

Rassegna
Caso
clinico

Review
Case
report

Filariasi da *Loa loa* in Italia: revisione della letteratura e descrizione di un caso

***Loa loa* filariasis in Italy: review of the literature with a clinical report**

Alessio Sgrelli¹, Giuseppe Vittorio Luigi De Socio¹, Rita Papili¹,
Maria Letizia D'Annibale², Franco Baldelli¹

¹Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Università degli studi di Perugia, Perugia, Italy;

²Struttura Complessa di Microbiologia, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia, Italy

INTRODUZIONE

La loiasi è una filariosi umana che interessa il tessuto sottocutaneo e adiposo dell'uomo. Si stima che siano infetti più di 3 milioni di persone nell'Africa occidentale e centrale [1]. Nel continente europeo la filariosi è una patologia rara ed è limitata a casi d'importazione [1, 2].

L'infestazione da *Loa loa* è trasmessa dal tabanide *Chrysops* attraverso una puntura. *Chrysops silicea* trasmette l'infezione particolarmente durante i mesi umidi (aprile-dicembre) mentre *Chrysops dimidiata* manca durante le stagioni piovose [2, 3].

Il tafano acquisisce le microfilarie durante il pasto ematico ed esse in pochi giorni maturano a livello del tessuto muscolare e adiposo dell'insetto per poi raggiungere la proboscide [2]. A questo punto il tafano diventa veicolo di trasmissione del parassita.

Nell'ospite, il verme adulto migra attraverso il connettivo cutaneo; le femmine adulte liberano le microfilarie che raggiungono il circolo ematico e sono presenti nel sangue periferico con periodicità diurna (massima presenza tra le 11:00 e le 14:00). Sia i vermi adulti che le microfilarie sono responsabili della sintomatologia clinica [2]. La maggior parte delle infestazioni è asintomatica e priva di alterazioni identificabili con i comuni esami ematobiochimici. Le manifestazioni cliniche variano da condizioni del tutto asintomatiche al prurito, alla presenza di angioedema localizzato transitorio e alla migrazione del verme a livello sottoconguntivale. Gli esami di

laboratorio rivelano spesso ipereosinofilia ed incremento delle IgE sieriche [1, 2, 4]. La sintomatologia clinica e le complicanze maggiori quali la cardiomiopatia, la nefropatia e soprattutto l'encefalopatia sono dovute a fenomeni meccanici e tossi-allergici, soprattutto nei pazienti con alta parassitemia [5]. Per motivi non ancora noti, esse sono più comuni nei viaggiatori rispetto alle persone che vivono nelle aree endemiche [4]. Oltre all'osservazione delle microfilarie in circolo, in alcune situazioni è possibile estrarre il verme adulto dal tessuto sottocutaneo o dalla congiuntiva e successivamente fare la diagnosi di specie.

In alcuni centri sono disponibili sia test sierologici, che tuttavia, soprattutto nelle aree endemiche, non possono distinguere tra infezioni pregresse e in atto, sia test molecolari che utilizzano la *polymerase chain reaction* (PCR), esame molto sensibile e specifico [5-7]. Per aumentare la sensibilità e la specificità delle tecniche sierologiche classiche sono state valutate le IgG4 specifiche con risultati più attendibili della sierologia standard ma inferiori alla PCR e comunque non in grado di discriminare tra infezione acuta e pregressa nelle aree endemiche [3].

La dietilcarbamazina è il farmaco di prima scelta [2, 8, 9]. Farmaci alternativi sono l'ivermectina, la suramina, il mebendazolo e l'albendazolo. Più recentemente sono stati utilizzati, senza beneficio, i farmaci antimalarici come il chinino, la cloroquina, l'amodiachina e l'artesunato al fine di diminuire la microfilaremia prima di iniziare una terapia con i farmaci di prima linea [10].

Il trattamento è complicato dalla possibile insorgenza di encefalopatia e dallo sviluppo di una reazione allergica dovuta alla morte delle microfilarie. Per tale ragione, è consigliata una premedicazione con antistaminici e steroidi [2, 11].

