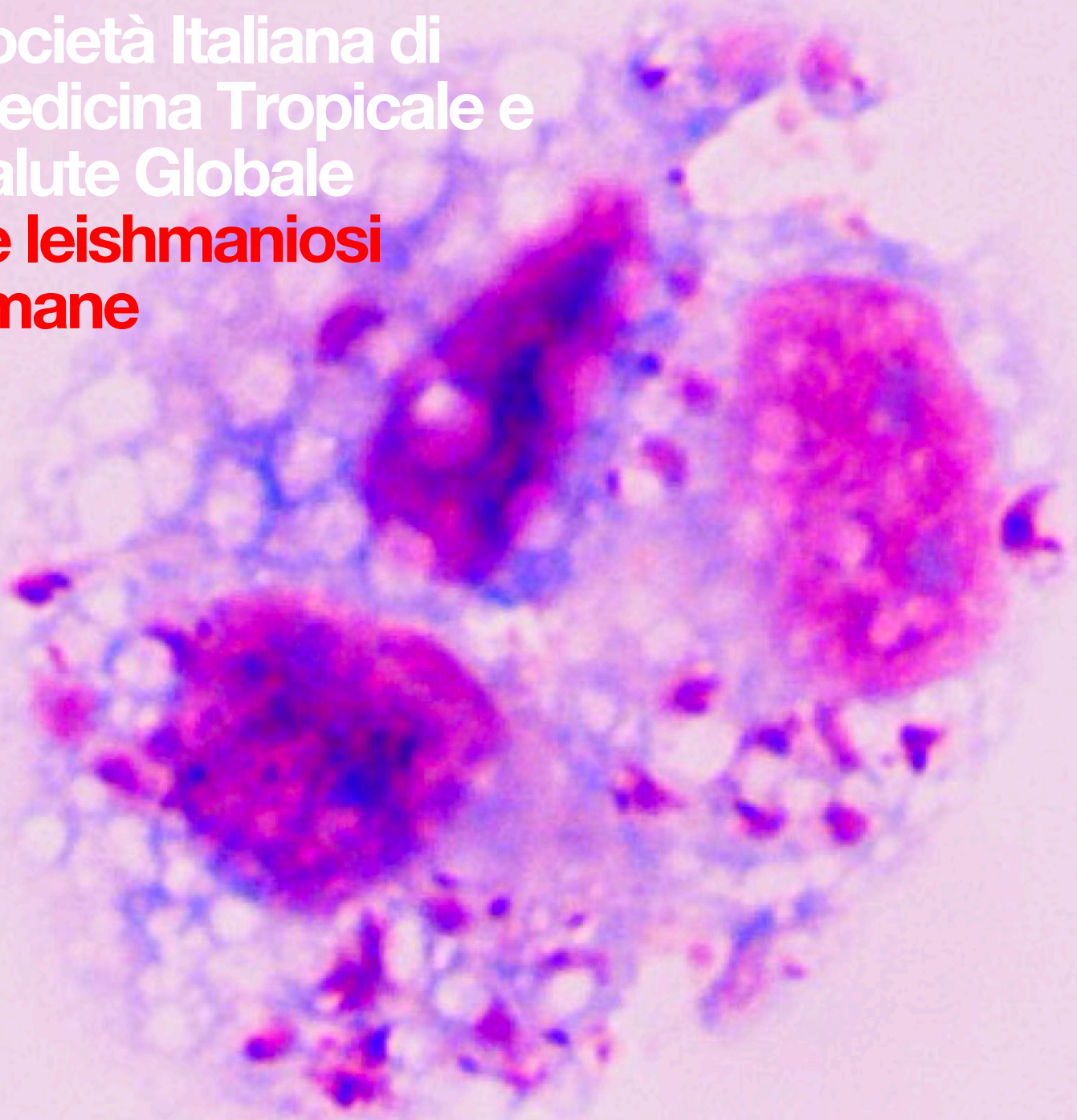




9

No. 9  
Edito dalla  
Società Italiana di  
Medicina Tropicale  
e Salute Globale  
(SIMET)

Quaderni della  
Società Italiana di  
Medicina Tropicale e  
Salute Globale  
**Le leishmaniosi  
umane**



# Prefazione

A circa due anni di distanza dall'uscita dei primi due "QUADERNI SIMET" sulle Malattie Tropicali Neglette (Strongiloidosi e Schistosomiasi) la SIMET si accinge a completare l'opera programmata, pubblicando i frutti di un corposo lavoro di raccolta delle indicazioni per la gestione delle Leishmaniosi e della Tripanosomiasi Sudamericana.

Il lavoro è frutto delle ricerche dei maggiori esperti italiani di queste due patologie e di una accurata discussione delle conclusioni e delle raccomandazioni all'interno del gruppo e con alcuni esperti esterni di particolare valore.

Le quattro patologie che sono state affrontate in questi anni rientrano nell'elenco delle Malattie Tropicali Neglette (Neglected Tropical Diseases - NTDs), costituito da 21 malattie di origine parassitaria, batterica, virale, micotica o tossinica, riconosciute come prioritarie dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ma trascurate dalla Scienza, dalla ricerca, dall'agenda politica internazionale e dal mondo produttivo specie farmaceutico, e che colpiscono in modo particolare strati poveri delle popolazioni sia in area tropicale che temperata.

In particolare la leishmaniosi sono patologie endemiche in Italia sia nella forma viscerale che cutanea ed un problema clinico importante, specie nel soggetto immunodepresso.

Le Malattie Tropicali Neglette sono uno degli argomenti su cui la nostra Società si è spesa maggiormente, partecipando a iniziative locali e nazionali (Giornata Mondiale delle Malattie Tropicali Neglette, illuminazione dei monumenti nazionali) e contribuendo alla nascita di reti collaborative su questo argomento, quali l'Italian Network on NTD (IN-NTD) e la Youth NTDs Initiative (Y-NTDS). La pubblicazione del presente quaderno è un ulteriore passo in questa direzione.

L'obiettivo finale è favorire un movimento di opinione, sia nella comunità scientifica che nella società civile, che possa rendere queste patologie non solo un po' meno dimenticate, ma anche smuovere i canali della politica e della burocrazia per facilitare la diagnosi, la terapia e l'assistenza dei soggetti che ne sono o ne possono essere portatori.

Nonostante le molte iniziative che si stanno celebrando nel mondo per rendere queste malattie meno dimenticate, ancora oggi anche in Italia vi sono grossi problemi nella loro gestione.

Pur trattandosi di patologie relativamente frequenti, gli accertamenti diagnostici sono eseguiti in pochi laboratori di centri specializzati, facilmente accessibili solo ai sanitari specializzati in NTDs, ma non ai medici di base, ai centri periferici, ai centri clinici del terzo settore e del privato. Molti di questi esami non sono inclusi nel "tariffario delle prestazioni specialistiche" e quindi eseguibili a carico del SSN.

Fatta la diagnosi, anche l'accesso alla terapia risulta problematico, poiché per la maggioranza delle NTDs (in particolare quelle parassitarie) in Italia non è in commercio un farmaco utile.

Naturalmente il peso di questi problemi grava sui pazienti che hanno difficoltà di accesso ai test e impossibilità ad assumere un trattamento. Questo fatto è aggravato dalla situazione di debolezza sociale ed economica che caratterizza molti dei soggetti affetti da NTDs.

Le NTDs sono patologie che possono essere inizialmente asintomatiche ma nel lungo periodo comportano un significativo carico assistenziale, sia sanitario che riabilitativo e di disabilità cronica, spesso evitabile con interventi precoci.

Il fatto che queste malattie siano neglette anche in Italia dipende da svariati fattori, non ultima la scarsa conoscenza da parte dei sanitari, nonostante l'incidenza in continuo aumento.

Vi è quindi la necessità di formazione specifica del personale sanitario che dipende da svariati fattori, non ultimo uno strumento di lavoro pratico e facilmente accessibile a tutti i professionisti sanitari, che riempie il pesante vuoto di indicazioni sulla gestione delle leishmaniosi.

Ad Annacarla Chiesa, a Giovanni Gaiera e al Gruppo di Lavoro va il ringraziamento di tutti coloro che hanno o avranno a lavorare su questa patologia.

Prof. Guido Calleri

*Presidente, Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET)*



# Sommario

1. **Note metodologiche** 4
2. **Panel** 5
3. **Introduzione** 6
4. **Definizioni** 8
5. **Screening: una procedura non necessaria** 11
  
6. **Diagnosi** 13
  - A. **Epidemiologia** 13
  - B. **Sintomatologia suggestiva/caratteristica: forma viscerale** 18
  - C. **Sintomatologia suggestiva/caratteristica: forma tegumentaria** 22
  - D. **Sintomatologia suggestiva/caratteristica: PKDL e Para-KDL** 24
  - E. **Esami biumorali utili** 26
  - F. **Valutazione microbiologica: test diretti ed indiretti** 27
  - G. **Anatomia patologica** 30
  - H. **Indagini strumentali** 32
  - i. **Algoritmi diagnostici** 33
  - L. **Lista dei Laboratori per Regione con disponibilità dei vari test** 34
  
7. **Terapia** 35
  - A. **Chi sottoporre a trattamento?** 35
  - B. **Trattamento** 37
  - C. **Popolazioni speciali** 44
  - D. **Effetti avversi principali ai farmaci e gestione degli effetti collaterali** 48
  - E. **Interazioni farmacologiche** 52
  - F. **Disponibilità dei farmaci attivi su Leishmania spp.** 52
  
8. **Follow-up: valutare la risposta al trattamento** 53
9. **Prevenzione: il viaggiatore in area endemica** 55
10. **Notifica** 56
  - Allegato 1** 57
11. **Bibliografia** 64

# Note metodologiche

Il documento fa parte del ciclo di raccolte monotematiche proposte da SIMET (Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale) e come tale riprende la stessa struttura già proposta nei Quaderni relativi alla gestione clinica di Strongiloidosi e Schistosomiasi pubblicati da SIMET nel 2023.

Il documento è stato steso da un gruppo di lavoro formato appositamente all'interno della SIMET in base alle evidenze disponibili in letteratura.

Ciascun autore o gruppo di autori si è occupato di stendere parte del testo, che è stato poi revisionato e discusso collegialmente dal gruppo intero nel corso di varie riunioni.

Per alcuni capitoli, si è ritenuto utile porre delle raccomandazioni per favorire la fruizione del testo.

Ciascuna raccomandazione è stata prima di tutto stesa ed approvata dal gruppo di lavoro, a seguire è stata validata con metodologia DELPHI riadattato da sette esperti esterni al gruppo di lavoro, allo scopo di conferire una maggior forza alla raccomandazione stessa. I soggetti coinvolti nel DELPHI sono stati scelti per la loro autorevolezza sul tema e per le competenze specifiche di ciascuno, comprendenti la dermatologia, la diagnostica di laboratorio, la parassitologia, la gestione clinica, l'aspetto epidemiologico e di salute pubblica.

Il DELPHI è stato condotto in tre round in singolo cieco, nei quali ad ogni partecipante è stato chiesto di esprimere il proprio livello di accordo rispetto ad ogni singola proposta di "raccomandazione" utilizzando una scala di Likert a sette punti: se almeno il 70% dei votanti esprimeva una preferenza pari a 6 o 7, la raccomandazione veniva approvata così come proposta e quindi inclusa nel documento, se il 70% dei votanti esprimeva una preferenza pari ad 1 o 2 la raccomandazione veniva definitivamente rifiutata ed esclusa dal testo, se il 70% dei voti risultava intermedio (pari a 3, 4 o 5) o se le preferenze si distribuivano in modo uniforme nella scala da 1 a 7 la raccomandazione veniva rivalutata dal gruppo di lavoro SIMET in base ai suggerimenti e alle osservazioni portate dai partecipanti al DELPHI. La raccomandazione rivista veniva quindi riproposta per la successiva fase del DELPHI, così per 3 volte totali. Le proposte di raccomandazione che non raggiungevano una preferenza pari a 6 o 7 su una scala di Likert a sette punti al termine del terzo round di valutazione, venivano considerate come non approvate e quindi non incluse con la forza di raccomandazione nel testo. Ne consegue che alcune delle raccomandazioni sono state approvate e riportate nel documento senza un'unanimità del 100% tra gli esperti coinvolti.

Per quanto riguarda le rispettive parti, si è inoltre chiesta la revisione di un Anatomopatologo e di un Pediatra con esperienza nell'ambito della Leishmaniosi umana.

Il testo è stato inoltre rivisto e condiviso dalla ADOI (Associazione Dermatologi Venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica), dalla SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), dalla SITIP (Società Italiana di Infettivologia Pediatrica), dalla SOIPA (Società Italiana di Parassitologia) e dal Comitato di Studio per la Parassitologia (CoSP) della Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI).

Il Comitato di Studio per la Parassitologia (CoSP) della Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) ha inoltre redatto e fornito la tabella riportata in ALLEGATO 1 contenente una lista dettagliata ma non necessariamente esaustiva dei laboratori nazionali dove si eseguono test per *Leishmania* spp.

# Panel

## Gruppo di lavoro SIMET

Coordinatori:

Giovanni Gaiera e Annacarla Chiesa

Luciano Attard

*IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

Gregorio Basile

*Università degli Studi di Firenze*

Anna Beltrame

*IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar*

Annacarla Chiesa

*Ospedale Manzoni, Lecco*

Giovanni Gaiera

*IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

Valeria Gaspari

*IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

Bianca Granozzi

*IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

Matteo Piccica

*Università degli Studi di Firenze*

Stefania Varani

*Università di Bologna*

Lorenzo Zammarchi

*Università degli Studi di Firenze*

## Gruppo che ha partecipato alla validazione delle raccomandazioni con metodo DELPHI riadattato

Andrea Angheben

*IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar*

Spinello Antinori

*Università degli Studi di Milano*

Fabrizio Bruschi

*Università di Pisa*

Antonio Cascio

*Università degli Studi di Palermo*

Luigi Gradoni

*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Claudio Guarneri

*Università degli Studi di Messina*

Annibale Raglio

*ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*

## Con il contributo e la revisione

- Revisione completa del testo: Guido Calleri e Andrea Bernardi, *Ospedale Amedeo di Savoia, Torino*
- Allegato 1: redatto dai colleghi del AMCLI-CoSP, in particolare da Ester Oliva e Francesco Bernieri
- Anatomia Patologica: Cosimo Misciali, *IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*
- Pediatria: Elisabetta Venturini, *Azienda ospedaliero-universitaria Meyer, Firenze*

## Società Scientifiche

- Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI-CoSP), coordinatore: Annibale Raglio
- Associazione Dermatologi Venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica (ADOI), coordinatore: Cesare Massone
- Società Italiana di Parassitologia (SoIPa), Presidentessa: Laura Rinaldi
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), presidente: Roberto Parrella
- Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP), presidente: Andrea Lo Vecchio

# Introduzione

A cura di G. Gaiera

A distanza di parecchio tempo dai lavori pionieristici sulla strongiloidosi e sulla schistosomiasi pubblicati nei rispettivi Quaderni della Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET), “Strongiloidosi: raccomandazioni per la gestione clinica in Italia” e “Schistosomiasi: raccomandazioni per la gestione clinica in Italia”, riusciamo finalmente a pubblicare un quaderno sulle leishmaniosi umane, un complesso articolato di parassitosi endemiche nel nostro Paese e responsabili anche alle nostre latitudini tanto della forma viscerale quanto di quella cutanea.

Tutte le coste del Mediterraneo sono infatti zone endemiche per le leishmaniosi umane. Queste sono principalmente trasmesse attraverso la puntura di pappataci femmine, insetti ematofagi notturni che trovano il loro habitat favorevole nei climi prevalentemente secchi ed insieme in parte umidi delle rive del Mare Nostrum: non a caso vengono chiamati “sand flies”, mosche/insetti della sabbia.

Peraltro, il cambiamento climatico con l’accelerazione a cui tutte e tutti stiamo assistendo negli ultimi anni, complice l’innalzamento della temperatura terrestre, sta trasformando anche l’Italia in un Paese “tropicale”: ne sono una prova le ormai frequenti epidemie di arbovirus, solitamente endemiche nelle aree intertropicali (da buon’ultima è arrivata la dengue, ma non possiamo non ricordare il Chikungunya Virus e il West Nile Virus che da decenni stanno dando epidemie stagionali in varie regioni del nostro Paese). Anche nei confronti delle leishmaniosi il cambiamento climatico sta determinando da anni alcune importanti modificazioni epidemiologiche, che possiamo riassumere con la parola “continentalizzazione”: prima per i cani, grande serbatoio del protozoo difficilmente controllabile, e poi con gli umani abbiamo infatti assistito ad una diffusione delle leishmaniosi che si è estesa dalle coste all’interno delle nostre regioni anche non costiere; ne sono una prova le leishmaniosi canine sempre più frequenti nella Padania Felix, così come l’epidemia multiannuale di casi umani registrata in Provincia di Bologna tra il 2010 e il 2022<sup>1</sup>.

Un’altra questione pure intrigante aspetta al varco chi intercetta una leishmaniosi, specie se viscerale (ma nemmeno certe varietà di leishmaniosi cutanee ne sono esenti), ed è l’enorme polimorfismo con cui si presentano clinicamente: questo dipende non solo dall’estrema varietà di specie coinvolte (peraltro in costante ridefinizione grazie al sequenziamento genico realizzato nei Centri specialistici di riferimento), ma anche e soprattutto dalla situazione immunitaria dell’ospite umano. Le varie presentazioni cliniche sono infatti il frutto del complesso rapporto tra le differenti specie implicate e la risposta immunitaria innata o patologicamente modificata dell’ospite, per cui la medesima specie può dare una leishmaniosi cutanea o viscerale in differenti pazienti oppure quadri clinici molto diversificati in termini di estensione delle lesioni cutanee e delle mucose interessate.

“Complessità” è dunque la lente che dobbiamo usare per addentrarci nel variegato arcipelago delle leishmaniosi umane, consapevoli che in alcune se non in molte situazioni potremo incontrare quadri non classificabili nelle tradizionali caselle con cui cerchiamo spesso di imbrigliare l’inedito e l’eccedente. Peraltro senza dover viaggiare lontano da casa o incontrare persone che vengono da aree geografiche a noi distanti. Una delle Malattie Neglette anche in casa nostra e non solo perché riservata ai popoli negletti, per dirla col grande maestro di molti di noi Manuel Corachàn da Barcellona.

Confidiamo che questo lavoro a più mani possa orientare le Colleghe e i Colleghi ad interpretare la complessa varietà delle storie e a favorire una loro presa in carico che sia il più possibile puntuale e globale: per questo il documento è nato e speriamo che possa esserVi utile nella vostra pratica clinica.

# Definizioni

A cura di A. Beltrame, G. Gaiera, S. Varani

## A. Leishmaniosi viscerale (LV), caso accertato

Soggetto che risiede o ha viaggiato in area endemica che presenta febbre da più di 1 settimana e segni clinici di LV con conferma parassitologica mediante uno o più dei seguenti test<sup>2-4</sup>:

- presenza di amastigoti su striscio di sangue midollare e più raramente su sangue periferico<sup>5,6</sup>
- presenza di amastigoti in biopsia da midollo osseo, milza, fegato o linfonodo
- presenza di promastigoti nella coltura di sangue midollare, periferico o su biopsia
- identificazione di DNA di *Leishmania* spp. mediante PCR (reazione polimerasica a catena) su sangue periferico, aspirato midollare o su biopsia
- positività a 1 dei test sierologici: immunofluorescenza (immunofluorescence antibody test, IFAT) e test immunoenzimatici (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). La positività di test diagnostici rapidi (rapid diagnostic test, RDT) quale la ricerca di anticorpi IgG o Ig totali verso rK39, antigene ricombinante di *L. donovani*, contribuisce alla diagnosi di caso.

## B. Leishmaniosi viscerale (LV), caso sospetto

Soggetto che risiede o ha viaggiato in area endemica, che presenta febbre da più di 1 settimana e segni clinici di LV; oppure soggetto con elevato sospetto di malattia che presenti i classici criteri di laboratorio (pancitopenia, elevati valori delle transaminasi e/o della bilirubina, ipergammaglobulinemia policlonale, ridotta clearance renale)<sup>2,3</sup>.

## C. Leishmaniosi cutanea (LC)/mucocutanea o cutaneo-mucosa (LMC), caso accertato

Soggetto che vive o ha viaggiato in area endemica con segni clinici di LC o LMC con conferma parassitologica mediante uno o più dei seguenti test<sup>2,7</sup>:

- presenza di amastigoti su striscio cutaneo o mucoso
- presenza di amastigoti nella biopsia cutanea o mucosa
- presenza di promastigoti nella coltura di materiale biptico
- identificazione di DNA di *Leishmania* spp. mediante PCR su biopsia

## D. Leishmaniosi cutanea (LC)/mucocutanea o cutaneo-mucosa (LMC), caso sospetto

Soggetto che vive o ha viaggiato in area endemica con segni clinici di LC o LMC, in assenza della conferma parassitologica dopo aver escluso altre possibili cause di patologie cutanee o mucose<sup>2,7</sup>.

### **E. Post Kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL), caso accertato**

Soggetto che è stato trattato correttamente per una LV e presenta a distanza di mesi la comparsa di lesioni cutanee (macule, papule, noduli), in cui è confermata la:

- presenza di amastigoti su striscio cutaneo
- presenza di amastigoti nella biopsia cutanea
- presenza di promastigoti nella coltura di materiale biotico
- identificazione di DNA di *Leishmania* spp. mediante PCR su biopsia

### **F. Post Kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL), caso sospetto**

Soggetto che è stato trattato correttamente per una LV e presenta a distanza di mesi la comparsa di lesioni cutanee (macule, papule, noduli) suggestive per morfologia e distribuzione corporea

### **G. Para Kala-azar dermal leishmaniasis (Para-KDL), caso accertato**

Soggetto che in corso di trattamento o di terapia di mantenimento per una LV con persistente positività delle indagini parassitologiche presenti lesioni cutanee analoghe ad una PKDL (macule, papule, noduli), in cui è confermata la:

- presenza di amastigoti su striscio cutaneo
- presenza di amastigoti nella biopsia cutanea
- presenza di promastigoti nella coltura di materiale biotico
- identificazione di DNA di *Leishmania* spp. mediante PCR su biopsia.

### **H. Para Kala-azar dermal leishmaniasis (Para-KDL), caso sospetto**

Soggetto che in corso di trattamento o di terapia di mantenimento per una LV con persistente positività delle indagini parassitologiche presenti lesioni cutanee analoghe ad una PKDL (macule, papule, noduli) suggestive per morfologia e distribuzione corporea.

### **i. Cura**

**LC:** Guarigione delle lesioni e completa riepitelizzazione delle ulcere a tre mesi dall'inizio dell'ultimo ciclo di terapia effettuato<sup>2,4</sup>.

**LV:** a seconda del momento in cui viene fatta la valutazione si parla di<sup>2</sup>:

- *Cura al primo mese:* il trattamento è stato completato e il paziente appare migliorato clinicamente. I criteri di miglioramento clinico sono: normalizzazione della temperatura, regressione della splenomegalia, aumento dell'appetito e/o del peso. La valutazione viene fatta a 2-4 settimane dall'inizio del trattamento.
- Il criterio di miglioramento parassitologico è rappresentato dalla negativizzazione della parassitemia determinata su sangue periferico con metodica PCR, laddove disponibile, o una sua significativa riduzione (almeno 2 logaritmi) a 2-4 settimane dall'inizio del trattamento
- *Cura al sesto mese (definitiva):* soggetto definito curato al primo mese che continua a rimanere asintomatico al sesto mese dal termine del trattamento

Il criterio di cura parassitologica è rappresentato dalla negativizzazione della parassitemia determinata su sangue periferico con metodica PCR al sesto mese dal termine del trattamento

## **J. Assenza di risposta**

**LC:** assenza di miglioramento clinico o peggioramento ad 1 mese dal trattamento oppure mancata guarigione a 3 mesi dall'inizio del trattamento<sup>2</sup>.

