

FEBBRE INTERMITTENTE E SPLENOMEGALIA IN UN GIOVANE UOMO AFFETTO DA DIABETE MELLITO TIPO 1, GRAVE IPOCOLESTEROLEMIA E DIMAGRIMENTO

D. CRAZZOLARA, B. BONSEMBIANTE, M. VEDOVATO

Divisione Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

Storia clinica

Descriviamo il caso di un uomo di 31 anni affetto da diabete mellito tipo 1 da tre anni, giunto alla nostra osservazione per la comparsa, da circa una settimana, di puntate febbrili (temperatura corporea $\geq 39^\circ\text{C}$) precedute da brivido, non associate ad altra sintomatologia.

L'anamnesi familiare risultava pressoché negativa tranne che per la presenza di vasculopatia cerebrale. Nato a termine da parto eutocico, scolarità diploma di scuola media superiore, lavora come libraio antiquario. Abile alla visita di leva, tra le abitudini alimentari beve saltuariamente 2 bicchieri di vino a pranzo, 3-8 caffè al dì, fumatore sino a tre mesi prima. Non allergie note. Non venivano riferiti comportamenti a rischio.

Andamento ponderale: sino a sei mesi prima il peso era stabile e pari a 80 kg, in seguito alla comparsa di iperpiressia il paziente aveva subito un calo ponderale di 8 kg in tre settimane, parzialmente recuperato nei mesi successivi. Il paziente aveva subito un nuovo calo ponderale in coincidenza con nuova comparsa di febbre; al momento dell'ingresso nel nostro reparto il suo peso era di 72 kg.

All'anamnesi patologica remota si segnala un ricovero, presso un altro ospedale, 3 anni prima per coma chetoacidotico e successiva diagnosi di diabete mellito tipo 1. Inizialmente il paziente fu seguito dal servizio diabetologico locale quindi dopo qualche mese decise l'autogestione programmando le dosi di insulina in base all'autocontrollo e all'introito alimentare. Il paziente assumeva, al momento dell'ingresso nel nostro reparto, insulina ultrarapida (Lyspro) 6 U + 16 U + 18 U e insulina intermedia (NPH) 8 U + 33 U + 33 U rispettivamente a colazione, pranzo e cena. Il controllo glicemico pregresso era riferito buono sino a due mesi prima, nell'ultimo periodo riferiva valori glicemici domiciliari instabili. Non erano segnalate alte-

razioni del profilo lipidico in controlli passati. Per quanto riguarda le complicanze croniche del diabete il paziente aveva eseguito un fundus oculi circa sei mesi prima che escludeva la presenza di retinopatia diabetica, non ricordava valori patologici di microalbuminuria.

Il paziente, residente in Friuli Venezia Giulia da circa 10 anni, riferiva sei mesi prima, durante vacanze estive in Grecia, la comparsa di iperpiressia con puntate febbrili superiori a 39°C , preceduta da brivido scuotente protrattasi per circa 8 giorni e accompagnata da calo ponderale di circa 8 kg in assenza di altra sintomatologia e quindi regredita spontaneamente con progressivo recupero del peso.

Dopo circa tre mesi, per la recrudescenza dell'iperpiressia associata a nuovo calo ponderale (circa 6 kg), il paziente veniva ricoverato presso un altro nosocomio, dove venivano riscontrati pancitopenia e modesto rialzo degli indici di flogosi. Qui veniva sottoposto a ecografia addominale che evidenziava importante splenomegalia (18 cm di diametro) e modesta epatomegalia con ecostruttura omogenea senza lesioni focali.

Una TAC del torace mostrava la presenza di una massa mediastinica di $5 \times 3,5$ cm di diametro che i colleghi avevano giudicato compatibile con adenopatia e per questo consigliavano l'esecuzione di una biopsia mediastinica che il paziente rifiutava.

Una broncoscopia con agoaspirato transbronchiale non mostrava atipie cellulari. La sierologia risultava negativa per epatite virale B e C, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, leishmania, proteus, toxoplasma, salmonella. Negative le emocolture e le urocolture eseguite. Negativi risultarono anche gli anticorpi non organospecifici e il fattore reumatoide.

