



LEISHMANIA E HIV

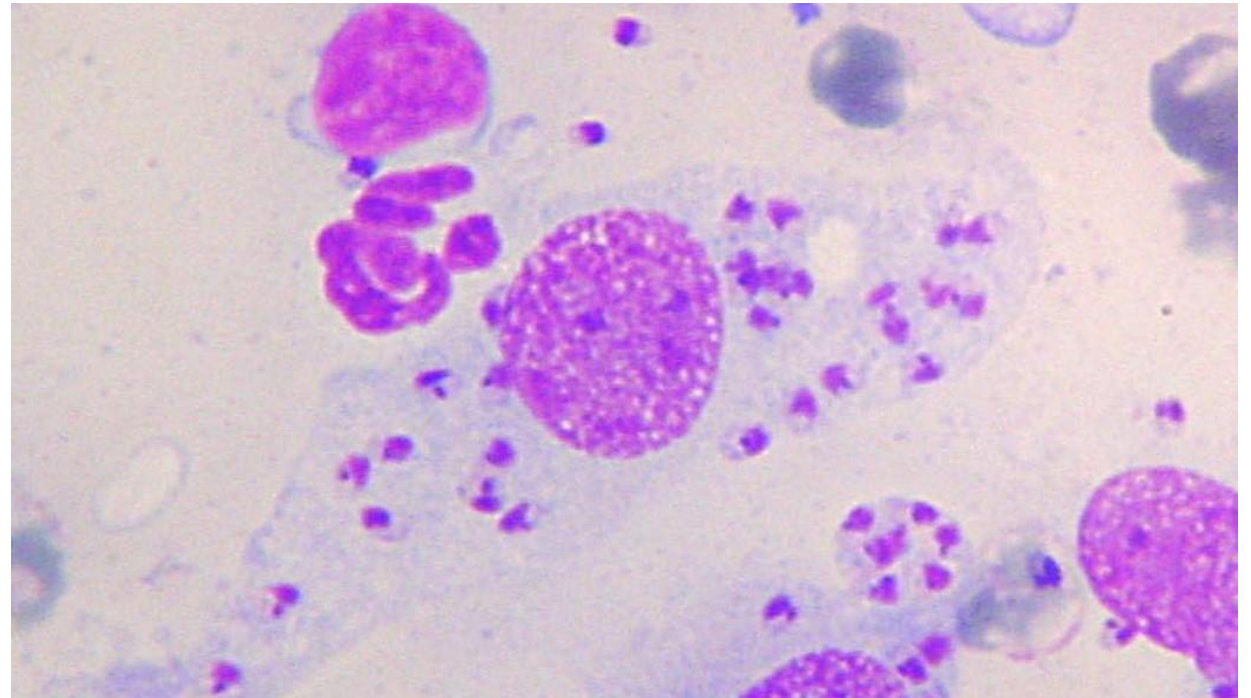
PARTNERS IN CRIME

Lorenzo Albertini

Specializzando Malattie Infettive
Università degli Studi di Milano

INTRODUZIONE

- **Leishmania** è un protozoo parassita intracellulare obbligato.
- Zoonosi endemica in molte regioni tropicali, subtropicali e temperate, inclusa l'area mediterranea.
- La trasmissione avviene tramite la puntura di flebotomi (pappataci, genere *Phlebotomus* in Europa e Asia, *Lutzomyia* in America).

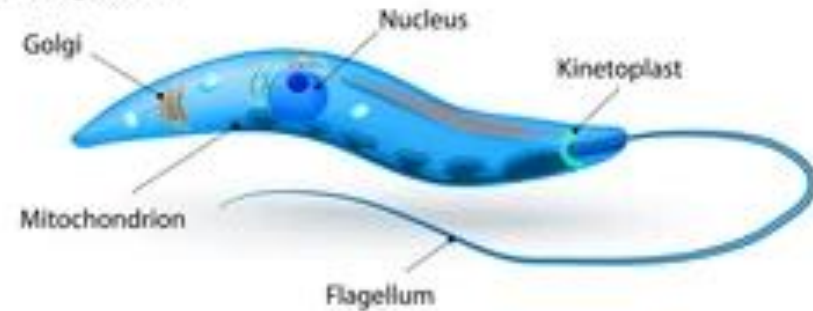


MICROBIOLOGIA

- Due forme principali:
 - **Promastigote:** forma flagellata, vive nel flebotomo
 - **Amastigote:** forma aflagellata, vive nei macrofagi dell'ospite vertebrato

