Regione Emilia-Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

La Leishmaniosi in ottica One-Health

Sala XX Maggio
Terza Torre
Regione Emilia-Romagna
Bologna

23 MAGGIO 2023

# La Leishmaniosi umana: forme tegumentarie e viscerali. Aspetti clinici e terapeutici

*Valeria Gaspari*

*UO Dermatologia-IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna-Policlinico S. Orsola-Malpighi*

# Leishmaniosi Cutanea e Mucosa: tra le più neglette delle malattie tropicali, eppure….

- E' noto ormai che la leishmaniosi cutanea (LC) e quella mucosa (LM), nonostante siano definite dall'OMS tra le più neglette delle malattie tropicali, sono in realtà emergenti in Europa Meridionale.
- Fino a poco tempo fa misdiagnosticate.
- Le tecniche molecolari sono ormai il gold standard per la loro diagnosi.
- Il trattamento di CL e ML è ancora controverso, si basa principalmente su studi osservazionali e sull'opinione degli esperti; in letteratura ancora tanti livelli di raccomandazione **B**: studi di coorte o studi caso-controllo in gruppi poco omogenei; **C:** case series di gruppi di pazienti rappresentativi; **D:** case series in gruppi poco omogenei e opinioni di esperti, soprattutto per ML)

*Naomi Aronson et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clinical Infectious Diseases 2016;63(12):e202–64.*

Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. LeishMan Recommendations for Treatment of Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis in Travelers, 2014. J. Travel Med. 2014;21:116–29.

# Pubmed e leishmaniosi dei tegumenti


- Bailey MS, Green AD, Ellis CJ, O'Dempsey TJ, et al:
- Clinical guidelines for the management of cutaneous leishmaniasis in British military personnel. J R Army Med Corps. 2005 Jun;151(2):73-80. doi: 10.1136/jramc-151-02-03.
- Portella TP, Kraenkel RA. :
- Spatial-temporal pattern of cutaneous leishmaniasis in Brazil. Infect Dis Poverty. 2021 Jun 16;10(1):86. doi: 10.1186/s40249-021-00872-x.
- Müller KE, Blomberg B, Tellevik MG, et al:
- Leishmaniasis in Norway. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021 Feb 22;141(3). doi: 10.4045/tidsskr.19.0171.
- Uzun S, Gürel MS, Durdu M et al. :
- Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis in Turkey. Int J Dermatol. 2018 Aug;57(8):973-982. doi: 10.1111/ijd.14002. Epub 2018 Apr 16.
- Abuzaid AA, Abdoon AM, Aldahan MA et al.:
- Cutaneous Leishmaniasis in Saudi Arabia: A Comprehensive Overview. Vector Borne Zoonotic Dis. 2017 Oct;17(10):673-684. doi: 10.1089/vbz.2017.2119.

# Leishmaniosi Cutanea e Mucosa: tra le più neglette delle malattie tropicali, eppure….

- Solo in Regione Emilia-Romagna 135 casi diagnosticati dal 2017 al 2020, e sono in aumento!!

# Leishmaniosi Cutanea e Mucosa: hot points

- Punti critici: scelta del trattamento ed outcome clinico della malattia.
- Nella maggior parte degli scenari di studio dei farmaci antimicrobici, vi è la crescente consapevolezza che le terapie combinate offrono vantaggi sostanziali, compreso il superamento delle resistenze. L'uso di almeno due farmaci con diversi meccanismi d'azione dovrebbe migliorare anche il controllo della leishmaniosi.
- Network clinico-diagnostico della Regione Emilia-Romagna.

Nathanial K Copeland , Naomi E Aronson. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review. Curr Opin Infect Dis. 2015 Oct;28(5):426-37.

# Leishmaniosi Cutanea e Mucosa

- E’ una malattia difficile da diagnosticare!
- Frequenti ritardi diagnostici (media 6 mesi) e, dunque, terapeutici.

# Difficoltà diagnostiche: anamnesi

- I flebotomi sono delle piccole zanzare di 2-4 mm di colore giallo sabbia ("sand-flies").
- A differenza delle comuni zanzare il loro volo è del tutto silenzioso (di qui il nome di "pappatacio"), le punture non dolorose e sono attratti da luci deboli.
- Le femmine ematofaghe pungono gli ospiti nelle ore serali-notturne.
- In Italia sono quattro le specie di flebotomi capaci di trasmettere L. infantum: *Phlebotomus perniciosus* (il più diffuso e dotato della maggiore capacità vettoriale), Ph. perfiliewi, Ph. ariasi e Ph. neglectus.

**Sovente il paziente non è consapevole di esser stato punto!**

# Clinica LCL: varietà classica

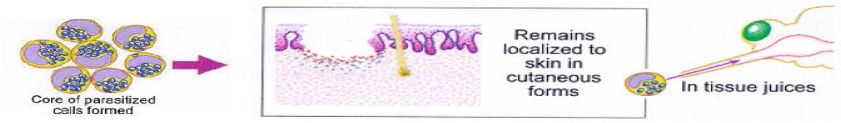
- Varietà classica di leishmaniosi cutanea localizzata (LCL, bottone d'Oriente):

❖ è la manifestazione più comune dell'infezione in tutto il mondo

❖ una o poche lesioni papulo-nodulari, a placca o ulcerative, croniche, non dolenti, nella sede della puntura dell'insetto. Colpisce quindi zone di cute esposta (volto, estremità)

❖ decorso: piccola papula rosa nella zona di inoculo che si estende fino a 1-3 cm per poi ulcerarsi, e al cui centro si forma una crosta. Le lesioni da L. major tendono poi a guarire spontaneamente in alcuni mesi non appena si attiva la risposta immune cellulo-mediata. Sovente residua una cicatrice depressa.

Cutaneous Leishmaniasis




- Infection remains restricted to the initial site of infection (the bite site)

# Clinica leishmaniosi muco-cutanea (LMC )

- Leishmaniosi LMC:

***L. braziliensis***

❖ **è causata dalla L. braziliensis**

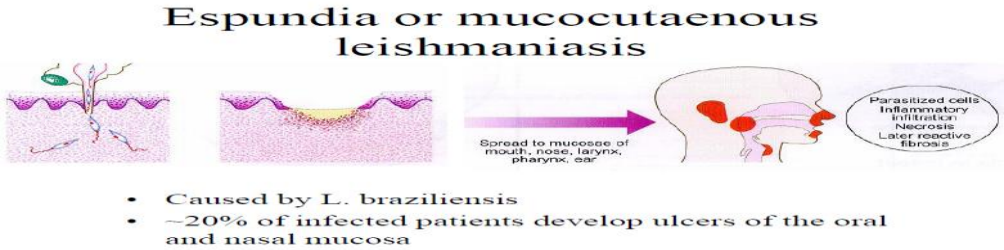
❖ rara, si pensa risulti dalle metastasi ematogene che dalle localizzazioni cutanee raggiungono la mucosa nasale o orofaringea

❖ compare tempo dopo rispetto alle lesioni cutanee

❖ **sede più colpita: mucosa nasale**; le forme interessanti la faringe e la laringe sono più rare

❖ decorso: congestione nasale, rinorrea, epistassi ricorrenti, ulcere o neoformazioni della mucosa

❖ la progressione dell'ulcerazione è lenta ma costante, finisce per distruggere i tessuti molli all'interno del naso, le labbra ed il palato molle.