**LV:** la valutazione viene fatta a 2-4 settimane dall'inizio del trattamento. Si parla di<sup>2</sup>:

- *Probabile non risposta:* persistenza o ricorrenza dei segni, dei sintomi e/o delle alterazioni ematochimiche al primo mese di trattamento in assenza della conferma parassitologica
- *Confermata non risposta:* persistenza o ricorrenza dei segni, dei sintomi e/o delle alterazioni ematochimiche al primo mese di trattamento con conferma parassitologica.

## **K. Recidiva**

**LC:**

- *Recidiva probabile:* ricomparsa di lesione/i in paziente precedentemente definito come curato
- *Recidiva confermata:* ricomparsa di lesione/i con conferma parassitologica in paziente precedentemente definito come curato<sup>2</sup>.

**LV:** successiva ricomparsa di segni, dei sintomi e/o delle alterazioni ematochimiche di LV con conferma parassitologica in soggetto definito curato al primo mese<sup>2</sup>.

## **L. Infezione asintomatica da *Leishmania* spp.**

Individuo proveniente da o residente in area endemica che non presenti sintomi/segni di leishmaniosi, ma mostri una risposta immunitaria verso *Leishmania* spp. (anticorpi o risposta cellulo-mediata specifica) e/o in cui si evidenzino parassiti o DNA parassitario nel sangue<sup>8,9</sup>.

# Screening: una procedura non necessaria

A cura di S. Varani

## Raccomandazioni:

- Non vi è indicazione a screening per infezione da *Leishmania* spp. nel soggetto immunocompetente asintomatico
- Il panel non ritiene che sia necessario né utile effettuare uno screening sierologico per *Leishmania* nel soggetto asintomatico con infezione da HIV, indipendentemente dalla storia di esposizione in area endemica
- Non ci sono indicazioni ad eseguire screening per infezione asintomatica da *Leishmania* in pazienti che devono iniziare una terapia immunosoppressiva e provengono o hanno viaggiato in zone endemiche per leishmaniosi

Lo screening per la leishmaniosi umana avrebbe lo scopo di evidenziare la presenza di una infezione asintomatica da *Leishmania* spp.

Non vi è attualmente modo di determinare se un'infezione asintomatica sia a rischio di futura evoluzione clinica. In uno studio condotto in Mato Grosso do Sul (Brasile), non è stata descritta nessuna LV durante il follow up di 4 anni eseguito su 50 donatori di sangue con test positivo al basale (anticorpale o PCR)<sup>10</sup>. Non vi è attualmente indicazione a screening nel candidato ad immunosoppressione o trapianto d'organo<sup>11</sup>.

## Screening in individui sani

In Europa, così come nel resto del mondo, un elevato numero di infezioni da *Leishmania* spp. si presenta in assenza di sintomi<sup>12,13</sup>. Studi epidemiologici in Europa meridionale mostrano una prevalenza altamente variabile (dallo 0% al 53%) dell'infezione asintomatica da *Leishmania* spp.: queste variazioni dipendono dalle diverse aree esaminate e dai diversi metodi utilizzati per l'identificazione (vedi Tabella 2, Ortalli et al 2020<sup>13</sup>). Individui con infezioni asintomatiche possono tuttavia essere *carrier* del parassita e sviluppare LV, LMC o LC in caso di immunodepressione<sup>2</sup>.

Nonostante questo, lo screening delle infezioni asintomatiche da *Leishmania* spp. in individui immunocompetenti dovrebbe essere eseguito solo ai fini di studio per valutare la prevalenza dell'infezione.

## Screening in individui HIV-positivi

Pazienti con infezione da HIV che siano portatori asintomatici di *Leishmania* spp. sono a rischio di

sviluppare malattia conclamata in seguito a riattivazione dell'infezione; le linee guida della *European AIDS Clinical Society* raccomandano lo screening sierologico per *Leishmania* spp. in base all'anamnesi geografica<sup>14</sup>. Tuttavia, non è nota la percentuale degli individui portatori del parassita che andranno incontro ad una riattivazione con sviluppo di leishmaniosi conclamata<sup>2</sup>. Inoltre, non ci sono dati sull'efficacia di una eventuale terapia *pre-emptive* in pazienti HIV-positivi con infezione asintomatica da *Leishmania* spp., né esistono farmaci anti-*Leishmania* con caratteristiche ottimali per una profilassi primaria. Infine, non è noto quale sarebbe il test più indicato per un eventuale screening in pazienti con infezione da HIV. In conclusione, al contrario di quanto riportato nelle linee guida della *European AIDS Clinical Society*<sup>14</sup>, il panel non ritiene che sia necessario né utile effettuare uno screening sierologico per *Leishmania* spp. nel paziente HIV-positivo asintomatico, indipendentemente dalla storia di esposizione in area endemica.

### **Screening in individui immunocompromessi (non HIV-positivi)**

Secondo le linee guida dell'*Infectious Diseases Community of Practice* dell'*American Society of Transplantation*, non ci sono sufficienti evidenze in letteratura per raccomandare uno screening per infezione asintomatica da *Leishmania* spp. in riceventi trapianto d'organo in aree endemiche<sup>11,15</sup>. Tuttavia, nel caso in cui un ricevente trapianto d'organo risulti positivo per infezione asintomatica da *Leishmania* spp., è raccomandato un monitoraggio per identificare precocemente un'eventuale progressione/riattivazione dell'infezione<sup>11</sup>. È invece raccomandato lo screening del donatore d'organo che provenga da area endemica per *Leishmania* spp.<sup>16</sup>.

Come per i riceventi trapianto d'organo, non è al momento raccomandato uno screening per infezione asintomatica da *Leishmania* in individui da sottoporre a terapia immunosoppressiva, anche nel caso in cui abbiano viaggiato o vivano in area endemica.

# Diagnosi

## Raccomandazioni:

- La diagnosi di leishmaniosi umana sia viscerale che tegumentaria, ancorché basata su accertamenti laboratoristici di tipo parassitologico, sierologico e molecolare, ha come fondamento i criteri epidemiologico e clinico e, per quanto riguarda le forme viscerali, la presenza di alterazioni ematologiche aspecifiche

La diagnosi di leishmaniosi umana sia viscerale che tegumentaria, ancorché basata su accertamenti laboratoristici di tipo parassitologico, sierologico e molecolare, vede come fondamentali il criterio epidemiologico (soggiorno o residenza in area endemica) e quello clinico (sintomi o segni compatibili con la malattia). Possono risultare utili anche taluni accertamenti di laboratorio non specifici, che permettono di avvalorare il sospetto clinico. In questo capitolo saranno esaminati tutti i criteri utili per la diagnosi.

## A. Epidemiologia

A cura di G. Basile, M. Piccica, L. Zammarchi, G. Gaiera

Le leishmaniosi sono malattie trasmesse da artropodi determinate dai protozoi del genere *Leishmania*. La patologia umana, annoverata tra le Malattie Tropicali Neglette, è presente in tutte e 6 le regioni riconosciute dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), soprattutto in aree tropicali-subtropicali ma anche in aree temperate come il bacino del Mediterraneo. Essa rappresenta un problema maggiore di salute pubblica in 4 regioni eco-epidemiologiche: le Americhe, l'Africa Orientale, il Nord Africa, e l'Asia Occidentale e Sud-Orientale. Nel 2020, sui 200 Paesi che hanno inviato dati all'OMS, 98 (49%) rientrano nella definizione di paese endemico (almeno 1 caso autoctono riportato)<sup>17</sup>.

Circa 20 specie di *Leishmania* sono riconosciute come patogene per l'uomo. La maggior parte di queste ha come serbatoio altre specie di mammiferi.

La femmina adulta del flebotomo rappresenta l'artropode ematofago notturno competente per la trasmissione dei promastigoti di *Leishmania* spp. Attualmente sono riconosciute oltre 900 specie di flebotomi: tra queste, almeno 160 sono considerate vettori potenziali e 78 vettori accertati di *Leishmania* spp. Nel cosiddetto Vecchio Mondo (Europa, Africa, Asia), a garantire la trasmissione dei protozoi prevale il genere *Phlebotomus*, caratterizzato dalla predilezione per gli ambienti semiaridi. Nel cosiddetto Nuovo Mondo (Americhe), i principali insetti vettori sono invece i flebotomi del genere *Lutzomyia*, residenti principalmente in aree boschive<sup>18</sup>.

L'ecologia che consente alle diverse specie di *Leishmania* di persistere nel corso dell'anno è garantita dalla presenza di un réservoir in un ospite vertebrato. Tipicamente ogni specie di *Leishmania* riconosce un serbatoio animale principale, anche se numerosi vertebrati possono comportarsi da ospiti minori od incidentali: l'essere umano rappresenta uno di questi per la maggior parte delle specie di *Leishmania*. L'uomo è tuttavia considerato come il principale serbatoio di 2 specie di *Leishmania* con altrettante manifestazioni cliniche: la leishmaniosi umana viscerale (LV) determinata da *L. donovani* e la leishmaniosi umana cutanea (LC) da *L. tropica*. È stato inoltre riconosciuto all'uomo il ruolo di principale serbatoio in alcune epidemie causate da *L.V. guyanensis* e *L.V. panamensis*<sup>19</sup>.

È stata stimata un'incidenza annua di circa 0.6-1 milione di casi di leishmaniosi umana tegumentaria e 50-90 mila casi di leishmaniosi umana viscerale<sup>20</sup>. Il 73% dei casi della forma viscerale si concentra in Africa Orientale, mentre la forma tegumentaria presenta una più ampia diffusione con distribuzione prevalente tra America Latina, Medio Oriente, Asia centrale e bacino del Mediterraneo<sup>21,22</sup>.

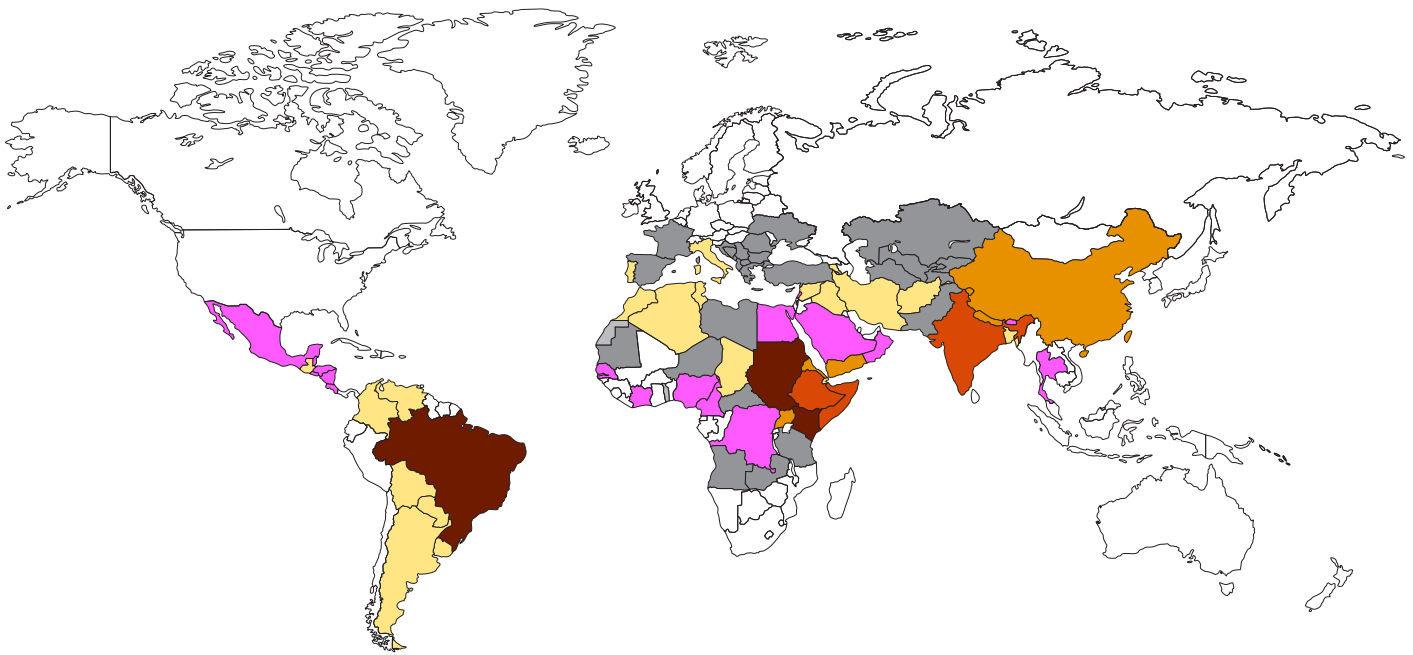
Ogni specie di *Leishmania* determina caratteristicamente un differente spettro di manifestazioni cliniche, tipicamente correlato alla localizzazione preferenziale del protozoo nei tessuti dell'ospite umano (cute, mucose, sistema reticolo-endoteliale). La segregazione spaziale delle varie specie in differenti territori spiega la distribuzione delle varie forme cliniche di leishmaniosi umana come ben raffigurato nelle cartine pubblicate da Aronson N. *et al* (Clinical Infectious Diseases 2016;63(12):e202–647).

### **Leishmaniosi viscerale (LV)**

Secondo i dati in letteratura, gli adulti sono più a rischio di LV con incidenza più alta nel sesso maschile. Le forme pediatriche sono invece maggiormente associate a malnutrizione e quindi più frequenti nei Paesi a basse risorse economiche. L'infezione asintomatica è comune nelle aree endemiche; la sieroprevalenza varia dal 7% al 63% per *L. donovani* nel subcontinente indiano, dal 29% al 34% per *L. infantum* nei bambini brasiliani<sup>23</sup>.

Nel 2021, sono state segnalate coinfezioni da *Leishmania*-HIV in 45 paesi. Alti tassi di coinfezione *Leishmania*-HIV sono stati notati in Brasile, Etiopia e nello stato del Bihar in India. Sono in aumento i casi anche in soggetti con condizioni immunosoppressive differenti dall'infezione da HIV, come nel caso di immunodeficienze primitive, trapiantati d'organo solido, malattie ematologiche.

Figura 1: Endemicità della leishmaniosi umana viscerale, report annuale aggiornata ai dati del 2022; mappa prodotta e pubblicata il 1 novembre 2023 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)



#### Countries reporting imported VL cases, 2022

Uganda **45**  
 Switzerland **8**  
 Belgium **5**  
 United Arab Emirates **5**  
 Colombia **3**  
 Saudi Arabia **2**  
 Sweden **1**

#### Number of new VL cases, 2022

0 cases reported  
 < 100  
 100 - 499  
 500 - 999  
 ≥ 1000

No autochthonous cases reported  
 No data  
 Not applicable

### In Europa ed in Italia

Nella Regione Europea OMS (che include anche la Turchia e alcuni Paesi dell'Asia centrale) è riscontrato un basso numero di casi di leishmaniosi umana, pari al 2% del carico complessivo mondiale, nonostante che in molte nazioni si riconosca una sottostima significativa del numero di casi riportati. Nella Regione Europea, la maggior parte delle aree endemiche si trova al momento a sud della latitudine 45° (Torino e Grenoble). La sottostima può essere anche dovuta al fatto che non in tutti i Paesi europei le leishmaniosi umane sono soggette a notifica obbligatoria: è il caso della leishmaniosi cutanea in Francia. Quest'ultima forma ha infatti decorso tipicamente benigno e può spesso essere trattata anche in centri privati, aumentando il rischio di casi non notificati.

Circa 25 paesi sono classificati come endemici per la forma cutanea e 27 per la forma viscerale. Tra le 31 *Leishmania* spp. che infettano l'uomo e gli animali in tutto il mondo, *Leishmania infantum* è l'unica specie autoctona in Europa, ad eccezione di casi sporadici di trasmissione locale di *Leishmania tropica* in Grecia e *Leishmania donovani sensu stricto* (ss) a Cipro. Secondo i dati forniti dall'OMS, tra il 2005 e il 2020 sono stati registrati un totale di 8.367 casi autoctoni di leishmaniosi umana, di cui 5.813 casi di LV (69%) e 2.554 casi di LC (31%) in 17 Paesi europei, tra cui Albania, Bosnia ed Erzegovina, Bulgaria, Croazia, Cipro, Francia, Grecia, Italia, Malta, Montenegro, Macedonia del Nord, Portogallo, Romania, Serbia, Slovenia, Spagna e Ucraina. Il paese con più casi importati è stato invece la Francia<sup>24</sup>.

La quasi totalità dei casi autoctoni di LV è da imputare alla diffusione in questa area di *L. infantum*,

specie zoonotica che individua nel cane domestico il principale serbatoio animale, sebbene sia ormai noto che anche in Europa altri animali selvatici come lepri e conigli selvatici possano agire da réservoir, come osservato in occasione dell'epidemia di leishmaniosi umana identificata a Fuenlabrada (Madrid, 2009-2012)<sup>25</sup>. Cipro, Turchia e Israele riportano anche alcuni casi di LV causata da *L. donovani* ss<sup>26</sup>. Nonostante il numero di casi conclamati di LV in Europa sia relativamente basso, lo status di portatore asintomatico è estremamente diffuso nelle aree endemiche<sup>27</sup>.

Non si hanno dati precisi riguardo l'epidemiologia della leishmaniosi umana in Italia, probabilmente a causa di un basso tasso di notifica. È noto che la forma viscerale si è ridotta significativamente a partire dalla seconda metà degli anni 2000 grazie all'implementazione della terapia antiretrovirale altamente efficace nei soggetti con infezione da HIV. Non è disponibile un bollettino nazionale, tuttavia i dati riportati sul sito dell'OMS, aggiornati al 2022, riportano meno di 200 casi all'anno tra forme viscerali e cutanee negli ultimi cinque anni<sup>28</sup>. Come noto l'infezione è legata alla presenza del serbatoio canino, che nella penisola presenta sieroprevalenze che oscillano tra il 14% nel Nord Italia e il 32% nel Sud (media nazionale 18%)<sup>4</sup>. Le aree tradizionalmente a maggior endemia sono le aree rurali, collinari e periurbane nelle regioni della costa nord occidentale (Liguria), centro-meridionale (costa tirrenica, sud-adriatica e ionica), la Sardegna e la Sicilia. Dal 2010 l'Emilia-Romagna ha riportato un significativo aumento dei casi autoctoni di leishmaniosi umana legato a un ceppo diverso da quello che circola nei cani, per cui si ritiene che, almeno in alcune aree d'Italia, anche serbatoi animali diversi da quello canino svolgano un ruolo importante nel determinare la malattia nell'uomo<sup>29</sup>. Infatti, sono diversi i mammiferi che possono essere ospiti intermedi: *Mus spretus* (topo algerino), *Apodemus sylvaticus* (topo europeo), *Rattus rattus* (ratto nero), *Rattus norvegicus* (ratto marrone), *Meles meles* (tasso europeo), *Martes martes* (martora), *Mustela nivalis* (donnaia), *Genetta genetta* (genetta) e *Vulpes vulpes* (volpe)<sup>30</sup>. Inoltre, a Madrid e nel nord della Spagna è stato dimostrato un ruolo cruciale dei lagomorfi selvatici come ospiti serbatoio<sup>31</sup>.

Ad oggi l'Italia è considerata dall'ECDC tra i paesi a endemia moderato-alta nella Regione Europea. Per incidenza il nostro Paese risulta il primo in Europa per LC e il secondo per LV (0.6 casi per 100.000 e 0.8 casi per 100.000 rispettivamente)<sup>32</sup>.

I dati relativi alle ospedalizzazioni mostrano che i casi annuali oscillano tra i 300 e i 600, facendo sì che la leishmaniosi umana sia al primo posto tra le cause di ospedalizzazione dovute a malattie tropicali neglette<sup>33</sup>. In alcune regioni, come l'Emilia-Romagna<sup>1</sup> o la Toscana<sup>34</sup>, negli ultimi anni si è assistito a un aumento dei casi riportati.

Per quanto riguarda l'Emilia-Romagna, le aree collinari sono storicamente colpite principalmente da LC; la prima epidemia documentata di LV si è verificata agli inizi degli anni '70 e ha avuto il suo epicentro nella provincia di Bologna con 60 casi. Nella stessa provincia, si è osservato un aumento significativo dei casi autoctoni di leishmaniosi umana causata da *L. infantum* dal 2010, con picchi di incidenza superiori a 2 casi ogni 100.000 abitanti nel 2013, 2018 e 2022<sup>1</sup>. La parte preponderante dei casi di LV a Bologna si è registrata in individui adulti immunocompetenti. Dai diversi studi in corso per cercare di acquisire informazioni utili per favorire interventi di controllo, si è rilevato che i ceppi umani causa di LV in Emilia-Romagna sono diversi da quelli riscontrati nei cani della stessa regione<sup>35</sup> e risultano essere ceppi ibridi *L.infantum/L.donovani*<sup>29</sup>. In Toscana si è osservato negli ultimi anni un focolaio situato immediatamente a Nord di Firenze<sup>36</sup>.

La Sicilia rimane comunque la regione italiana che da sola registra il maggior numero di casi (tra le 55 e le 140 ospedalizzazioni per anno nel periodo 2011-2016)<sup>32</sup>.

## Leishmaniosi cutanea (LC) e mucocutanea o cutaneo-mucosa (LMC)

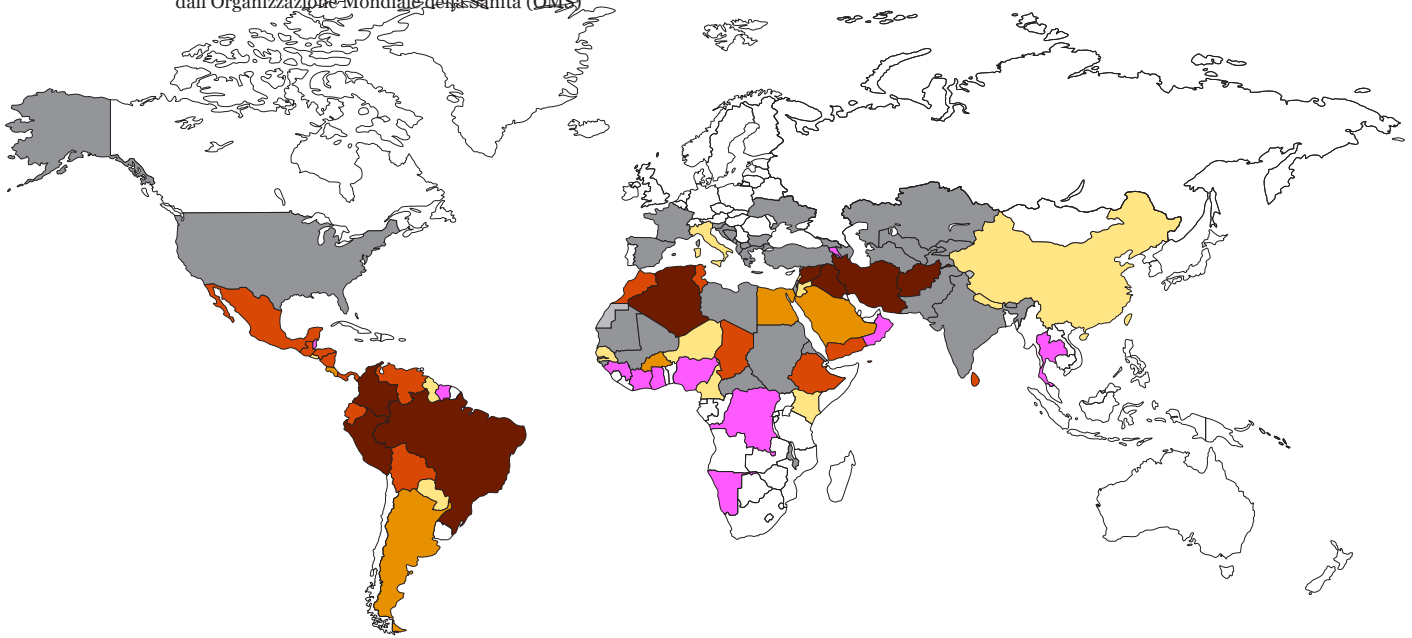
La leishmaniosi umana cutanea (LC) è una malattia antropo-zoonotica che coinvolge varie specie di mammiferi, tra cui gli esseri umani.