DESCRIZIONE DEL CASO

Un paziente nigeriano di 28 anni, in Italia da 5 anni (ultimo rientro nel paese di origine 6 mesi prima del ricovero), è giunto alla nostra osservazione perché in un controllo occasionale presentava ipereosinofilia (eosinofili pari al 42%, globuli bianchi 5440 mm³) e microfilarie all'esame emoscopico. L'esame obiettivo mostrava solo una micro-adenopatia bilaterale ascellare e latero-cervicale con elementi mobili e inferiori al centimetro di diametro. Non erano presenti né prurito né alcun disturbo della visione.

Il paziente non aveva effettuato in precedenza esami di laboratorio, non era stato mai sottoposto ad interventi chirurgici, non assumeva farmaci e riferiva di non essere affetto da altre patologie.

Gli esami emato-biochimici effettuati al ricovero confermavano l'ipereosinofilia, mentre i restanti valori non erano alterati. Nel sangue periferico prelevato al momento del ricovero (alle ore 13:00) si confermava la presenza di microfilarie appartenenti alla specie *Loa loa* con una parassitemia di 7.000 microfilarie/mL.

Mediante esame microscopico diretto estemporaneo del sangue addizionato con anticoagulante è stato possibile apprezzare le microfilarie mobili tra i globuli rossi. Il metodo di Hothi Sang e Petitroy ha permesso di reperire le microfilarie, preservandone la vitalità, anche quando presenti in concentrazione estremamente bassa [12]. Sono stati allestiti strisci sottili poi colorati con colorazione permanente di Giemsa in modo da poter esaminare le caratteristiche dimensionali e morfologiche delle microfilarie e giungere alla diagnosi di specie. Le microfilarie, 250-300 µm di lunghezza e 5-7 µm di larghezza, erano provviste di guaina, mostravano nuclei scuri, densamente stipati e presenti fino all'estremità caudale (Figura 1). La determinazione della parassitemia è stata eseguita mediante osservazione di gocce spesse calibrate, allestite con 20 e 50 µL di sangue con anticoagulante, colorate con colorazione di Giemsa.

L'esame emoscopico ripetuto durante la notte non mostrava presenza di microfilarie.

Altri esami effettuati per valutare affezioni se-



Figura 1 - Microfilarie di *Loa loa*.

condarie alla parassitemia da microfilarie sono stati l'Rx torace, l'ecografia transtoracica e addominale e un esame del fondo dell'occhio che non hanno rilevato alterazioni.

La dietilcarbamazina non è in commercio in Italia ed è difficile da reperire. Vista l'impossibilità ad ottenere tale farmaco e considerando la volontà del paziente di non essere trasferito altrove, sulla base dei dati presenti in letteratura si è deciso di trattare il paziente il primo giorno con ivermectina al dosaggio di 3 mg più 9 mg nelle otto ore successive [8, 13-17]. È stata effettuata una premedicazione con metilprednisone 80 mg, ranitidina 50 mg e clorfenamina maleato 10 mg prima delle somministrazioni dell'antielmintico come profilassi per prevenire eventuali reazioni anafilattiche dovute alla morte delle microfilarie. Nei giorni seguenti, la terapia è stata continuata con albendazolo *per os* al dosaggio di 400 mg 2 volte al dì per 21 giorni. Il metilprednisone è stato somministrato anche successivamente all'uso dell'ivermectina al dosaggio di 60 mg fino al terzo giorno di terapia, per poi essere sostituito con daltacortene alla dose di 25 mg il quarto giorno e di 12,5 mg il quinto giorno per essere poi interrotto definitivamente. Il paziente è stato dimesso con l'indicazione di proseguire la terapia con albendazolo allo stesso dosaggio. Il paziente è stato controllato ogni settimana con esami emoscopici effettuati alle ore 12:00 fino al termine della terapia e successivamente ogni mese. Negli esami di controllo, la parassitemia è risultata pari a 3.500 e a 2.000 microfilarie/mL rispettivamente il secondo e il terzo giorno di trattamento.

La concentrazione ematica delle microfilarie si è progressivamente ridotta fino alla sospensione del trattamento (3 microfilarie/mL) senza

mai negativizzarsi. Il controllo effettuato dopo 8 settimane dall'interruzione della terapia ha evidenziato 32 microfilarie/mL. Il paziente non si è poi presentato ai successivi controlli.

Il paziente è rimasto asintomatico per tutto il periodo in cui è stato controllato e l'esame obiettivo ha mostrato la scomparsa della micro-poliadenia presente all'ingresso.

■ DISCUSSIONE

La dietilcarbamazina è efficace in circa il 60% dei casi ma possono essere necessari più cicli di terapia senza la certezza della guarigione [8, 9]. La dietilcarbamazina agisce uccidendo rapidamente le microfilarie e liberando antigeni del parassita in circolo con possibile sviluppo di reazioni anafilattiche, encefalopatia e glomerulonefrite, soprattutto nei pazienti con alta parassitemia [11]. Non esiste un accordo unanime sulla definizione di alta parassitemia; infatti, in alcuni lavori viene considerata alta parassitemia un valore di oltre 8.000 microfilarie/mL, in altri un valore maggiore di 30.000 microfilarie/mL [18, 10]. Tra i farmaci alternativi, la suramina, il mebendazolo e l'albendazolo hanno attività contro il verme adulto mentre l'ivermectina agisce nei confronti delle microfilarie [2]. L'ivermectina, al pari della dietilcarbamazina, può causare reazioni anafilattiche, encefalopatia e glomerulonefrite in caso di elevata parassitemia per lo stesso meccanismo, anche iniziando la somministrazione con dosaggi bassi [19]. Ci sono numerosi studi che dimostrano l'efficacia dell'ivermectina, sebbene ad oggi sia considerato un farmaco di seconda scelta sia per l'alto rischio di effetti avversi sia per la sua ridotta capacità di portare a guarigione rispetto alla dietilcarbamazina. In uno studio è stato effettuato un trattamento per 6 mesi con cicli mensili di ivermectina che ha mostrato la persistenza di una bassa parassitemia anche dopo l'interruzione del trattamento [20].

L'albendazolo, altro farmaco di seconda scelta, è attivo invece a livello dei vermi adulti con un effetto controverso sulle microfilarie [2, 21]. L'albendazolo agisce a livello della tubulina provocando l'inibizione irreversibile dell'assorbimento del glucosio da parte dei parassiti che perdono la motilità e muoiono. Alcuni studi dimostrano l'efficacia dell'albendazolo nei casi in cui la dietilcarbamazina non risulti efficace, ma ci sono dati discordanti [2, 8, 21]. L'efficacia del mebendazolo è controversa; infatti, secondo al-

cuni autori non ha effetto microfilaricida mentre secondo altri ha un importante effetto sulle microfilarie [2, 22].

Le filariosi dovrebbero essere considerate in tutti quei pazienti che provengono o hanno soggiornato in aree endemiche e che presentano alterazioni della formula leucocitaria (ipereosinofilia) o una sintomatologia allergica non altrimenti spiegabile [1, 2].

La diagnosi di laboratorio può essere eseguita mediante esame emoscopico o direttamente con il prelievo del verme adulto, mentre la valutazione della parassitemia può essere fatta con le metodiche indicate nella descrizione del caso. Sia la diagnosi di specie sia la valutazione della parassitemia richiedono personale esperto. Le altre metodologie diagnostiche non sono disponibili in tutti i centri, sono più costose e talvolta di incerta interpretazione.

Nei pazienti con alta parassitemia, visti i possibili effetti avversi durante il trattamento con la dietilcarbamazina e l'ivermectina, potrebbe essere prudente iniziare la terapia con una singola dose di albendazolo da 600 mg per ridurre la microfilaremia e rendere più sicura la somministrazione dei farmaci di prima linea [23].

Successivamente, il trattamento dovrebbe includere la dietilcarbamazina o in alternativa l'ivermectina a dosaggio pieno poiché c'è evidenza che la somministrazione di dosi crescenti non mostra una riduzione degli effetti collaterali.

In assenza di una definizione univoca di alta parassitemia, tali farmaci devono essere somministrati dopo premedicazione con steroidi e antistaminici.

Nei pazienti con bassa parassitemia la terapia può essere iniziata direttamente con la dietilcarbamazina o, in alternativa con l'ivermectina anche in questo caso previa premedicazione con steroidi e antistaminici.

Qualora l'infezione persista, il ciclo terapeutico con i farmaci di prima scelta dovrebbe essere ripetuto non essendo disponibili dati certi su eventuali complicanze a lungo termine di una bassa parassitemia non trattata e vista la minima probabilità di effetti collaterali in tale fase [5].

Secondo i dati ISTAT, i cittadini stranieri residenti in Italia all'inizio del 2010 erano oltre 4 milioni, pari al 7,0% del totale dei residenti, in incremento rispetto all'anno precedente, quando rappresentavano il 6,5%. Si trattava, per oltre la metà dei casi, di cittadini provenienti dall'est Europa mentre la restante parte era rappresentata da cittadini africani (22,4%), asiatici (15,8%) e sudamericani (8,1%).

Pertanto, vista la presenza di numerose persone provenienti dall'Africa (epidemiologicamente a rischio per l'infezione da *Loa loa*), potrebbero esserci numerosi casi di loiasi non diagnosticata, che per tale ragione andrebbe considerata in caso di ipereosinofilia e sintomatologia allergica considerando anche la semplicità della sua diagnosi. Inoltre, visto il relativo basso costo della dietilcarbamazina e la difficoltà al trasferimento di tali pazienti, potrebbe essere utile po-

ter disporre di tale farmaco anche nei centri non dedicati alle patologie tropicali. Ulteriori studi con farmaci alternativi alla dietilcarbamazina sono necessari per valutare possibili alternative terapeutiche.

Key words: *Loa loa*, hypereosinophilia, albendazole, ivermectin.

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

RIASSUNTO

Descriviamo il caso di una infestazione da *Loa loa* asintomatica in un uomo di 28 anni di origine nigeriana, in Italia da 5 anni, giunto alla nostra osservazione per il riscontro occasionale di ipereosinofilia (globuli bianchi 5440/mm³, eosinofili 42%) e per la presenza di microfilarie all'esame emoscopico. L'esame del sangue periferico diurno ha mostrato una parassitemia di 7.000 microfilarie/mL appartenenti alla specie *Loa loa*. Il paziente è stato trattato senza eventi avversi con ivermectina 12 mg per os il primo giorno seguita da albendazolo per os per 21 giorni al dosaggio di 400 mg due volte al dì. Si è ottenuta la riduzione della parassitemia ma non la eradicazione del parassita. Le fila-

riosi dovrebbero essere considerate in quei pazienti che provengono o hanno soggiornato in aree endemiche e che presentano alterazioni della formula leucocitaria con ipereosinofilia o una sintomatologia allergica non altrimenti spiegabile. La diagnosi di laboratorio può essere eseguita mediante esame emoscopico o direttamente con il prelievo del verme adulto.

La valutazione della parassitemia può essere fatta solamente con l'esame emoscopico. La terapia può essere di difficile esecuzione e non risolutiva, sia per la difficoltà a reperire la dietilcarbamazina sia per la possibilità di reazioni anafilattiche potenzialmente letali.

SUMMARY

We present the case of an asymptomatic *Loa loa* disease in a 28-year-old Nigerian man living in Italy for 5 years. The man was admitted to our clinic for an occasional identification of hypereosinophilia (white blood cell count 5440/mm³, eosinophil 42%) and the presence of microfilaria at an hemoscopic evaluation. The diagnosis was made by testing the diurnal peripheral blood that showed a parasitaemia of 7000 microfilaria/mL. The patient was treated with ivermectin 12 mg on the first day followed by albendazole 400 mg every 12 hours for 21 days with a reduction but no negativization of the parasitaemia and no collateral effect. Filariasis should be

considered in all patients who come from or have stayed in endemic areas or who present alterations in the leukocyte formula, including hypereosinophilia, or some unexplainable allergic disorders.

The lab diagnosis can be conducted through a hemoscopic test or directly with the identification of the adult worm, whereas the parasitaemia can be evaluated only through a hemoscopic test.

The therapy can be non-conclusive or carried out with difficulty as finding diethylcarbamazine may be a hard task or potentially fatal anaphylactic reactions may occur.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Carrillo C.E., Iglesias P.B., Gómez P.J., Guinovart F.C., Cabezos O.J. Screening of microfilariasis in blood (*Loa Loa*) among the immigrant population in endemic areas. *Rev. Esp. Salud Publica* 78, 5, 623-630, 2004.
- [2] Morrone A., Franco G., Toma L., Tchangmena O., Marangi M. A case of loiasis in Rome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 16, 3, 280-283, 2002.