# Clinica Leishmaniosi Mucosa (LM)

- La patofisiologia resta poco chiara.
- Non è probabile che essa derivi da un'inoculazione diretta in situ.
- Non c'è una lesione cutanea iniziale→ può derivare dalla disseminazione ematogena del parassita dopo puntura da parte di zanzare infette.

- Oltre all'immunosoppressione, restano da determinare altri fattori locali e generali che la provocano.
- Lungo periodo di incubazione.
- Ampio polimorfismo clinico: le lesioni possono essere polipoidi, infiltrative, ulcerative, o papulo-nodulari.
- La sede più colpita è la laringe, ma anche faringe, cavo orale e naso possono essere interessati.

# Difficoltà diagnostiche: clinica LC

Le **manifestazioni cutanee** dell'infezione da *Leishmania* sono **multiformi!**

Non è sempre il classico bottone d'Oriente (papula ulcerata con crosta centrale giallastra)…..

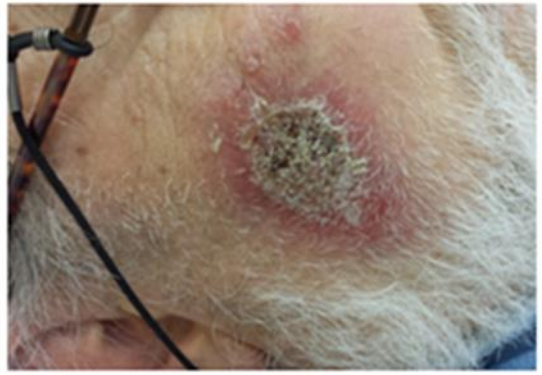
# Clinica LC

Voluminosa placca erosa; maschio 39 anni, RL

# Clinica LC

Multiple lesioni crostose su fondo eritematoso, maschio 44 anni, ML

# Clinica LC



Placca ulcero-crostosa, maschio 77 anni, CR

# Clinica LC

Voluminosa placca eritematosa.
Marcata componente edematosa
con ulcera periferica sovrainfetta,
donna 55 anni, FMF

# Clinica LC

Casi molto difficili da diagnosticare senza l'ausilio di esami istologici e microbiologici

Area eritematosa rosaceiforme monolaterale, donna 52 anni, CG

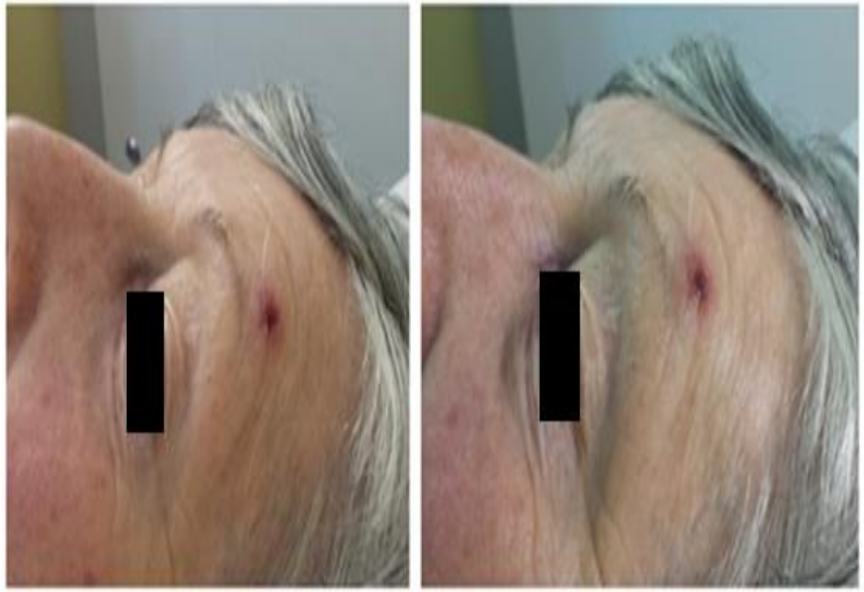
# Clinica LC

Nodulo fronte, maschio 23 aa, FC

# Clinica LC

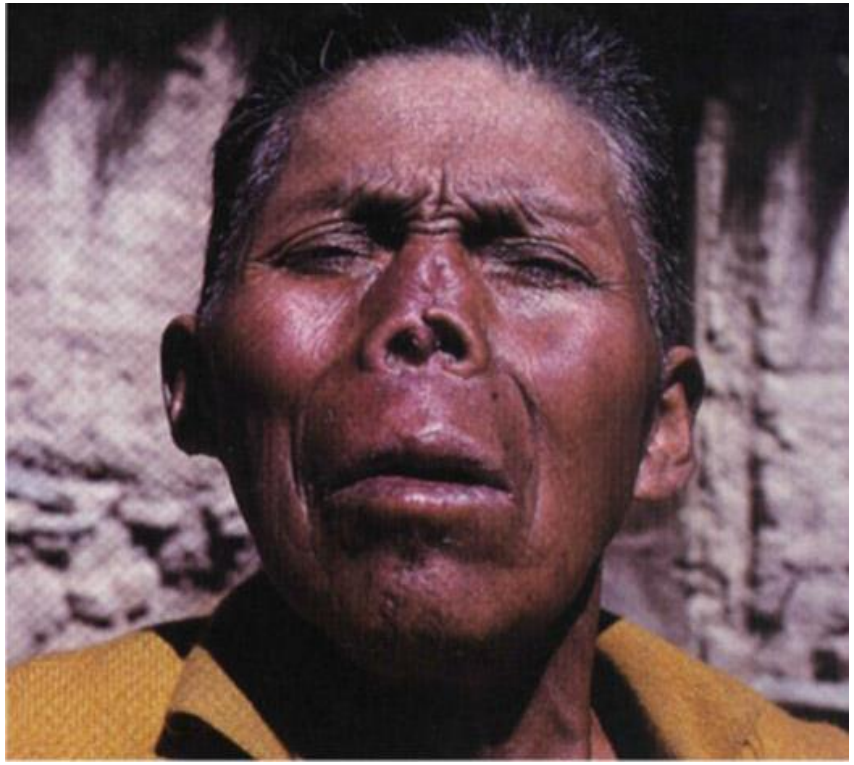
Placca erosa guancia dx, maschio 3 aa, TH.

Bambini sovente colpiti: gioco all’aria aperta; sistema immunitario più fragile.