Nel Vecchio Mondo la maggior parte dei casi è localizzata in una fascia di regioni aride e semi-aride che dal Nord-Africa attraversa l'Africa sub-Sahariana centrale ed orientale, il Medio Oriente e raggiunge l'India. Le specie riconosciute come agenti eziologici includono *L. tropica* (l'unica specie che trova nell'uomo il principale serbatoio di infezione), *L. major*, *L. infantum* e *L. aethiopica*. A quest'ultima specie è ascritta una peculiare manifestazione clinica, la leishmaniosi cutanea diffusa, caratterizzata da una risposta anergica all'infezione e dalla disseminazione delle lesioni sulla cute. Sia *L. infantum* che *L. aethiopica* possono dar luogo a localizzazioni mucose, sebbene la leishmaniosi mucocutanea sia classicamente considerata una manifestazione clinica caratteristica delle forme del Nuovo Mondo.

Nel Nuovo Mondo la LC presenta un'ampia distribuzione geografica nella fascia tropicale e subtropicale dell'America Latina, dalle regioni meridionali del Messico al Nord del Venezuela. Le specie responsabili sono divise tra *L. mexicana complex* (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. pifanoi*, *L. garnhami* e *L. venezuelensis*) ed il sottogenere *Viannia* (*L.V. braziliensis*, *L.V. guyanensis*, *L.V. panamensis*, *L.V. naiffi*, *L.V. shawi*, *L.V. lainsoni* e *L.V. peruviana*).

La leishmaniosi mucocutanea o cutaneo-mucosa, nota come *espundia*, *uta* o *pian-bois* nelle differenti regioni, si verifica esclusivamente in Sud-America, specialmente in Brasile, Perù, Bolivia, Paraguay, Ecuador, Colombia e Venezuela. Complica il 3-5% (fino al 40% in alcune casistiche<sup>37</sup>) delle forme cutanee da *L.V. braziliensis*, il principale agente causale, seguita da *L.V. guyanensis* e *L.V. panamensis*<sup>38,39</sup>. *L. mexicana*, al contrario, è ritenuta una specie in qualche modo più benigna, che raramente determina lesioni mucose.

Figura 2: Endemicità della leishmaniosi umana cutanea, report annuale aggiornata ai dati del 2022; mappa prodotta e pubblicata il 1 novembre 2023 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)



**Countries reporting imported CL cases, 2022**

Egypt 200	Germany 7
Switzerland 28	Qatar 7
Belgium 27	China 3
United Arab Emirates 25	Italy 3
Colombia 22	Bolivia 1
Sweden 14	

**Number of new CL cases, 2022**

<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF00FF; border: 1px solid black;"></span> 0 cases reported
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFF00; border: 1px solid black;"></span> < 100
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFA500; border: 1px solid black;"></span> 100 - 099
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF4500; border: 1px solid black;"></span> 1000 - 4999
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #8B0000; border: 1px solid black;"></span> ≥ 5000

<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFFFF; border: 1px solid black;"></span> No autochthonous cases reported
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #808080; border: 1px solid black;"></span> No data
<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #A9A9A9; border: 1px solid black;"></span> Not applicable

**PKDL e para-KDL**

La PKDL si presenta tipicamente a seguito di infezioni da *L. donovani* (Sudan, Etiopia, Bangladesh, India) o più raramente da *L. infantum* o *L. chagasi* (America Latina e bacino del Mediterraneo)<sup>40,41</sup>.

In Europa è più frequente negli immunodepressi: nelle persone con HIV è una delle patologie che possono comparire in corso di sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (*immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*)<sup>40-42</sup>.

La para-KDL si presenta pressoché esclusivamente nei soggetti immunodepressi, in particolare nelle persone con infezione da HIV in corso di trattamento o di terapia di mantenimento successiva ad un episodio di LV clinicamente evidente e con parassitemia ancora positiva su sangue periferico.

**B. Sintomatologia suggestiva/caratteristica:  
forma viscerale**

*A cura di L. Attard, B. Granozzi*

La Leishmaniosi Viscerale (LV) rappresenta la forma più grave di infezione causata da protozoi del genere *Leishmania*<sup>43</sup>. È infatti una delle malattie parassitarie a maggiore letalità (2.7-3.3% dei casi riportati) e rappresenta, dopo la malaria, la seconda causa di morte per infezione da protozoi (con una media di 538 decessi

riportati/anno). In assenza di un trattamento specifico la LV ha prognosi infausta nella quasi totalità dei casi<sup>44</sup>. La maggioranza delle infezioni causate dalle specie viscerotrope decorre però in modo asintomatico, in quanto l'individuo riesce nella maggior parte dei casi a controllare naturalmente questa infezione<sup>8,45</sup>. L'espressività clinica nel singolo soggetto dipende dall'interazione competitiva tra protozoo e risposta immunitaria. Sono stati ipotizzati numerosi fattori influenzanti questa interazione: da un lato la virulenza del parassita, dall'altro la predisposizione genetica, l'età, lo stato nutrizionale e, indubbiamente, l'efficacia del sistema immunitario dell'ospite<sup>8,46-52</sup>. Infatti, l'infezione da HIV aumenta il rischio di LV di 100-2.320 volte e i trattamenti immunosoppressivi ed il trapianto d'organo di 20-100 volte<sup>53</sup>.

Di fatto, il rapporto infezioni sintomatiche/asintomatiche risulta estremamente variabile nei diversi contesti geografici e socioeconomici: si passa da 1/50 in Spagna a 1/2.4 in Sudan<sup>54</sup>. Deve essere precisato che la definizione di "infezione asintomatica da *Leishmania*" non è ancora standardizzata, ma include comunque i seguenti criteri: residenza o soggiorno prolungato in area endemica, assenza di segni e sintomi clinici di LV e positività di uno o più test microbiologici per *Leishmania* (sierologici, molecolari, cellulari o parassitologici)<sup>55</sup>. Storicamente la positività alla intradermoreazione alla leishmanina (test di Montenegro) era considerata indicativa di efficace risposta cellulo-mediata nei confronti del protozoo, poiché rilevata sia nei soggetti guariti da LV che nei soggetti con spontaneo decorso asintomatico dell'infezione<sup>56</sup>.

### Forme Tipiche

L'incubazione della LV è di 2-6 mesi (range 14 giorni-18 mesi), ma sono stati riportati casi che si sono manifestati anche dopo vari anni. L'esordio è raramente acuto, ma più spesso insidioso e progressivo con andamento clinico subacuto/cronico. Uno dei sintomi più frequenti è la febbre (da febbricola a febbre elevata con andamento continuo oppure intermittente): molto spesso la LV viene inizialmente inquadrata come FUO (febbre di origine sconosciuta) in quanto la diagnosi è spesso tardiva<sup>40</sup>. Altri segni e sintomi caratteristici sono: astenia, anoressia, calo ponderale, sudorazioni profuse, splenomegalia ed epatomegalia che, al momento della diagnosi, persistono da varie settimane-mesi<sup>8,45</sup>. La splenomegalia può arrivare a essere massiva, con il viscere che può raggiungere anche l'ala iliaca. Le specie di *Leishmania* viscerotrope hanno come principale bersaglio il sistema reticolo-endoteliale, per cui si ha il massimo carico parassitario a livello di midollo osseo, milza, fegato e linfonodi. Ne conseguono sintomi correlati all'anemia (pallore, astenia), alla trombocitopenia (emorragie), alla neutropenia (infezioni batteriche e micotiche secondarie), fino a veri e propri quadri di pancitopenia. Tipica, infine, è la disprotidemia con aumento delle proteine totali e delle gammaglobuline (soprattutto della frazione IgG) associato ad ipoalbuminemia (con conseguente comparsa di edemi declivi e anasarca). Meno frequentemente i pazienti possono presentare cefalea, tosse e vomito<sup>57</sup>. La colorazione scura della cute, che rende ragione del termine "Kala-azar" (febbre nera) con cui viene tradizionalmente chiamata la LV, è una caratteristica della forma viscerale solo nel subcontinente indiano ed è probabilmente il risultato dell'aumento della produzione dell'ormone adrenocorticotropo indotto dalle citochine.

Se non adeguatamente trattata, la LV evolve verso una condizione di cachessia e profondo decadimento dello stato generale e risulta fatale direttamente a causa della malattia, o più di frequente indirettamente a causa di complicazioni, come infezioni o emorragie secondarie.

### Forme Atipiche

Nel paziente immunodepresso (specialmente nel paziente con infezione da HIV) sono state segnalate presentazioni cliniche atipiche con coinvolgimento di tessuti e organi al di fuori del sistema reticolo-

endoteliale, come l'apparato gastro-intestinale, renale e genitale. L'interessamento di questi distretti può determinare rispettivamente enterite ed insufficienza renale con sindrome nefrosica<sup>61</sup>.

Nell'Area Mediterranea sono state segnalate forme di leishmaniosi umana viscerale con coinvolgimento isolato dei linfonodi in assenza di altri sintomi sistemici o di lesioni cutanee: sono forme più frequenti nel soggetto immunocompetente e la loro gestione clinica non è ancora stata ben definita<sup>62</sup>. La loro conferma diagnostica avviene mediante striscio colorato, coltura o reazione a catena della polimerasi (PCR) da biopsia linfonodale o ago-aspirato linfonodale.

### Complicanze della LV

La *Sindrome Emofagocitica* (HLH) secondaria è sicuramente la più frequente grave complicanza della LV, riportata in oltre il 40% dei pazienti con LV. Si tratta di un disordine autoinfiammatorio derivante dalla inefficace ed eccessiva attivazione immunitaria nei confronti del protozoo<sup>63-67</sup>.

La HLH è caratterizzata, oltre che dalla citopenia consueta nella LV, anche da ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia e marcata iperferritinemia. Il quadro è diagnosticabile mediante uno score internazionalmente riconosciuto<sup>63-67</sup>. Criteri diagnostici per HLH (almeno 5 criteri devono essere soddisfatti)<sup>68</sup>:

- Febbre
- Splenomegalia
- Citopenia che interessa almeno 2 delle 3 linee cellulari nel sangue periferico
- Ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia
- Emofagocitosi nel midollo osseo, nella milza o nei linfonodi
- Attività delle cellule NK bassa o assente
- Iperferritinemia
- Alti livelli di recettore sIL-2 (CD25 solubile)

Una nefropatia lieve interessa una discreta quota di pazienti con LV, più raramente può essere severa. Si ritiene che spesso si tratti di nefrite interstiziale da immunocomplessi<sup>69,70</sup>.

La Coagulazione Intravasale Disseminata è una rara, ma severissima complicanza della LV. Può intervenire sia in corso di HLH che in sua assenza<sup>71-73</sup>.

Infezioni batteriche secondarie possono svilupparsi in corso di LV anche in virtù della leucopenia correlata all'infezione parassitaria. In una casistica pediatrica brasiliana sono state riportate nel 60% dei pazienti<sup>74</sup>.

### Popolazioni Speciali

#### Popolazione pediatrica

Nel paziente pediatrico, le manifestazioni cliniche della leishmaniosi viscerale sono meno eterogenee che nella popolazione adulta<sup>75-78</sup>.

Il quadro clinico è costantemente caratterizzato da febbre, pallore e splenomegalia, che dai diversi studi presenti in letteratura appaiono manifestarsi nel 98-99% dei casi. L'epatomegalia è spesso presente e si associa a splenomegalia in misura maggiore rispetto al paziente adulto. L'anoressia e il calo ponderale sono invece sintomi meno costanti rispetto al paziente adulto, presenti in circa il 30% dei casi<sup>77,78</sup>.

Dal punto di vista laboratoristico, le anomalie ematologiche sono le più comuni: anemia (80-90%), neutropenia (70%), piastrinopenia (50%) e pancitopenia (50-60%)<sup>77</sup>.

Complicanza temibile è anche in questa popolazione la linfoistocitosi emofagocitica secondaria (HLH), che si presenta quasi nella metà dei casi pediatrici. Questa condizione sembra mostrare un andamento

particolarmente severo nei lattanti al di sotto dei 3 mesi, in cui si possono osservare valori di ferritina superiori a 10.000 ng/ml. Pertanto, un quadro di iperferritinemia osservato nel neonato, seppur comune anche ad altre patologie come le neoplasie solide ed ematologiche, dovrebbe far sorgere il sospetto diagnostico di HLH, se sono soddisfatti altri criteri clinici di LV<sup>79</sup>. Un'età tanto più giovane al momento della diagnosi e le anomalie della coagulazione sono fattori di rischio indipendenti per prognosi peggiore.

### Leishmaniosi congenita

La leishmaniosi congenita rappresenta una rara, ma documentata, forma di trasmissione verticale della leishmaniosi viscerale, con implicazioni cliniche significative sia per la madre che per il neonato.

La trasmissione materno-fetale avviene per via transplacentare, sia in presenza di infezione attiva materna sia in donne apparentemente asintomatiche. La diagnosi nella madre è spesso posta retrospettivamente, dopo la comparsa di sintomi nel neonato. Il rischio sembra aumentare in caso di immunosoppressione o infezione non trattata durante la gravidanza.

Casi confermati sono riportati in letteratura, tra cui 2 in Brasile<sup>80</sup>, 1 in Grecia<sup>81</sup> e 1 in Austria<sup>82</sup> (2021). In questi casi, la diagnosi è stata confermata mediante PCR o isolamento parassitario nei tessuti del neonato. Una recente revisione sistematica ha sottolineato l'importanza della sorveglianza nelle donne in gravidanza in zone endemiche, indicando la necessità di monitoraggio clinico e laboratoristico nelle gravidanze a rischio e la mancanza di protocolli terapeutici sicuri e validati per la gestione della VL in gravidanza<sup>83</sup>. Inoltre, le modificazioni immunologiche tipiche della gravidanza, in particolare la predominanza di una risposta Th2, possono contribuire alla riattivazione dell'infezione e aumentare la probabilità di trasmissione al feto<sup>84</sup>.

### Immunodepressi

Nel paziente immunodepresso spesso vi è un deficit della risposta cellulo-mediata, con conseguente mancato controllo della replicazione di *Leishmania* da parte del sistema immunitario, disseminazione e incremento del numero delle cellule mononucleate infettate da amastigoti. Per queste ragioni, tutti i pazienti con uno stato di immunodepressione sono a rischio di sviluppare manifestazioni cliniche anche gravi. Inoltre, in questi soggetti si assiste con maggiore frequenza alla riattivazione di infezioni asintomatiche da *Leishmania* spp.<sup>85,86</sup>.

Le manifestazioni cliniche della LV nel paziente immunodepresso sono spesso simili a quelle del paziente immunocompetente, sebbene le presentazioni atipiche siano più comuni e sembrano correlare con la gravità del deficit immunitario.

- Il paziente con infezione da HIV manifesta tipicamente calo ponderale, astenia, emorragie e infezioni secondarie. La febbre e l'epatosplenomegalia possono essere assenti. Quando i valori di linfociti T CD4+ sono inferiori a 50 cell/mm<sup>3</sup>, non è raro il coinvolgimento di distretti atipici come il tratto gastro-intestinale (diarrea cronica e malassorbimento), il midollo (anemia aplastica), l'occhio (uveite anteriore) o le sierose (pericardio e pleura)<sup>87</sup>.

- Rispetto al paziente con infezione da HIV, i pazienti con altre tipologie di immunodepressione tendono a sviluppare più frequentemente febbre e pancitopenia<sup>85</sup>. La diagnosi può essere resa difficile dall'assenza di febbre e dalla difficoltà ad ascrivere alla leishmaniosi alcune alterazioni (ad esempio citopenie), che in questo gruppo di pazienti potrebbero essere spiegate dalla patologia di base (trattamento chemioterapico, malattia oncoematologica etc.). Inoltre è descritta, soprattutto nella popolazione HIV positiva late presenter e in era pre-HAART, la cosiddetta LV cronica attiva o cronico-ricidivante, caratterizzata

nonostante il trattamento da continua moltiplicazione e circolazione dei parassiti dimostrata da esame microscopico o PCR, sia durante i periodi asintomatici che durante gli episodi secondari di LV.

### Diagnosi differenziale

La VL entra in diagnosi differenziale con malaria, tubercolosi miliare, febbre tifoide, infezione da HIV, endocardite batterica, sarcoidosi, brucellosi, mononucleosi, sindromi mieloproliferative e linfomi.

## C. Sintomatologia suggestiva/caratteristica: forma tegumentaria

*A cura di V. Gaspari*

### Leishmaniosi Cutanea (LC)

La leishmaniosi umana dei tegumenti mediterranea comprende la leishmaniosi cutanea (LC) e la leishmaniosi mucosale (LM) ed è causata da *L. infantum*.

L'aspetto e l'entità delle lesioni cutanee variano a seconda della specie di *Leishmania*, dei fattori genetici dell'ospite e dell'entità della sua risposta immunitaria: possono variare da una singola lesione che può guarire spontaneamente a lesioni estese, multiple e localmente distruttive.

Nell'Europa mediterranea la varietà clinica classica di leishmaniosi umana cutanea localizzata (LLC, il cosiddetto "bottone d'Oriente") rappresenta la manifestazione più comune dell'infezione e si presenta come una o poche lesioni papulo-nodulari croniche, di colore rosa-arancio, non dolenti, nella sede di puntura dell'insetto. Le lesioni possono essere circolari o ovalari, di dimensioni in genere comprese tra i 2-5 cm di diametro.

**Sedi:** colpisce tipicamente le zone di cute esposta (volto ed estremità), sede di puntura da parte dell'insetto.

**Decorso:** la piccola papula nella zona di inoculo tende ad estendersi fino a evolvere in un nodulo di 1-3 cm per poi ulcerarsi nella zona centrale, con la formazione di una crosta giallastra e di ipercheratosi.

Le lesioni tendono a guarire spontaneamente in alcuni mesi non appena si attiva la risposta immune cellulo-mediata. Sovente residua una cicatrice depressa. Il tempo di guarigione può essere estremamente variabile e dipende dalla specie coinvolta nell'infezione, dalle dimensioni della lesione e da fattori legati all'ospite<sup>88</sup>.

**Lesioni atipiche:** le lesioni da LC possono assumere anche un aspetto atipico. Più papule possono confluire tra di loro dando luogo a vere e proprie placche, più o meno eritemato-edematose. Possono essere ulcerative e poco secernenti (forma "secca"), soprattutto se dovute ad infezioni da *Leishmania major* o francamente ulcerative e secernenti se dovute a specie del Nuovo Mondo (forme "umide"). Alternativamente, possono anche non ulcerarsi, ma rimanere come papule o noduli, oppure acquisire carattere francamente ipercheratosico (forma "secca"), simulante un carcinoma spinocellulare. Le lesioni nodulari sono tipicamente dovute ad infezioni da *Leishmania aethiopica* e *Leishmania donovani*, quelle ipercheratosiche da *Leishmania tropica*.

Le lesioni della forma cutanea possono ingrandirsi fino a 4-5 cm, raramente maggiori di 10 cm di diametro, e l'ulcerazione penetra nel tessuto sottocutaneo, fatta eccezione per la cartilagine dell'orecchio. Le lesioni restano non dolenti a meno che non subentrino un processo infettivo sovrapposto<sup>88</sup>.

**Complicanze:** le possibili complicanze della LC sono legate ad una sovrainfezione delle lesioni o al residuo di cicatrici deturpanti. Le sovrainfezioni possono essere dovute a batteri commensali, a coliformi

o a funghi e vanno sempre trattate per evitare il prolungarsi del tempo di guarigione.

Gli esiti cicatriziali possono migliorare nell'arco di 6-12 mesi. È dunque bene aspettare questo periodo di tempo prima di intraprendere revisioni chirurgiche, anche per evitare il rischio di recidive locali della malattia<sup>54</sup>.

**LC disseminata:** è definita dalla comparsa di multiple (uguali o superiori a 10) lesioni pleomorfe da LC in 2 o più aree non contigue del corpo. È rara ma sembra in aumento nelle infezioni del Nuovo Mondo<sup>55</sup> e in quelle del Vecchio mondo in associazione con l'infezione da HIV<sup>89</sup>.

### Diagnosi Differenziali

Numerose sono le diagnosi differenziali della LC, poiché le sue manifestazioni possono essere pleomorfe<sup>2</sup>. Possiamo per praticità distinguere due tipi di diagnosi differenziali: quelle di tipo infettivo e quelle non infettive.

**Diagnosi differenziali di tipo infettivo:** impetigine, piodermite, mollusco contagioso, sifilide, tubercolosi cutanea, actinomicetoma, micosi profonde, ulcera del Buruli, tularemia ulcerata, antrace ed eumicetoma. Queste ultime vanno escluse con specifiche indagini di tipo microbiologico. In caso di lesioni diffuse va esclusa la lebbra nelle sue forme borderline tubercoloide, borderline lepromatosa e lepromatosa. Qualora vi fosse anche interessamento linfonodale vanno considerate la sporotricosi e la micobatteriosi da *M. marinum*.

**Diagnosi differenziali di tipo non infettivo:** le forme nodulari ulcerate vanno distinte tipicamente dal carcinoma basocellulare tipo *ulcus rodens*; nel caso di forme ulcerative estese, il pioderma gangrenoso e le ulcere vascolari. Le forme nodulari non ulcerate possono andare in diagnosi differenziale con le neoplasie epiteliali cutanee (carcinomi baso- e spinocellulari), gli pseudolinfomi, i linfomi cutanei, la sarcoidosi cutanea, il lupus eritematoso discoide cutaneo, il granuloma facciale, i dermatofibromi ed altri tumori cutanei rari. Le lesioni ipercheratosiche da *Leishmania* spp. possono entrare in diagnosi differenziale con i carcinomi spinocellulari o la psoriasi.

### Leishmaniosi Mucosale (LM)

La leishmaniosi mucosale è una varietà clinica rara (o forse misconosciuta) di leishmaniosi dei tegumenti nell'Europa Mediterranea<sup>2</sup>. La patofisiologia di questa forma risulta ancora poco chiara, in quanto non è probabile che sia causata da un'inoculazione diretta *in situ* e non si associa ad una lesione cutanea iniziale (differenziandosi in questo dalle forme mucocutanee del Nuovo Mondo<sup>90</sup>), mentre si pensa derivi dalla disseminazione linfatica del parassita dopo puntura da parte di flebotomi infetti. Oltre all'immunosoppressione, restano da determinare altri fattori locali e generali che la provocano.

Il tempo di incubazione può essere lungo. Le manifestazioni mucose iniziali e più importanti interessano generalmente la mucosa nasale e si presentano sotto forma di congestione cronica inspiegabile, rinorrea, epistassi; alternativamente possono essere coinvolte la mucosa labiale (con lesioni nodulari singole o edema diffuso del labbro) e raramente gengivale. Un coinvolgimento orale/palatale, faringeo e laringeo può svilupparsi con il progredire della LM o, in alcune persone, può essere la prima e unica manifestazione della malattia.

I segni clinici, che possono evolvere nel tempo, includono lo sviluppo di eritema, edema, iperemia, infiltrazione, noduli, erosioni, ulcerazione e distruzione tissutale (ad es. perforazione del setto nasale)<sup>91</sup>. Anche nella forma mucosale si può osservare un ampio polimorfismo clinico: le lesioni possono essere papulo-nodulari, ulcerative, polipoidi o infiltrative, di colore biancastro, rosso o violaceo. Nel caso di localizzazione oro-faringea o laringea, i sintomi includono generalmente difficoltà a deglutire (disfagia, odinofagia), disfonia e dispnea.

Le persone a rischio di LM con sintomi mucosali persistenti non spiegabili o anomalie compatibili della mucosa rino-oro-faringea devono essere indirizzate a uno specialista per un esame otorinolaringoiatrico, che in genere dovrebbe includere l'endoscopia a fibre ottiche<sup>91</sup>.