Leishmania

Promastigote form



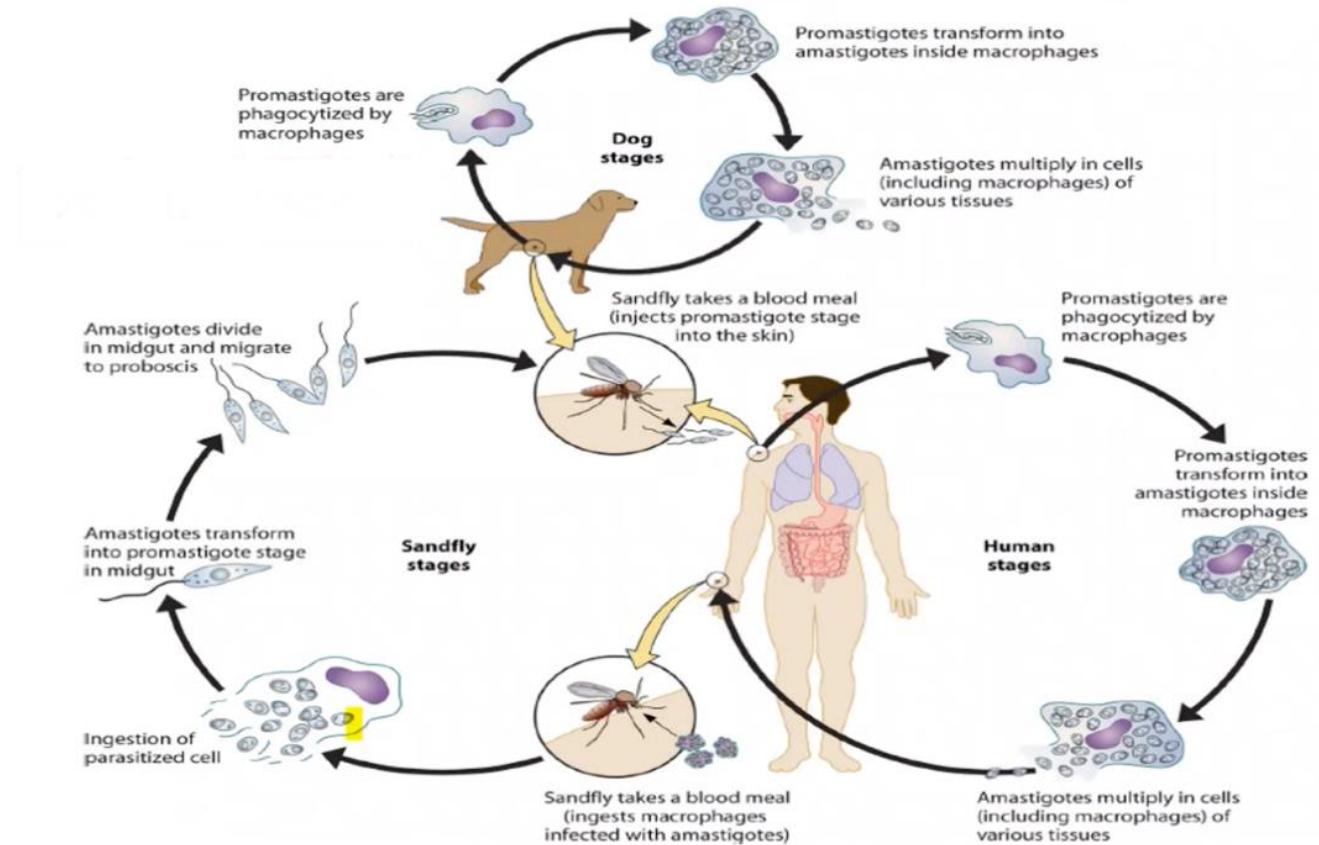
Amastigote form



shutterstock.com · 278972486

TRASMISSIONE

- Il cane (ma anche lepri e conigli) è considerato il serbatoio naturale. I flebotomi si infettano dopo il pasto ematico. A seguire:
 - Il flebotomo inocula i **promastigoti** nel derma.
 - I promastigoti vengono fagocitati dai macrofagi → si trasformano in **amastigoti**.
 - Gli amastigoti si moltiplicano nei macrofagi, causando la lisi cellulare.



MANIFESTAZIONI CLINICHE

■ 1. Leishmaniosi cutanea

- Lesione iniziale papulosa → ulcera a margini netti, indolore
- Si localizza spesso su volto o arti esposti

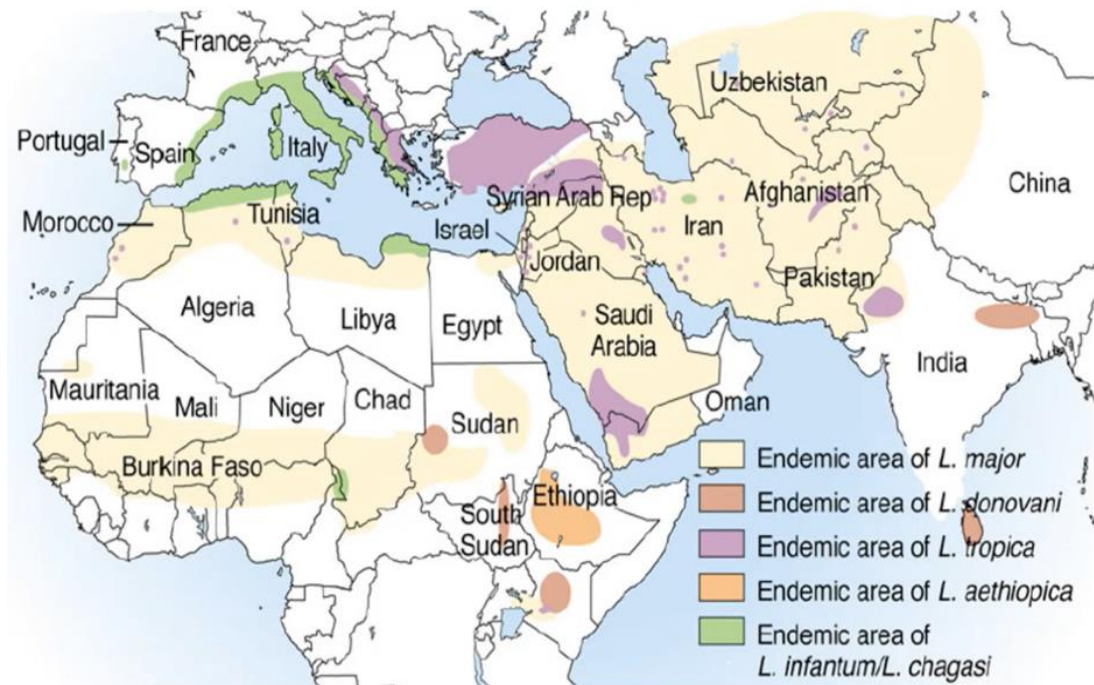
■ 2. Leishmaniosi mucocutanea

- Coinvolge mucose di naso, bocca e faringe
- Evoluzione cronica → distruzione dei tessuti molli
- Associata a *L. braziliensis* (America Latina)

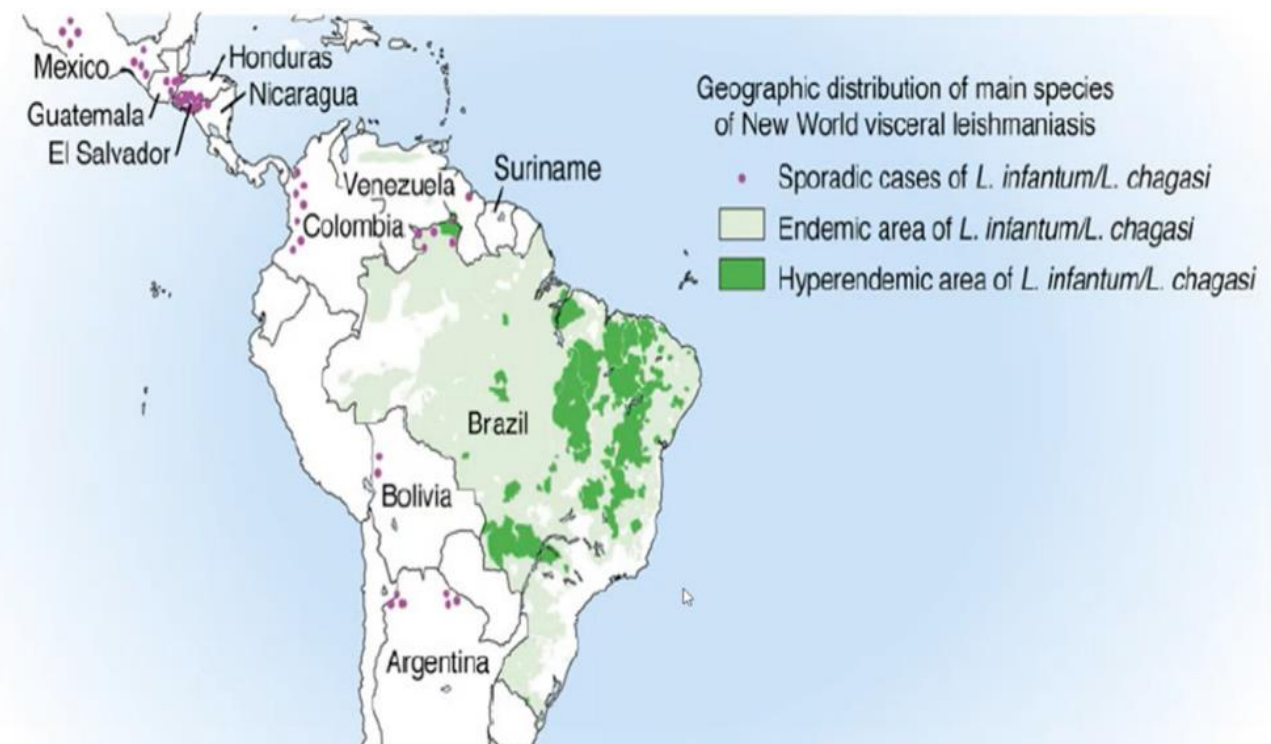
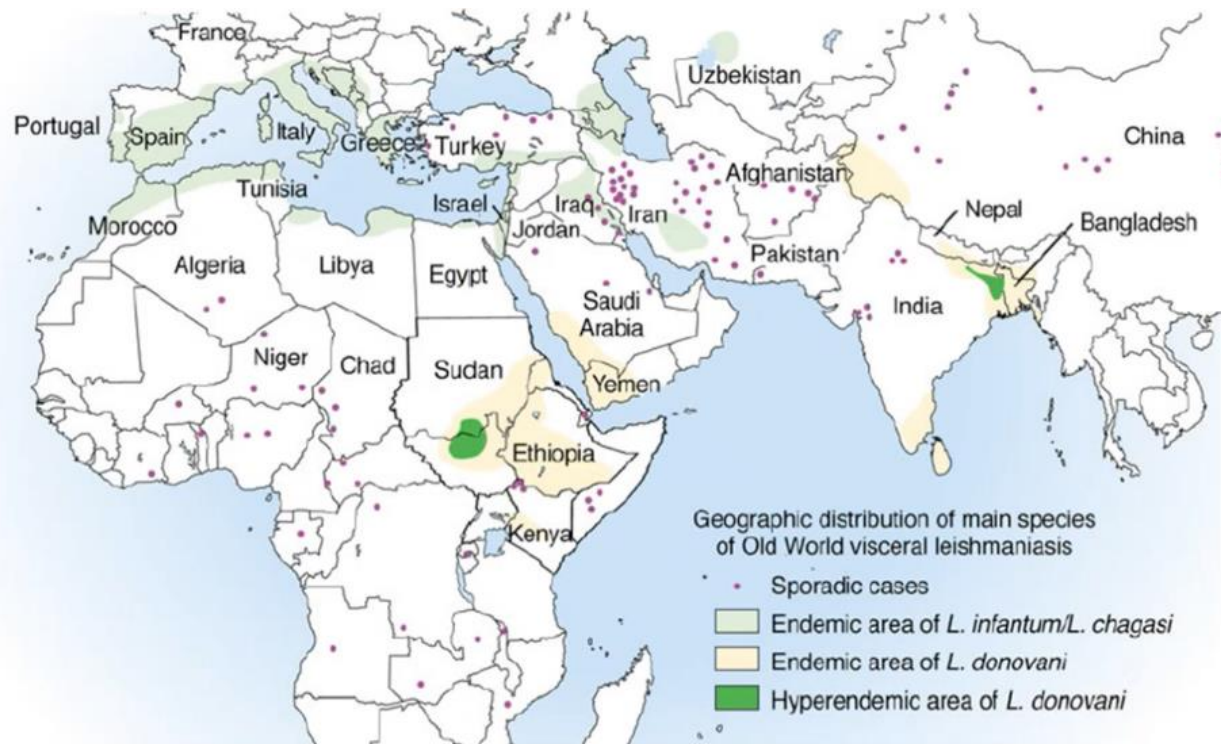
■ 3. Leishmaniosi viscerale (Kala-azar)

- Febbre irregolare; Splenomegalia massiva; Epatomegalia; Pancitopenia; Ipergammaglobulinemia policlonale
- Più grave nei soggetti immunocompromessi (es. HIV)

EPIDEMIOLOGIA: LEISHMANIOSI CUTANEA



EPIDEMIOLOGIA: LEISHMANIOSI VISCERALE



LEISHMANIA IN PLWH

Diagnosis and treatment

Diagnosis: microscopy or PCR in smears, body fluids or tissue

Notes on treatment: see also [Anti-infective/ART interaction](#) table for treatment optimization

	Drug	Dose	Comments
Preferred treatment	liposomal amphotericin B	2-4 mg/kg qd iv for 10 consecutive days	Then secondary prophylaxis
	or liposomal amphotericin B	4 mg/kg qd iv on day 1-5, 10, 17, 24, 31 and 38	

Secondary prophylaxis / Maintenance therapy

Consider stopping: if CD4 count > 200-350 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 3 months, no relapse for at least 6 months and negative PCR in blood or negative urinary antigen

Preferred treatment	liposomal amphotericin B	4 mg/kg every 2-4 weeks iv	
	or lipid complex amphotericin B	3 mg/kg every 3 weeks iv	
Alternative therapy	pentavalent antimonium salts (Glucantime®)	20 mg/kg every 4 weeks iv/im	
	or miltefosine	100 mg qd po	
	or pentamidine	300 mg every 3 to 4 weeks iv	

CASO CLINICO



- 31 anni, maschio di origini Rumene in Italia da molti anni



APR:
12/2017 ricovero presso
UOC di Malattie Infettive
per polmonite da *P. jirovecy*
in AIDS presenter
Nadir CD4: 4 cell/uL
HIV-RNA: 680.000 cp/ml
CD4/CD8: 0,03



- Terapia domiciliare:
DTG/ABC/3TC;
Bactrim F 3 vv/sett

PRESENTAZIONE CLINICA

- Accesso in PS HSC il 03/10/21 per dolore inguinale destro da 3 gg, mai febbre. Inoltre dolore irradiato alla coscia destra e riscontro di linfadenopatia inguinale destra > sinistra. Eseguita:
- CUS AAll: negativa per TVP
- Rx torace: nella norma
- Ematici: Hb 12.9, GB 4840/uL (N 65%, L 25%), PLT 195, PCR 7 mg/L, creatinina 0,7 g/dL
- Screening MTS ottobre 2021: T. pallidum-ab neg, PCR multisito per Chlamydia e Gonorrea neg
- UC neg

PRESENTAZIONE CLINICA

Ecografia linfonodale inguinale: In sede inguinale bilaterale sono presenti numerosi linfonodi ingranditi con asse corto infracentimetrico, a morfologia allungata, con ilo adiposo ben rappresentato, in prima ipotesi di significato reattivo. A destra sono presenti due linfonodi tondeggianti, di cui non è riconoscibile un chiaro ilo adiposo, con dimensioni massime di 10 x 7 mm

DH MALATTIE INFETTIVE (02/22)

- Paziente sempre asintomatico e stabilmente apiretico, non calo ponderale, non sudorazioni notturne
 - Agli EE: Hb 12.2 g/dL in lieve calo, PTLs 188000/UI; GB 4800/uL con progressiva comparsa di linfopenia (L 720/uL), PCR spenta, biochimica nei limiti, Beta 2 microglobulina 3.21 aumentata;
 - PCR HHV8 EBV e CMV negative
 - CD4 284 cell/uL; HIV-RNA <20 cp/mL
- Eseguita rivalutazione ecografica a 3 mesi con medesimi riscontri.
 - Visita chirurgica: indicata escissione del linfonodo inguinale destro

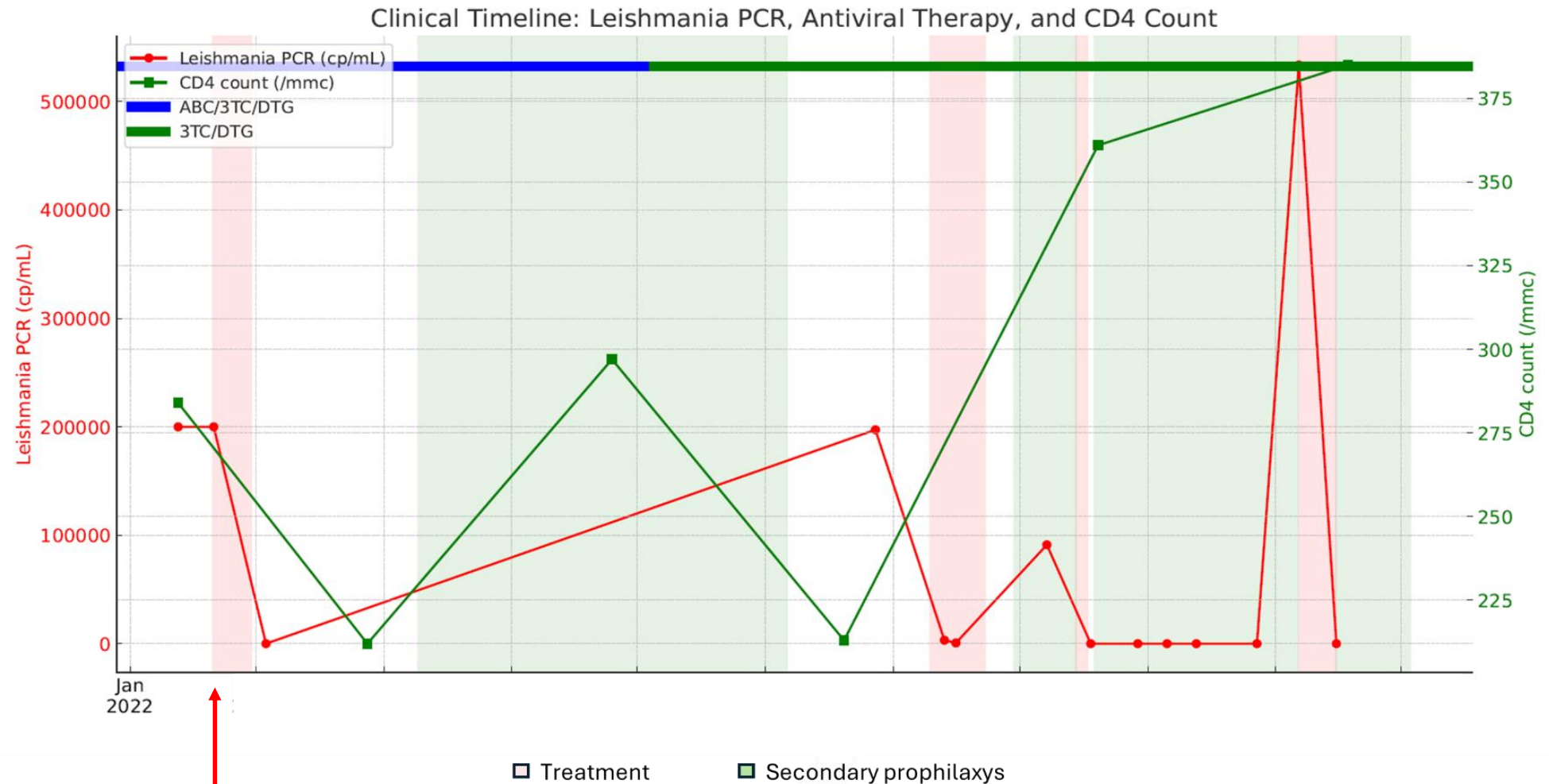
DH MALATTIE INFETTIVE (02/22)

- TC collo: Plurimi linfonodi ovalari con asse corto pericentimetrico in sede laterocervicale bilaterale, in particolare al I e II livello.
- TC torace: Linfonodi mediastinici con asse corto pericentimetrico in sede paratracheale, precarenale, sottocarenale e nella finestra aorto-polmonare. Alcuni linfonodi con asse corto attorno al centimetro anche in sede ascellare bilaterale.
- TC addome: Plurimi centimetrici e subcentimetrici linfonodi lungo la piccola curvatura gastrica, all'ilo epatico, lungo la radice del mesentere, in sede periportale, interaorto-cavale e para-aortica e lungo i vasi iliaci esterni, il maggiore a destra con asse corto di 12 mm. Linfonodi ingranditi anche in sede inguinale destra.

DH MALATTIE INFETTIVE (02/22)

- Biopsia escissionale di linfonodo inguinale. Inviati campioni per istologico, ricerca BAAR (PCR, colturale e microscopico), colturale standard
- Referto istologico: linfadenite granulomatosa con patogeni intracellulari (Leishmania? Histoplasma?)
- 16/03/2022: PCR su linfonodo positiva per Leishmania spp.

TIMELINE CLINICA



DH MALATTIE INFETTIVE (03/22-06/22)

I ciclo di terapia (22/03/22-27/04/22):

- Amfotericina B liposomiale 4 mg/kg per 5 giorni a seguire...
- Amfotericina B liposomiale 4 mg/kg 1 volta a settimana per 5 settimane

PCR leishmania su sangue (05/22): negativa

Proseguita profilassi secondaria con Amfotericina B liposomiale 1 volta ogni 2 settimane

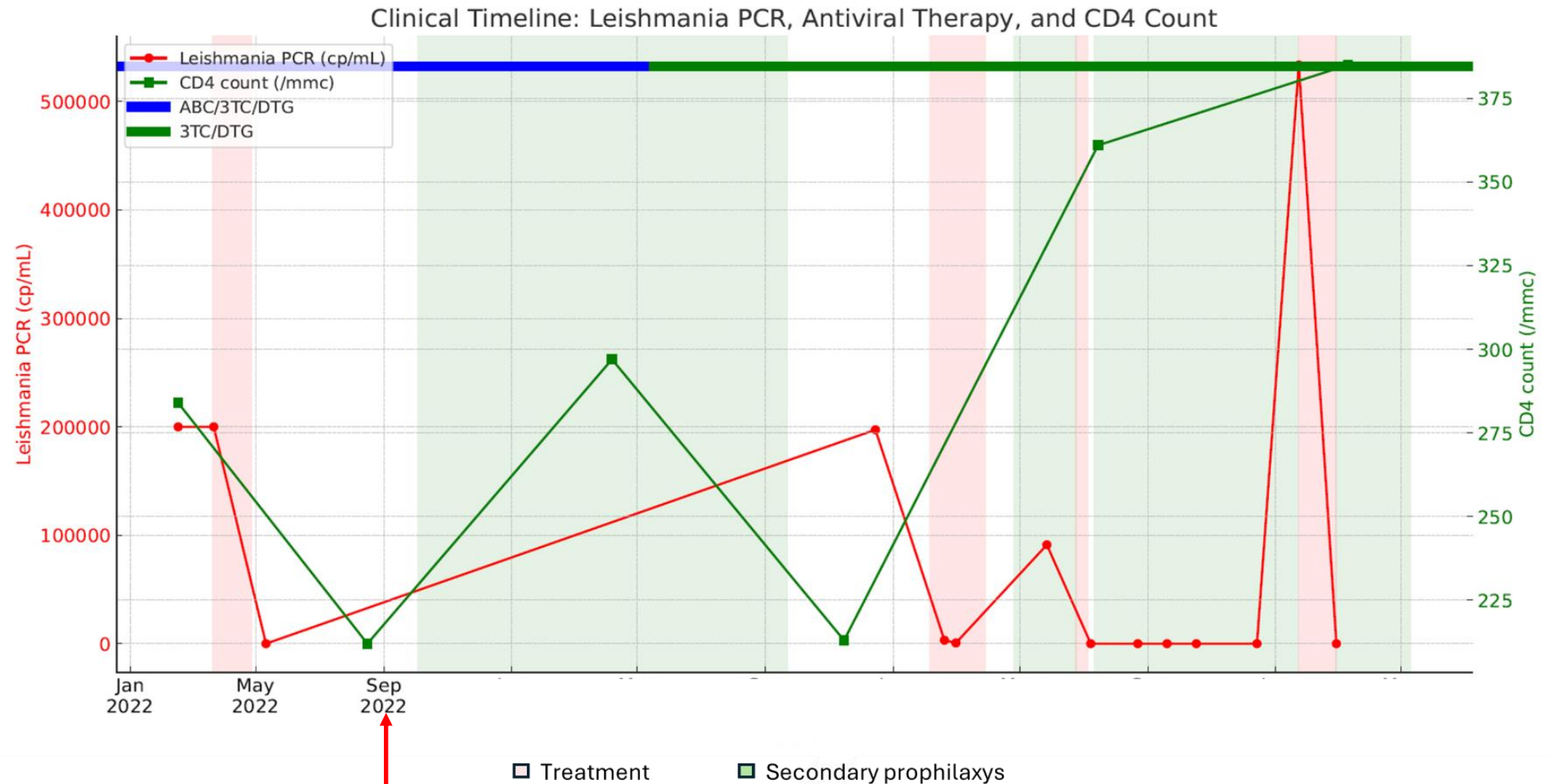
DH MALATTIE INFETTIVE (06/22)

TC di controllo (06/22):

- Collo: sostanzialmente invariati per numero e dimensioni i plurimi pericentimetrici linfonodi in sede laterocervicale bilateralmente, i maggiori al I e II livello.
- Torace: Lievemente ridotti i linfonodi ascellari bilaterali.
- Addome: Ridotte le plurime linfadenopatie lungo la piccola curvatura gastrica, in sede celiaca, mesenteriale, interaorto-cavale, para-aortica, lungo gli assi iliaco-femorali ed in sede inguinale, attualmente tutti infracentimetrici.

Visto miglioramento TC e PCR negativa interrotta profilassi secondaria

TIMELINE CLINICA

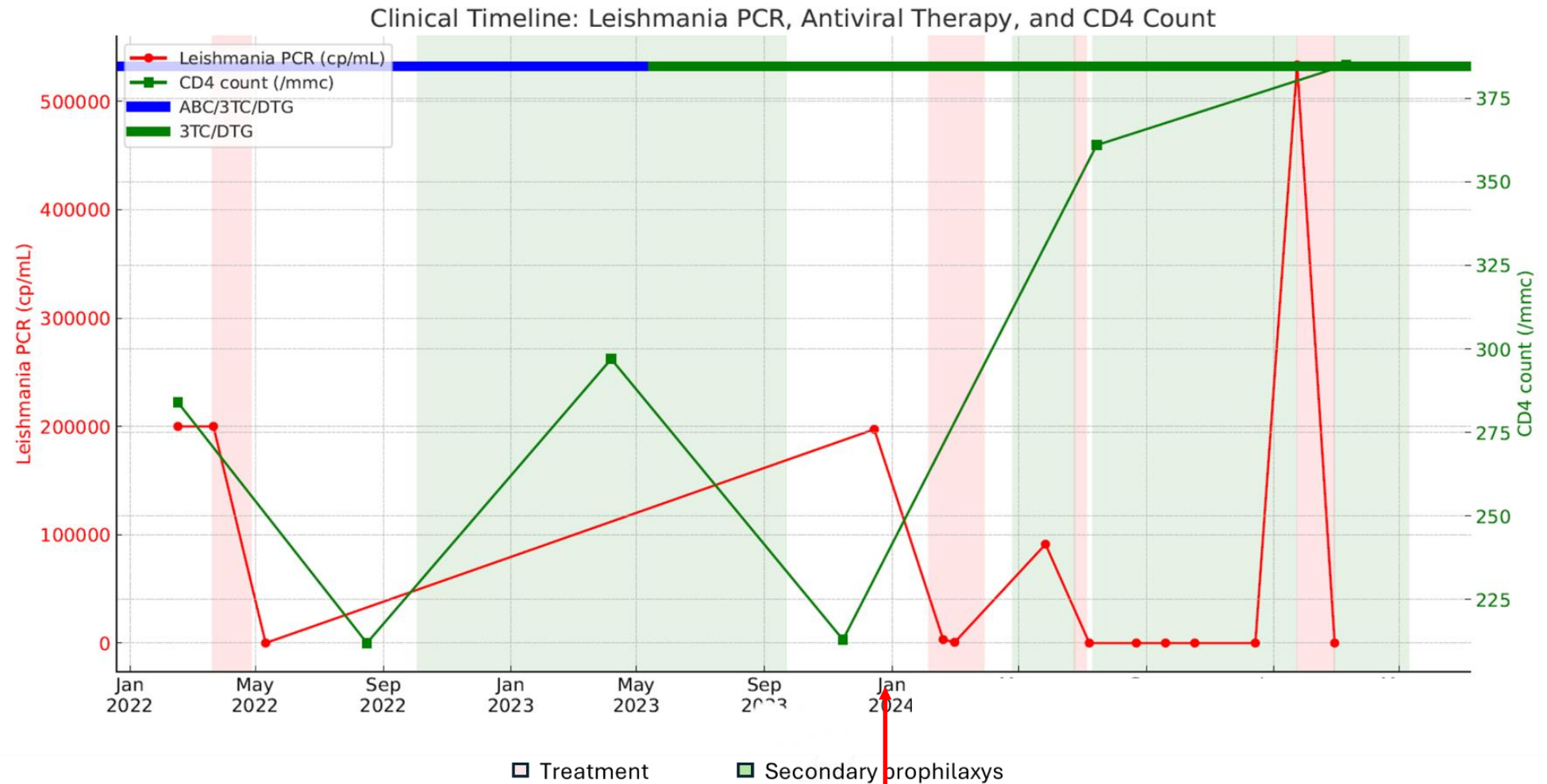


CONTROLLO AMBULATORIALE E DH MALATTIE INFETTIVE (09/22-09/23)

Si revisiona storia clinica: leishmaniosi viscerale in corso di terapia con CD4 200/uL; stante l'elevato rischio di recidiva si consiglia prosecuzione della profilassi secondaria in regime di MAC

Riavviata profilassi secondaria con Ambisome per 12 mesi

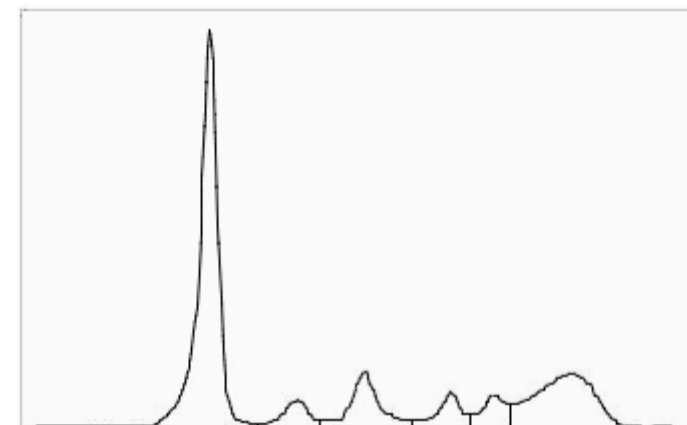
TIMELINE CLINICA



CONTROLLO AMBULATORIALE (12/23)

S--ELETTROFORESI DELLE PROTEINE SIERICHE

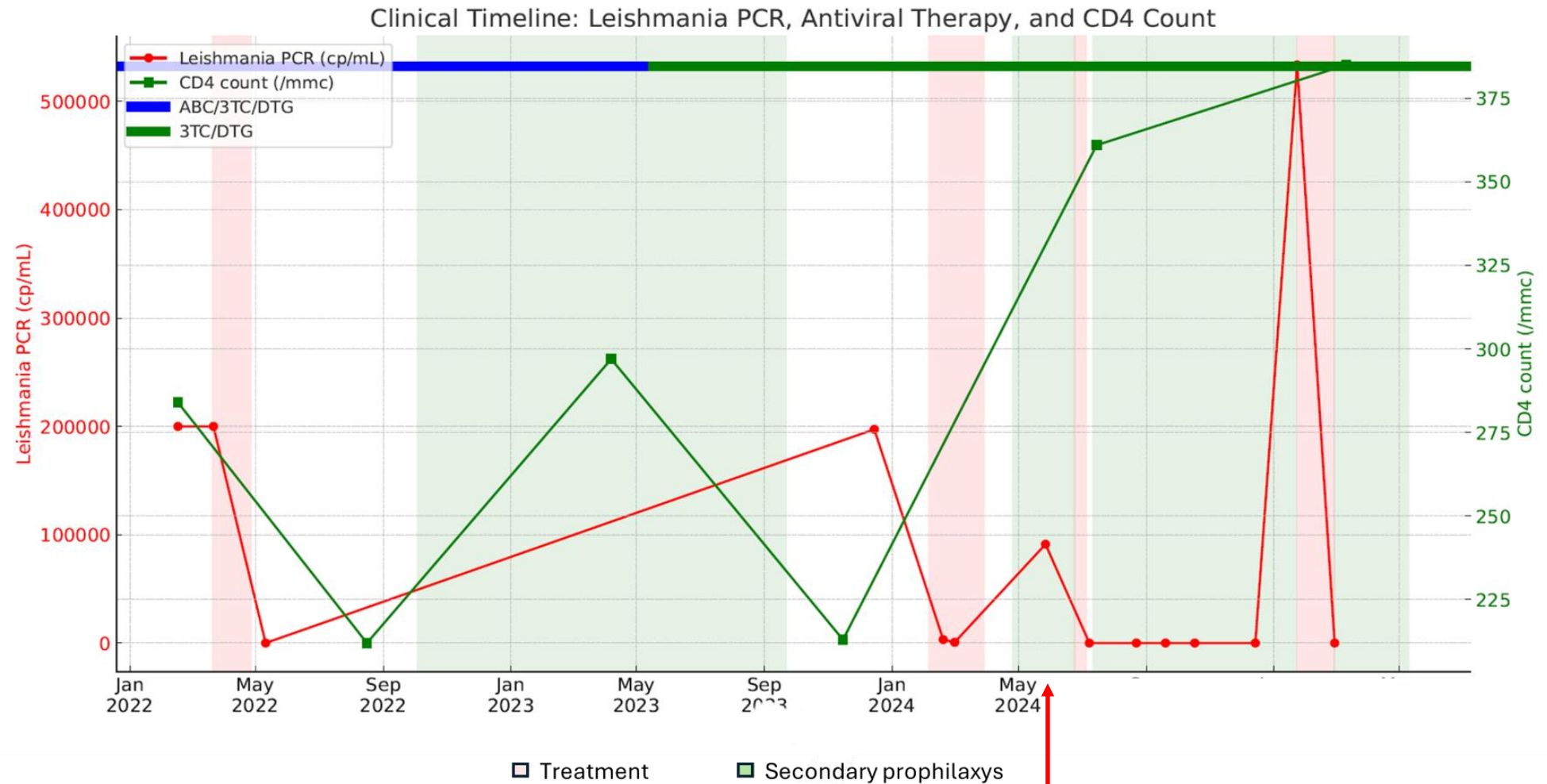
PROTEINE TOTALI	7.95		g/dL	6.40 - 8.30
RAPPORTO ALBUMINA/GLOBULINE	1.05	*		1.20 - 2.09
ALBUMINA	4.08		g/dL	3.63 - 5.51
Albumina%	51.3		%	
ALFA 1 GLOBULINE	0.39	*	g/dL	0.14 - 0.30
Alfa 1 Globuline %	4.9		%	
ALFA 2 GLOBULINE	0.86		g/dL	0.35 - 0.87
Alfa 2 Globuline%	10.8		%	
BETA 1 GLOBULINE	0.45		g/dL	0.32 - 0.63
Beta 1 Globuline %	5.6		%	
BETA 2 GLOBULINE	0.44	*	g/dL	0.22 - 0.40
Beta 2 Globuline %	5.5		%	
GAMMA GLOBULINE	1.74	*	g/dL	0.63 - 1.64
Gamma Globuline %	21.9		%	