Clinica LC

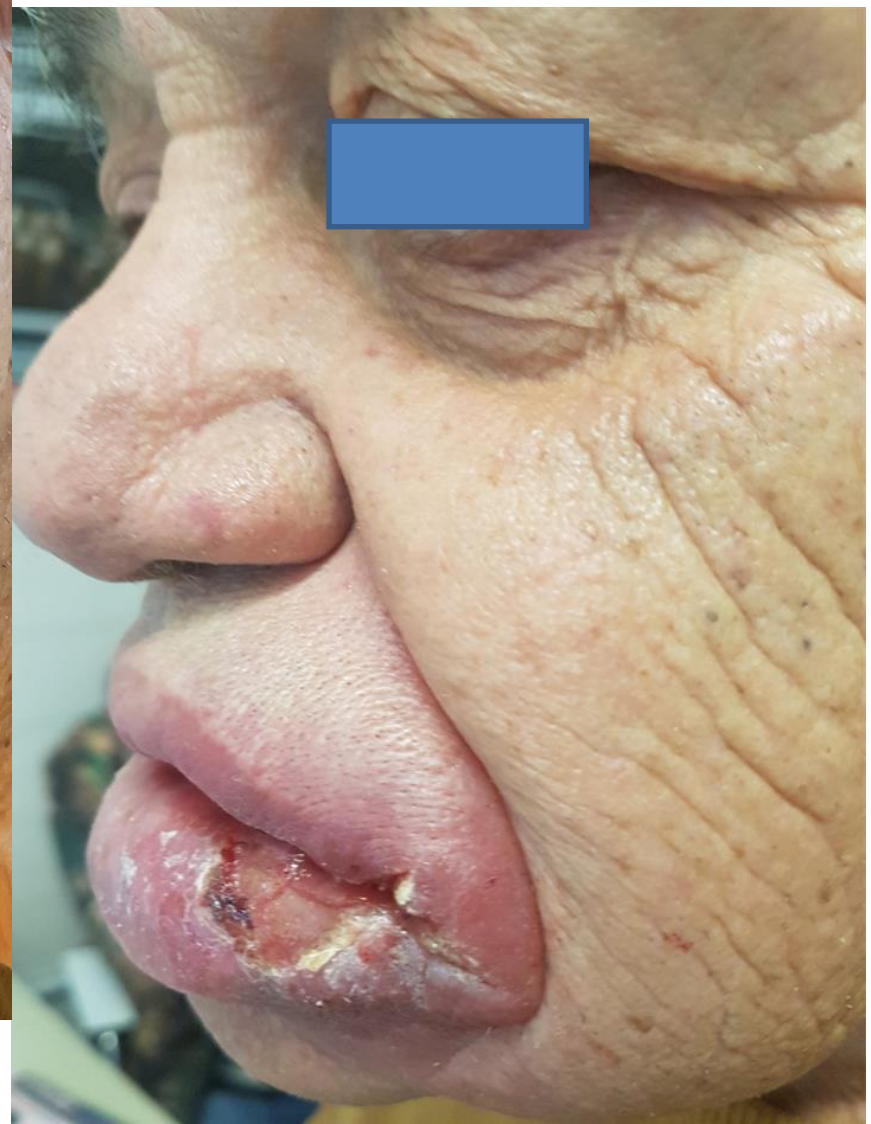
# Clinica leishmaniasi muco-cutanea (LMC)



# Clinica Leishmaniosi mucosa (LM)

CC, maschio 54 aa, LMC: massa della cute e della mucosa endonasale + placca crostosa I dito mano dx

ZM, maschio 79 aa,
LM labbro inferiore
e mucosa geniena
sn.



RM, maschio, 45 aa
LM cavità orale e mucosa nasale

# Difficoltà: diagnosi differenziale

Molte patologie dermatologiche entrano in diagnosi differenziale con la LC e LM:

- <u>altre infezioni dermatologiche</u>: ad es. TBC cutanea
- <u>patologie tumorali</u>: ad es. epiteliomi e tumori del rinofaringe
- <u>patologie autoimmuni/infiammatorie</u>: ad es. lupus discoide, sarcoidosi

TBC CUTANEA

EPITELIOMA BASOCELLULARE

LED

# Patologia negletta: difficoltà terapeutiche

- Non vi sono linee guida internazionali condivise!!!
- Non è stato identificato nessun trattamento universale per la CL e la ML; la scelta dell'agente, la dose e la durata della terapia debbono essere individualizzate.
- Vanno considerati: il parassita, i fattori dell'ospite, così come le caratteristiche cliniche .
- Molti dei trattamenti a nostra disposizione sono gravati da significativa tossicità.
- Inoltre, stanno emergendo seri problemi di resistenza ai farmaci utilizzati per il controllo della malattia (anche se non c'è nulla di scritto…per mia esperienza per le forme cutanee agli antimoniali di sintesi).

Alicia Ponte-Sucre, Francisco Gamarro, Jean-Claude Dujardin et al., Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Dec; 11(12): e0006052.

# Opzioni terapeutiche LC: small bite, big threat*

- **Prima scelta:**
- ✓ antimoniali pentavalenti: antimoniato di N-metilglucamina (Glucantim®), paromomicina topica al 15%.
- **Alternative:**
- ✓ miltefosina
- ✓ pentamidina
- ✓ amfotericina B
- ✓ farmaci antifungini
- ✓ crioterapia o diatermocoaugulazione.
- **Wait and see?**
- ✓ in letteratura: LC autorisolutiva
- ✓ non coincide con la nostra esperienza; rischi di cicatrici permanenti e deturpanti!!

* With the slogan “Small bite, big threat”, WHO launched its initiative in 2014 to fight the emerging threat of vectorborne diseases, including leishmaniasis

# Opzioni terapeutiche LM

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | freeze again. Repeat every 3 wk for up to 3 total applications (fewer, if healed sooner). | | mucous membranes, cartilaginous structures, or superficial nerves. |
| Mucosal leishmaniasis | | | | | | | | |
| | Treatment of choice | There is no treatment of choice; choice should be individualized. | | | | | | |
| | Alternatives | | | | | | | |
| ML | | Amphotericin B deoxycholate | Fungizone | Bristol-Myers Squibb | IV | 0.5–1.0 mg/kg per dose daily or every other day for cumulative total of ~20–45 mg/kg | Yes, but not for ML; off-label use | |
| ML | | Liposomal amphotericin B | AmBisome | Astellas | IV | ~3 mg/kg/day for cumulative total of ~20–60 mg/kg | Yes, but not for ML; off-label use | |
| ML | | Miltefosine | Impavido | In US: Knight Therapeutics, via Profounda, the US marketer. In Canada: via Special Access Program | Oral | FDA-approved regimen: if 30–44 kg, 50 mg bid for 28 d; if ≥45 kg, 50 mg tid for 28 d | Yes, approved for ML caused by *L.* (*V.*) *braziliensis* | Target dose is ~2.5 mg/kg/day, but doses >150 mg/day have not been studied. GI side effects may limit higher doses. See Table 4 and XXVI. |
| | | Pentavalent antimonials[d] | | | | | | |
| ML | | Sodium stibogluconate | Pentostam | GlaxoSmithKline, via CDC Drug Service or USAMMDA for military healthcare beneficiaries[e] | IV, IM (IV preferred in North America[a]) | 20 mg $Sb^V$/kg/day for 28 d | No; but available in the US under a CDC-sponsored IND protocol. For military healthcare beneficiaries, available from USAMMDA.[e] | Supplied as 100 mg $Sb^V$/mL. Dilute dose in D5W (~50–100 mL) for IV, ~10–30-minute infusion. Use of an in-line filter is recommended. |

*Naomi Aronson et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clinical Infectious Diseases 2016;63:e202–64.*

# Trattamento di ML secondo il LeishMan network europeo

**Trattamento della Leshmaniosi Mucocutanea o Mucosale**

Il trattamento sistemico è mandatorio nei casi di ML; la diffusione e la localizzazione rendono non pratico o non efficace il trattamento locale.