- [3] Touré F., Egwang T., Millet P., Bain O., Georges A., Wahl G. IgG4 serology of loiasis in three villages in an endemic area of south-eastern Gabon. *Trop. Med. Int. Health* 3, 4, 313-317, 1998.

- [4] Nutman T., Miller K., Mulligan M., Ottesen E. *Loa loa* infection in temporary residents of endemic regions: recognition of a hyperresponsive syndrome with characteristic clinical manifestations. *J. Infect. Dis.* 154, 1, 10-18, 1986.

- [5] Lukiana T., Mandina M., Situakibanza N., et al. A possible case of spontaneous *Loa loa* encephalopathy associated with a glomerulopathy. *Filaria J.* 10, 5-6, 2006.
- [6] Touré F., Bain O., Nerrienet E., et al. Detection of *Loa loa*-specific DNA in blood from occult-infected individuals. *Exp. Parasitol.* 86, 3, 163-170, 1997.
- [7] Nutman T., Zimmerman P., Kubofcik J., Kostyu D. A universally applicable diagnostic approach to filarial and other infections. *Parasitol Today.* 10, 6, 239-243, 1994.
- [8] Klion A., Horton J., Nutman T. Albendazole therapy for loiasis refractory to diethylcarbamazine treatment. *Clin. Infect. Dis.* 29, 3, 680-682, 1999.
- [9] Klion A., Ottesen E., Nutman T. Effectiveness of diethylcarbamazine in treating loiasis acquired by expatriate visitors to endemic regions: long-term follow-up. *J. Infect. Dis.* 169, 3, 604-610, 1994.
- [10] Kamgno J., Djomo P., Pion S., Thylefors B., Boussinesq M. A controlled trial to assess the effect of quinine, chloroquine, amodiaquine, and artesunate on *Loa loa* microfilaremia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 82, 3, 379-385, 2010.
- [11] Carme B., Boulesteix J., Boutes H., Puruehnce M. Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 44, 6, 684-690, 1991.
- [12] Scaglia M., Gatti S., Rondanelli E.G. Tecniche diagnostiche di laboratorio delle infestazioni elmintiche, In *Parassiti e Parassitosi Umane dalla clinica al laboratorio* (Selecta Medica, Eds) 2006, 600-608.
- [13] Richard D., Kombila M., Rupp E., et al. Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39, 5, 480-483, 1988.
- [14] Richard D., Kombila M., Chandener J., Gaxotte P. The efficacy and tolerance of ivermectin (Mectizan) prescribed for the patient with multiple filarial infections (*Loa loa*/Onchocerca and/or *M. perstans*). *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales* 82, 1, 65-71, 1989.
- [15] Martin P.Y., Cosnefroy J.Y., Tshipamba P., Ngari P., Chodakewitz JA., Pinder M. Tolerance and efficacy of single high-dose ivermectin for the treatment of loiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 48, 2, 186-192, 1993.
- [16] Ottesen E.A., Campbell WC. Ivermectin in human medicine. *J. Antimicrob. Chemother.* 34, 2195-2203, 1994.
- [17] Datry A., Thellier M., Alfa C.O., Danis M., Caumes E. Ivermectin, a broad spectrum antiparasitic drug. *Presse Med.* 6, 31, 13, 607-611, 2002.
- [18] Gardon J., Gardon W.N., Demanga N., Kamgno J., Chippaux J.P., Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 5, 350, 9070, 18-22, 1997.
- [19] Kamgno J., Gardon J., Boussinesq M. Analysis of the prevention of post-ivermectin *Loa loa* encephalopathy by administration of initial low dose. *Med. Trop. (Mars)*. 60, 3, 275-277, 2000.
- [20] Kombila M., Duong T.H., Ferrer A., et al. Short- and long-term action of multiple doses of ivermectin on loiasis microfilaremia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 58, 4, 458-460, 1998.
- [21] Klion A.D., Massougbodji A., Horton J., et al. Albendazole in human loiasis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 168, 1, 202-206, 1993.
- [22] Burchard G.D., Kern P. Failure of high dose mebendazole as a microfilaricide in patients with loiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 81, 3, 420, 1987.
- [23] Kamgno J., Boussinesq M. Effect of a single dose (600 mg) of albendazole on *Loa loa* microfilaremia. *Parasite* 9, 1, 59-63, 2002.