

Considerazioni su un caso di schistosomiasi urinaria

Urinary schistosomiasis: remarks on a case

¹Francesco Scarlata, ¹Salvatore Giordano, ¹Amelia Romano, ²Lorenzo Marasà, ²Giuseppe Lipani, ¹Laura Infurnari, ¹Lucina Titone

¹Istituto di Patologia Infettiva e Virologia, Università di Palermo, Italy

²UO Anatomia Patologica, PO Ascoli, ARNAS Civico, Ascoli, Di Cristina, Palermo, Italy

INTRODUZIONE

La schistosomiasi urinaria è una grave malattia parassitaria umana ad andamento cronico ancora diffusa in vaste aree geografiche quali la Valle del Nilo, l'Africa sub-sahariana e il sub-continente indiano ma anche, seppur sotto forma di focolai di estensione limitata, il Maghreb ed il Medio Oriente (80 milioni i soggetti parassitati) (Figura 1). Altrove, è una patologia infettiva da importazione con segnalazioni sporadiche o piccoli *clusters* in turisti partecipanti a *tours* di tipo naturalistico [1].

Agente eziologico è *Schistosoma haematobium* (famiglia *Schistosomatidae*), sottili trematodi a sessi separati lunghi 1-2 cm, distinti in numerose specie tra le quali hanno ruolo significativo in patologia umana anche *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum*, tutti responsabili della forma intestinale. Altre specie, di regola di esclusivo interesse veterinario, possono tuttavia essere responsabili nell'uomo di transitorie manifestazioni cutanee ma non sono in grado di completare nell'uomo il ciclo biologico.

Questo consiste nell'eliminazione con le feci e/o con le urine di uova (diverse morfologicamente nelle diverse specie) che, ove vengano emesse in acqua dolce o salmastra non molto mossa (<0,7 m/s) ed in apposite condizioni (25-32 °C, moderata esposizione alla luce, pH neutro, profondità <1,5 m), si schiudono liberando una prima forma larvale (miracidio) che, se entro 24 ore viene ingerito da alcune specie di lumache acquatiche, evolve dopo 4-6 settimane in una seconda forma larvale lunga 0,5 mm (cercaria) in grado di nuotare e di penetrare in pochi minuti attraverso la cute anche integra dell'ospite definitivo, nel cui sottocutaneo av-

viene, con la perdita della coda natatoria e con l'ispessimento della cuticola, la trasformazione in schistosomulo. Questi migra con il sangue attraverso il circolo venoso e quindi arterioso fino al fegato ed al circolo portale ove ha luogo la maturazione in adulti e l'accoppiamento. Le femmine gravide raggiungono i plessi venosi, mesenterici per gli schistosomi intestinali, perivescicale, periureterale e pelvico per *S. haematobium*, nei cui capillari ha luogo la deposizione delle uova, una parte delle quali esercita in loco la ben nota azione immunopatogena, mentre le rimanenti, a partire da circa 50 giorni dall'infestazione, "trasudano" nelle urine e/o nelle feci (Figura 2).

La schistosomiasi viene generalmente contratta in seguito ad immersioni o abluzioni in acque dolci o lievemente salmastre contaminate da feci o urine umane (molto limitato è infatti il ruolo di alcuni serbatoi animali di *S. japonicum* e *S. mansoni*).

Durante la penetrazione delle cercarie, si può avere il così detto *prurito dei nuotatori*, seguito dopo alcune ore da rash maculopapuloso (*dermatite da cercarie*), particolarmente pronunciato e della durata di alcuni giorni in soggetti già sensibilizzati da precedenti esposizioni quale espressione del tentativo da parte di IgG, IgE, eosinofili e macrofagi di bloccare l'infestazione [2]. Dopo 2-8 settimane, in soggetti non nativi e più frequentemente per gli schistosomi intestinali e in particolare *S. japonicum*, si possono avere manifestazioni ad impronta tossico-allergica (*Febbre di Katayama*) la cui patogenesi sembra riconducibile alla formazione di immunocomplessi in eccesso di antigene, caratterizzate da febbre elevata, epatosplenomegalia, edemi fugaci, accompagnati da intensa eosinofilia e talvolta da compromissione d'organo (polmone ed encefalo).



Figura 1 - Distribuzione geografica di *S. haematobium*.

falo soprattutto) e non eccezionalmente fatale. Dopo 40-60 giorni dal contagio la risposta cellulo-mediata ad antigeni dei miracidi contenuti nelle uova intrappolate nei tessuti segna l'inizio della *fase di stato* della malattia.