*Leishmaniosi mucosa del Vecchio Mondo*

1. Miltefosina (50mg die×28 giorni) [**D**]
2. Antimoniali pentavalenti (Sb 20mg /kg per 20–28 giorni) [**D**]
3. Amfotericina B liposomiale (21–40mg/kg dose totale) [**D**]

- **Non c'è nessuno studio controllato sulla terapia della ML del Vecchio Mondo e le opzioni terapeutiche sovracitate sono state usate con successo e riportate solo in case reports.**
- **Non ci sono studi comparativi tra le varie opzioni terapeutiche e la scelta di un farmaco rispetto ad un altro è guidata da considerazioni pratiche, come la disponibilità del farmaco ed i costi.**
- **Livelli di raccomandazione D.**

Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. LeishMan Recommendations for Treatment of Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis in Travelers, 2014. J. Travel Med. 2014;21:116–29.

# Raccomandazioni LM

- Tutte le persone con ML dovrebbero ricevere una terapia antileishmaniale sistemica.
- Obiettivo: prevenire la morbilità (es. deturpazione) e la mortalità (ad es. polmonite da aspirazione od ostruzione respiratoria).
- Prima di iniziare il trattamento, deve essere condotto un esame specialistico orl della mucosa naso-orofaringea / laringea: valutare l'estensione anatomica e la gravità clinica dell'interessamento mucoso.
- Raccomandati: monitoraggio ospedaliero e terapia corticosteroidea profilattica per le persone con malattia laringea / faringea con aumentato rischio di ostruzione respiratoria, a causa del potenziale rischio di reazioni infiammatorie dopo l'inizio della terapia.
- La scelta dell'agente terapeutico, della dose e della durata della terapia deve essere individualizzata.
- Le opzioni tradizionali includevano **un antimoniale pentavalente** (SbV) composto (20 mg SbV / kg al giorno, IV o IM, per 28-30 giorni) o con amfotericina B desossicolato. Più di recente, sulla base di dati comparativi, introdotte le **formulazioni lipidiche di amfotericina B e la miltefosina orale** (circa 2,5 mg / kg al giorno [massimo, 150 mg / giorno] per 28 giorni).

# LM: terapia multivalente

- Associare più molecole anti-leishmaniali considerando la loro azione sul ciclo vitale del parassita:

-miltefosina: colpisce la **via del metabolismo dei fosfolipidi del parassita**, interferendo quindi con i segnali di trasduzione cellulare e inibendo **la sintesi della membrana** cellulare parassitaria.

-amfotericina B: **inibisce la sintesi dell'ergosterolo, principale sterolo di membrana** di leishmania, con conseguente **formazione di alterazioni strutturali della membrana cellulare** e morte dei parassiti.

-pentamidina: **danno al DNA nucleare** con la conseguente compromissione delle capacità biosintetiche e apoptosi del parassita.

-antimoniali**: inibiscono la glicolisi e l'ossidazione degli acidi grassi necessari per il metabolismo** del parassita

# In linea generale: terapia

LC:

- lesioni singole o inferiori a 3: preferibile la terapia locale
- lesioni multiple, deturpanti (soprattutto al testa-collo) o in sedi «difficili»: optare per il trattamento sistemico.

LM:

- mandatorio trattamento sistemico associato o meno a quello topico.

*Hodiamont CJ et al. Species-directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e2832.*

# A proposito di 1 caso cutaneo….

# D.M., 44 anni

Puo’ bastare la sola terapia topica???

# D.M., 44 anni

# D.M., 44 anni

# D.M., 44 anni

- Glucantime i.l., pentamidina i.m. e allopurinolo.
- Di recente abbiamo sostituito l’allopurinolo con l’idrossiclorochina di sintesi (Plaquenil).

# D.M., 44 anni

Dopo 3 mesi

D.M., dopo 6 mesi

# D.M., adesso

# A proposito di 1 caso mucoso….

# Caso clinico 1

- C.C.
- maschio di 54 anni, dentista
- pz immunocompetente
- sede colpita: I dito mano dx e mucosa nasale
- clinica: squamo-crosta al dito; massa ulcerata e sanguinante a livello nasale
- sintomi interessamento nasale: congestione e ostruzione nasale persistente, rinorrea, epistassi, prurito, ipoosmia.

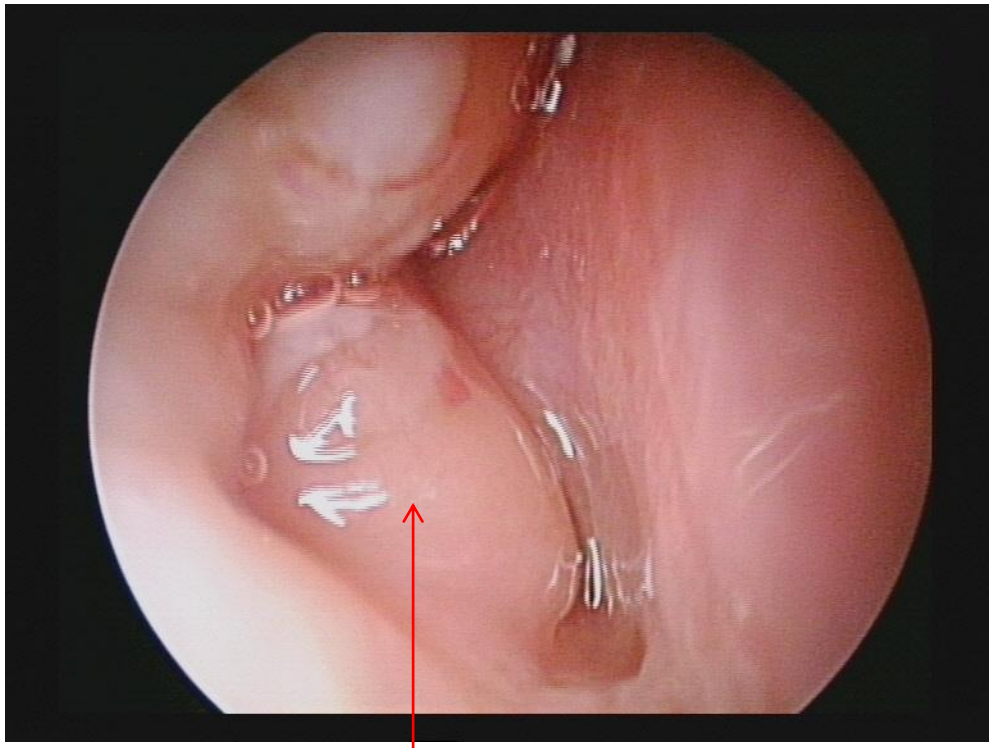
LMC: massa della cute e della mucosa endonasale in maschio di 54 anni, CC.
Pz immunocompetente