### Diagnosi Differenziali

Le principali diagnosi differenziali della LM includono le neoplasie cutanee (es. carcinoma spinocellulare del labbro) e del distretto testa-collo, la cheilite granulomatosa, la sarcoidosi, la granulomatosi associata a poliangioite e la laringite cronica.

### Leishmaniosi Mucocutanea o Cutaneo-Mucosa (LMC)

Causata da *L.V. braziliensis*, *L.V. panamensis* e *L.V. guyanensis*, è una forma esclusiva del Sud America, molto rara in Europa se non per casi d'importazione. Si pensa che la LMC possa derivare da metastasi per via emo-linfatica che raggiungono la mucosa nasale o orofaringea dalle localizzazioni cutanee. Tende infatti a comparire in un secondo tempo (da 6 mesi fino ad anni) rispetto alle lesioni cutanee. Le lesioni cutanee sono placche-noduli ulcerati (forme "umide"), tipicamente nelle zone di inoculo, che tendono a guarire con difficoltà o (nel caso guariscano) lentamente e con esiti cicatriziali. La sede mucosa più colpita è rappresentata dalla mucosa nasale, ma spesso anche le labbra e le gengive (in forma di gengivite eritematosa iperplastica), mentre le forme interessanti faringe e laringe sono più rare. Il decorso è caratterizzato da congestione nasale, rinorrea, epistassi ricorrenti, ulcere o neoformazioni ipertrofiche ed iperplastiche della mucosa, deformanti e mutilanti (*espundia*), potenzialmente letali se non trattate. Infatti, la progressione dell'ulcerazione è lenta ma costante e porta alla distruzione dei tessuti molli all'interno di naso, labbra e palato molle, fino ad interessare laringe e trachea e determinare così progressive difficoltà respiratorie.

### Diagnosi Differenziali

Anche in questo caso le principali diagnosi differenziali includono i tumori del labbro (carcinoma spinocellulare), del cavo orale e del rinofaringe, sifilide, tubercolosi orificiale, paracoccidioidomicosi ed altre micosi profonde, cheilite granulomatosa, oltre alle vasculiti sistemiche come la granulomatosi associata a poliangioite e le neoplasie ematopoietiche come il linfoma NK/T extranodale *nasal-type*.

## D. Sintomatologia suggestiva/caratteristica: PKDL e Para-KDL

*A cura di G. Gaiera*

### Post-Kala azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)

La PKDL si caratterizza per la presenza di lesioni cutanee in genere diffuse (macule ipocromiche o eritematose che possono evolvere in papule e/o noduli) con esordio al volto, estensione agli arti e senza interessamento viscerale<sup>40</sup>, comparse a distanza di mesi/anni da una LV trattata efficacemente. La triade che ne permette la diagnosi si compone di: storia di LV correttamente trattata, lesioni cutanee tipiche per morfologia e distribuzione<sup>40</sup>. Dalle lesioni cutanee è possibile isolare il parassita<sup>40,92</sup>. Si manifesta nel 10-60% dei casi<sup>7</sup>, tipicamente entro 1-3 anni dalla LV e con forme maculari in Asia o entro 6 mesi e con forme papulo-nodulari in Africa<sup>41</sup>. Compare quando la risposta immunitaria passa da un pattern a

prevalenza Th2 ad una risposta Th1/Th2 mediata ed è più frequente negli immunodepressi: nelle persone affette da HIV è una delle patologie che possono comparire in corso di sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS)<sup>40-42,93</sup>.

La PKDL è osservata solitamente in pazienti con LV che si presume abbiano ricevuto un trattamento inadeguato<sup>94</sup>. L'incidenza variabile della PKDL osservata in pazienti con LV che hanno ricevuto trattamenti differenti supporta questa ipotesi: i pazienti con LV trattati con antimoniali pentavalenti sviluppano infatti una PKDL con una frequenza maggiore rispetto a quelli trattati con altri farmaci<sup>94</sup>. Anche il dosaggio dei farmaci utilizzato per il trattamento della LV sembra influire sullo sviluppo di una PKDL: si è ipotizzato che trattamenti a dosaggio inferiore e di minor durata possano eliminare i parassiti a livello viscerale ma non nella cute, probabilmente a causa della diversa concentrazione dei farmaci che si riscontra a livello sistemico e cutaneo<sup>93,94</sup>.

Le lesioni cutanee compaiono caratteristicamente all'inizio nella "zona del muso" (centro del volto) e si estendono a coinvolgere le altre aree del volto, gli arti superiori, il tronco e gli arti inferiori<sup>94</sup>. Come risultato di questa progressione tipica, la densità e la severità delle lesioni sono più intense nella regione periorale e nella parte superiore del corpo<sup>94</sup>. L'esposizione ai raggi ultravioletti (UV) è stata coinvolta nella patogenesi delle lesioni della PKDL, per cui le lesioni presentano una distribuzione caratteristica in aree fotoesposte: sono le papule e i noduli a seguire questa distribuzione in modo più significativo, mentre le macule sono più diffuse<sup>93,94</sup>.

La distribuzione caratteristica delle lesioni cutanee permette di riconoscere 3 stadi clinici<sup>94,95</sup>:

- **Stadio 1:** lesioni maculopapulari o nodulari sparse al volto senza o con poche lesioni alla parte alta del tronco e alle braccia
- **Stadio 2:** lesioni maculopapulari o nodulari dense al volto ed estese al tronco, dorso, arti superiori e inferiori; sono presenti solo rare lesioni ad avambracci e gambe
- **Stadio 3:** lesioni maculopapulari o nodulari dense su tutto il corpo, incluse gambe e piedi

Le ulcerazioni non sono lesioni frequenti nelle PKDL indiana o sudanese, tuttavia i casi al 3° stadio possono sviluppare ulcerazioni e croste e presentare più spesso lesioni mucose, che coinvolgono labbra, lingua e palato<sup>94,95</sup>.

La riduzione della carica parassitaria e la risposta immunitaria contro il parassita alterano le manifestazioni cliniche: la carica parassitaria è solitamente bassa nella PKDL e può essere dimostrata solo a livello della cute e non nei linfonodi, nella milza o nel midollo osseo. I pazienti con PKDL godono in generale di una buona salute e non presentano nessuna alterazione febbrile o tossica, a causa della presentazione tardiva<sup>93</sup>. Una linfadenopatia può essere osservata nella PKDL in Sudan ma è rara in India<sup>95</sup>. Lesioni a livello delle mucose, uveiti, congiuntiviti e blefariti, laringiti e coliti sono state invece descritte tanto nella PKDL sudanese quanto in quella indiana<sup>95</sup>.

### Diagnosi differenziale

Le diagnosi differenziali dermatologiche della PKDL dipendono dal tipo di lesione cutanea predominante: se si presenta con macule depigmentate o macchie, si devono prendere in considerazione la lebbra *bordeline* lepromatosa o lepromatosa, la *pitiriasi versicolor* e la vitiligine; se con papule, ancora la lebbra *bordeline* lepromatosa o lepromatosa, gli xantomi e le istiocitosi; se con placche e lesioni nodulari, sempre la lebbra *bordeline* lepromatosa o lepromatosa, la sarcoidosi, i linfomi cutanei, l'iperplasia cutanea linfoide, gli xantomi, la sifilide e, in caso di lesione singola, la leishmaniosi cutanea (nelle forme precoci prima che si ulceri); se con forme fotosensibili, il lupus eritematoso e la rosacea<sup>94</sup>.

## PKDL nelle persone con infezione da HIV

Le manifestazioni cliniche delle leishmaniosi umane, inclusa la PKDL, dipendono dalla risposta immune al parassita<sup>40</sup>. Immunologicamente, la PKDL è caratterizzata da una risposta mista Th1/Th2 con la persistenza di IL-10 a livello della cute e del circolo periferico<sup>94</sup>. Come risultato della natura anti-infiammatoria di ogni risposta immunitaria, i parassiti continuano a persistere nella cute. La risoluzione clinica (spontanea e/o determinata dal trattamento) è favorita dalla stimolazione di IL-2 e dalla produzione di IFN- $\gamma$ : i macrofagi attivati da IFN- $\gamma$  eliminano tanto i parassiti quanto gli antigeni di *Leishmania*<sup>94</sup>. La coinfezione da HIV è associata ad una riduzione di IFN- $\gamma$  e a livelli più elevati di TNF- $\alpha$ , che sono correlati alla replicazione continua dei parassiti di *Leishmania* spp. e provocano un aumento della gravità delle manifestazioni cliniche<sup>94</sup>. Le lesioni da PKDL nelle persone con coinfezione da HIV (e conta di linfociti CD4+ solitamente inferiore a 200 cell/mm<sup>3</sup>) possono essere quindi più estese e possono presentare un maggior coinvolgimento a livello delle estremità<sup>94</sup>: può quindi essere assente la classica diffusione delle lesioni dal volto alle altre parti del corpo che si osserva nella PKDL tradizionale. I parassiti sono abbondanti nelle lesioni e possono essere facilmente dimostrati<sup>94</sup>. Altre manifestazioni atipiche comprendono noduli sottocutanei, lesioni a tipo eritroderma, placche squamose che assomigliano alla psoriasi e noduli simili al Sarcoma di Kaposi<sup>94</sup>.

## Para-Kala azar Dermal Leishmaniasis (Para-KDL)

Per Para-KDL si intende un'entità nosologica di recente introduzione, caratterizzata da una manifestazione cutanea analoga ad una PKDL che si presenta però durante il trattamento per LV<sup>40,96</sup> o in corso di terapia di mantenimento in presenza di una carica parassitaria ematica positiva. Manifestazioni cutanee atipiche sono descritte più frequentemente nei pazienti immunodepressi<sup>40</sup>.

Mentre di solito la LV negli ospiti immunocompetenti non è accompagnata da lesioni cutanee, nella coinfezione con HIV, i pazienti con LV possono presentare lesioni nodulari floride ed estese (Para-KDL), che assomigliano clinicamente a una PKDL<sup>40</sup>. I pazienti con Para-KDL rappresentano quindi casi particolari in cui le lesioni a tipo PKDL sono presenti in corso di una LV<sup>96</sup>: sono considerati posizionabili nel mezzo dello spettro tra la LV e la PKDL. I parassiti possono essere dimostrati oltre che nella cute anche nei linfonodi e nel midollo osseo. In alcuni pazienti la splenomegalia è maggiore che nei casi con PKDL, ma inferiore rispetto a quelli con LV.

## E. Esami bioumorali utili

*A cura di L. Attard, B. Granozzi, A. Chiesa, V. Gaspari*

### Leishmaniosi viscerale, PKDL e Para-KDL

Dal punto di vista laboratoristico oltre alla citopenia periferica, spesso trilineare, sono frequenti ipertransaminasemia, ipoalbuminemia, ipergammaglobulinemia, eosinopenia, aumento della ferritina, della proteina C reattiva e della procalcitonina. Quest'ultima, come nel caso della malaria, non risulta essere un buon marker di sovrainfezione batterica<sup>97</sup>. Nella LV il sistema immunitario reagisce spesso con un'attivazione linfocitaria B policlonale che, oltre all'ipergammaglobulinemia, determina frequentemente false reattività agli esami sierologici: il più delle volte si tratta di positività per autoanticorpi e/o Fattore Reumatoide, che rischiano di fuorviare la diagnosi verso una patologia autoimmune ed indurre a trattamenti terapeutici deleteri, quali l'utilizzo di immunosoppressori<sup>59</sup>.

### Leishmaniosi Cutanea e Mucocutanea

La diagnosi è clinica (noduli/placche ulcerate in sedi fotoesposte), microbiologica (identificazione del DNA del parassita) e istologica (evidenza di amastigoti, o flogosi cronica granulomatosa tipica). Non vi sono accertamenti bioumorali utili nel supportare la diagnosi delle forme tegumentarie di leishmaniosi umana.

## F. Valutazione microbiologica: test diretti ed indiretti

A cura di S. Varani

### Raccomandazioni

- Poiché attualmente non esiste un test gold standard per la diagnosi di LV, si raccomanda l'uso di più test per aumentare la probabilità di una diagnosi corretta
- La diagnosi di leishmaniosi dei tegumenti (cutanea e mucocutanea) è prevalentemente una diagnosi diretta, da eseguirsi mediante microscopia e/o PCR su scraping o biopsia. In caso di LC non sono indicate indagini microbiologiche su sangue
- Ha valore diagnostico anche la ricerca del parassita tramite PCR su tampone delle lesioni cutanee

### Leishmaniosi viscerale

La definizione di caso di LV indicata dall'OMS è la seguente: “paziente che presenta segni clinici (febbre irregolare prolungata, splenomegalia, perdita di peso), con esame parassitologico positivo (microscopia, coltura o PCR) e/o sierologia positiva”<sup>2,19</sup>. Pertanto, in presenza di manifestazioni cliniche sospette, la diagnosi microbiologica è fondamentale per confermare un caso di LV.

Poiché attualmente non esiste un singolo test *gold standard* per la diagnosi di LV, si raccomanda l'uso di più test per aumentare la probabilità di una diagnosi corretta. I metodi per la diagnosi microbiologica di LV sono schematizzati in *Tabella 1*. Si dividono in test sierologici (indiretti) e test diretti.

### Test sierologici

I metodi sierologici prevedono la ricerca di IgG (o Ig totali) specifiche per *Leishmania* spp. su siero. La loro sensibilità è ridotta in pazienti immunocompromessi. Di seguito sono elencate le principali tecniche sierologiche utilizzate per la diagnosi di LV<sup>4,98</sup>:

- *Test diagnostici rapidi immunocromatografici (ICT)*: ricercano principalmente anticorpi diretti verso l'antigene ricombinante rK39. La loro sensibilità e specificità varia in base alle aree geografiche: ad esempio sono molto elevate (99%) in India e Brasile, mentre sono più basse (85%, 83%, 70%) rispettivamente in Africa Orientale, Spagna o Italia. Visto l'elevato valore predittivo positivo, l'OMS raccomanda l'ICT per rK39 come test di screening per la diagnosi di leishmaniosi umana, in particolare nella Regione Europea.
- *Immunofluorescenza indiretta (IFI)*: ha una sensibilità del 87-100% e una specificità del 77-100%
- *ELISA (Enzime-Linked Immunosorbent Assay)*: i test ELISA, così come gli IFI, sono test quantitativi che nei pazienti immunocompetenti mostrano sensibilità variabile a seconda degli antigeni utilizzati.
- *Western Blot (WB)*: è una tecnica molto sensibile (90-98%) e specifica (88-100%); per l'alta specificità potrebbe essere utile come conferma sierologica, specialmente in caso di discrepanza tra il

test rK39 e un test ELISA.

- I test sierologici se eseguiti precocemente nel decorso di una LV (<2-3 settimane dall'esordio dei sintomi) possono dare risultati falsamente negativi.

### Test diretti

I test diretti (esame microscopico, esame colturale, PCR) dovrebbero essere appannaggio di Centri specializzati o di Centri di riferimento. I laboratori periferici dovrebbero limitarsi ad effettuare lo screening con i test sierologici (ICT rK39, ELISA, IFI ed eventualmente WB). I test diretti sono:

- *Esame microscopico diretto*: presenta una specificità elevata. Il campione migliore per la diagnosi microscopica diretta è l'aspirato splenico, con una sensibilità del 93-99%, ma di norma nei Paesi industrializzati l'esame viene eseguito da aspirato midollare, che presenta una sensibilità del 53-86%.
- *Tecniche molecolari (PCR)*: negli ultimi decenni sono stati sviluppati metodi basati sulla PCR per il rilevamento di *Leishmania* e l'identificazione delle specie. Tuttavia, nonostante i numerosi saggi descritti, finora non vi è consenso sui metodi e sui bersagli molecolari, né esistono linee guida internazionali. Sono stati descritti numerosi *target* per saggi di PCR convenzionali e in Real-Time (RT-PCR). Il DNA del cinetoplasto (kDNA) e quello codificante le proteine della subunità minore 18S del ribosoma (SSUrDNA) sono i più comunemente utilizzati per la diagnosi di LV, data la loro natura altamente conservata e l'alto numero di copie presenti nel genoma del parassita. Per la diagnosi di LV, l'aspirato di midollo osseo è considerato il campione elettivo: tuttavia RT-PCR che utilizzano i bersagli sovra-menzionati mostrano risultati paragonabili su sangue periferico. La RT-PCR mostra ottima sensibilità e specificità anche nel soggetto con infezione da HIV<sup>99</sup>. Oltre che per la diagnosi, la PCR quantitativa su sangue periferico può essere utile in pazienti immunodepressi per il monitoraggio della parassitemia in corso di terapia anti-*Leishmania*.
- *Esame colturale*: l'aspirato di midollo osseo o *buffy coat* da sangue periferico (quest'ultimo solo per pazienti HIV-positivi) vengono inoculati in provette di terreno idoneo (Novy-McNeal-Nicolle - NNN -o Evans' Modified Tobie's Medium - EMTM -). I terreni non sono disponibili in commercio, devono essere preparati in laboratorio e necessitano di sangue fresco di coniglio. La coltura richiede tempi lunghi (fino a 4 settimane) e presenta una sensibilità del 60-85%. L'isolamento del ceppo di *Leishmania* è utile, oltre che per la diagnosi di malattia, anche per la tipizzazione molecolare del ceppo isolato sia per fini epidemiologici, sia per valutare le eventuali sequele e/o manifestazioni secondarie della malattia determinate da alcune specie, nonché per la scelta del trattamento.

### Leishmaniosi dei tegumenti (cutanea e mucocutanea)

Si definisce come leishmaniosi cutanea, mucosa o muco-cutanea il caso di “un paziente con sintomi clinici (lesione cutanea o mucocutanea) e con una conferma diagnostica da esame parassitologico positivo (e, solo per leishmaniosi mucocutanea, da esame sierologico positivo)”<sup>2</sup>.

I metodi per la diagnosi di LC e LMC sono schematizzati in *Tabella 1*<sup>98</sup>.

La diagnosi di **leishmaniosi cutanea** si effettua mediante:

- *esame microscopico su biopsia cutanea e scraping della lesione dopo colorazione Giemsa* (sensibilità: 40-90%): per quanto riguarda la biopsia cutanea il prelievo deve essere eseguito al bordo lesione, dove è possibile identificare gli amastigoti di *Leishmania* spp. e non al centro della lesione,

- dove solitamente si accumula materiale necrotico. Per quanto riguarda lo scraping, la sensibilità aumenta qualora si eseguano 2 prelievi, uno sul bordo e uno al centro della lesione<sup>100</sup>.
- *PCR da tessuto di biopsia cutanea e test molecolari su scraping della lesione* hanno dimostrato alta sensibilità. Vi sono esperienze positive anche per quanto riguarda l'uso di PCR su tampone a fresco della lesione (anche con questa metodica è importante tamponare sia il centro che il bordo della lesione)<sup>101-103</sup>.
  - *coltura di materiale da biopsia cutanea*: l'isolamento del ceppo di *Leishmania* è utile, oltre che per la diagnosi di malattia, anche per la tipizzazione molecolare del ceppo isolato sia per fini epidemiologici, sia per valutare le eventuali sequele e/o manifestazioni secondarie della malattia determinate da alcune specie, nonché per la scelta del trattamento. La diagnosi sierologica (ELISA, IFI) **non è utile** in caso di sospetta leishmaniosi cutanea, causa l'elevato numero di risultati falsamente negativi.

La diagnosi di **leishmaniosi mucocutanea** o **mucosa** si effettua mediante:

- esame microscopico su biopsia dopo colorazione con Giemsa, con una sensibilità del 30-60%
- PCR su biopsia cutanea, con una sensibilità del 70-100%
- coltura di materiale da biopsia
- test sierologici: per le forme mucocutanee, un test ELISA con antigene solubile mostra una sensibilità dell'80% circa, mentre è maggiore la sensibilità dei test che utilizzano antigeni ricombinanti (95-100%). In questi casi risulta particolarmente utile il test di conferma.

Nei casi di LC o LMC importati è fortemente raccomandata l'identificazione molecolare delle specie di *Leishmania*: è fondamentale identificare i casi di leishmaniosi tegumentaria importati dall'America Latina e causati da *L. braziliensis*, in quanto possono evolvere in LMC destruenti. L'identificazione di specie viene eseguita principalmente mediante metodi molecolari in Centri specializzati e richiede l'isolamento in coltura del ceppo di *Leishmania*. Negli ultimi anni anche la sequenza su amplificato con RT-PCR da sangue periferico, da biopsia cutanea o da biopsia mucosa può permettere la tipizzazione molecolare del ceppo di *Leishmania* (geni target principalmente utilizzati: *heat shock protein-70* e/o *Internal Transcribed Spacer-1* <sup>104</sup>).

Approccio diagnostico	Leishmaniosi viscerale	Leishmaniosi mucocutanea	Leishmaniosi cutanea
<b>Test sierologici</b>	<b>Metodiche:</b> ICT, ELISA, IFI, WB <b>Sensibilità:</b> varia in base al test utilizzato. Utile la combinazione di 2 test sierologici (ICT + ELISA o ICT + IFI) <b>Svantaggi:</b> (1) positività persistente anche dopo la guarigione clinica, (2) positività in soggetti con infezione asintomatica, (3) rischio di falsi negativi, in particolare in pazienti immunodepressi, oppure se i test sono eseguiti precocemente rispetto all'esordio dei sintomi	<b>Metodiche:</b> ICT, ELISA, WB <b>Vantaggi:</b> sensibilità moderata-buona	Non utile per diagnosi di LC, bassa sensibilità
<b>Test molecolari</b>	<b>Tipologia di campione:</b> sangue midollare e sangue periferico (in EDTA) <b>Metodiche:</b> Real-Time PCR per diversi bersagli, tra cui DNA ribosomiale e del cinetoplasto <b>Vantaggi:</b> Elevata sensibilità (>90%) <b>Svantaggi:</b> metodiche non standardizzate	<b>Tipologia di campione:</b> biopsia mucosa <b>Metodiche:</b> Real-Time PCR per diversi bersagli, tra cui DNA ribosomiale e del cinetoplasto <b>Vantaggi:</b> sensibilità elevata (>90%) <b>Svantaggi:</b> metodiche non standardizzate	<b>Tipologia di campione:</b> biopsia cutanea, scraping cutaneo, tampone (COPAN) <b>Metodiche:</b> Real-Time PCR per diversi bersagli, tra cui DNA ribosomiale e del cinetoplasto <b>Vantaggi:</b> sensibilità elevata (>90%) <b>Svantaggi:</b> metodiche non standardizzate
<b>Esame microscopico</b>	<b>Tipologia di campione:</b> striscio di aspirato midollare o sangue periferico (soprattutto negli immunodepressi) <b>Metodiche:</b> colorazione Giemsa <b>Vantaggi:</b> (1) non richiede alta tecnologia, (2) basso costo <b>Svantaggi:</b> (1) sensibilità moderata (53-86%), (2) prelievo invasivo	<b>Tipologia di campione:</b> biopsia mucosa <b>Metodiche:</b> inclusione in paraffina, sezione e colorazione Giemsa, colorazioni immunostochimiche per CD1a. <b>Svantaggi:</b> sensibilità modesta	<b>Tipologia di campione:</b> scraping (bordo + centro lesione <sup>100</sup> ) o aspirato o biopsia cutanea a bordo lesione <b>Metodiche:</b> vetrino classico o inclusione in paraffina, sezione e colorazione Giemsa o ematossilina-eosina, colorazioni immunostochimiche per CD1a. <b>Svantaggi:</b> sensibilità variabile (40-80%)
<b>Esame colturale</b>	<b>Tipologia di campione:</b> aspirato midollare o sangue periferico (solo in HIV+) <b>Metodiche:</b> coltura in terreni semisolidi <i>home-made</i> <b>Vantaggi:</b> permette isolamento e caratterizzazione del ceppo <b>Svantaggi:</b> (1) tecnica laboriosa e complessa, (2) richiede settimane prima di positivizzarsi, (3) sensibilità moderata (60-85%), (4) prelievo invasivo	<b>Tipologia di campione:</b> biopsia mucosa <b>Metodiche:</b> coltura in terreni semisolidi <i>home-made</i> <b>Vantaggi:</b> permette isolamento e caratterizzazione del ceppo <b>Svantaggi:</b> (1) tecnica laboriosa e complessa, (2) richiede settimane prima di positivizzarsi	<b>Tipologia di campione:</b> biopsia cutanea <b>Metodiche:</b> coltura in terreni semisolidi <i>home-made</i> <b>Vantaggi:</b> permette isolamento e caratterizzazione del ceppo <b>Svantaggi:</b> (1) tecnica laboriosa e complessa, (2) richiede settimane prima di positivizzarsi

Tabella 1: Metodi diagnostici per leishmaniosi umana viscerale, mucocutanea e cutanea

## G. Anatomia patologica

A cura di A. Chiesa, V. Gaspari

La raccolta di materiale biotico è utile soprattutto al fine della diagnosi microbiologica<sup>7</sup>: una valutazione istologica può essere utile per evidenziare la presenza di tessuto infiammatorio cronico generalmente di tipo granulomatoso.