Questa può durare anche decenni, in quanto l'adsorbimento di antigeni dell'ospite sulla superficie degli schistosomi adulti impedisce la risposta immune, ed è caratterizzata essenzialmente da:

- eosinofilia, generalmente elevata;

- eliminazione delle uova con le urine e/o con le feci;
- formazioni di granulomi ad evoluzione erosiva e, alla fine, fibrotica in corrispondenza della parete rettale (ulcerazioni e pseudo-polipi infiammatori della mucosa del retto con dolori addominali e diarrea muco-sanguinolenta) o vescicale (vedi oltre);
- per migrazione ectopica di uova ed azione patogena a livello dei capillari embolizzati, *compromissione epatica* (specie nelle forme da

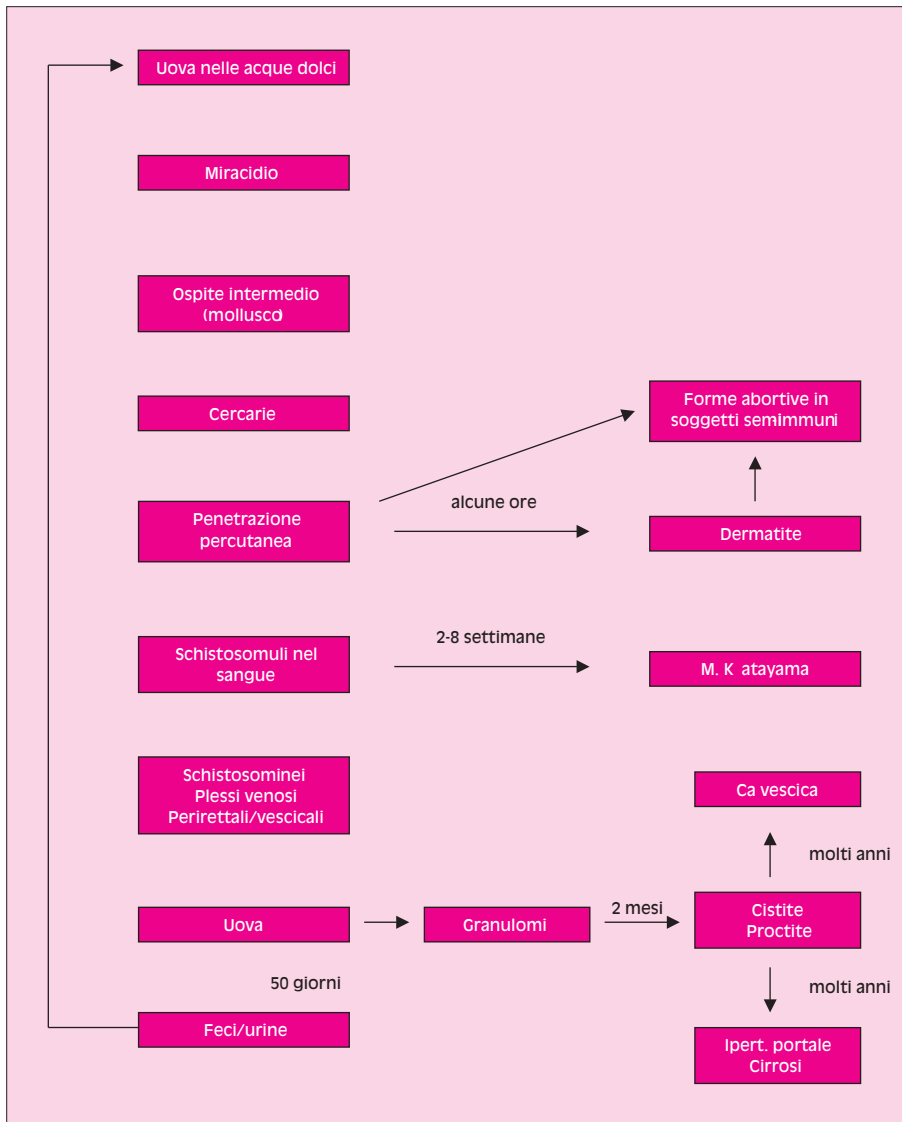


Figura 2 - Schistosomi: ciclo biologico e forme cliniche.