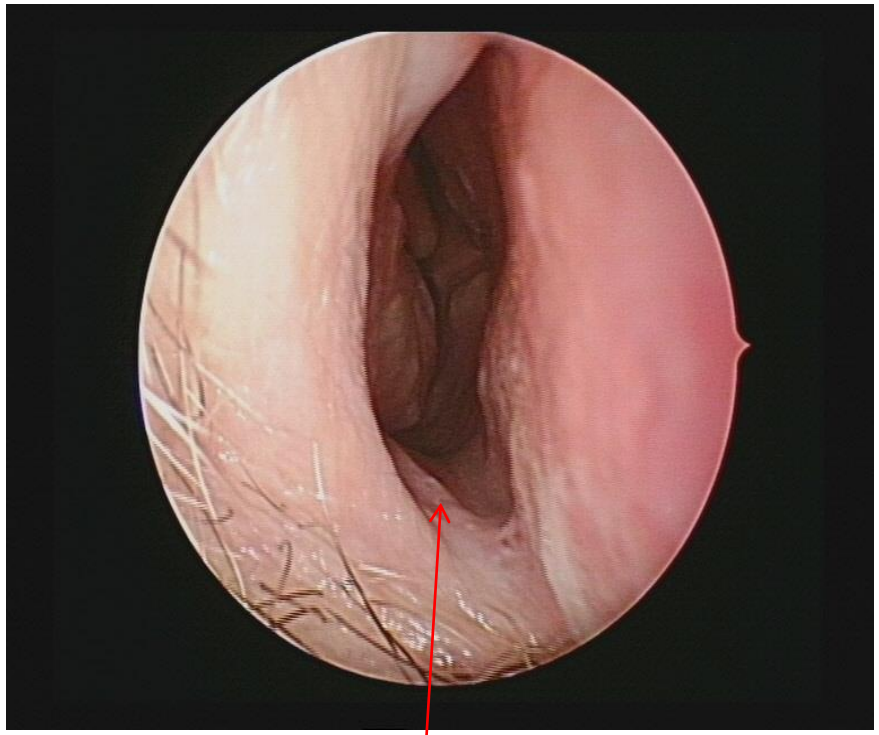
# CC, 54 aa, LMC

- Chiedeva di non essere ospedalizzato per via del lavoro.
- Terapia iniziale: antimoniale i.l. + crioterapia localmente; associato fluconazolo e miltefosina per os. Scarsa risposta al trattamento.
- Passato ad amfotericina B liposomiale con remissione malattia.
- Recidiva a breve termine.
- ….che fare?

PRIMA DELLE INFILTRAZIONI ENDOSCOPICHE DI ANTIMONIALE

DOPO 2 INFILTRAZIONI ENDOSCOPICHE DI ANTIMONIALE





Infiltrazioni endoscopiche di Glucantim + pentamidina i.m.

# L’esperienza regione Emilia-Romagna: network multidisciplinare

- **Raccolta di casi di LC e LM** residenti in provincia di Bologna (dal 2013), Modena (dal 2015) e Parma (dal 2016).
- Dal 2020 inclusi anche gli altri capoluoghi regionali (Ferrara, Ravenna, Forlì-Cesena, Rimini).
- Network composto da un **team multidisciplinare**: Dermatologie, Mal. Infettive, Anatomia Patologiche e Centro Regionale di Riferimento Emergenze Microbiologiche (UO Microbiologia) S.Orsola.

# L’esperienza regione Emilia-Romagna: network!

- OBIETTIVI:
- Il presente lavoro si propone di esaminare retrospettivamente i casi di leishmaniosi tegumentaria (LT) individuati in Regione Emilia-Romagna (RER, Italia nord-est) dal 2017 al 2020 per studiare le caratteristiche epidemiologiche e cliniche della malattia nonché il pattern geografico in un'area endemica selezionata.

# L’esperienza regione Emilia-Romagna

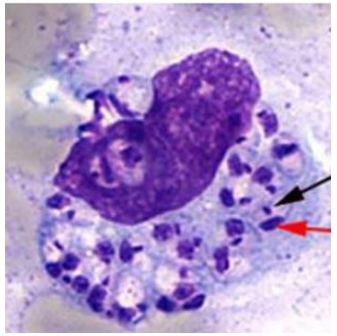
METODI:

- Lo studio ha esaminato i casi di LT diagnosticati nella RER (4.460.000 abitanti) dal 1 gennaio 2017 al 31 dicembre 2020.
- La diagnosi di CL e ML è stata effettuata mediante esame istologico e/o molecolare dalle biopsie delle lesioni.
- Una rete di dieci unità diagnostiche, ciascuna composta da specialisti in dermatologia, malattie infettive e anatomia patologica, è stato creato per migliorare la raccolta dei dati.

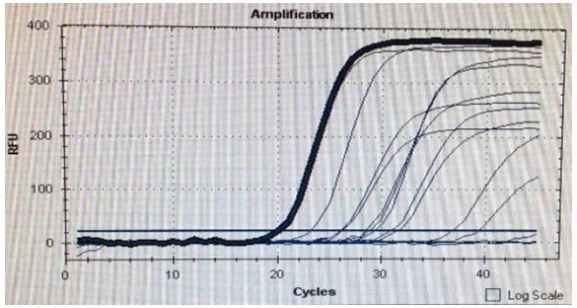
# L'esperienza regionale: materiali e metodi

- Studio retrospettivo sui casi di CL/ML diagnosticati nella RER dal 2017 al 2020
- **135 casi di leishmaniosi dei tegumenti**