In caso di lesione cutanea il materiale biotico deve essere prelevato alla base della zona ulcerata, in quanto maggiormente ricca di amastigoti; è bene includere nel materiale raccolto sia parte della lesione che tessuto sano circostante<sup>105</sup>. In caso di LV la biopsia è eseguita a livello midollare, linfonodale o splenico, sebbene quest'ultima sede non sia preferita per l'alto rischio di complicanze della procedura di raccolta del campione<sup>7</sup>. Se per la ricerca microbiologica la colorazione favorita è quella di Giemsa, per la valutazione istologica è quella con ematossilina-eosina<sup>106</sup>. La colorazione con ematossilina-eosina di un campione istologico è in grado di evidenziare la presenza di amastigoti solo qualora la carica parassitaria sia molto alta, mentre qualora la carica sia bassa la colorazione di Giemsa può essere di qualche aiuto<sup>107</sup>. Dal punto di vista anatomopatologico, il reperto tipico di leishmaniosi è la presenza dei cosiddetti "corpi

di Leishman-Donovan”, cioè di amastigoti<sup>105</sup>. Gli amastigoti appaiono come corpuscoli rotondi all’interno del citoplasma dei macrofagi: si caratterizzano per la presenza di un nucleo tondeggiante e di un cinetoplasto a forma di trattino o virgola circondati da un alone chiaro<sup>105</sup>. Quando intensamente parassitati, i macrofagi presentano un largo vacuolo citoplasmatico attorno a cui si dispongono gli amastigoti<sup>105,108</sup>. La presenza di amastigoti può essere classificata secondo l’indice parassitario di Ridley, con una scala che va da 0 (amastigoti assenti) a 6 (> 100.000 amastigoti per sezione standard), come riportato nella Tabella 2<sup>109,110</sup>. La diagnosi differenziale può essere posta con l’infezione da *Histoplasma capsulatum* (micete lievitifforme intracellulare di circa 3-4µm dotato di pseudocapsula) morfologicamente simile, se non per l’assenza del cinetoplasto, all’amastigote di *Leishmania* spp. (protozoo intracellulare di circa 2-3µm dotato di cinetoplasto)<sup>111</sup>.

Per le forme tegumentarie e viscerali, è descritto inoltre che gli amastigoti di *Leishmania* spp. possano essere marcati tramite esame immunoistochimico con il marcatore CD1a (MTB1 clone), sia nelle forme del Vecchio che in quelle del Nuovo Mondo (sensibilità di poco superiore al 50%)<sup>107,112,113</sup>.

L’infiltrato infiammatorio può presentarsi in una vasta gamma di quadri, che spaziano da una reazione infiammatoria cronica aspecifica (linfociti, plasmacellule, macrofagi, granulociti e detriti cellulari) a granulomi ben definiti (cellule epitelioidi, cellule giganti, linfociti)<sup>105,108</sup>.

Indice parassitario	Numero di amastigoti per sezione standard
6+	≥ 100 000
5+	≥ 10 000
4+	≥ 1000
3+	≥ 100
2+	≥ 10
1+	≥ 1

Tabella 2: *Indice Parassitario di Ridley modificato, utile per la quantificazione del carico parassitario. Tratto e modificato da PLoS Negl Trop Dis 10(2) data: e0004426. doi:10.1371/journal.pntd.0004426*<sup>109</sup>

Gruppo	Referto istopatologico (Leishmaniosi dei tegumenti)
Gruppo I	Biopsia cutanea di aspetto normale, con aree di degenerazione con collagene
Gruppo II	Predominante processo severamente necrotizzante nel derma
Gruppo III	Derma interessato da un infiltrato infiammatorio diffuso e marcatamente misto
Gruppo IV	Sparse cellule giganti di Langhans e istiociti epitelioidi primitivi
Gruppo V	Granulomi ben definiti e ben definiti istiociti epitelioidi

Tabella 3: *Pattern di Ridley, modificato. Tratto e modificato da PLoS Negl Trop Dis 10(2) data: e0004426. doi:10.1371/journal.pntd.0004426*<sup>109</sup>

## H. Indagini strumentali

A cura di G. Basile, A. Chiesa

### Forma viscerale

La LV si presenta frequentemente con splenomegalia e epatomegalia: l'ecografia addominale è quindi utile nel rilevare e quantificare questi reperti<sup>114</sup>. All'ecografia la milza viene descritta come di dimensioni aumentate nel 94-100% dei casi, con parenchima iperecogeno ed omogeneo o con lesioni focali rotondeggianti generalmente centimetriche ipoecogene e alle volte coalescenti<sup>115</sup>. Il fegato appare di dimensioni aumentate nel 40-100% dei casi, con aspetto ipoecogeno, omogeneo o granuloso, in alcuni casi con piccole lesioni ipoecogene; sono stati descritti concomitanti segni di ipertensione portale, linfadenopatie per lo più addominali, versamento pericardico, pleurico e ascite<sup>115</sup>. In una review del 2021 si segnala come vi sia una progressiva riduzione dell'organomegalia dopo il trattamento: ad 1 mese dal trattamento è descritta una normalizzazione delle dimensioni di fegato e milza rispettivamente nel 80% e 60% dei casi e nel 90% dei casi a 8-10 mesi dal trattamento<sup>115</sup>.

Nella valutazione e nello studio dell'organomegalia o delle linfadenopatie trovano spazio anche la tomografia assiale computerizzata (TAC), la risonanza magnetica (RMN) e la tomografia a emissione di positroni (PET). È importante la diagnosi differenziale con patologie di natura ematologica: anche con queste tecniche è possibile il riscontro di lesioni focali spleniche, che potrebbero falsamente indirizzare verso fenomeni tromboembolici, emboli settici o metastasi<sup>116,117</sup>.

### Forma tegumentaria

La diagnosi di leishmaniosi tegumentaria è prevalentemente clinica, supportata da accertamenti microbiologici e istologici delle lesioni evidenziate sulla superficie corporea. Accertamenti strumentali non sono di norma indicati: tuttavia nei pazienti con leishmaniosi cutanea a rischio di evoluzione verso forme mucosali (infezione da specie del Nuovo Mondo - *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* - o acquisita in paesi endemici) è consigliata una periodica rivalutazione nasale e delle alte vie respiratorie alla diagnosi, dopo 1 anno e dopo 2 anni. Nel caso di comparsa di sintomi sospetti per LMC (congestione nasale cronica, epistassi) è raccomandata una tempestiva valutazione otorinolaringoiatrica con rino-faringo-laringoscopia<sup>7</sup>.

Al momento le principali linee guida non forniscono alcuna raccomandazione sull'esecuzione di accertamenti radiologici in pazienti con leishmaniosi tegumentaria; ciononostante l'esecuzione di uno studio TAC delle alte vie respiratorie è uno strumento sensibile per identificare le principali alterazioni del distretto rino-faringeo (ispessimento della mucosa nasale e dei seni paranasali, perforazione nasale, erosione delle ossa dello splancocranio, collasso della piramide nasale, ispessimento della mucosa faringea e laringea) e per definire la pervietà delle vie respiratorie in caso di coinvolgimento laringeo<sup>118</sup>.

La definizione dell'estensione anatomica e della gravità clinica della malattia mucosale ha un'importante valenza prognostica oltre a porre indicazione, in caso di aumentato rischio di ostruzione respiratoria, al monitoraggio ospedaliero e alla premedicazione corticosteroidica in corso di terapia antiprotozoaria.

# i. Algoritmi diagnostici

A cura di S. Varani

## Leishmaniosi viscerale

L'algoritmo diagnostico per una sospetta LV è riassunto in *Figura 3<sup>2,98</sup>*. Si raccomanda l'uso di più test per aumentare la probabilità di una diagnosi corretta (test sierologici, test molecolari, esame microscopico su striscio di sangue midollare).

Qui sotto si riporta una spiegazione dettagliata dei passaggi diagnostici da seguire: è da notare che l'approccio deve essere diverso in caso di paziente immunodepresso e/o paziente con forte sospetto diagnostico.

- La diagnosi di LV in pazienti immunocompetenti con clinica compatibile viene eseguita in prima istanza con la messa in evidenza degli anticorpi specifici (screening sierologico): come test di screening l'OMS raccomanda un kit ICT rK39, attualmente fuori produzione. Per questo in alternativa si possono consigliare i recenti metodi in chemio-luminescenza, che dimostrano una discreta sensibilità.
- In caso di risultato positivo a questo test e in presenza di elevato livello anticorpale rilevato con un secondo test quantitativo (ELISA o IFI), la LV è altamente probabile e l'OMS raccomanda una conferma parassitologica prima di iniziare un trattamento anti-*Leishmania*. Questa conferma può essere eseguita mediante un test diretto, quale la PCR (da eseguire su sangue periferico o su aspirato midollare) o l'osservazione microscopica e/o la coltura dell'aspirato midollare. Se non sono disponibili test diretti e non è possibile inviare i campioni a un Centro di riferimento, si deve considerare l'avvio di un trattamento anti-*Leishmania*.
- In caso di risultati discordanti (es. ICT negativo ed ELISA o IFI positivo) è necessario eseguire un test diretto per confermare la diagnosi di LV. Se LV è confermata, si deve iniziare il trattamento anti-*Leishmania*.
- In caso di pazienti immunocompetenti con risultati di test sierologici negativi, la probabilità di LV è bassa (valore predittivo negativo elevato). Deve comunque essere considerata la finestra di tempo necessaria alla sieroconversione in caso di infezione recente. Inoltre, vista la sensibilità non ottimale della maggior parte dei test sierologici in commercio, in caso di forte sospetto clinico va comunque eseguito test molecolare di conferma.
- In caso di pazienti immunocompromessi con risultati di test sierologici negativi, causa la ridotta sensibilità di ELISA e IFI è necessario procedere alla diagnosi con test diretti.

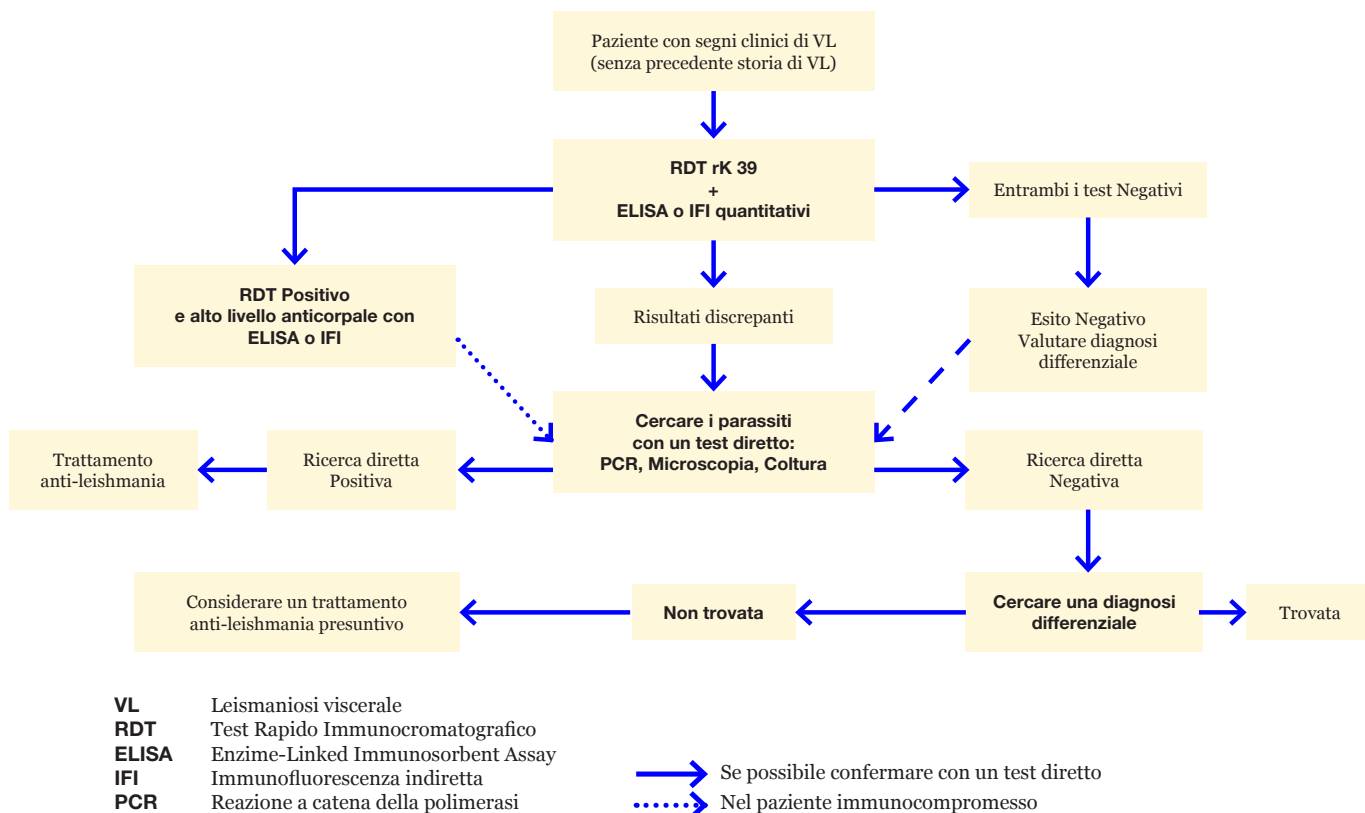


Figura 3: Algoritmo diagnostico per leishmaniosi umana viscerale. Percorso Diagnostico delle parassitosi ematiche e del sistema reticolo-endoteliale. Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI-CoSP)<sup>98</sup>.

### Leishmaniosi tegumentaria

La diagnosi si effettua individuando la presenza del parassita con metodo microbiologico diretto. Si veda il paragrafo dedicato: “Valutazione microbiologica: test diretti ed indiretti”.

## L. Lista dei Laboratori per Regione

A cura di E. Oliva e F. Bernieri

Una lista aggiornata dei Laboratori di riferimento per l’esecuzione di test diagnostici per leishmaniosi, comprensiva di riferimenti e contatti, è stata redatta e gentilmente concessa a completamento di questo documento dal Comitato per lo Studio della Parassitologia (CoSP) dell’Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) ed è reperibile in ALLEGATO 1.

# Terapia

## A. Chi sottoporre a trattamento?

A cura di V. Gaspari, G. Basile, M. Piccica

### Leishmaniosi Viscerale

#### Raccomandazioni:

- Tutti i pazienti con diagnosi accertata o sospetta di VL sono candidati a trattamento<sup>7</sup>
- I pazienti con infezione asintomatica da *Leishmania* spp. devono essere rivalutati per un eventuale trattamento solo se compaiono manifestazioni clinico-laboratoristiche di malattia conclamata<sup>7</sup>

Per quanto riguarda la LV la situazione è nettamente più semplice rispetto alla LC e LMC, almeno riguardo alla scelta dei soggetti a cui proporre una terapia sistemica.

### Forma cutanea

#### Raccomandazioni:

- In soggetti con LC semplice (vedi Tabella 4) è preferibile la terapia locale
- In soggetti con LC complessa (vedi Tabella 4) è consigliabile optare per il trattamento sistemico<sup>2,7,119</sup>
- In condizioni particolari quali la gravidanza, l'allattamento, il rischio di interazione tra farmaci o comorbidità particolari, si può considerare di rimandare il trattamento<sup>7</sup>
- Nel soggetto con infezione da HIV il trattamento deve essere sempre eseguito per via sistemica<sup>7</sup>
- Nel soggetto immunodepresso il trattamento sistemico deve essere valutato in base al grado e al tipo di immunodepressione. In caso di terapia con anti-TNFα il trattamento deve sempre essere sistemico<sup>7</sup>

Non vi sono linee guida universali per il trattamento della LC, della LM e della LMC. La scelta dell'agente, la dose e la durata della terapia devono essere individualizzate sul singolo paziente. Nella scelta vanno considerate le caratteristiche cliniche e parassitologiche di ciascun caso, oltre a quelle del paziente stesso. In particolare, vanno considerati i seguenti fattori: numero, dimensioni, sede delle lesioni, potenziale di disseminazione delle stesse e la specie infettante.

- Per una LC, l'obiettivo della terapia è quello di accelerare la guarigione delle lesioni, ridurre il rischio di cicatrici deturpanti e prevenire la progressione di malattia<sup>7,119</sup>. Talvolta per la leishmaniosi cutanea viene suggerita anche semplicemente la strategia del “*wait and see*”. Gli studi riportano come vi sia un tasso di guarigione spontanea del 53% a 8 settimane, del 40-90% a 3 mesi, e circa del 100% a 12 mesi. In ogni modo alcune forme di leishmaniosi cutanea, ad esempio quelle acquisite in Afghanistan, non

guariscono spontaneamente e possono richiedere un trattamento sistemico. Il panel ritiene che, in contesti ad Alte Risorse, la strategia “*wait and see*” sia da riservare a casi isolati, in particolare in caso di lesioni di piccola dimensione, in sedi non nobili (ovvero non lesioni a livello di testa, collo, piccole articolazioni) e/o che siano già in via di auto-risoluzione documentata al momento della valutazione. La LC può essere classificata come forma semplice o complessa a seconda delle caratteristiche descritte in Tabella 4.

LC semplice	LC complessa
Causata da specie di <i>Leishmania</i> che tipicamente non si associano a LMC	Causata da specie di <i>Leishmania</i> tipicamente associate a LMC, in particolare <i>Viannia</i> spp, acquisite nella “cintura mucosa” di Perù, Bolivia e Brasile <sup>o*</sup>
Assenza di interessamento delle mucose	Noduli sottocutanei localizzati
Assenza di tutte le caratteristiche proprie delle forme complesse	Importante linfadenopatia locoregionale
Lesione cutanea singola o in numero ristretto	> di 4 lesioni cutanee di diametro > 1 cm
Lesioni di piccole dimensioni (diametro < 1cm)	Lesione singola di diametro superiore ai 5 cm
Lesioni situate in aree per cui sia praticabile un trattamento topico	Lesione di dimensione o in posizione tale per cui un trattamento topico non sia praticabile
Lesioni situate su aree non esposte (es. non rilevanti dal punto di vista cosmetico)	Lesioni localizzate su volto, orecchie, palpebre, labbra, dita, articolazioni o genitali
Soggetto immunocompetente	Soggetto immunocompromesso (in particolare se deficit dell'immunità cellulo-mediata)
Lesione/i a guarigione spontanea	Fallimento di precedente trattamento topico Presentazioni non classiche: leishmaniosi umana recidivante, LC diffusa o disseminata

<sup>o</sup> “Cintura mucosa” indica l’area a più alto rischio per LMC: si estende nella parte meridionale del bacino Amazzonico tra Perù, Bolivia e Brasile. Aree a rischio medio-alto si estendono dal sud del Nicaragua al bacino Amazzonico. Aree a basso rischio per LMC si trovano nel nord del Costa Rica (aree endemiche per *Viannia*). Le aree del bacino Amazzonico fino ad un’altitudine di 2.000 m sono considerate a rischio aumentato di LM

\*le specie di *Leishmania* ad alto rischio per LM includono principalmente *L. (V.) braziliensis* ma anche *L. (V.) guyanensis* e *L. (V.) panamensis*

Tabella 4: caratteristiche cliniche che definiscono una forma di LC semplice o complessa [liberamente tradotto da Aronson et al, CID 2016;63(12):e202–64].

- Una LC complessa, determinata da specie del Nuovo Mondo, o in pazienti immunocompromessi ha un maggiore rischio di evolvere in LMC o in infezioni metastatiche e deve quindi essere trattata per via sistemica<sup>7</sup>. Infatti, fino al 40% dei pazienti con leishmaniosi cutanea determinata da alcune specie del Nuovo Mondo (*L.V. braziliensis*, *L.V. guyanensis*, *L.V. panamensis*), a distanza di mesi oppure anni possono sviluppare un’infezione coinvolgente le mucose delle alte vie respiratorie, definendo il quadro di leishmaniosi mucocutanea. Questo rischio incrementa in caso di<sup>120</sup>:

- infezione da *L.V. braziliensis* o *L.V. panamensis*
- infezione acquisita in Bolivia
- elevato numero di lesioni cutanee (> 4) e/o lesioni di ampie dimensioni (> 4–6 cm<sup>2</sup>)
- lesioni persistenti per più di 4 mesi
- localizzazione cutanea al di sopra del bacino
- stato di immunodepressione
- trattamento precedente inappropriato

- Più raro è il coinvolgimento mucosale da *Leishmania* spp. del Vecchio Mondo, che talora si manifesta senza una primaria localizzazione cutanea. Questa forma risulta tipicamente correlata a *L. infantum*, anche se casi da *L. major* sono stati descritti in pazienti anziani ed immunodepressi. Anche *L. aethiopica* può causare LM.
- Nei casi di LC del Nuovo Mondo a rischio di evoluzione verso una forma mucosale, oltre che nelle forme mucocutanee o mucosali conclamate, si rende necessario il trattamento sistemico. Prima dell'inizio del trattamento occorre eseguire un esame completo delle alte vie respiratorie (rino-orofaringe e laringe), al fine di determinare il grado dell'estensione della malattia.
- *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. pifanoi* e *L. aethiopica* sono state associate a leishmaniosi umana cutanea diffusa (LCD). Questa si caratterizza per la presenza di placche cutanee croniche non ulcerate ed è associata a risposta immunitaria anergica o immunodeficit; anche questa forma deve essere trattata per via sistemica<sup>7,41</sup>.

### Forma mucosa:

Per la LM è mandatorio il trattamento sistemico, associato o meno a quello topico. La diffusione e la localizzazione rendono il solo trattamento topico inefficace e spesso impraticabile. Come per la LC, anche per la LM non esiste un trattamento universale: la scelta dell'agente terapeutico, della dose e della durata della terapia deve essere individualizzata<sup>121</sup>. Non vi sono infatti studi comparativi tra le varie opzioni terapeutiche, né studi controllati, ma solo *case reports* o *case series*. Pertanto la scelta del trattamento deve essere guidata anche da considerazioni pratiche, come la disponibilità dei farmaci ed i loro costi.

L'obiettivo della terapia è di prevenire sia la morbilità (es. deturpazione) che la mortalità da malattia (ad es. polmonite da aspirazione od ostruzione respiratoria).

Prima di iniziare il trattamento, deve essere condotto un esame specialistico otorinolaringoiatrico della mucosa rino-orofaringea/laringea, per valutare l'estensione anatomica e la gravità clinica dell'interessamento mucoso.

Sono raccomandati il monitoraggio ospedaliero e un breve ciclo di terapia corticosteroidica profilattica (da prescrivere con parsimonia in particolare nei soggetti immunodepressi) 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. Il dosaggio che non dovrebbe essere superato è di 15 mg di prednisone o equivalenti per non più di 14 giorni.