Ripetuta PCR Leishmania su sangue: positiva 193000 cp/ml

Avviato nuovo ciclo di terapia con Ambisome 5 mg/kg ogni 48h per 8 somministrazioni

TIMELINE CLINICA



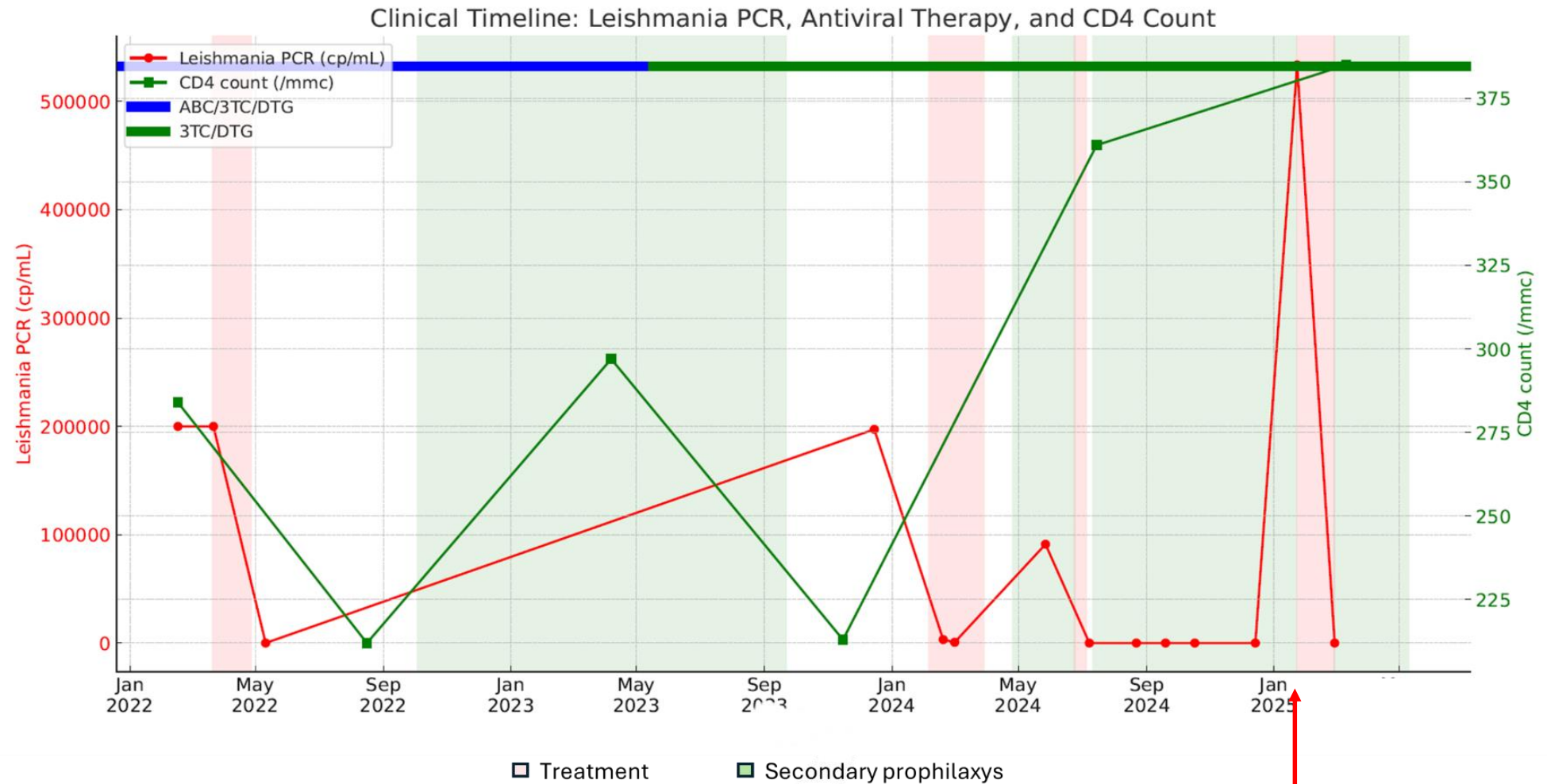
DH MALATTIE INFETTIVE (05/24)

In corso di profilassi nuovo rialzo della PCR (90000 cp/ml) per cui...

...avviato nuovo ciclo terapeutico con Ambisome 5 mg/kg per 10 somministrazioni + Miltefosina 100 mg die per 28 giorni

A seguire proseguita profilassi con Ambisome 5 mg/kg ogni 28 giorni + miltefosina 100 mg trisettimanale

TIMELINE CLINICA

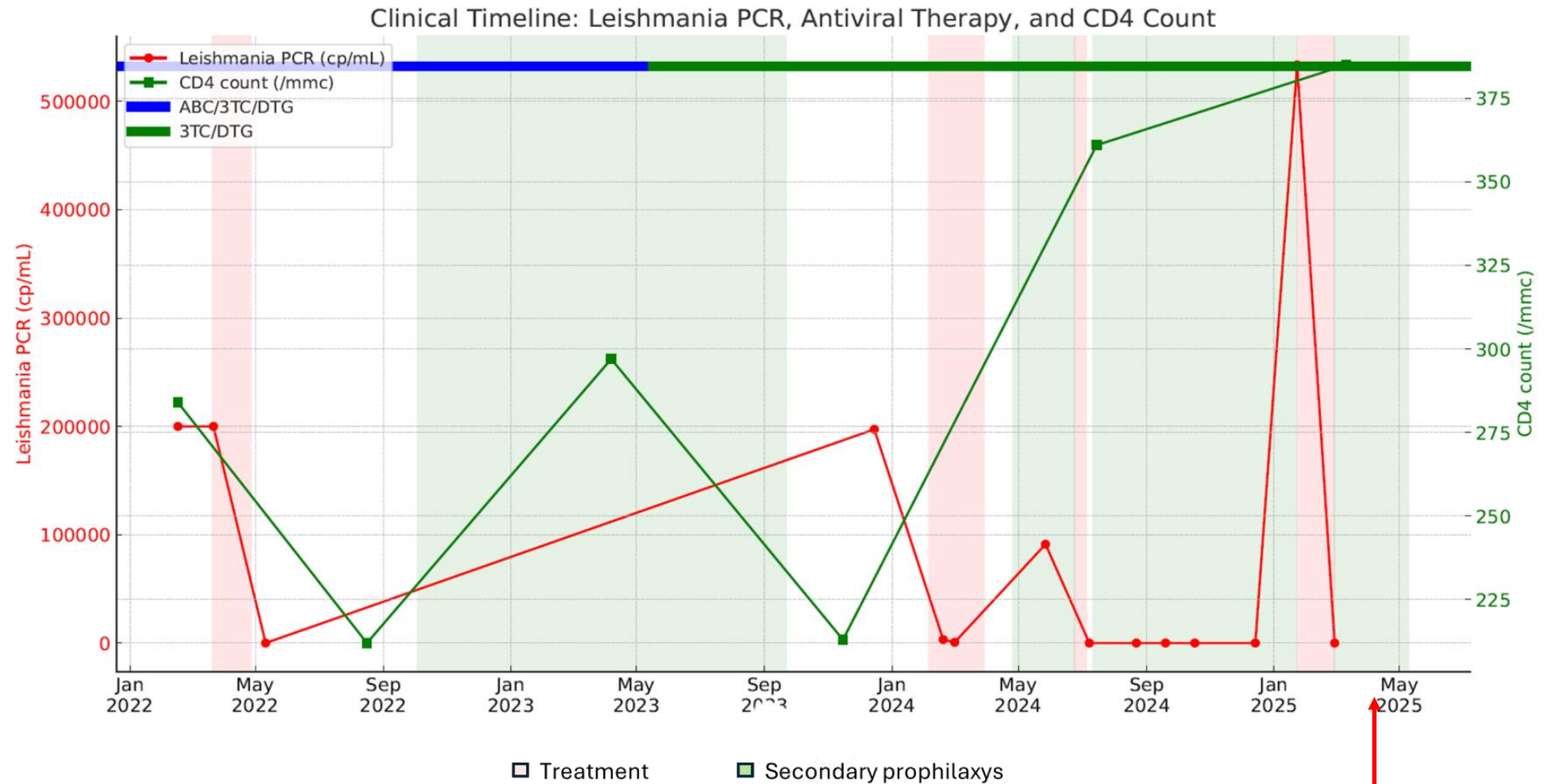


DH MALATTIE INFETTIVE (01/25-05/25)

Nuova recidiva in corso di profilassi (500000 cp/ml); riavviata terapia con precedente schema con clearance del circolo

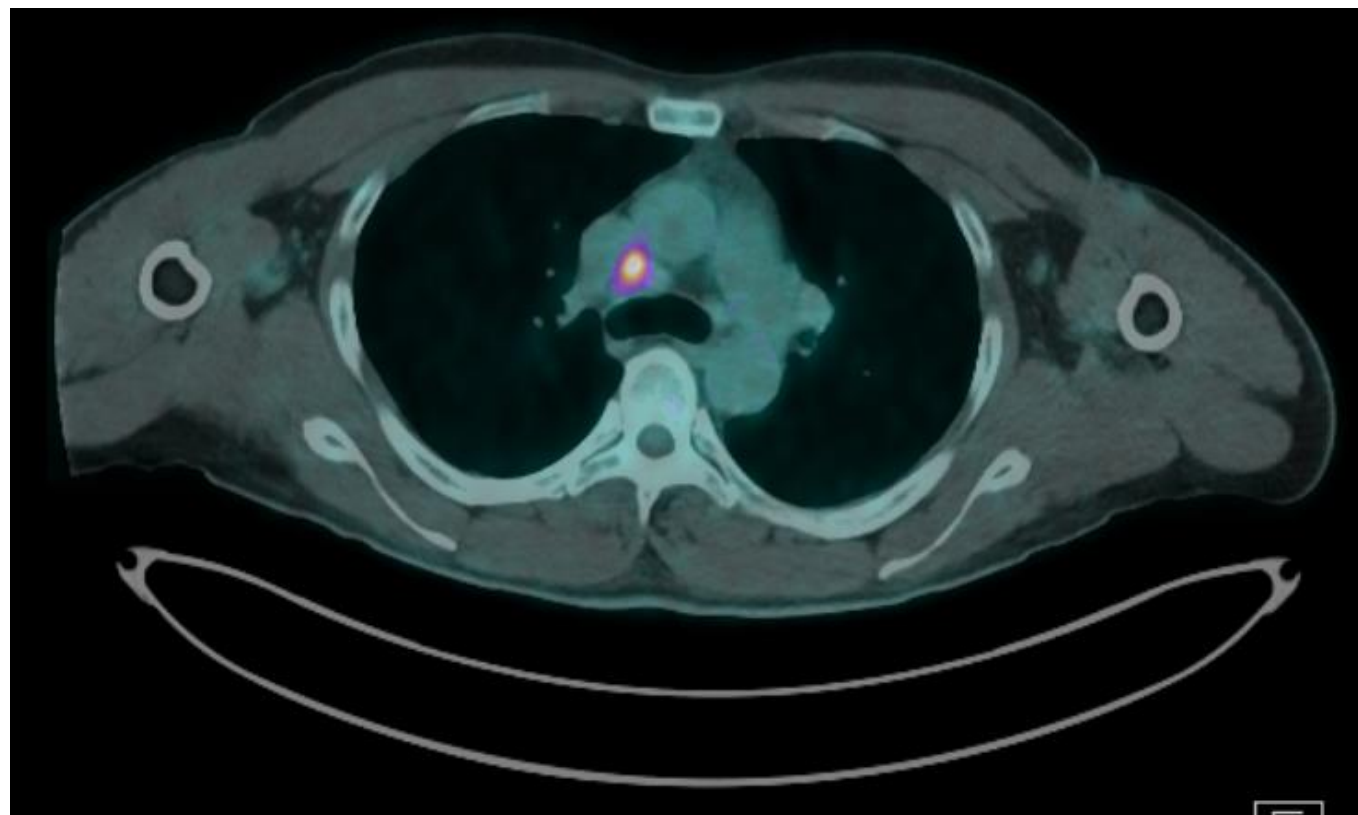
Successivamente riavviata profilassi secondaria con Amfotericina B ogni 14 giorni

TIMELINE CLINICA



DH MALATTIE INFETTIVE (05/25)

Eseguita PET nel sospetto di localizzazione profonda di Leishmania con riscontro di ipercaptazione di linfonodo mediastinico



DH PNEUMOLOGIA (05/25)

Agobiospia transbronchiale: raccolti 5 campioni tramite agoaspirato

Referto anatomi patologica: campione costituito esclusivamente da materiale necrotico, inadeguato ai fini diagnostici

DH MALATTIE INFETTIVE (06/25)

Paziente in buone condizioni generali. Dal punto di vista immunologico buon recupero dei CD4 con PCR leishmania negativa.

Sospesa profilassi secondaria

Previsto controllo TC il prossimo mese e rivalutazione PCR leishmania su sangue mensile

CONCLUSIONI

- Le recidive nella leishmaniosi viscerale possono dipendere da una varietà di cause, tra cui il regime farmacologico, lo stato immunologico, una possibile resistenza del parassita e altri fattori non correlati al controllo dell'infezione da HIV.
- La gestione nel paziente HIV positivo è complessa e richiede un approccio multidisciplinare per valutare le cause di recidiva
- Nel paziente HIV positivo AIDS-presenter la gestione delle plurime recidive e le indicazioni sulla sospensione della profilassi necessita di ulteriori studi per identificare l'approccio ideale