**Diagnosi:** è stato eseguito **prelievo bioptico** per:



**Esame istologico**



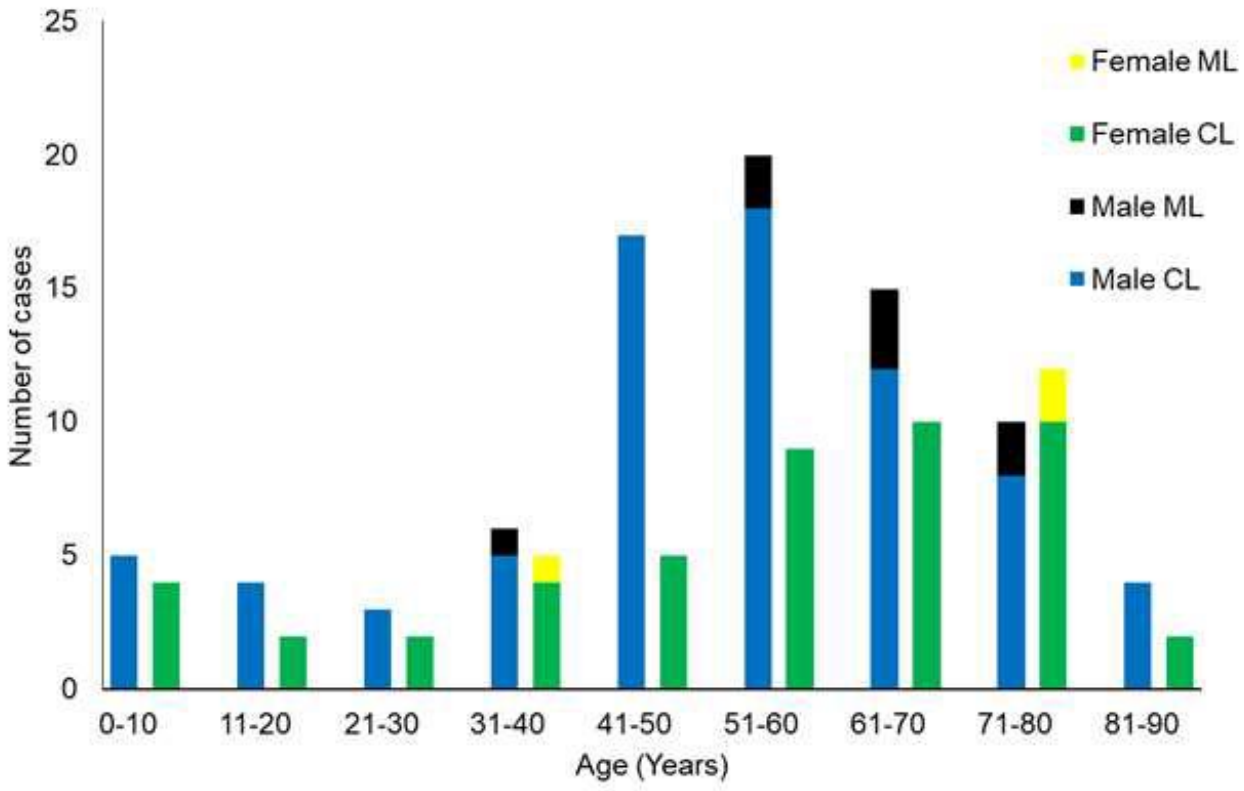

**Test molecolare PCR Real Time**

Eseguito presso: Centro Regionale di Riferimento per le Emergenze Microbiologiche UO Microbiologia, AOU Bologna

# Risultati

- Sono stati raccolti un totale di **135 casi di LT;**
- età compresa tra 1 e 84 anni, età media 57, **63,7% maschi;**
- di questi casi, solo 113 (83,7%) sono stati notificati alla Sanità Pubblica e solo 103 (76%) sono stati inviati a conferma molecolare al laboratorio regionale di riferimento per la leishmaniosi.
- L'incidenza media annuale di TL è stata di 0,76 casi ogni 100.000 abitanti.
- Le infezioni sono state acquisite all'interno della RER per la maggior parte dei casi (85% del totale); **le residenze dei 115 casi autoctoni erano distribuite nelle aree pedemontane della regione,** sovrapponendosi alla mappa di occorrenza dei flebotomi.
- Tra i casi TL totali, **124 (92%) sono stati classificati come CL** e **11 (8%) come ML.**
- La frequenza della malattia complicata (cioè ML e/o lesioni multiple) nei pazienti immunocompromessi (n=16) e immunocompetenti (n=102) era rispettivamente del 68% e del 20%.
- **Un test molecolare è stato eseguito in 103 casi e ha identificato il DNA di leishmania in 100 casi (97%)**, 26 dei quali sono risultati negativi all'esame istologico.

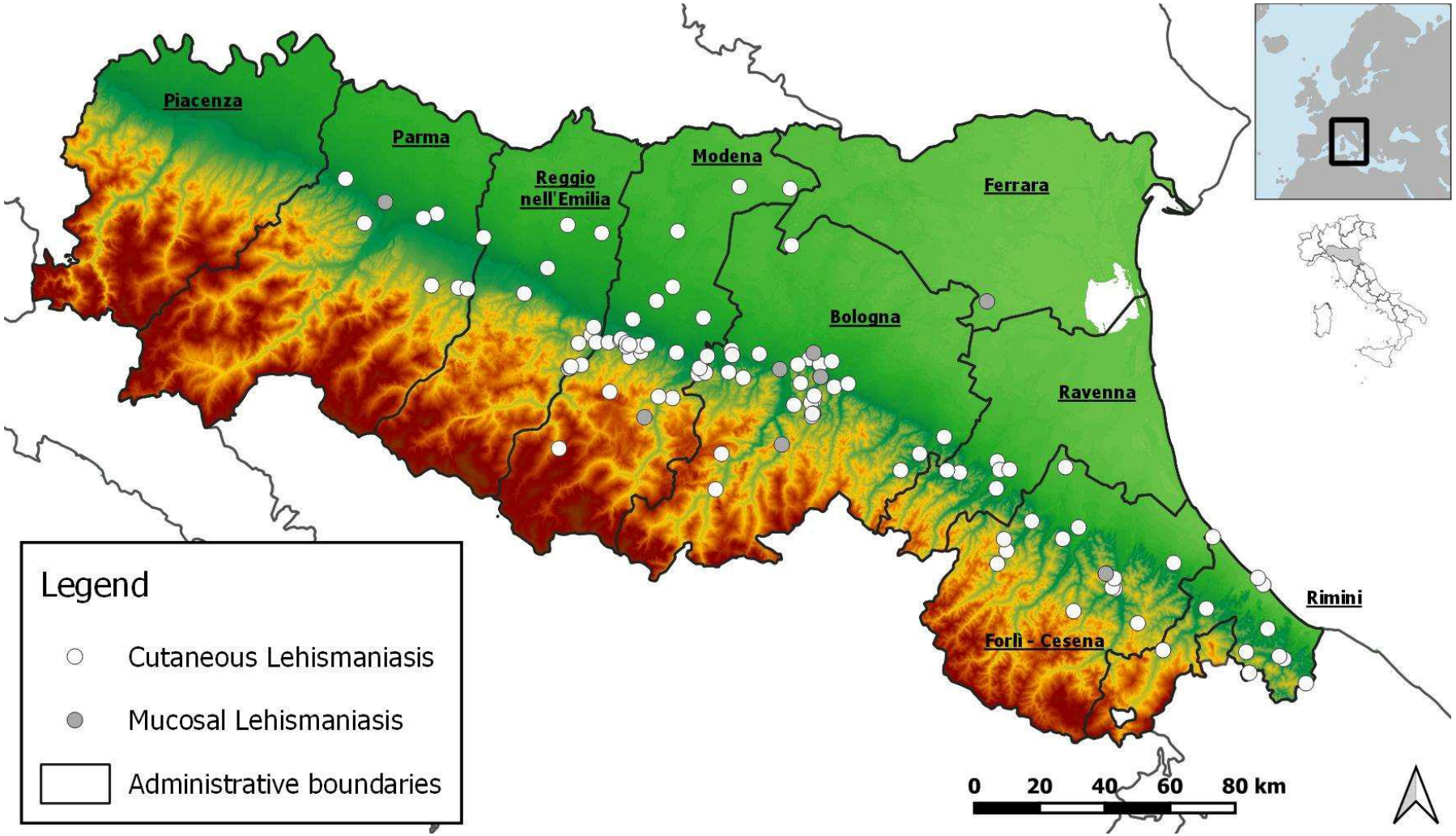
# Risultati




Risultati: distribuzione dei casi di CL e ML per eta' e sesso (num. 135):

- l'età dei pazienti analizzati varia da 1 a 84 anni e la fascia di età più colpita è quella compresa tra 51 e 60 anni, **età media 57 anni**. **Il sesso maschile (63,7%) è più colpito rispetto al sesso femminile.** Rapporto uomini/donne (2.1:1); riflette probabilmente l'**aumentata esposizione** degli uomini ai flebotomi.