### Forma mucocutanea o cutaneo-mucosa:

Se la lesione è singola o sono poche, non deturpanti esteticamente, con diametro <30 mm, in assenza di diffusione linfatica, in soggetti non proveniente dalla Bolivia, è possibile il trattamento locale. In tutti gli altri casi è opportuno optare per un trattamento sistemico.

## B. Trattamento

*A cura di V. Gaspari, G. Basile, M. Piccica, G. Gaiera, L. Attard, B. Granozzi*

### Leishmaniosi viscerale

La leishmaniosi viscerale sintomatica ha quasi sempre prognosi infausta se non trattata. L'efficacia dei farmaci anti-*Leishmania* varia a seconda dello stato di immunocompetenza dell'ospite, per cui trattere-

mo separatamente le raccomandazioni terapeutiche sulla base dello stato immunitario dei pazienti<sup>2,7,122</sup>. Nel paragrafo successivo verranno fornite raccomandazioni anche per i soggetti in età pediatrica, gli anziani e le donne gravide.

### **Paziente immunocompetente**

#### **Raccomandazioni:**

- L'amfotericina B liposomiale (L-AmB) è raccomandato come farmaco di I linea (3 mg/Kg/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5, 14 e 21 per una dose totale 21 mg/Kg)<sup>2,7,122</sup>. Non vi sono ancora sufficienti evidenze per raccomandare come primo trattamento regimi di combinazione nei pazienti immunocompetenti<sup>123-125</sup>
- In caso di tossicità da L-AmB, prima di ricorrere ai regimi di II linea, è parere degli autori di questo documento che debba essere tentata una riduzione della posologia totale di L-AmB o del numero di somministrazioni (mantenendo comunque una dose totale di almeno 10 mg/Kg)
- Gli antimoniali pentavalenti (20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/die IM o EV per 28 giorni) o l'amfotericina B deossicolato (ABD) alla posologia di 0.75-1 mg/Kg/die ev per un totale di 2-3 g hanno mostrato minore efficacia e maggiore tossicità rispetto a L-AmB e pertanto vanno considerati rispettivamente come regime di II e III linea<sup>2,122</sup>.

Qualora si usi L-AmB, è importante idratare abbondantemente il paziente per prevenire la tossicità renale: si suggerisce di idratare prima della somministrazione del farmaco con almeno 1.000 ml di soluzione fisiologica e possibilmente premedicare con antipiretico e antistaminico<sup>126,127</sup>.

Il regime posologico di L-AmB è di 3 mg/Kg/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5, 14 e 21 (7 somministrazioni per una dose totale 21 mg/Kg)<sup>7,122</sup>.

L'uso di L-AmB in dose singola (10 mg/Kg) si è dimostrato efficace in studi condotti in India<sup>122,128</sup> e in Bangladesh<sup>129,130</sup> con un tasso di guarigione superiore al 95% (esistono esperienze di singoli Centri Italiani che hanno confermato questi risultati). Dosi totali di 40 mg/kg o maggiori possono essere necessarie in persone con LV acquisita in Africa Orientale e Brasile<sup>2,7,131</sup>.

Per pazienti immunocompetenti con LV causata da *L. donovani* acquisita nel Subcontinente Indiano non in stato di gravidanza o allattamento, il trattamento con Miltefosina 2.5 mg/Kg/die (max 150 mg die in 3 dosi) per 28 giorni è una possibile alternativa a L-AmB<sup>2,7</sup>. La miltefosina è stata utilizzata con successo in casi aneddotici come prima scelta anche in forme contratte in Italia. Per questo motivo in contesti specifici come quello italiano è forse possibile considerare la miltefosina come una seconda linea di trattamento, consapevoli che sono descritte resistenze naturali di *L. infantum* a tale farmaco<sup>132</sup>.

### **Paziente immunocompromesso per coinfezione con HIV**

#### **Raccomandazioni:**

- Come terapia di prima linea si raccomanda L-AmB al dosaggio di 4 mg/Kg al giorno per un totale di 10 dosi (dose totale target 40mg/Kg). Lo schema terapeutico standard prevede di somministrare le dosi nei giorni 1-5, 10, 17, 24, 31, 38<sup>2,3,7</sup>
- La terapia antiretrovirale (ART) deve essere iniziata o ottimizzata al più presto non appena sia dimostrata tolleranza ai farmaci anti-*Leishmania*, allo scopo di ridurre il rischio di recidiva post-trattamento<sup>2,7,133</sup>.
- La profilassi secondaria (o terapia di mantenimento) è raccomandata per i pazienti con un livello di conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 350 cell/microlitro, indipendentemente dalla clearance

parassitologica su sangue periferico qualora vi sia una risposta clinica ed ematochimica al trattamento<sup>3</sup>

- È parere di questo gruppo che, nei soggetti trattati con terapia di combinazione e in caso di clearance parassitologica al primo mese (PCR su sangue periferico) e in cui sia stata impostata una terapia antiretrovirale efficace, si possa considerare di soprassedere all'inizio di una profilassi secondaria mantenendo uno stretto follow-up clinico e laboratoristico

Un regime posologico alternativo di L-AmB può essere 5 mg/Kg al giorno per un totale di 8 dosi (dose totale target 40 mg/kg) nei giorni 1-5, 10, 17, 24<sup>122</sup>.

Recenti evidenze<sup>134</sup> e le più recenti linee guida OMS 2022<sup>133</sup> per la gestione del paziente con coinfezione da HIV nel Sud Est Asiatico e in Africa orientale raccomandano il seguente schema terapeutico: L-AmB 5 mg/kg a giorni alterni (6 somministrazioni totali, dose totale target 30 mg/kg) in associazione a miltefosina 50 mg ogni 12 ore per 14 giorni complessivi. Questa terapia sembra aver dimostrato un minor tasso di recidiva.

Infine, un'infezione da *Leishmania* spp. che diventi clinicamente manifesta o che peggiori dopo l'inizio di terapia antiretrovirale dovrebbe essere trattata<sup>2,7,133</sup>; la sindrome da immunoricostruzione associata a leishmaniosi nel soggetto che inizia la ART è un evento che è stato riportato occasionalmente.

### **Profilassi secondaria**

La profilassi secondaria andrebbe interrotta quando si raggiunge mediante ART un livello di T CD4+ superiore ai 350 cell/ml, non vi siano recidive e si abbia conferma della *clearance* parassitologica su sangue periferico (PCR negativa) per un periodo superiore ai 3-6 mesi. Vi sono in ogni caso pochi dati in letteratura che aiutino il clinico a definire il *timing* esatto di sospensione della terapia di profilassi<sup>2,3,122</sup>. Per la profilassi secondaria è raccomandato l'utilizzo di L-AmB, antimoniali o pentamidina ogni 2-4 settimane<sup>135,136</sup>. L'utilizzo di pentamidina alla dose di 4 mg/kg ogni mese in Etiopia ha portato a una sopravvivenza libera da recidiva pari al 71% dopo 12 mesi dal trattamento per VL<sup>137</sup>.

I dati su quale sia il regime di profilassi secondaria più efficace (farmaco, dose e intervallo di somministrazione) non sono stati definiti e non sono disponibili dati comparativi riguardanti i diversi regimi<sup>2,7</sup>.

*Schemi terapeutici utilizzati per la profilassi secondaria<sup>2</sup>:*

- L-Amb 3-5 mg/kg EV ogni 2-4 settimane
- Antimoniali pentavalenti 20 mg/kg/die IM o IV somministrati ogni 3-4 settimane
- Pentamidina 4 mg/kg/die IM ogni 2-4 settimane

### **Paziente immunodepresso per altre cause (HIV negativo)**

#### **Raccomandazioni:**

- La possibilità di una riduzione della posologia dei farmaci immunosoppressori va sempre valutata quando si intraprende la terapia per LV
- Il fallimento del trattamento e i tassi di recidiva sono meno frequenti rispetto ai pazienti con coinfezione da HIV. Pertanto, la profilassi secondaria non è indicata a meno di recidive<sup>2,7,122</sup>.

Come terapia di prima linea si raccomanda L-AmB al dosaggio di 4 mg/Kg al giorno per un totale di 10 dosi (dose totale target 40mg/Kg). Lo schema terapeutico standard prevede di somministrare le dosi nei giorni 1-5, 10, 17, 24, 31, 38<sup>2,7</sup>.

È parere degli autori di questo documento che possa essere adottato in alternativa il seguente schema terapeutico: L-Amb 5 mg/kg a giorni alterni (6 somministrazioni totali, dose totale target 30 mg/kg) in associazione a miltefosina 50 mg ogni 12 ore per 14 giorni complessivi.

È altrettanto parere di questo gruppo di esperti che un monitoraggio semiquantitativo (o meglio quantitativo con PCR Real-Time) della PCR per *Leishmania* spp. su sangue periferico può aiutare il clinico a individuare precocemente le recidive.

### **Recidiva nel soggetto immunocompetente**

#### **Raccomandazioni:**

- Non vi sono dati sufficienti per formulare una forte raccomandazione per il ritrattamento dei pazienti che hanno avuto una recidiva. Il paziente può essere trattato con lo stesso farmaco già utilizzato ma a dosi più elevate e/o per periodi più lunghi, con un farmaco alternativo oppure con una combinazione di farmaci<sup>2</sup>
- È parere degli autori di questo documento che i soggetti immunocompetenti che non rispondono alla terapia di prima linea con L-AmB (dose totale di 21 mg/kg/totali), in cui sia stato escluso uno stato di immunodepressione, possano essere ritrattati con L-AmB (21 mg/kg/totali) in associazione a miltefosina (2.5 mg/Kg/die - max 150 mg die in 3 dosi - per 28 giorni totali) iniziando i due farmaci in contemporanea

È parere degli autori di questo documento che i soggetti immunocompetenti che non rispondono alla terapia di prima linea con L-AmB alla dose totale di 10 mg/Kg in unica somministrazione dovrebbero essere ritrattati con lo schema classico di L-AmB 3 mg/Kg (21 mg/kg totali) nei giorni da 1 a 5, 14 e 21. Soggetti immunocompetenti *naïve* che non rispondono alla terapia di prima linea con L-AmB (dose totale di 21 mg/kg/totali) dovrebbero eseguire indagini immunologiche volte a escludere stati di immunodepressione misconosciuti.

### **Recidiva/fallimento nel soggetto immunodepresso**

In questa tipologia di pazienti per fallimento/recidiva si intende la persistenza/ricomparsa di una clinica suggestiva e/o di alterazioni ematochimiche compatibili con PCR positiva. Si noti che la mancata clearance parassitaria non è sufficiente per porre la diagnosi di fallimento della terapia effettuata.

In caso di fallimento/recidiva, il trattamento dipende dalla terapia già effettuata. Si suggerisce di discutere il singolo caso clinico con Centri di Riferimento nazionali per definire lo schema di terapia da adottare.

### **Leishmaniosi cutanea**

#### **Raccomandazioni:**

- In caso di lesioni semplici (*Tabella 4*) è preferibile la terapia locale
- Terapie locali farmacologiche: di I scelta gli antimoniali pentavalenti iniettati per via intralesionale (1-5 ml a seduta), in particolare l'antimoniato di N-metilglucamina (Glucantim®) con cadenza di 1 volta alla settimana sino a guarigione. Utile lo screening pretrattamento in caso di dosaggi elevati del farmaco. Di II scelta, utile soprattutto in età pediatrica, la paromomicina topica al 15% da applicare 2 volte al giorno per almeno 30 giorni
- Terapie locali fisiche: di I scelta la crioterapia con azoto liquido (congelamento per 10-30 secondi e scongelamento) da applicare localmente 2-3 volte durante ciascuna sessione, da ripetere ogni 1-4 settimane fino a guarigione (di solito 2-4 sessioni, ma alcuni casi richiedono sessioni aggiuntive). Di II scelta la termoterapia: da applicare 50 °C per 30 secondi, da 1 a 3 sessioni a distanza di 2-4 settimane l'una dall'altra

- È possibile associare il trattamento farmacologico alla terapia fisica. Qualora si usi questa associazione, lo schema più studiato è l'associazione tra la crioterapia e l'iniezione intralesionale di antimoniali di sintesi, con lo stesso schema sovramenzionato
- Per lesioni complesse (*Tabella 4*) è consigliabile optare per il trattamento sistemico
- Il trattamento sistemico dispone di diverse possibilità farmacologiche che si riportano senza un ordine di preferenza: miltefosina 50 mg ogni 8 ore per 28 giorni; pentamidina preferibilmente endovenosa, al dosaggio di 4 mg/kg, 3 infusioni da eseguirsi nell'arco di 5 giorni; amfotericina B liposomiale endovenosa, 18 mg/kg dose totale da somministrare a dosi di 3 mg/kg/die, dal giorno 1 al giorno 5 e al giorno 10.

**Terapie locali farmacologiche:** di prima scelta restano gli antimoniali pentavalenti iniettati per via intralesionale, in particolare l'antimoniato di N-metilglucamina (Glucantim®) con cadenza di 1 volta alla settimana. È possibile inoltre l'utilizzo, soprattutto in età pediatrica, della paromomicina topica al 15% da applicare 2 volte al giorno per almeno 30 giorni.

**Terapie locali di tipo fisico:** crioterapia (applicazione topica ripetuta di azoto liquido, tempo di congelamento per applicazione di 15-20 secondi) associata o meno agli antimoniali intralesionali, diatermocoagulazione (50°C per 30 secondi) ed escissione chirurgica.

In uno studio su 634 pazienti con LC (*L. major* o *L. tropica*), combinando la crioterapia con le iniezioni intralesionali di antimoniali si ottenevano tassi di guarigione migliori (89%–91%) rispetto alla sola crioterapia (57%–68%) o ai soli antimoniali intralesionali (44–75%)<sup>138</sup>. In un altro lavoro, la diatermocoagulazione (50°C per 30 secondi) aveva un tasso di guarigione paragonabile a quello degli antimoniali pentavalenti sistemici (SB 20 mg/kg per 10 giorni) (48% vs 54%)<sup>139</sup>. Rispetto agli antimoniali intralesionali i tassi di guarigione con la diatermocoagulazione erano superiori (81% vs 55%)<sup>140</sup>.

**Terapie sistemiche:** per le forme cutanee non esiste un vero e proprio trattamento sistemico di prima scelta e la terapia va individualizzata in base alla specie infettante, alle caratteristiche cliniche dell'episodio e a quelle immunologiche dell'ospite. Le molecole utilizzabili sono le medesime della forma viscerale: la scelta tra di esse si deve basare sulla specie infettante<sup>143,144</sup>.

### ***Azolici***

Il fluconazolo (200 mg al giorno per 6 settimane) si è dimostrato ben tollerato per la terapia di *L. major* in Arabia Saudita, con un tasso di guarigione a 3 mesi del 79% contro il 34% per il gruppo placebo<sup>145</sup>. Aumentare il dosaggio di fluconazolo a 400 mg al giorno ha prodotto a 2 mesi un tasso di guarigione più elevato (81%) rispetto al fluconazolo 200 mg al giorno (48%), ma con un aumento del tasso di eventi avversi. Gli eventi avversi che si sono verificati in alcuni studi e che hanno portato all'interruzione del trattamento includono il rialzo della creatinina sierica o degli enzimi epatici (4%), la cheilite (45%) e la nausea (10%)<sup>146</sup>.

### ***Paromomicina***

L'applicazione topica di un unguento contenente il 15% di paromomicina e cloruro di metilbenzetonio al 12% è risultata essere più efficace di un unguento con il 15% di paromomicina più urea al 10%, ma provoca anche maggior infiammazione locale<sup>147</sup>. Una formulazione contenente paromomicina più un

aminoglicosidico topico (gentamicina) è risultata essere più efficace di un placebo nei pazienti tunisini e viaggiatori francesi (*L. major*), con tassi di guarigione a 3 mesi costantemente al di sopra dell'80%<sup>148</sup>, ed è quella al momento maggiormente utilizzata per la LC del Vecchio Mondo.

## Leishmaniosi mucosale del Vecchio Mondo

### Raccomandazioni:

- È mandatorio il trattamento sistemico, associato o meno a quello topico se la zona interessata è aggredibile dall'esterno:
- I scelta: miltefosina 50 mg: 1 cpr ogni 8 ore per 28 giorni
- II scelta: antimoniali pentavalenti parenterali (meglumina antimonio: 20mg /kg/die in infusione lenta per 20–28 giorni ev oppure IM 1 volta/die per 20 giorni)
- III scelta: L-AmB (21–40mg/kg dose totale) con dosaggio giornaliero, durata ed intervalli non definiti.
- IV scelta: Pentamidina isetionato 4 mg/kg a giorni alterni, per un totale di 4-10 infusioni
- Il trattamento topico di I scelta, da associarsi eventualmente al trattamento sistemico, è rappresentato dagli antimoniali pentavalenti iniettati per via intralesionale, in particolare l'antimonio di N-metilglucamina (Glucantim®) 1 volta alla settimana sino a guarigione

Allo stato attuale non esistono specifiche raccomandazioni o studi controllati sul trattamento delle forme di leishmaniosi mucosale del Vecchio Mondo. I trattamenti suggeriti sono principalmente riferiti a *case reports* e sono i medesimi della leishmaniosi cutanea moderata-grave e della leishmaniosi viscerale. In linea generale, è raccomandabile che la terapia della LM si avvalga dell'associazione tra più molecole anti-*Leishmania* considerando la loro azione sul ciclo vitale del parassita:

- Miltefosina 150mg/die in 3 dosi per 28 giorni: 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.
- Antimoniali pentavalenti parenterali (meglumina antimonio 20mg/kg/die per 20 giorni): inibiscono la glicolisi e l'ossidazione degli acidi grassi necessari per il metabolismo del parassita. In caso di lesioni localizzate al cavo orale o al vestibolo nasale, ben delimitate ed in pazienti senza fattori di rischio di progressione, sono stati adoperati con successo schemi di trattamento topici con infiltrazioni di antimoniali.
- L-AmB (21–40mg/kg dose totale) con dosaggio giornaliero, durata ed intervalli non definiti: 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 isetionato (4 mg/kg), almeno 3 infusioni da eseguirsi in 5 giorni: determina un danno al DNA nucleare con la conseguente compromissione delle capacità biosintetiche e apoptosi del parassita.

## Leishmaniosi mucocutanea o cutaneo-mucosa del Nuovo Mondo

### Raccomandazioni:

- I scelta: Antimoniali pentavalenti (meglumina antimonio 20mg/kg ev per 20–28 giorni o IM 1 volta/die per 20 giorni) +/- pentossifillina orale (400 mg 3 volte al giorno per 30 giorni)
- II scelta: Miltefosina 50 mg, 1 compressa ogni 8 ore per 28 giorni (solo per i casi provenienti dalla Bolivia e dal Brasile)
- III scelta: L-AmB (20–60mg/kg dose totale)

Le raccomandazioni della WHO (*World Health Organization*) e dell'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) per il trattamento delle forme di Leishmaniosi mucocutanea dovuto a specie del Nuovo Mondo, sono quelle riportate nelle “raccomandazioni”<sup>2,7</sup>. Si noti che per L-AmB i dosaggi suggeriti dalle varie linee guida si discostano un poco gli uni dagli altri: IDSA 20–60mg/kg dose totale, EUROWHO 18 mg/Kg, WHO expert meeting 2010 40-60 mg/kg.

Per alcune forme mucocutanee (lesione singola o in numero inferiore a 4, non deturpante esteticamente, con diametro <30 mm, in assenza di diffusione linfatica, non proveniente dalla Bolivia), è possibile il trattamento locale:

- Infiltrazione locale con antimoniali +/- crioterapia.
- Paromomicina 15% crema
- Diatermocoagulazione

Terapia alternativa proposta<sup>7</sup>: pentamidina isetonato 4 mg/kg a giorni alterni per 4-10 dosi (preferenzialmente per infezioni da *L.V. guyanensis*).

### ***Antimoniali pentavalenti***

Il tasso medio di cura dopo l'uso di antimoniali pentavalenti è stato stimato al 88%. La maggior parte dei fallimenti terapeutici sono correlati a dosi sub-terapeutiche o a durata del trattamento inferiore a quella raccomandata<sup>149,150</sup>. È stato riportato un diverso tasso di cura tra meglumina antimoniato (Glucantime©) e sodio stibogluconato (Pentostam©), rispettivamente pari al 88% e al 51%: questa differenza può essere in primo luogo spiegata dal fatto che gli studi effettuati sulla meglumina hanno avuto luogo prevalentemente in Brasile, dove sono stati riscontrati bassi tassi di resistenza agli antimoniali, mentre quelli sullo stibogluconato sono stati eseguiti in Perù e Panama. È stata inoltre proposta una possibile diversa efficacia tra le formulazioni di stibogluconato branded di marca (Pentostam®) e generiche: questo farmaco è infatti costituito da una complessa miscela di componenti con peso molecolare variabile da 100 a 4.000, strettamente influenzata dai processi di produzione con conseguenti lievi variazioni nella sua composizione tra i diversi produttori<sup>149,150</sup>.

### ***Miltefosina***

Nonostante che questo farmaco sia ampiamente adoperato per il trattamento della leishmaniosi umana viscerale e della leishmaniosi umana cutanea sia del Vecchio che del Nuovo Mondo, pochi studi hanno valutato l'efficacia terapeutica della miltefosina nella leishmaniosi umana mucocutanea. In uno studio retrospettivo non randomizzato boliviano è stata confrontata la miltefosina alla dose di 2.5 mg/kg/die per 28 giorni: il tasso di cura è stato nettamente superiore nei pazienti con malattia “lieve” (coinvolgente la cute e/o la mucosa nasale), in confronto ai pazienti con forme gravi (coinvolgenti laringe, faringe o palato), rispettivamente del 83% e del 58%, e comunque migliore di un gruppo non randomizzato, trattato nello stesso periodo con L-AmB<sup>151</sup>. Risultati simili sono stati evidenziati in un RCT (Studio Controllato Randomizzato) argentino<sup>152</sup>.

### ***Amfotericina B***

Come dimostrato dal trattamento della leishmaniosi umana viscerale, l'amfotericina presenta una elevata attività contro *Leishmania* spp., a scapito però di un elevato costo e di numerose reazioni avverse. Attualmente i dati sul trattamento della leishmaniosi umana mucocutanea sono molto limitati: uno studio boliviano ha dimostrato ottimi risultati con l'uso della amfotericina deossicolato, con tassi di cura

pari al 88%<sup>153</sup>.

### **Pentamidina**

La pentamidina è considerata come un'alternativa nell'arsenale terapeutico del trattamento della leishmaniosi umana mucocutanea. È stata valutata come farmaco di prima linea per il trattamento della leishmaniosi umana cutanea nella Guyana francese, dove *L.V. guyanensis* è il principale agente eziologico<sup>155</sup>. Pochi studi circoscritti in Brasile hanno analizzato l'efficacia della pentamidina nel trattamento della LMC, mostrando ottimi tassi di cura (93%), paragonabili a quelli ottenuti con gli antimoniali<sup>149,155</sup>. Le diverse reazioni avverse sia locali (ascessi), che sistemiche (diabete mellito, grave ipoglicemia, shock, miocarditi, nefrotossicità) ne limitano tuttavia l'uso.

### **PKDL e Para-KDL**

Nel trattamento della PKDL vengono utilizzati con i medesimi schemi terapeutici gli stessi farmaci indicati per la terapia della LV (L-AmB, ABD e miltefosina). Si devono evitare gli antimoniali, per la loro minore efficacia nel trattare le LV. Se il paziente presenta una coinfezione HIV e *Leishmania* spp., bisogna tenere presente che il trattamento deve essere prolungato e ad un dosaggio totale maggiore, come peraltro è indicato per la terapia della LV nei soggetti coinfecti<sup>156</sup>.

Analogamente si deve trattare la Para-KDL, entità nosografica osservata solo nei coinfecti HIV-*Leishmania* spp., con i medesimi farmaci utilizzati come prima linea per il trattamento della LV nei coinfecti<sup>157</sup>.