S. mansoni e *S. japonicum*) con lenta evoluzione in fibrosi, ipertensione portale e perfino (probabilmente soltanto in presenza di cofattori quali HBV o HCV) cirrosi ed epatocarcinoma; *compromissione polmonare* (Sindrome di Loeffler ma anche fibrosi polmonare e cuore polmonare cronico); *interessamento del SNC* con encefalite (*S. japonicum*) o mielite traversa (*S. mansoni* ed *S. haematobium*).

■ ASPETTI DIAGNOSTICI E CLINICI

Diversamente dalla schistosomiasi intestinale, la gran parte dei soggetti con infestazione vescicale presenta manifestazioni cliniche. Queste

esordiscono dopo 3-4 mesi dal contagio sotto forma di ematuria, dapprima microscopica, quindi macroscopica terminale o dopo sforzi, infine ad ogni minzione, accompagnata spesso dai segni classici di cistite e talvolta da ematospermia e prostatite [3].

Fondamentale per la diagnosi, il riscontro delle uova nelle urine (più abbondanti tra le ore 10 e le ore 14) e talvolta anche nelle feci, mentre la ricerca degli anticorpi sierici (emoagglutinazione, ELISA, IFI) può essere utile alla diagnosi particolarmente nei non nativi in fase di pre-patenza.

La cistoscopia evidenzia una mucosa vescicale edematosa con placche giallastre, noduli, polipi o ulcerazioni in corrispondenza delle forma-

zioni granulomatosi, l'esame istologico delle quali mostra in genere una cellularità ricca in eosinofili e le uova del parassita.

Il permanere della *noxa patogena*, frequente nelle zone di endemia, può comportare d'altra parte idronefrosi, calcificazioni estese della parete vescicale (immagine radiografica a "testa di feto"), carcinoma della vescica (soggetti di giovane età, particolarmente in Egitto) [4].

Non infrequenti anche sovrainfezioni (vescica, rene, prostata), coinvolgimento dell'apparato genitale femminile e complicanze immunomediate (glomerulonefrite membranoproliferativa) mentre eccezionale è la compromissione epatica così come l'interessamento rettale, spesso presente, rimane comunque sub-clinico [5].

La terapia eziologica della schistosomiasi si avvale dell'impiego del Praziquantel (40 mg/kg una tantum), molto efficace sui vermi adulti, inefficace sugli schistosomuli. Nelle infezioni recenti è pertanto opportuno somministrare una seconda dose dopo alcune settimane. Prudente nella Malattia di Katayama associare lo steroide onde evitare più gravi manifestazioni tossico-allergiche secondarie alla distruzione degli schistosomi [6].

Nei casi favorevoli si ha un progressivo miglioramento dei segni e dei sintomi della cistite e una riduzione dell'escrezione delle uova che si interrompe completamente tra i 3 ed i 6 mesi, mentre eosinofilia e Ab sierici possono essere ancora rilevati rispettivamente per 6-12 mesi e 2-3 anni.

■ CASO CLINICO

JD, 26 anni, immigrato da un anno dal Ghana, ove aveva vissuto in ambiente rurale, con anamnesi positiva per comportamenti a rischio. Da 10 anni pollachiuria, stranguria, saltuaria ematuria. Non indagini strumentali o di laboratorio prima dell'arrivo in Italia ma soltanto imprecise terapie ex jvantibus senza durevoli benefici. Ricoverato Ottobre 2004 U.O. Urologia ARNAS Civico Palermo. Cistoscopia: vasta area granulomatosa in corrispondenza del fondo della vescica. Biopsia: cistite granulomatosa ed ulcerativa con ricca quota eosinofila e numerose uova in gran parte calcificate (Figura 3). Trasferito al nostro Istituto, all'ingresso: eosinofilia (11,8% su 5.300 GB/mmc) - VES IK 20-Iper-IgE(9230 UI/mL) - Ipergammaglobulinemia (30,4% su una PT di 8,3 g/dL) con A/G 0,79. Ai limiti inferiori della norma l'Hb (12,7g). Sedi-

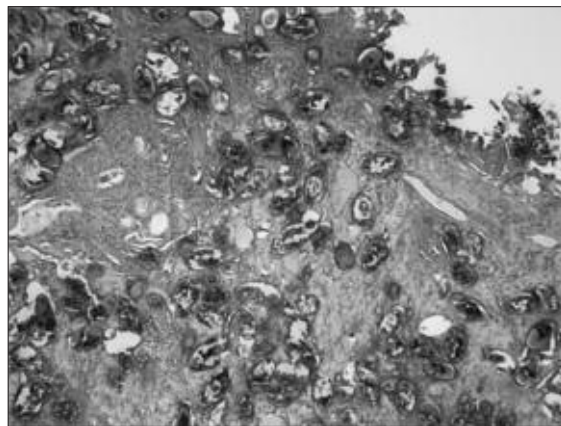


Figura 3 - Tessuto granulomatoso con numerose uova ovalari, di grosse dimensioni.

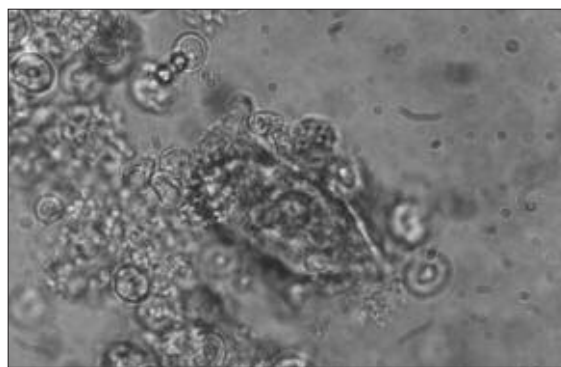


Figura 4 - Sedimento urinario. Uovo di *S. haematobium* (Colorazione di Lugol 100 x).

mento urine: GR quasi a tappeto, numerosi GB in vario stadio di conservazione, numerose uova di *S. haematobium* (Figura 4). Ricerca di anticorpi anti-Schistosoma con metodica di Emoagglutinazione Indiretta (*Collognost Schistosomiasis H* della *Dade Behring*) positiva 1:1024. Negativo l'esame parassitologico delle feci. Veniva somministrato Praziquantel x os una tantum (40 mg/Kg). Dopo 10 giorni l'impennata dell'eosinofilia (36,2% su 5270 GB/mm³) testimoniava dell'efficacia del chemioterapico. Ad un mese dalla terapia riduzione dell'eritrocituria e dell'escrezione urinaria delle uova. Ancora in corso il follow-up.

■ DISCUSSIONE

La rarità delle segnalazioni di schistosomiasi di importazione appare in stridente contrasto con l'ampiezza delle aree di endemia, paragonabile a quella di *Plasmodium falciparum*. La spiegazione

può essere cercata nelle caratteristiche del comportamento a rischio, sostanzialmente limitato all'immersione in acque dolci, ma anche nella scarsa conoscenza del problema da parte dei medici occidentali. Se, infatti, un centro di riferimento europeo ha raccolto soltanto 151 segnalazioni nel triennio 1998-2000, un sistema di sorveglianza attiva su 30 turisti spagnoli con comportamento a rischio ha permesso di diagnosticare l'infestazione in ben 28 soggetti, buona parte dei quali con sintomi che altrimenti sarebbero probabilmente sfuggiti alla diagnosi [1, 7].

Malgrado in Sardegna sia presente un ospite intermedio di schistosomi umani (*Bulinus truncatus*) la schistosomiasi non è mai stata endemica in Italia sia per assenza o bassissimo numero di escretori che per la bassa temperatura dell'acqua (solo occasionalmente superiore ai 25°C).

Si osservano invece, anche in Italia, dermatiti dovute a infestazioni abortive con cercarie di schistosomi animali, generalmente aviari (laghi e risaie dell'Italia del Nord con presenza di lumache del genere *Lymnaea*) o bovini (cercarie di *S. bovis* sviluppatasi nel *Bulinus truncatus* delle acque dolci della Sardegna) [8].

La prevenzione della schistosomiasi nel viaggiatore internazionale consiste nell'evitare immersioni in acque dolci di aree endemiche o, se questa misura è incompatibile con il carattere *nature* del tour, nel cospargersi con sapone liquido e quindi asciugarsi prontamente così da ridurre il rischio di penetrazione delle cercarie [1].

Considerata l'enorme dilatazione dei flussi dal sud al nord del mondo, la proteiformità della schistosomiasi e la possibilità di gravi complicanze, tale patologia deve essere tenuta presente nella diagnosi differenziale, almeno limitatamente a soggetti che hanno soggiornato, anche in tempi remoti, in aree endemiche specie

se riferiscono comportamenti a rischio. A tal proposito particolarmente evocativo, in aggiunta al dato clinico ed epidemiologico, è il riscontro di eosinofilia marcata, condizione che accompagna tanto la fase di pre-patena che quella escretiva. Se il medico di base è necessario posseda le conoscenze minime che possano indurlo al sospetto, è del parassitologo l'onere della diagnosi e della terapia a causa dell'odierna assenza di esperienza parassitologica in altre figure specialistiche e della semplicità soltanto apparente della condotta terapeutica che deve tener conto dello stadio della malattia (terapia antielmintica sotto copertura steroidea in fase di invasione), della risposta agli antiparassitari (conta delle uova secondo Kato), del monitoraggio delle possibili complicanze.

È infine opportuno introdurre anche l'esame parassitologico delle urine (oltre che delle feci) con tecnica di concentrazione nel check-up al ritorno di viaggiatori che riferiscono comportamenti a rischio.

L'individuazione precoce dei soggetti infestati ed il loro trattamento, oltre ad impedire la cronicizzazione dell'infezione, ha l'obiettivo di ridurre la contaminazione ambientale onde azzerare il rischio, per quanto remoto, di introduzione della schistosomiasi nel nostro territorio che, almeno in alcune regioni, presenta condizioni climatiche ed ecologiche (ospite intermedio) non molto diverse da quelle delle aree endemiche dell'Africa Settentrionale.

RINGRAZIAMENTI

Il presente lavoro è stato realizzato con il contributo dell'Università di Palermo - Fondi ex 60%.

Key words: Schistosomiasis, bladder cancer, travelling disease

RIASSUNTO

La schistosomiasi urinaria è una malattia parasitaria causata da *Schistosoma haematobium* caratterizzata da quadri clinici correlati a lesioni granulomatose della mucosa e della sottomucosa vescicale. Tale patologia colpisce circa 80 milioni di persone in Africa, Medio-Oriente ed India, mentre in Italia è raramente osservata in immigrati e in viaggiatori provenienti da aree endemiche. Gli autori descrivono un caso osservato in un 26enne recentemente immigrato dal Ghana

con sintomi di cistite emorragica. Cistoscopia ed esame biptico hanno evidenziato lesioni granulomatose della parete vescicale contenenti uova calcificate. L'esame parassitologico delle urine è risultato positivo per uova di *S. haematobium*. Buona la risposta al Praziquantel (40 mg/Kg una tantum). Gli autori sottolineano il rischio dell'introduzione della schistosomiasi in quelle regioni italiane in cui sono presenti l'ospite intermedio ed idonee condizioni climatiche.

SUMMARY

Urinary tract schistosomiasis is a parasitic disease caused by *S. haematobium* with a wide range of clinical manifestations related to the mucosal and submucosal granulomatous lesions of the bladder. It affects about 80 million people in Africa, Middle-East and India, while in Italy it is rarely seen among immigrants from endemic areas and returning travellers.

The authors describe a case occurred in a 26 year old man, recently emigrated from a rural area of Ghana.

He had the symptoms of a haemorrhagic cystitis. Cystoscopy and biopsy showed granulomatous lesions of bladder with calcified eggs. Microscopic examination of urine was positive for *Schistosoma haematobium* eggs. The therapy with Praziquantel (40 mg/Kg *una tantum*) was effective. The authors emphasized the risk of introduction of schistosomiasis in some regions of our country, in consideration of the presence of the intermediate host as well as of an appropriate climate.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Corachan M. Schistosomiasis and international travel. *Clin. Infect. Dis.* 35, 446-450, 2002.
- [2] Pearce E.J., MacDonald A.S. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 499-511, 2002.
- [3] Barsoum R.S. Schistosomiasis and the kidney. *Semin. Nephrol.* 23, 34-41, 2003.
- [4] Bedwani R., El Khwsky F., El-Shazly M. et al. Molecular and genetic events in schistosomiasis-associated human bladder cancer, role of oncogenes and tumor suppressor genes. *Cancer. Lett.* 105, 123-138, 1996.
- [5] Poggensee G., Feldmeier H. Female genital schistosomiasis: facts and hypotheses. *Acta. Trop.* 79, 193-210, 2001.
- [6] Harries A.D., Cook G.C. Acute Schistosomiasis (Katayama fever) deterioration after chemotherapy. *J. Infect.* 14, 159-161, 1987.
- [7] Jelinek T., Corachan M., Bisoffi Z., et al. Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data: 1998-2000. In: Programs and abstracts of the Conference on New Challenges in Tropical Medicine and Parasitology, Oxford 2000, Abstract 21, p. 45, Oxford University Press, Oxford.
- [8] De Carneri I. *Schistosoma*, In *Parassitologia generale e umana* (De Carneri, Ed) 2001, pp 185-193. Casa Editrice Ambrosiana, Milano.