# Risultati

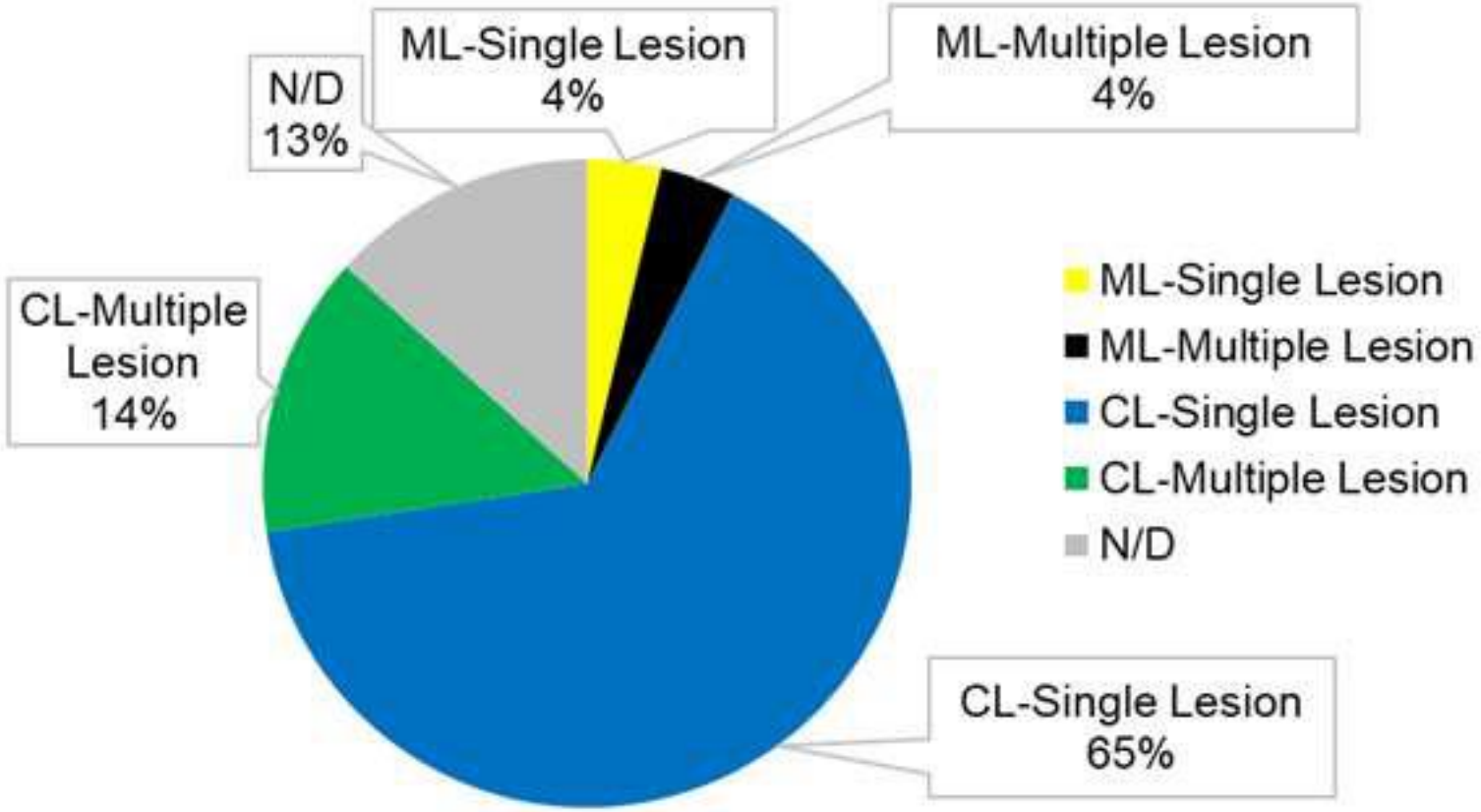



Distribuzione geografica dei casi di LT regione Emilia-Romagna, nord-est Italia, 2017-2020: **nelle aree pedemontane della regione** (coincide con mappa di occorrenza dei flebotomi).

# Risultati: clinica

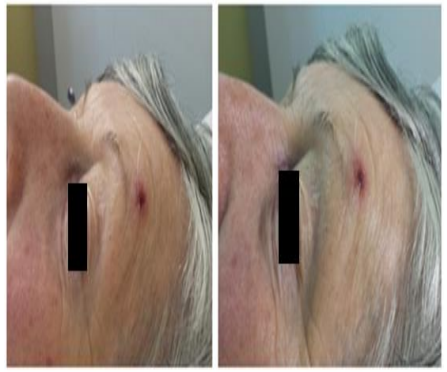
Due casi autoctoni di CL (a) e ML (b) individuati nell'area di studio. Le lesioni CL appaiono in genere sul testa-collo (n=47, 38%) e sugli arti superiori (n=45, 36%).

# Risultati




Frequenza delle diverse forme di LT: casi CL 124 (92%), ML 11casi (8%).

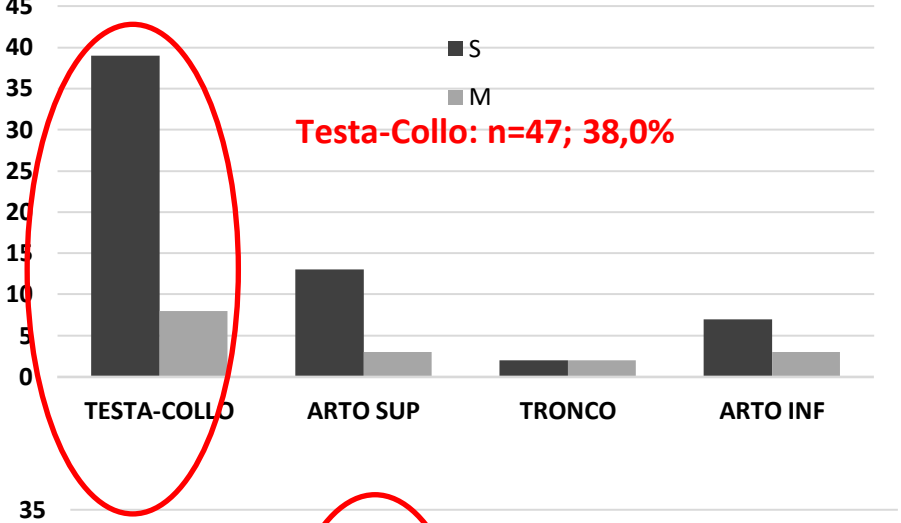
# Risultati: caratteristiche clinico-patologiche delle lesioni