## **C. Popolazioni speciali**

*A cura di V. Gaspari, L. Attard, B. Granozzi*

## **Leishmaniosi viscerale**

### **Bambini**

#### **Raccomandazioni:**

- L'amfotericina B liposomiale (L-AmB) è raccomandata come farmaco di I linea come nel soggetto adulto; il regime posologico di scelta è L-AmB 3 mg/Kg/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5, 14 e 21 (dose totale 21 mg/Kg)<sup>2,7</sup>

Recenti evidenze suggeriscono l'impiego come regime alternativo di L-AmB 10 mg/kg in 2 somministrazioni in 2 giorni consecutivi (dose target totale 20 mg/kg)<sup>160-162</sup>.

La miltefosina è considerata sicura ed efficace nelle forme pediatriche di VL: è bene ricordare che in Italia è autorizzata nel soggetto con più di 12 anni di età e 30kg di peso, al di sotto l'utilizzo del farmaco è off-label. Sono necessarie dosi più alte a causa di una minore esposizione al farmaco caratteristica dei bambini, che potrebbe portare al fallimento terapeutico. Per questo motivo gli Autori di questo documento auspicano di utilizzare dosaggi adeguati per peso e altezza (si veda la Tabella 5); indipendentemente dalla posologia, la durata del trattamento è di 28 giorni<sup>2,163,164</sup>.

tabella 5: Dose allometrica di miltefosina consigliata per maschi e femmine in base alla massa magra. Per il calcolo della massa magra si usa la formula:  $WHS_{max} \times H^2 \times \left( \frac{WT}{WHS_{50} \times H^2 + WT} \right)$  dove WT (weight total, peso corporeo totale) è espresso in kilogrammi, H (altezza) in

metri, WHS (weight for height standard) in kilogrammi per metro quadrato,  $WHS_{max}$  corrisponde a 42.92 or 37.99 kg/m<sup>2</sup> rispettivamente per maschi e femmine,  $WHS_{50}$  a 30.93 or 35.98 kg/m<sup>2</sup> rispettivamente per maschi e femmine (tabella e formula tratti da: Dorlo et al, 2012 Jul;56(7):3864-72<sup>163</sup>)

**Table No.4 Daily allometric miltefosine dose for males and female based on fat-free mass**

Total daily allowmetric miltefosine dose (mg) for patient of indicated height (vm) <sup>a</sup>												
Weight (kg)	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	175	200
<b>Males</b>												
9	30	40	40	40	40							
12	40	40	40	50	50	50						
15		40	50	50	60	60	60					
20			50	60	60	70	70	70				
25				60	70	80	80	80	80			
30					80	90	90	90	90	100		
35					80	90	90	100	100	100	110	
40					80	90	100	100	110	110	120	130
45					90	100	100	110	110	120	130	130
50					90	100	100	110	120	120	130	140
55					90	100	110	120	120	130	140	150
60					90	100	110	120	130	130	150	150 <sup>b</sup>
65					100	110	110	120	130	140	150	150 <sup>b</sup>
75					100	110	120	130	140	140	150 <sup>b</sup>	150 <sup>b</sup>
85					100	110	120	130	140	150	150 <sup>b</sup>	150 <sup>b</sup>
<b>Females</b>												
9	30	30	30	30	30							
12	30	30	40	40	40	40						
15		40	40	40	50	50	50					
20			50	50	50	60	60	60				
25				60	60	60	70	70	70			
30				60	60	70	70	80	80	80		
35				60	70	70	80	80	80	90	90	
40				70	70	80	80	90	90	90	100	110
45				70	80	80	90	90	100	100	110	110
50				70	80	80	90	100	100	100	110	120
55				70	80	90	90	100	100	110	120	130
60				70	80	90	100	100	110	110	120	130
65				80	80	90	100	110	110	120	130	140
75				80	90	100	100	110	120	120	140	150
85				80	90	100	110	120	120	130	150	150 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: The total daily dose was calculated with equation 6 and rounded to the nearest 10 mg (smallest available capsule). To reduce the risk of gastrointestinal side upon intake, daily doses are best divided into three and given with 8-h intervals between doses.

<sup>b</sup>: A dose of 150 mg is currently considered to be the maximal tollerable dose that can be administred on a daily basis to a patient.

## Gravidanza e allattamento

### Raccomandazioni:

- Il farmaco di prima linea è rappresentato da L-AmB sia durante la gravidanza che l'allattamento alla posologia di 3 mg/Kg/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5, 14 e 21 (dose totale 21 mg/Kg)<sup>2</sup>

Questa raccomandazione è legata alla tossicità dei singoli farmaci in gravidanza: gli antimoniali sono stati associati ad aborto spontaneo, parto pre-termine ed encefalopatia epatica, la paromomicina a ototossicità sia materna che fetale, mentre la pentamidina è controindicata nel primo trimestre di gravidanza. La miltefosina non deve essere somministrata in gravidanza a causa dei suoi potenziali rischi di embriotossicità e teratogenicità: le donne che la assumono dovrebbero assicurarsi di utilizzare sistemi di contraccezione sicuri sia durante il trattamento che nei 6 mesi successivi.

### Forma congenita

(a cura di E. Venturini)

La diagnosi di leishmaniosi congenita richiede un approccio integrato. Nelle donne in gravidanza provenienti da aree endemiche o con pregressa esposizione, è opportuno eseguire uno screening sierologico. In caso di positività o sintomi suggestivi, si raccomanda l'approfondimento diagnostico mediante PCR su sangue periferico o, se indicato, su aspirato midollare. Nei neonati, i sintomi possono comparire nelle prime settimane o mesi di vita, con manifestazioni cliniche come febbre persistente, epatosplenomegalia e pancitopenia. La diagnosi si basa sulla PCR su sangue periferico o midollo osseo (elevata sensibilità) e/o sull'eventuale dimostrazione diretta del parassita nel midollo osseo. I test sierologici non sono discriminanti per la diagnosi, per la possibile interferenza nei primi mesi di vita delle IgG materne<sup>165</sup>

In caso di madre infetta (LV durante la gravidanza o con storia recente) è raccomandato<sup>83</sup>:

- **Screening neonatale:** entro 48-72 ore dalla nascita con PCR su sangue periferico.
- **Follow-up clinico e laboratoristico:**
  - Ogni 4-6 settimane fino a 6 mesi di vita.
  - Esami ematochimici e PCR seriate.
  - Valutazione di eventuali segni clinici: epatosplenomegalia, calo ponderale, febbre.

Nei neonati con PCR positiva o sintomatologia compatibile, è indicato avviare il trattamento.

Le evidenze terapeutiche per la leishmaniosi congenita sono limitate a casi clinici. Le raccomandazioni si basano su farmaci utilizzati per la LV pediatrica<sup>7</sup>.

### Anziani e pazienti con nefropatia

In questi pazienti si deve utilizzare L-AmB al dosaggio di 3 mg/Kg/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5, 14 e 21 (dose totale 21 mg/Kg) con stretto monitoraggio della funzione renale<sup>2,7</sup>. È opinione degli autori che in caso di tossicità del trattamento sia possibile valutare se interromperlo al raggiungimento di almeno 10 mg/Kg totali di L-AmB.

## Leishmaniosi tegumentaria

### Bambini

#### Raccomandazioni:

- **LC, I scelta:** paromomicina topica al 20% da applicare 2 volte al giorno per 10 giorni, seguiti da 10 giorni di pausa e da ulteriori 10 giorni di trattamento con le medesime modalità.
- **LC, II scelta:** crioterapia con azoto liquido, da associare o meno all'antimoniale pentavalente intralasionale soprattutto nel bambino di età superiore ai 7 anni. Crioterapia: congelamento per 10-15 secondi e scongelamento da applicare localmente 2-3 volte per ciascuna sessione; ripetere il trattamento ogni 1-4 settimane fino a guarigione. Antimoniale pentavalente: 1 iniezione intralasionale 1 volta ogni 1-4 settimane sino a guarigione.

- **LC:** se il bambino presenta immunodepressione, è da considerare il trattamento sistemico con le stesse modalità della forma viscerale.
- **LM/LMC:** La gestione è analoga a quella dell'adulto.

Nei bambini la LC è molto frequente poiché hanno un sistema immunitario più fragile e giocano sovente nel tardo pomeriggio all'aria aperta, quindi sono più esposti alle punture dei flebotomi. In generale nei bambini valgono le linee guida sopra riportate<sup>163</sup>. Il quadro clinico di LC più frequente nel bambino in Italia è una lesione cutanea da *L. infantum* a carico del viso. Di solito si è riluttanti nel fare infiltrazioni sui volti dei bambini più piccoli di 7 anni, per il dolore che l'infiltrazione può provocare. L'infiltrazione può essere preceduta dall'applicazione di creme anestetiche topiche, per ridurre il dolore in sede di puntura. Piccole lesioni nodulari possono essere lasciate intatte o trattate solo con crioterapia: lesioni multiple o di grandi dimensioni possono essere trattate con fluconazolo o con miltefosina (2,5–3 mg/kg)<sup>143</sup>. In caso di immunodepressione, è da considerare il trattamento sistemico con le stesse modalità della forma viscerale.

## Gravidanza

### Raccomandazioni:

- **LC:** Si può considerare di rimandare il trattamento al termine di gravidanza e allattamento
- **LM/LMC:** Farmaco di I scelta è l'amfotericina B liposomiale (21–40mg/kg dose totale) con dosaggio giornaliero, durata ed intervalli non definiti; rappresenta il trattamento col miglior rapporto rischio-beneficio

Non è noto se la LC abbia effetti sul feto. Poiché nessuno dei trattamenti sistemici è noto per essere sicuro durante la gravidanza, il trattamento sistemico deve essere sospeso fino a dopo il parto; prima può essere applicato un trattamento topico<sup>166</sup>. Non è noto se le iniezioni intralesionali di antimonio o la paromomicina topica siano completamente sicuri durante la gravidanza. La cura semplice delle ferite o i metodi fisici come crioterapia, termoterapia o i laser CO<sub>2</sub> sono da preferire, nonostante il basso livello di evidenza della loro efficacia. Le lesioni delle donne in gravidanza causate da *L. V. braziliensis* sono più grandi rispetto a quelle presenti nelle donne non gravide e hanno un aspetto simile al cavolfiore piuttosto che alla tipica ulcera ben delimitata con bordo rialzato.

In rare situazioni, quando la sede della lesione, le dimensioni e la persistenza richiedano una terapia sistemica dopo il fallimento del trattamento locale, l'amfotericina B liposomiale è probabilmente il farmaco con il miglior rapporto rischio-beneficio.

## Pazienti sottoposti a trattamento immunosoppressivo o coinfezione da HIV

### Raccomandazioni:

- **LC/LM/LMC in soggetto immunocompromesso per coinfezione con HIV:** escludere la presenza di LV concomitante e garantire un buon compenso immunovirologico. Se la LV è esclusa, i farmaci e gli schemi di trattamento sono analoghi a quelli del soggetto immunocompetente
- **LC/LM/LMC in soggetto immunodepresso per altre cause (HIV negativo):** ridurre per quando possibile il grado di immunodepressione durante il trattamento della leishmaniosi cutanea. I farmaci e gli schemi di trattamento sono analoghi a quelli del soggetto immunocompetente.

- Nella maggior parte dei pazienti trattati con un antagonista del TNF- $\alpha$ , metotrexate o prednisone, la presentazione clinica di LC è simile a quella delle persone sane, anche se potrebbero esserci alcune differenze. L'ultima esposizione alla leishmaniosi in una regione endemica potrebbe risalire a diversi anni prima e sono state segnalate lesioni multiple, un'estensione mucosa, una LC diffusa o la combinazione con LV. Le lesioni di solito rispondono bene al trattamento anti-*Leishmania*. Se possibile, il trattamento immunosoppressivo deve essere interrotto fino a quando la lesione cutanea non è guarita, per essere poi reintrodotta sotto stretta osservazione<sup>167,168</sup>.

- I pazienti con infezione da HIV affetti da LC o LM dovrebbero essere attentamente valutati per un'eventuale LV coesistente. La LC localizzata negli individui infetti da HIV tende ad essere associata ad un'immunosoppressione minima ed è clinicamente identica alla LC nei pazienti HIV-negativi, ma presenta un tasso più elevato di recidiva dopo il trattamento. Un'immunosoppressione rilevante dovuta all'HIV può portare peraltro a quadri di LC diffuse e a LV<sup>169</sup>.

## D. Effetti avversi principali ai farmaci e gestione degli effetti collaterali

A cura di A. Chiesa

### Pentamidina isetionato <sup>170,171</sup>

Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Iperazotemia, insufficienza renale acuta, ematuria macroscopica, reazioni locali (dolore, indurimento, ascessi sterili e necrosi muscolare <sup>a</sup> ), astenia e malessere <sup>172</sup> .
Comune ( $\geq 1/100$ )	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, ipoglicemia, iperglicemia, diabete mellito con o senza ipoglicemia precedente fino a diversi mesi dall'interruzione della terapia, iperkaliemia, ipocalcemia, ipomagnesemia, sincope, capogiri, ipotensione arteriosa, rossore, eruzione cutanea, nausea e vomito, alterazione del gusto, alterazione dei test di funzionalità epatica
Raro ( $\geq 1/10'000$ )	Prolungamento dell'intervallo QT, aritmia cardiaca, pancreatite
Non nota	Ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico, angioedema, sindrome di Stevens-Johnson, parestesia alle estremità e ipoestesia facciale e periorale (durante o subito dopo l'infusione ev, risolti con la fine/interruzione dell'infusione). Torsioni di punta e bradicardia. Rabdomiolisi. Incremento di CPK e LDH
<sup>a</sup> reazioni frequenti con somministrazione topica, un recente lavoro suggerisce l'uso sottocutaneo <sup>128</sup>	

Tabella 6: effetti avversi della pentamidina isetionato

In corso di terapia è importante monitorare quotidianamente: emocromo e conta piastrinica, azotemia, creatinina, elettroliti sierici comprendenti calcio e magnesio ed esame delle urine. È utile valutare anche bilirubina, fosfatasi alcalina, AST e ALT basali e in corso di terapia: se si mantengono nella norma, è possibile un monitoraggio settimanale.

CPK ed ECG devono essere eseguiti a cadenza regolare. Si deve monitorare la glicemia prima di ogni dose e a 3 settimane, 2 e 3 mesi dall'ultima dose. Infondendo la pentamidina in 2 ore e mantenendo il paziente supino si riduce il rischio di ipotensione<sup>7,171</sup>. Parestesie delle estremità o ipoestesi facciali si possono presentare in corso di infusione e si risolvono completamente al termine della somministrazione<sup>171</sup>.

### Composti antimoniali pentavalenti: Sodio stibogluconato e Meglumina antimoniato

Gli effetti collaterali si presentano con il procedere del trattamento: mialgie, artralgie delle grosse articolazioni, cefalea, malessere, astenia, nausea, anoressia, allungamento del QT, alterazioni aspecifiche del

tratto ST, incremento reversibile di transaminasi, lipasi e amilasi, citopenia<sup>7</sup>. Con la somministrazione topica intralesionale sono descritte reazioni di ipersensibilità sia di tipo 1 che di tipo 4<sup>173</sup>.

Sebbene meno frequentemente che nel trattamento endovenoso, gli effetti sistemici si possono manifestare anche in caso di somministrazione topica (intralesionale)<sup>174,175</sup>.

È importante monitorare settimanalmente emocromo, transaminasi, amilasi, lipasi, funzionalità renale, kaliemia, glicemia<sup>7</sup>.

### Miltefosina

Effetti avversi gastroenterici (nausea, vomito, diarrea), capogiri, neutropenia, trombocitopenia, dolore scrotale e eiaculato ridotto/assente, nefrotossicità ed epatotossicità<sup>7,176</sup>.

È utile monitorare emocromo (in particolare le piastrine), funzionalità epatica (transaminasi e indici di colestasi) e renale a cadenza settimanale<sup>7</sup>. È altrettanto utile dividere la dose giornaliera e assumerla a stomaco pieno, per migliorare la tollerabilità gastroenterica<sup>7</sup>. Alcuni casi di effetti avversi gravi a livello oculare (fino a cecità permanente) sono stati segnalati in India in soggetti trattati con miltefosina per PKDL e meno frequentemente LV: sebbene non sia stato stabilito un nesso causale definitivo tra queste complicanze e la miltefosina, è comunque utile valutare la condizione oculare del paziente prima di iniziare la terapia e durante i controlli in corso di terapia. Qualora dovessero insorgere sintomi a livello oculare, è necessario sospendere la terapia con miltefosina e segnalare il caso agli addetti preposti alla farmacovigilanza<sup>177</sup>.

Dato il noto effetto del farmaco sulla fertilità maschile, gli autori suggeriscono di eseguire a tal proposito un *counseling* al paziente di sesso maschile in cui si preveda di iniziare un trattamento prolungato con miltefosina, valutando la raccolta e la conservazione dello sperma.

### Amfotericina B liposomiale

#### Effetti avversi analoghi alla Amfotericina B deossicolato ma meno frequenti <sup>178</sup>.

Molto comune (≥1/10)	Ipokaliemia, nausea, vomito, sensazione di freddo, iperpiressia
Comune (≥1/100)	Ipomagnesiemia, ipocalcemia, iperglicemia, iponatriemia, cefalea, tachicardia, ipotensione arteriosa, vasodilatazione, rossore, dispnea, diarrea, dolore addominale, anomalie della funzionalità epatica, iperbilirubinemia, aumento della fosfatasi alcalina, eruzioni cutanee, dolore dorsale, ipercreatininemia e aumento dell'uremia, dolore toracico
Non comune (≥1/1000)	Trombocitopenia, reazione anafilattoide, convulsioni, broncospasmo
Non nota	Anemia, arresto cardiaco, aritmia, angioedema, rabdomiolisi, dolore muscolo-scheletrico, insufficienza renale

Tabella 7: effetti avversi di amfotericina B liposomiale

Reazioni in corso di infusione: febbre e brivido, dolore toracico, dispnea, broncospasmo, rossore, tachicardia, ipotensione arteriosa e dolore muscolo-scheletrico. Si risolvono rapidamente con il termine dell'infusione e possono essere prevenute infondendo il farmaco lentamente (>2 ore)<sup>178</sup>.

È importante monitorare 1 o 2 volte la settimana la biochimica ematica e l'emocromo con formula. In alcuni pazienti può essere utile monitorare ECG ed esame urine<sup>7</sup>.

È importante idratare abbondantemente il paziente in cui si usi amfotericina B per prevenire la tossicità renale (si suggerisce di infondere circa 2.000 cc, possibile premedicare con antistaminico)<sup>126,127</sup>.

L'amfotericina B liposomiale può interagire con alcune metodiche di dosaggio del fosforo, dando valori falsamente elevati di questo metabolita<sup>178</sup>.

Farmaco	Effetto avverso	Gestione/follow-up
Antimoniati pentavalenti sistemici	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tossicità cardiaca con alterazioni ECG reversibili nel 30%-60%</li> <li>- Alterazioni della ripolarizzazione che interessano l'onda T e il tratto ST</li> <li>- Prolungamento dell'intervallo QT</li> <li>- Aritmie fatali non sono state documentate in pazienti con LC trattati con la dose abituale di <math>\leq 20</math> mg Sb/kg<sup>179</sup></li> <li>- Ipokaliemia associata a rischio di aritmie.</li> <li>- Epatotossicità osservata nel 50%, reversibile</li> <li>- Ematotossicità: anemia, leucopenia, trombocitopenia<sup>180</sup></li> <li>- Pancreatite: può manifestarsi molto precocemente durante la terapia (ed è poi spesso sintomatica) o più progressivamente.</li> <li>- Problemi soggettivi: sintomi muscolo-scheletrici, mal di testa, disturbi gastrointestinali, dolore nel sito di iniezione</li> <li>- Complicanze rare: glomerulonefrite, insufficienza renale acuta, dermatite esfoliativa, herpes zoster, sindrome da ipersensibilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Controlli ECG 1-2 ogni settimana</li> <li>Interruzione del trattamento se: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aritmie significative</li> <li>- QTc più lungo di 0,5 secondi (limiti adeguati all'età nei bambini)</li> <li>- Se il QTc è più lungo di 0,45 secondi: monitoraggio/riduzione della dose</li> </ul> </li> <li>- Potassio settimanale</li> <li>- Transaminasi settimanali</li> <li>Interruzione del trattamento se le transaminasi sono superiori a 5 volte il limite superiore del valore normale<sup>181</sup></li> <li>- Emoglobina, leucociti e piastrine settimanalmente</li> <li>- Amilasi e lipasi dopo 48 h di trattamento e poi settimanalmente</li> <li>- Interruzione del trattamento se i livelli di amilasi sierica aumentano &gt; 4 volte o di lipasi &gt;15 volte, indipendentemente dai sintomi.</li> <li>La terapia potrà essere ripresa una volta che questi valori si saranno normalizzati significativamente verso il valore normale<sup>182</sup>mucosal, or viscerotropic disease</li> <li>- Esame settimanale delle urine, creatinina</li> </ul>
Pentamidina Isetionato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ascesso asettico (contatto accidentale della pentamidina con il tessuto sottocutaneo)</li> <li>- Ipoglicemia, diabete, proteinuria</li> <li>- Rabbdomiolisi</li> <li>- Ipotensione arteriosa</li> <li>- Sintomi soggettivi: mialgia, nausea e disgeusia, mal di testa, dolore nel sito di iniezione, dolore addominale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La pentamidina deve essere somministrata per infusione o iniettata lentamente e rigorosamente a livello intramuscolare con ago lungo (50 mm)</li> <li>-La glicemia a digiuno, le proteine ed il glucosio urinario devono essere monitorati prima di ogni iniezione e 3 settimane e 2 mesi dopo l'ultima iniezione<sup>183</sup>especially meglumine antimoniate (Glucantime®).</li> <li>- CPK in caso di segni clinici di rabbdomiolisi come mialgia o insufficienza renale</li> <li>- Prima e dopo l'iniezione è necessario misurare la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca (ogni 15 minuti per 1 ora), meno frequentemente quando il farmaco è somministrato mediante infusione lenta<sup>183</sup>.</li> </ul>
Miltefosina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemi soggettivi: nausea (36%), vomito (fino al 40% durante la prima settimana), mal di testa (27%), diarrea (6%-16%), vomito (32-38%)</li> <li>- Funzionalità renale compromessa: nel 32% dei soggetti trattati la creatinina è aumentata al di sopra del range di norma, nel 31% &lt;1,5 volte il limite superiore al normale, e nel 1% tra 1,5 e 3 volte il limite superiore della normalità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Creatinina settimanale</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epatotossicità: l'AST era elevata nell'8% e l'ALT nel 10% dei pazienti trattati, ma sempre inferiore a 2,5 volte il limite superiore del valore normale.</li> <li>- Concentrazioni teratogene e subterapeutiche di miltefosina nel sangue oltre 4 mesi dopo il trattamento</li> <li>-Discolorazione dello sperma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transaminasi settimanali</li> <li>- Evitare la gravidanza fino a 4 mesi dopo la fine del trattamento</li> </ul>
Fluconazolo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epatotossicità</li> <li>- Reazioni allergiche cutanee</li> <li>- Ematotossicità (anemia, leucopenia, trombocitopenia)</li> <li>- Problemi soggettivi: mal di testa, disturbi gastrointestinali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorare le transaminasi</li> <li>- Interruzione del trattamento se transaminasi superiori a 5 volte il limite superiore dei valori normali</li> <li>- emoglobina, leucociti e piastrine (su base settimanale)</li> </ul>
Amfotericina B liposomiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tossicità renale</li> <li>- Ipokaliemia</li> <li>- Reazioni correlate all'infusione, inclusi dolore toracico, dolore al fianco, dispnea, vampate di orticaria</li> <li>- Nausea, anoressia, vomito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Controllo di creatinina e potassio prima di ogni infusione</li> <li>- Evitare altri farmaci potenzialmente nefrotossici</li> <li>- Possono essere parzialmente prevenuti dall'idrocortisone</li> </ul>

Tabella 8: Principali eventi avversi, gestione e follow-up dei farmaci anti-Leishmania

## E. Interazioni farmacologiche

A cura di A. Chiesa

### Pentamidina isetionato

La pentamidina isetionato deve essere somministrata con cautela in caso di associazione a farmaci che possano allungare l'intervallo QT (fenotiazine, antidepressivi triciclici, terfenadina e astemizolo, eritromicina ev, alofantrina e chinolonici) o a farmaci che possano indurre squilibri a carico degli elettroliti quali foscarnet<sup>171</sup>. Occorre prestare attenzione anche in caso di una terapia concomitante che possa ridurre la glicemia.