Un agoaspirato midollare presentava un quadro riferibile a flogosi granulomatosa non necrotizzante. Durante la degenza il paziente era stato trattato, senza peraltro remissione della sintomatologia, con antibiotici ad ampio spettro e antimicotici. Dopo

circa 10 giorni dall'autodimissione, il paziente aveva presentato una graduale normalizzazione dei parametri ematici, rimasti stabili per i successivi due mesi, e consensuale recupero parziale del peso corporeo.

Esame obiettivo

All'ingresso nel nostro reparto obiettivamente si rilevavano colorito pallido, cute e mucose disidratate, peso pari a 72 kg. Il murmure vescicolare era un po' aspro, erano presenti: soffio cardiaco sistolico 2/6 puntale con rinforzo del II tono in focolaio aortico, presenti alcuni linfonodi mobili, non dolenti né dolorabili in regione inguinale destra e ascellare sinistra, palpabili il polo splenico inferiore a 8 cm (sotto la linea ombelicale) ed epatico a 3 cm dalle arcate costali all'acme dell'inspirio.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami bioumorali evidenziavano pancitopenia (tab. I), incremento della lattico-deidrogenasi, riduzione dell'attività protrombinica con lieve incremento dell'INR, incremento inoltre degli indici aspecifici di flogosi e degli indici di citolisi epatica; molto alterato risultava il profilo lipidico (tab. I). Il profilo proteico evidenziava la presenza di tre componenti monoclonali IgG montanti catene leggere k (pari a 4,23 g/L; vn 1,68-3,70).

Negative sono risultate le reazioni di Widal-Wright (anticorpi anti-salmonella e anti-brucella) e di Weil-Felix (ricerca di anticorpi anti-*Proteus vulgaris*, *Coxiella burnetii*), mentre positivi risultavano gli anticorpi anti-*Leishmania donovani* con titolo pari a 1:512.

L'esame istologico eseguito su biopsia midollare ha rilevato la presenza di elementi eritro-mielopoietici e megacariociti normali e l'assenza di localizzazioni di linfoma non Hodgkin; mentre lo studio microscopico e colturale non ha rilevato nulla di significativo; negativa la ricerca per miceti.

L'esame parassitologico, eseguito su materiale midollare, ha rilevato la presenza di amastigoti di *Leishmania sp.*, permettendo di porre diagnosi di leishmaniosi viscerale.

L'ecocardiogramma ha escluso la presenza di endocardite e ha documentato una dilatazione biventricolare e il prolasso della valvola mitrale.

La TAC toracoaddominale non ha evidenziato lesioni polmonari, ha confermato la presenza di tessuto solido omogeneo, a limiti netti al di sotto della biforcazione

Tab. I. Risultati ematologici al momento dell'ingresso nella nostra clinica

Parametri	All'ingresso	Dopo il ciclo di terapia con amfotericina B	Intervalli di riferimento
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	3,77	5,17	4,39-5,77
Hb (g/L)	94	113	131-161
MVC (fL)	74,1	80,4	80,0-98,0
Leucociti ($\times 10^9/L$)	2,22	5,12	4,20-12,40
Piastrine ($\times 10^9/L$)	38	167	150-450
Azotemia (mmol/L)	3,40	5,9	2,5-7,50
Creatininemia (mmol/L)	102	98	62-115
Sodio (mmol/L)	137	133	136-145
Potassio (mmol/L)	3,2	4	3,4-4,5
Cloro (mmol/L)	105	101	96-108
Glucosio (mmol/L)	2,8	9,2	3,7-6,1
HbA _{1c} (%)	7	Dato non disponibile	4,3-5,9
AST (U/L)	96	22	10-45
ALT (U/L)	22	23	10-50
Colesterolo totale (mg/dL)	70	174	120-200
HDL col (mg/dL)	9	50	>40
LDL col (mg/dL)	Non dosabile	106	60-130
Trigliceridi (mg/dL)	195	112	40-150
LAD (U/L)	2295	527*	0-480
β_2 -microglobulina (mg/L)	6,62	Dato non disponibile	0,70-1,8
Gammaglobuline (%)	23,6	21,1	11,0-18,60
PCR (mg/L)	126,3	Dato non disponibile	< 6
VES (mm/h)	25	Dato non disponibile	2-28
PT (%)	46	79*	75-112
PTT (sec)	40	33*	23-37
INR	1,62	1,13*	0,88-1,13

*Dosaggi eseguiti dopo quattro giorni dall'inizio della terapia.

tracheale con estensione di circa 2 cm che presenta diametri trasversali massimi di $4 \times 4,5$ cm. In sede ascellare, bilateralmente, presenti alcuni linfonodi inferiori al centimetro lateralmente all'arco aortico e alla finestra aortopolmonare. Il fegato risultava aumentato di dimensioni, con densitometria omogenea, non dilatazioni delle vie biliari, era presente splenomegalia (estensione cranio-caudale di circa 21 cm) con densitometria omogenea. Rene di destra in sede, caudalizzato e improntato dalla milza il controlaterale. Presenti alcuni linfonodi inferiori al centimetro in sede inguinale, bilateralmente.

Diagnosi

Durante la degenza il paziente ha presentato ancora iperpiressia preceduta da brivido che è stata controllata con la somministrazione di paracetamolo. Alla luce degli accertamenti eseguiti, in particolare della sierologia positiva per leishmania e soprattutto dell'aspirato midollare, si è posta diagnosi di leishmaniosi viscerale.

Terapia

Su consiglio del consulente infettivologo, è stata pertanto iniziata terapia con amfotericina B liposomiale alla dose di 3 mg/kg per via parenterale in unica somministrazione giornaliera per cinque giorni. Già in seconda giornata di trattamento si è assistito alla decapitazione dell'iperpiressia e al miglioramento tempestivo dei parametri bioumorali e delle condizioni del paziente.

Follow-up

Il paziente è stato quindi sottoposto a distanza di 7 e 14 giorni dalla fine del primo ciclo di trattamento, a due dosi di richiamo di amfotericina B liposomiale. Un controllo dell'emocromo e delle transaminasi eseguito durante l'ultimo accesso di day hospital mostrava una normalizzazione dell'emocromo, della funzionalità epatica e dei valori di colesterolemia totale, HDL ed LDL (tab. I). A distanza di tre mesi il paziente non ha più presentato episodi di iperpiressia e ha recuperato il peso iniziale.

Discussione

Per quanto riguarda il controllo glicemico pregresso il valore di emoglobina glicata, seppur buono (7%) non è stato giudicato verosimile per la presenza di anemia; sottolineiamo, infatti, come nei casi di anemia il dato di emoglobina glicata non sia indice attendibile del controllo glicemico del nostro paziente. Numerosi studi hanno documentato come le anemie emolitiche, quelle ferroprive e le trasfusioni ematiche si associno ad aumenti o riduzioni dei valori HbA_{1c} (1), le cui concentrazioni correlano con la vita media degli eritrociti. Inoltre i profili glicemici notturni, registrati dal paziente a domicilio, deponevano per uno scarso controllo glicemico non accompagnato da chetosi e non tale da giustificare il calo ponderale. In questo caso, l'alto dosaggio di insulina intermedia accanto a un controllo glicemico pregresso non ottimale, caratterizzato da frequenti ipoglicemie, ha posto l'indicazione all'utilizzo di insulina analogo glargine.

Quando il paziente fu ricoverato nel nostro reparto la nostra attenzione si focalizzò subito sull'importante splenomegalia e sulla pancitopenia. Pertanto sono state considerate le possibili cause di splenomegalia, escludendo sin dall'inizio tumori primari della milza che sono estremamente rari. L'assenza di artralgie, di esantemi, di eritemi tipici, l'età, il sesso del paziente e la negatività degli autoanticorpi non organospecifici hanno permesso di escludere malattie reumatiche e del connettivo associate a splenomegalia, quali morbo di Still, LES, sindrome di Felty.

Abbiamo quindi escluso le tesaurismosi, quali la malattia di Gaucher e di Niemann-Pick, pure cause di ipersplenismo ma solitamente più frequenti nell'infanzia. La forma adulta della malattia di Gaucher può comparire a qualsiasi età ed è più frequente tra gli Ebrei Ashkenazi e la razza nera. Tuttavia l'assenza di lesioni ossee, che si accompagnano a questa rara malattia e la non appartenenza ai suddetti gruppi etnici del nostro paziente ci hanno portato a escludere tale diagnosi.

La presenza di epatomegalia, peraltro già considerata nel precedente ricovero, ha posto la necessità di un'ulteriore indagine strumentale. Ciò ha permesso di escludere la presenza di cirrosi epatica e quindi di ipertensione portale quale altra causa di ipersplenismo.

Nelle regioni temperate le cause più frequenti di splenomegalia sono le malattie a carico degli organi emopoietici o i linfomi maligni. I riscontri obiettivi, laboratoristici e strumentali (in particolare la presenza di LAD aumentata, con normali livelli di bilirubinemia, il

riscontro di massa altamente sospetta per linfadenopatia a livello mediastinico) hanno imposto la diagnosi differenziale tra l'eziologica infettiva e linfoproliferativa. Alla luce dello screening diagnostico effettuato in altro nosocomio sembrava più logico pensare a una malattia ematologica, tuttavia non abbiamo escluso a priori l'eziologia.

Dirimenti per la diagnosi sono state le indagini sierologiche con l'identificazione degli anticorpi anti-leishmania, e l'aspirato midollare che ha rilevato la presenza degli amastigoti. L'esame istologico della biopsia osteo-midollare ha escluso inoltre alterazioni delle linee eritropoietica e mielopoietica, con normale maturazione delle stesse, dei megacariociti presenti in numero e morfologie normali e l'assenza di localizzazione di linfoma non Hodgkin e di osteofibrosclerosi. Lo striscio ematico e la Mantoux, entrambi negativi, hanno portato a escludere anche malaria e tubercolosi. Infine l'esecuzione di un ecocardiogramma, eseguito anche per il riscontro obiettivo di soffio sistolico e nel sospetto di una endocardite batterica, ha escluso la presenza di vegetazioni a livello dei lembi valvolari.

Tra i parametri bioumorali che maggiormente ci hanno colpito sono stati quelli inerenti il profilo lipidico, caratterizzato da notevole ipocolesterolemia e modesta ipertrigliceridemia, parametri normalizzati già al 5° giorno di trattamento con amfotericina B. A nostra conoscenza, quello da noi descritto è il primo caso di leishmaniosi viscerale associato a ipocolesterolemia grave in un soggetto diabetico.

Le cause dell'ipocolesterolemia possono essere plurime. Tra queste un ruolo importante spetta ai meccanismi immunologici responsabili della formazione di immunocomplessi tra HDL e anticorpi, dell'interferenza nella clearance delle IDL ed LDL, e dell'aumento dell'attività del recettore delle LDL mediato da alcune citochine. Il colesterolo gioca inoltre un ruolo essenziale nell'internalizzazione della leishmania nei macrofagi, tanto che è stato proposto l'utilizzo di un farmaco (methyl-beta-cyclodestrina) che interferisce con il meccanismo di internalizzazione della leishmania nei macrofagi attraverso la deplezione del colesterolo presente a livello delle membrane cellulari (2). Si segnala una riduzione del colesterolo secondario al sequestro epatosplenico delle lipoproteine, e una diminuzione del colesterolo HDL per ridotta attività della LCAT (lecitina-colesterolo acil-transferasi). Un articolo su alcuni casi di leishmaniosi in età pediatrica riporta la presenza di ipertrigliceridemia (3). L'ipertrigliceridemia osservata potrebbe riconoscere quale causa una ridotta attività della lipoprotein-lipasi e della lipasi epatica con rallentamento della clearance

delle VLDL e della loro conversione in LDL. D'altro canto non dobbiamo scordare che il nostro paziente, pur presentando un valore discreto di HbA_{1c}, riferiva profili glicemici nictemerali domiciliari molto instabili, che di per sé potevano giustificare un'ipertrigliceridemia in corso di scompenso iperglicemico.

Infine, dobbiamo ricordare che le malattie parassitarie sono le più comuni cause infettive di ipersplenismo soprattutto nelle regioni tropicali; con il termine di leishmaniosi si comprendono varie sindromi cliniche causate da un protozoo intracellulare obbligato del genere *Leishmania* (ordine kinetoplastidi) (4). Si tratta di una tipica zoonosi, dove roditori, cani e altri piccoli mammiferi sono i serbatoi usuali e gli uomini divengono ospiti accidentali attraverso il morso di insetti (flebotomi e lutzomia), ma può essere trasmessa anche da persona a persona.

Nell'uomo, a seconda della specie, si possono avere infezioni viscerali, cutanee o muco-cutanee; più del 90% delle infezioni viscerali si concentrano in India (denominata kala-azar cioè "febbre nera") e Sudan, dove interessa pazienti di tutte le età. Permangono tuttavia piccoli serbatoi nel bacino del Mediterraneo. Se non trattata la leishmaniosi viscerale può portare al decesso del paziente.

Le manifestazioni cliniche sono variabili e subdole, spesso includono l'iperpiressia e la perdita di peso. Il più consistente e impressionante riscontro obiettivo in pazienti affetti da kala-azar è la splenomegalia, le cui dimensioni correlano con la durata dell'infezione. A livello epatico il parassita può infettare solo le cellule di Kupffer e si può associare a una disfunzione epatica solamente negli stadi terminali dell'infezione con un'evoluzione rapida e progressiva verso la cirrosi, l'ascite e lo stato anasarcatico.

La diagnosi di leishmaniosi richiede la dimostrazione diretta del parassita nello striscio ematico o dal suo isolamento da colture da aspirati di tessuti o da campioni di biopsie quali milza, midollo osseo, linfonodi e fegato. Utile risulta anche la diagnosi sierologica che si basa sulla presenza di una risposta umorale specifica (5).

Negli ultimi decenni si è assistito all'interessamento di nuove popolazioni (soggetti immunodepressi farmacologicamente o per altre malattie o infezioni virali) (6); la leishmaniosi viscerale è infatti diventata un'infezione opportunistica rilevante tra i soggetti affetti da HIV nelle aree geografiche in cui le due infezioni coesistono. Attualmente, molte coinfezioni sono riportate nel sud Europa dove la *Leishmania infantum* è endemica e la leishmaniosi viscerale non è più una malattia tipicamente dell'infanzia.

Questo pone la necessità di attuare una prevenzione

efficace, di ottenere una diagnosi precoce e di disporre di trattamenti altrettanto efficaci e pratici. A tal proposito si ricorda brevemente quali possibili trattamenti della leishmaniosi viscerale, accanto all'antimonio pentavalente (meglumina antimoniato), l'amfotericina B e la pentamidina, che richiedono la somministrazione parenterale. Tra i farmaci orali si ricorda la miltefosina e la paromomicina.

A tutt'oggi non sono segnalati in letteratura dati che mettano in relazione il diabete mellito e l'infezione da leishmania. È noto che l'uomo è resistente all'infezione da leishmania e alla sua manifestazione clinica. Anche se non ci sono dati in letteratura, è possibile che nel caso da noi descritto il deficit immunologico, spesso responsabile della maggiore predisposizione verso malattie infettive nei pazienti diabetici, abbia giocato un ruolo determinante nel facilitare l'infestazione di questa parassitosi.

Bibliografia

1. Krzysnik C, Lukac-Bajalo J: Glycosilated hemoglobin in fractions of erythrocytes of different ages. *Endocrinol Invest* **16**, 495-498, 1993
2. Pucadyil TJ, Tewary P, Madhubala R, Chattopahyay A: Cholesterol is required for *Leishmania donovani* infection: implication in leishmaniasis. *Mol Biochem Parasitol* **133**, 145-152, 2004
3. Liberopoulos E, Alexandridis G, Bairaktari E, Elisaf M: Severe hypocholesterolemia with reduce serum lipoprotein (a) in a patient with visceral leishmaniasis. *Ann of Clinic and Lab Scien* **32**, 305-308, 2002
4. de Almeida MC, Vilhena V, Barral-Netto M: Leishmanial infection: Analysis of its first steps. A review. *Mem Ist Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* **98**, 861-870, 2003
5. Singh S, Sivakumar R: Recent advances in the diagnosis of Leishmaniasis. *Journ of Postgrade Med* **49**, 55-60, 2003
6. Scatena P, Messina F, Gori S, Ruocco L, Vignali C, Menichetti F, Castiglioni M: Visceral Leishmaniasis in a patient treated for polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* **32** (suppl), S121-123, 2003

Corrispondenza a: Dott.ssa M. Vedovato, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova

Pervenuto in Redazione il 26/5/2004 – Accettato per la pubblicazione il 10/6/2004

Flow-chart diagnostico-terapeutica