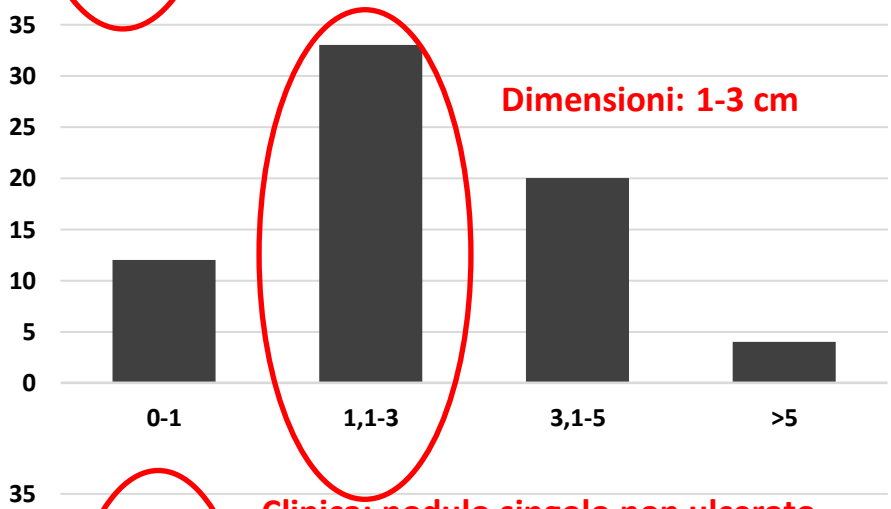


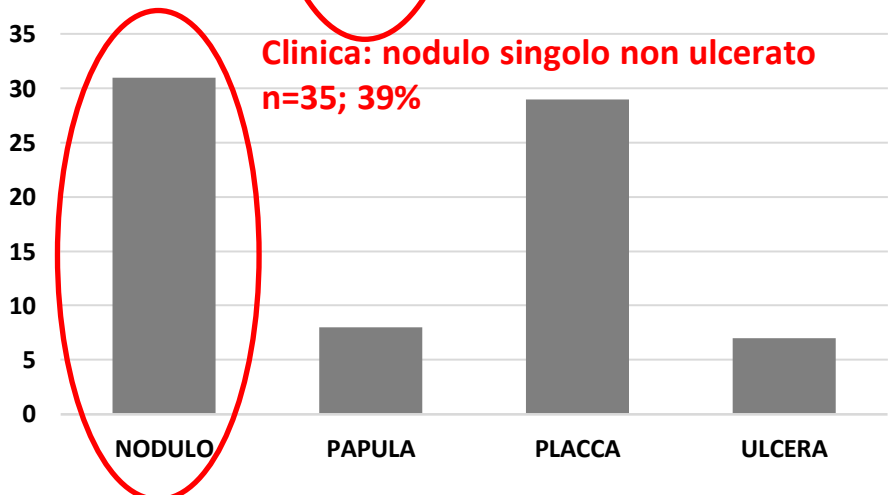
***Nodulo non ulcerato**, paziente LA* (n=35 casi, 39%)

*Nodulo semi-mucoso, paziente IC*

*Nodulo ulcerato, cuoio capelluto, paziente MP*



# Risultati: caratteristiche clinico-patologiche delle lesioni/2

*Lesione nodulare ulcerata, ginocchio, paziente BL*

*Placca ulcerata guancia, paziente CR*

*Placca eritematosa zigomo sx, paziente FMF*

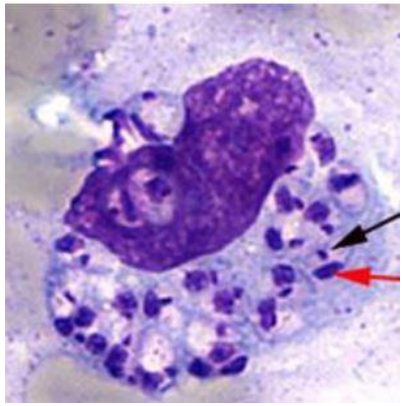
*Aspetto a placca di leishmaniosi cutanea, paziente VA*

- **LEISHMANIOSI MUCOSA:** 11 pazienti; localizzazione lesioni a livello della mucosa nasale e del cavo orale; 2 HIV positivi.
- **16 immunodepressi**: di questi, 10 presentavano o ML o CL complicata da lesioni multiple.

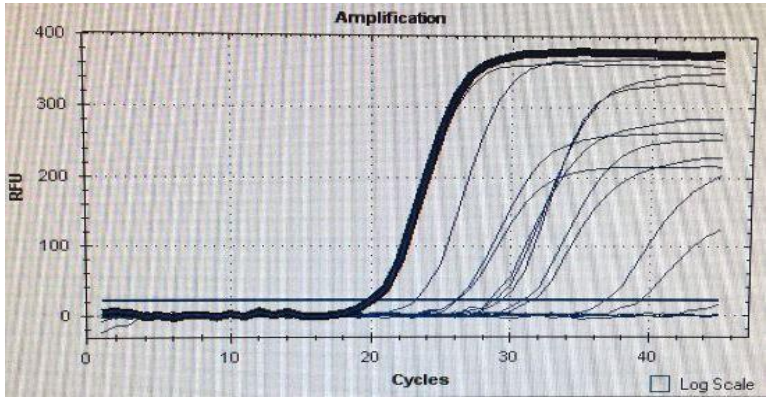
# Risultati: diagnosi di CL/ML

- ***Time to diagnosis***: la CL/ML è stata individuata in un tempo medio di 6,5 mesi (2-14 mesi) nella maggior parte dei casi (45,2%).

- Nell'87% dei pazienti (n=118) è stato eseguito l'**esame istologico** con una sensibilità del 78%.



- La **PCR Real Time** è stata eseguita nel 76,2% dei pazienti (n=103), con una sensibilità del 97%.



# Risultati

# Trattamento: dati su 90 pz su 135

- **Terapia topica (n = 57, 63%).**
- **Exeresi chirurgica** (n = 13, 14%).
- **Terapia sistemica** (n = 11, 12%).
- **Terapia combinata topica e sistemica** (n = 9, 10%).

**ML:** trattamento sistemico associato o meno a quello topico nella totalità dei casi.

## *Outcome: dati su 83 pz su 135*

- Il 79% (n=66) dei pazienti è guarito al primo trattamento.
- Il 20% (n=17) invece ha mostrato una recidiva oppure una resistenza alla terapia a 6 mesi dall'inizio del trattamento.

# Conclusioni/1

- Alta incidenza di leishmaniosi tegumentaria in Emilia-Romagna con un chiaro pattern geografico nel nord-est Italia, questo sottolinea l'importanza della **sorveglianza** per la CL e ML in tali aree.

- Questo **aumento** è probabilmente correlato a:

  - ✓ ***Reale crescita - aumentata circolazione di Leishmania***
  - ✓ **maggiore conoscenza della patologia da parte dei dermatologi e dei patologi-aumento dei casi notificati;**
  - ✓ **maggiore sensibilità diagnostica con test molecolare PCR Real Time.**

# Conclusioni/2
# Zone grigie

- Frequente **ritardo diagnostico**, di circa 6 mesi dall'inizio dei sintomi e la diagnosi, dovuto a fattori sia dipendenti dal paziente che da una misdiagnosi dermatologica.

- È evidente la necessità di sviluppo di **linee guida uniformi** per definire il trattamento e, di conseguenza, la standardizzazione della cura.

# Ringraziamenti


- Tommaso Gritti, Stefania Varani
- Luciano Attard, Bianca Granozzi
- Annalisa Santi, Gianluca Rugna, Elena Carra

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE!