e vaccini. L'infezione canina e la leptospiruria possono verificarsi anche nei cani animali immunizzati, con conseguente possibile trasmissione della malattia negli esseri umani. (Feigin, R.D *et al.* 1973). Sebbene gli studi epidemiologici hanno collegato le interazioni con i gatti come un fattore di rischio per la leptospirosi umana, la letteratura è scarsa. È stato interessante scoprire in uno studio in nord America che il sierotipo L.bratislava è stato rilevato in tutti i gatti risultati positivi, sospettati di acquisire la leptospirosi attraverso il contatto con i topi e i ratti (Lapointe C. *et al.* 2013).

DIAGNOSI

La maggior parte dei casi di leptospirosi sono diagnosticati mediante test sierologici, ma gli anticorpi vengono rilevati nel sangue più di una settimana dopo la comparsa dei sintomi. L'elevata reattività rilevata nella fase acuta ha portato a ipotizzare l'innalzamento delle IgG molto rapido dopo l'infezione (Lessa-Aquino C. *et al.* 2013). Teoricamente, la leptospirosi può essere diagnosticata direttamente dal sangue durante la prima settimana dopo l'insorgenza dei sintomi. Questo metodo è economico ma necessita di un microscopio a campo scuro, tuttavia il rischio di falsi positivi per la presenza di artefatti o detriti cellulari è alto.

Il test di agglutinazione microscopica (MAT) è considerato un'alternativa (Merien *et al.*, 2005), ma la diagnosi definitiva di leptospirosi richiede l'isolamento dei batteri o la dimostrazione della sierconversione. La PCR Real-time in fase acuta è utile per una diagnosi precoce e in questi ultimi anni è sempre più utilizzata per la diagnosi di leptospirosi, tendendo addirittura a soppiantare la sierologia. Nessuna tecnica diagnostica comunque è del tutto soddisfacente. È urgente il bisogno di approntare nuove tecniche di facile e veloce impiego per il rilevamento di anticorpi e antigeni nella fase acuta della malattia. L'isolamento e la caratterizzazione di leptospire patogene è importante inoltre per lo sviluppo di nuovi vaccini e per migliorare la diagnosi (Forster, 2012). La sorveglianza della leptospirosi è importante per la diagnosi precoce dei casi, e un trattamento precoce è fondamentale per ridurre la morbilità e la mortalità (Guerra, 2013).

PREVENZIONE

la vaccinazione dei cani contro la leptospirosi, oltre alla protezione a lungo termine, limita la formazione dello stato di portatore ed eliminatore, proteggendo così altri cani e gli esseri umani da questa zoonosi. La maggior parte dei vaccini disponibili (sia bivalente, trivalente o tetravalente), è considerata efficace nel controllare la malattia clinica e prevenire la mortalità. Tuttavia, solo alcuni sono in grado di ridurre l'infezione o l'escrezione renale a seguito infezione, una proprietà molto importante nel controllo della diffusione della malattia. Un nuovo vaccino tetravalente europeo contenente antigene di *Leptospira interrogans* sierogruppi *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *grippotyphosa* e *australis* ed è stato recentemente dimostrato essere in grado di ridurre l'infezione e l'escrezione renale (Klaasen *et al.*, 2013).

Non vi è alcuna vaccinazione umana disponibile contro la leptospirosi. (Rock, 2010).

TERAPIA

Il trattamento antibiotico è utile, ma deve essere somministrato all'inizio della malattia. I principi attivi sono Penicillina, Doxiciclina o Cefalosporine di terza generazione. La leptospirosi è spesso diagnosticata in ritardo, a causa del suo ampio spettro di sintomi, che

vanno da una sindrome simil-influenzale a insufficienza renale simulando molte altre malattie, tra cui la dengue e la malaria. La diagnosi di laboratorio della leptospirosi è quindi essenziale garantire la cura ottimale del paziente. Vaccini umani, costituiti da batteri uccisi di più sierotipo prevalente, sono disponibili in alcuni paesi. Questi vaccini hanno una serie di svantaggi, inclusi gli effetti collaterali, una breve durata di efficacia e di protezione contro altri sierotipi (McBride *et al.*, 2005).

BIBLIOGRAFIA

- Abela-Ridder B., Sikkema R. & Hartskeerl R.A. 2010. Estimating the burden of human leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents*, **36**, S5-S7.
- Adler B. & de la Peña Moctezuma A. 2010. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol*, **140**, 287-296.
- Bourhy P., Herrmann Storck C., Theodose R., Olive C., Nicolas M., Hochedez P., Lamaury I., Zinini F., Brémont S., Landier A., Cassadou S., Rosine J. & Picardeau M. 2013. Serovar diversity of pathogenic Leptospira circulating in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis*, **7**, e2114.
- Desvars A., Michault A. & Chiroleu F. 2013. Influence of risk factors on renal leptospiral load in naturally infected wild black rats. *Acta Trop*, **125**, 258-261.
- Faine S., Adler B., Bolin C. & Perolat P. 1999. *Leptospira* and Leptospirosis 2 ed. MediSci, Melbourne.
- Feigin R.D., Lobes L.A., Anderson D., Pickering L. 1973. Human leptospirosis from immunized dogs. *Ann Intern Med*, **79**, 777-785.
- Forster K.M., Hartwig D.D., Seixas F.K., McBride A.J., Monte L.G., Recuero A.L., Brod C.S., Hartleben C.P., Amaral M. & Dellagostin O.A. 2013. Characterization of a virulent Leptospira interrogans strain isolated from an abandoned swimming pool. *Braz J Microbiol*, **44**, 165-70.
- Guerra M.A. 2013. Leptospirosis: public health perspectives. *Biologicals*, **41**, 295-297.
- Guerrier G., Hie P., Gourinat A.C., Huguon E., Polfrit Y., Goarant C., D'Ortenzio E. & Missotte I. 2013. Association between age and severity to leptospirosis in children. *PLoS Negl Trop Dis*, **7**, e2436.
- Klaasen H.L., van der Veen M., Sutton D. & Molkenboer M.J. 2013. A new tetravalent canine leptospirosis vaccine provides at least 12 months immunity against infection. *Vet Immunol Immunopathol*, **158**, 26-29.
- Ko A.I., Galvão Reis M., Ribeiro Dourado C.M., Johnson W.D. Jr. & Riley L.W. 1999. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet*, **354**, 820-825.
- Lapointe C., Plamondon I. & Dunn M. 2013. Feline leptospirosis serosurvey from a Quebec referral hospital. *Can Vet J*, **54**, 497-499.
- Lessa-Aquino C., Borges Rodrigues C., Pablo J., Sasaki R., Jasinskas A., Liang L, Wunder E.A. Jr, Ribeiro G.S., Vigil A., Galler R., Molina D., Liang X., Reis M.G., Ko A.I., Medeiros M.A. & Felgner

- P.L. 2013. Identification of seroreactive proteins of *Leptospira interrogans* serovar copenhageni using a high-density protein microarray approach. *PLoS Negl Trop Dis*, **7**, e2499.
- McBride A.J., Athanazio D.A., Reis M.G. & Ko A.I. 2005. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*, **18**, 376–386.
- Merien F., Portnoi D., Bourhy P., Charavay F., Berlioz-Arthaud A. & Baranton G. 2005. A rapid and quantitative method for the detection of *Leptospira* species in human leptospirosis. *FEMS Microbiol Lett*, **249**, 139-147.
- Picardeau M. 2013. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect*, **43**, 1-9.
- Samarakoon Y.M. & Gunawardena N. 2013. Knowledge and self-reported practices regarding leptospirosis among adolescent school children in a highly endemic rural area in Sri Lanka. *Rural Remote Health*, **13**, 2360.
- Rock C., Brady D., Forde P., Lucey P. & Horgan M. 2010. Leptospirosis: a globally increasing zoonotic disease. *BMJ Case Rep*, **5**, 2010.
- Wasiński B. & Dutkiewicz J. 2013. Leptospirosis-current risk factors connected with human activity and the environment. *Ann Agric Environ Med*, **20**, 239-244.