### Composti antimoniali pentavalenti: Sodio stibogluconato e Meglumina antimoniato

Non sono riportate interazioni. Dato il profilo di tossicità dei composti antimoniali, è possibile un'interazione con farmaci che allunghino l'intervallo QT o epatotossici<sup>184</sup>.

### Miltefosina

Non vi sono interazioni farmacologiche maggiori segnalate<sup>184</sup>.

### Amfotericina B liposomiale

Amfotericina B liposomiale deve essere somministrata con cautela in concomitanza di <sup>178</sup>:

- terapie nefrotossiche (ciclosporine, chemioterapici, aminoglicosidi e pentamidina)
- corticosteroidi, ACTH, diuretici sia dell'ansa che tiazidici per la possibile amplificazione dell'ipokaliemia
- glucosidi digitalici: l'ipokaliemia può amplificare la tossicità dei digitalici
- rilassanti muscolo-scheletrici (es. tubocurarina): l'ipokaliemia può accentuare l'effetto
- flucitosina: aumentato rischio di incrementata tossicità da flucitosina
- trasfusioni di leucociti: sono riportati casi di tossicità acuta polmonare in caso di concomitante somministrazione di amfotericina B deossicolato.

## F. Disponibilità dei farmaci attivi su *Leishmania* spp.

A cura di A. Chiesa

Tra i farmaci in uso per *Leishmania* spp., alcuni (pentamidina isetionato e amfotericina B liposomiale) sono attualmente disponibili in Italia, altri (sodio stibogluconato, meglumina antimoniato e miltefosina) non hanno attualmente licenza AIFA e devono necessariamente essere importati. In particolare, miltefosina è registrata in Italia per il solo uso veterinario, mentre per gli antimoniali pentavalenti la licenza AIFA è stata revocata.

Da notare inoltre che l'amfotericina B liposomiale non è registrata in Italia per la terapia di *Leishmania* spp. e, sebbene farmaco cardine nella terapia per varie forme di leishmaniosi, è quindi utilizzato *off-label*. La meglumina antimoniato può essere richiesta direttamente alla Casa Produttrice che, a seguito della determinazione AIFA PQ-PhCC n. 19/2023, la fornisce a titolo gratuito<sup>185</sup>. Da notare che l'uso di un farmaco estero è sotto la diretta responsabilità personale del medico che chiede di importarlo. La paromomicina topica (crema e unguento) deve essere preparata come galenico.

# Follow-up: valutare la risposta al trattamento

A cura di A. Beltrame, S. Varani

## Leishmaniosi viscerale

### Valutazione clinica<sup>2,3,7</sup>

- al termine del trattamento
- al 1° mese dall'inizio del trattamento
- al 3° mese dal termine del trattamento
- al 6° mese dal termine del trattamento
- al 12° mese dal termine del trattamento

Una buona risposta clinica alla terapia anti-*Leishmania* è dimostrata da<sup>2</sup>:

- normalizzazione della temperatura e incremento dell'appetito entro 1 settimana dall'inizio della terapia
- progressivo incremento del peso corporeo
- riduzione del volume di fegato e milza (la riduzione del volume della milza può richiedere fino a 6 mesi dall'inizio della terapia)
- normalizzazione della concentrazione di leucociti e piastrine nel sangue periferico entro 1 mese dall'inizio della terapia; si noti che la risoluzione dell'anemia può richiedere diversi mesi.

### Valutazione parassitologica<sup>2,3,7</sup>

- ove disponibile, un monitoraggio della PCR su sangue periferico deve essere eseguito in tutti i soggetti a 1 - 3 - 6 - 12 mesi dal termine del trattamento
- controlli più frequenti sono necessari in caso di mancata negativizzazione della PCR su sangue periferico ad 1 mese con persistenza di alterazioni dell'emocromo e degli indici di flogosi

I test sierologici non sono utili per una rapida valutazione della risposta alla terapia, in quanto il titolo anticorpale cala dopo diversi mesi da un'efficace terapia anti-*Leishmania*<sup>2</sup>.

La RT-PCR semiquantitativa e quantitativa sono in grado dimostrare un rapido calo seguito da scomparsa del DNA di *Leishmania* dal sangue periferico dopo una terapia efficace; tuttavia, questi test non sono standardizzati e sono a disposizione solo di Centri di riferimento<sup>2</sup>.

## Paziente con infezione da HIV

I pazienti HIV-positivi sono ad elevato rischio di recidive di LV, che possono avvenire anche in corso di profilassi secondaria. Fattori di rischio per una recidiva di LV sono<sup>2</sup>:

- CD4 < 100 cell/mm<sup>3</sup> alla diagnosi di LV
- scarso aumento dei CD4 in corso di ART
- assenza di profilassi secondaria
- storia clinica di precedenti ricadute.

Il monitoraggio clinico dei pazienti coinfecti deve essere effettuato durante il processo di immunoricostituzione dopo l'inizio di una terapia antiretrovirale efficace e fino ad un livello di conta di T CD4 superiore a 350 cell/mm<sup>3</sup> per più di 6 mesi, anche in corso di profilassi secondaria.

Il rischio di recidiva rimane presente durante tutta la vita del soggetto.

A differenza di quanto accade nel soggetto immunocompetente, il follow-up della LV richiede la ripetizione costante della PCR quantitativa su sangue periferico o midollare, quando disponibile, per escludere eventuali recidive. La valutazione della parassitemia mediante PCR semiquantitativa/quantitativa ad intervalli regolari e frequenti si è infatti rivelato in questi pazienti un metodo utile per predire il rischio di ricaduta dopo un episodio di LV. In caso di sospetta recidiva, questa deve essere confermata mediante test parassitologico diretto (esame microscopico o colturale di aspirato midollare o del buffy coat di sangue periferico o tramite l'evidenza di un aumento della carica parassitaria con PCR semiquantitativa/quantitativa su sangue periferico)<sup>2,3,139</sup>.

## Leishmaniosi cutanea e mucocutanea

### Valutazione clinica<sup>2,3,7</sup>

- al 1° mese dall'inizio del trattamento
- al 3° mese dall'inizio del trattamento
- al 6° e 12° mese dal termine del trattamento in caso di LMC

### Valutazione parassitologica<sup>2,3,7</sup>

- solo in caso di recidiva, dopo il 3° mese dal termine del trattamento

## PKDL e Para-KDL

Valutazione della riduzione di dimensioni e di numero (fino all'eventuale scomparsa) e del cambiamento di colore delle lesioni, realizzata eventualmente con dispositivi di scansione ottica, meglio se tridimensionale<sup>186</sup>.

Nuova biopsia a 3 mesi dall'inizio del trattamento con le stesse metodiche utilizzate per la diagnosi.

# Prevenzione: il viaggiatore in area endemica

*A cura di A. Chiesa*

Nell'ambito di una consulenza al viaggiatore in area endemica, devono essere esplicitate le modalità e le aree di trasmissione di *Leishmania* spp. Da notare che la trasmissione può avvenire sia in ambiente rurale che urbano.

Attualmente non sono disponibili vaccini ad uso umano; è invece disponibile un vaccino ad uso animale utilizzato in Medicina Veterinaria per limitare la diffusione della malattia nel réservoir canino (Leishmune®)<sup>187</sup>.

La prevenzione nell'uomo consiste quindi nell'applicare misure che riducano il rischio di puntura da parte del vettore.

Queste consistono in azioni volte a<sup>187,188</sup>:

- limitare le attività all'aperto tra il tramonto e l'alba, momento di maggior attività del flebotomo
- ridurre l'area di pelle esposta, indossando indumenti con maniche e pantaloni lunghi
- applicare repellenti a base di DEET (N,N-diethyl-meta-toluamide) sulle aree di pelle esposta (l'uso di questo repellente è possibile anche in donne gravide e infanti)
- pre-trattare gli indumenti con permetrina
- trascorrere le ore notturne in stanze dotate di aria condizionata, zanzariere alle finestre e sui letti: è da notare che il flebotomo ha dimensioni minori rispetto alla zanzara, per cui sono necessarie zanzariere a trama fine; le zanzariere possono essere trattate con repellenti a base di piretroidi (permetrina o deltametrina) per aumentarne l'efficacia.

# Notifica

*A cura di A. Chiesa*

Ai sensi del DM 15 dicembre 1990, la LV e la LC sono malattie a notifica obbligatoria di classe seconda. Nella Circolare Ministeriale del 14 ottobre 2020 dal titolo “Prevenzione e controllo della leishmaniosi in Italia” si sottolinea che la sorveglianza è attiva tutto l’anno e ha lo scopo di:

- identificare sia i casi autoctoni che i casi importati, per permettere una accurata descrizione epidemiologica
- garantire il corretto trattamento dei casi, valutare l’efficacia terapeutica e l’eventuale insorgenza di resistenza ai farmaci
- attuare misure di controllo e valutarne l’efficacia.

Per le malattie in seconda classe è prevista la notifica da parte del medico alla Azienda Sanitaria Locale (ASL) entro 2 giorni dall’osservazione del caso; questa riporta il caso alla Regione/Provincia Autonoma, la quale a sua volta ne darà notizia al Ministero della Salute. La notifica deve essere eseguita sulla base della diagnosi clinica e dell’esame diretto e/o sierologico.

Sulla base del criterio clinico ed epidemiologico il medico deve raccogliere campioni per la diagnosi di laboratorio ed inviarli ad un laboratorio di riferimento regionale o ad altro laboratorio ospedaliero dotato delle metodiche necessarie o al laboratorio di riferimento nazionale (Dipartimento Malattie Infettive - Istituto Superiore di Sanità, tel. 06 49903015; e-mail: [sorveglianza.leishmaniosi@iss.it](mailto:sorveglianza.leishmaniosi@iss.it)). Se i campioni sono stati analizzati da un laboratorio/centro privato, dovranno sempre essere inviati a un laboratorio di riferimento regionale o nazionale per conferma.

Il laboratorio invia i risultati al medico richiedente e questi esegue la segnalazione alla ASL di appartenenza del paziente tramite sistema PREMAL (DPCM 3 marzo 2017) con la scheda di notifica disponibile agli Allegati 5A e 5B alla Circolare Ministeriale del 14 ottobre 2020.

A seguito della notifica di un caso umano autoctono di LV o di LC, il Servizio di Igiene Pubblica della ASL e i Servizi Veterinari effettuano un’indagine epidemiologica per definire ulteriori casi umani in ambito familiare o in animali da compagnia. La sorveglianza dei casi di LV e LC deve essere prolungata nel tempo: questo lavoro è sotto la responsabilità delle Regioni <sup>189</sup>.

# Allegato 1

**Allegato 1:** lista dei laboratori Nazionali dove si eseguono test per *Leishmania* spp. Si segnala che la lista può essere soggetta ad evoluzione nel corso del tempo e non risultare completamente esaustiva. *A cura di Ester Oliva e Francesco Bernieri.*

Regione/ Provincia autonoma	Città	Denominazione del laboratorio	Indirizzo del laboratorio (Via, Città, Provincia)	Direttore responsabile del laboratorio	Referente per la compilazione	Recapito telefonico del referente	Indirizzo e-mail del referente	Esame Micro- scopico	Biologia Moleco- lare	Sierologia	Esame colturale
Alto Adige	Bolzano	Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia. Compensorio Sanitario di Bolzano. Azienda Sanitaria dell'Alto Adige	Via Amba Alagi, 5 39100 Bolzano (BZ)	Dr.ssa Elisabetta Pagani	Dr.ssa Eliana Frizzera	0471 435096 3386195574	eliana.frizzera@sabes.it	-	-	X	-
Alto Adige	Brunico (BZ)	Laboratorio di patologia clinica. Ospedale di Brunico. Azienda Sanitaria dell'Alto Adige	Via Ospedale, 11 39031 Brunico (BZ)	Dr. Peter Santer	Dr.ssa Giovanna Scalet	0474581365	giovanna.scalet@sabes.it	X	-	-	-
Basilicata	Matera	Laboratorio di Patologia Clinica, Microbiologia e Virologia. Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie". ASM Matera	Contrada Cattedra Anbulante 75100 Matera (MT)	Dr. Eustachio Vitullo	Dr.sa Laura Spinelli	3289217883	spinelli.bio@gmail.com	X	-	X	-
Calabria	Cosenza	UOC Microbiologia e Virologia. Azienda Ospedaliera Annunziata	Via Felice Migliori, 1 87100 Cosenza (CS)	Dr.ssa Francesca Greco	Dr.ssa Francesca Greco	3771 409496	francesca.greco@aocs.it	X	X	X	-
Calabria	Crotone	Laboratorio di Analisi Cliniche Volante	Via Mario Nicoletta, 168 88900 Crotone (KR)	Dr.ssa Fortunata Salvermini	Dr. Neill Adams	3339827535	adams.neill@gmail.com	X	-	-	-
Campania	Napoli	Laboratorio di Parassitologia e Malattie Parassitarie OMS CC ITA-116. Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Università degli Studi di Napoli Federico II	Via Federico Delpino, 1 80137, Napoli (NA)	Prof. Giuseppe Cringoli Prof.ssa Laura Rinaldi	Prof.ssa Laura Rinaldi	0812536281	lirinaldi@umina.it	X	X	-	-
Campania	Napoli	UOC di Microbiologia e Virologia, SS di Parassitologia. Azienda dei Colli di Napoli-Presidio Ospedaliero "D. Cotugno"	Via Gaetano Quegliariello, 54 80131 Napoli (NA)	Dr.ssa Maria Grazia Coppola	Dr.ssa Luciana Petruccio	3402851531 0817067399	lucianapetruccio@yahoo.it	X	X	X	X
Emilia Romagna	Pievesestina di Cesena (FC)	U.O. Microbiologia. Laboratorio Unico del Centro Servizi. AUSL della Romagna	Piazza della Liberazione, 60 47522 Pievesestina di Cesena (FC)	Prof. Vittorio Sambri	Dr. Francesco Congesti	0547394863	francesco.congesti@auslromagna.it	X	X	X	-
Emilia Romagna	Bologna	UOC Microbiologia, Laboratorio di Parassitologia. IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	Via Giuseppe Massarenti, 9 - 40138 Bologna (BO)	Prof.ssa Tiziana Lazzarotto	Prof.ssa Margherita Ortali, Dr.ssa Giovanna Liguori	0512143511 3494446053	margherita.ortali2@unibo.it giovanna.liguori@unibo.it	-	X	X	X

Emilia Romagna	Reggio Emilia	SC Microbiologia. Arcispedale "Santa Maria Nuova" IRCCS. AUSL Reggio Emilia	Viale Risorgimento, 80 42123 Reggio Emilia (RE)	Dr. Carretto Edoardo	Dr.ssa Ester Oliva	3480378340	ester.oliva@ausl.re.it	X	-	X	-
Friuli Venezia Giulia	Montalcone (GO)	SSD Laboratorio SPOKE Area Isontina. Ospedale San Polo di Montalcone. Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina	Via Luigi Galvani, 1 34074 Montalcone (GO)	Dr. Francesco Fontana	Dr. Francesco Fontana	0481487651	francesco.fontana@asugi.sanita.fvg.it	X	X	-	-
Lazio	Roma	UOC Azienda Ospedaliero-Universitaria. Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini	Circonvallazione Gianicolense, 87 - 00152 Roma (RM)	Dr.ssa Gabriella Parisi	Dr.ssa Roberta Sperming	3402411305	roberta.sperming@gmail.com RSperming@scamilloforlanini.rm.it	X	X	X	-
Lazio	Roma	Laboratorio di Microbiologia. Fondazione Policlinico Universitario "A.Gemelli" IRCCS	Largo Agostino Gemelli, 8 00168 Roma (RM)	Prof. Maurizio Sanguinetti	Prof. Luca Masucci	0630159469 3474999748	luca.masucci@policlini-cogemelli.it	X	X	X	-
Lazio	Roma	UOS Microbiologia. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Piazza di Sant'Onofrio, 4 00165 Roma (RM)	Dr.ssa Paola Bernaschi	Dr.ssa Paola Bernaschi	3392772692	paola.bernaschi@opbg.net	X	X	X	-
Lazio	Roma	Microbiologia e Banca Biologica. INMI Lazzaro Spallanzani IRCCS	Via Portuense, 292 00149 Roma (RM)	Dr.ssa Carla Fontana	Dr.ssa Silvia D'Arezzo	0655170675	silvia.darezzo@inmi.it	X	X	X	-
Lazio	Roma	UOS Analisi Parassitologiche. Azienda Ospedaliera-Universitaria "Policlinico Umberto I" Roma	Viale del Policlinico, 155 00185 Roma (RM)	Prof.ssa Simonetta Mattiucci (UOS Parassitologia), Prof. Guido Antonelli (UOC Microbiologia)	Prof.ssa Simonetta Mattiucci	0649914894	simonetta.mattiucci@uniroma1.it s.mattiucci@policlinicoumberto1.it	X	X	X	-
Liguria	Sanremo (IM)	SSD Microbiologia. Ospedale Sanremo. ASL 1 Imperiese	Via Giovanni Borea, 56 18038 Sanremo (IM)	Dr. Pier Andrea Dusi	Dr. Pier Andrea Dusi	0184536430	a.dusi@asl1.liguria.it	X	-	X	-
Lombardia	Milano	SC Microbiologia Clinica. Ospedale Niguarda. ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano (MI)	Dr.ssa Chiara Silvia Vismara	Dr. Andrea Busni	0264443907	andrea.busni@ospedaleniguarda.it	-	-	X	-
Lombardia	Milano	Dipartimento di Microbiologia e Virologia. IRCCS San Raffaele	Via Olgettina 60 Milano (MI)	Prof.ssa M. Cirillo	Dr.ssa Sara Racca	0226437970	racca.sara@hsr.it	X	X	X	-
Lombardia	Bergamo	UOC Microbiologia e Virologia. ASST Papa Giovanni XXIII	Piazza OMS, 1 24127 Bergamo (BG)	Dr. Claudio Farina	Dr.ssa Marina Cuntrò	0352678510	mcuntrò@asst-pg23.it	X	X	X	-

Lombardia	Mantova	Laboratorio di Patologia Clinica. Ospedale Carlo Poma. ASST Mantova	Strada Lago Faiolo, 10 (MN)	Dr.ssa Elisa Piva	Dr. ssa Rossella Ceruti	0376201356	rossella.ceruti@asst-mantova.it	-	X	-
Lombardia	Gallarate (VA)	UOC Microbiologia e Virologia. Ospedale di Gallarate - ASST Valle Olona	Via Pastori, 4 Gallarate (VA)	Dott.ssa Gioconda Brigante	Dr.ssa Antonella Carducci Dr. Marco Boi	0331751286	antonella.carducci@asst-valleolona.it marco.boi@asst_valleolona.it	X	-	-
Lombardia	Lecco	UOC Microbiologia e Virologia. Ospedale "Alessandro Manzoni". ASST Lecco	Via dell'Eremo, 9/11 23900 Lecco (LC)	Dr.ssa Silvia Tonolo	dr.ssa Silvia Tonolo	0341253546	s.tonolo@asst-lecco.it	X	-	-
Lombardia	Milano	SC Patologia clinica, Laboratorio di Microbiologia. Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano	Via Francesco Storza, 35 20122 Milano (MI)	Dr. Ferruccio Ceriotti	Dr.ssa Anna Maraschini	0255033147	anna.maraschini@policlinico.mi.it	X	X	-
Lombardia	Milano	UOC Laboratorio di Microbiologia Clinica, Virologia e Diagnostica delle Emergenze. ASST Fatebenefratelli Sacco	Via Giovanni Battista Grassi, 74 20157 Milano (MI)	Prof.ssa Mariarita Gismondo	Dr.ssa Nella Faustina Grosso, Dr.ssa Anna Gigantirillo	0239042363	silvia.grosso@asst-fbf-sacco.it, gigantirillo.anna@asst-fbf-sacco.it	X	X	-
Lombardia	Legnano (MI)	SC Microbiologia. ASST Ovest Milanese	Via Papa Giovanni Paolo II 20025 Legnano (MI)	Dr.ssa Bianca Osnaghi	Dr.ssa Bianca Osnaghi	0331449754	bianca.osnaghi@asst-ovestmi.it	X	X	-
Lombardia	San Fermo della Battaglia (CO)	SC Laboratorio analisi. Ospedale "S. Anna". ASST Lariana	Via Ravona, 20 22042 San Fermo della Battaglia Como (CO)	Dr. Partenope Michelarcangelo	Dr.ssa Beatrice Pini	0315858124	beatrice.pini@asst-lariana.it	X	-	-
Lombardia	Vimercate (MB)	SSD Microbiologia e Virologia Clinica. Ospedale di Vimercate. ASST Brianza	Via Santi Cosma e Damiano, 10 20871 Vimercate (MB)	Dr. Pierluigi Congedo	Dr. Massimo Oggioni	0396657737	massimo.oggioni@asst-brianza.it	X	-	-
Lombardia	Pavia	UOC Microbiologia e Virologia, Laboratorio Parassitologia. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	Viale Camillo Golgi, 19 27100 Pavia (PV)	Prof. Fausto Baldanti	Dr.ssa Roberta Maserati	3333595017	roberta.maserati@smatteo.pv.it	X	X	X
Piemonte	Torino	SC Microbiologia e Virologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino	Corso Bramante, 88/90 10126 Torino (TO)	Prof.ssa Rossana Cavallo	Dr.ssa Zaccaria Teresa	0116334029	tzaccaria@cittadellasalute.to.it	X	X	-

Piemonte	Asti	Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche. Ospedale "Cardinal Massaia". ASL-AT	Corso Dante Alighieri, 202 14100 Asti (AT)	Dr. Maurizio Perma	Dr.ssa Erika Concialdi	0141 489737	econcialdi@asl.at.it	X	-	-	-
Piemonte	Novara	SCDO Microbiologia e Virologia. Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità	Corso Giuseppe Mazzini, 18 28100 Novara (NO)	Dr. Stefano Andreoni	Dr. Christian Di Domenico, Dr.ssa Anna Merlo	0321 3733477 3286/3907	christian.didomenico@maggioreosp.novara.it, anna.merlo@maggioreosp.novara.it	X	-	X	-
Piemonte	Vercelli	SC Laboratorio Analisi e Microbiologia. Ospedale "S. Andrea". ASL Vercelli	Corso Mario Abbiate, 21 13100 Vercelli (VC)	Dr.ssa Micaela Pelagi	Dr.ssa Giuseppina Caffiero	0161 593578	giuseppina.caffiero@asivc.piemonte.it	X	-	-	-
Piemonte	Torino	SC Microbiologia e Virologia. Laboratorio di Parassitologia. Ospedale Amedeo di Savoia	Corso Svizzera, 164 10143 Torino (TO)	Dr.ssa Ghisetti Valeria	Dr. Claudio Avanzini	3494565849	claudio.avanzini@asicittaditorino.it	X	X	-	-
Piemonte	Cuneo	SS Microbiologia e Virologia. Azienda Ospedaliera "Santa Croce e Carle"	Via Antonio Carle, 5 12100 Cuneo (CN)	Dr. Gianmatteo Micca	Dr.ssa Federica Piana	0171616340	piana.federica.76@gmail.com	X	-	-	-
Piemonte	Alessandria	SC Microbiologia e Virologia. Azienda Ospedaliera di Alessandria "S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo"	Via Venezia, 12 15121 Alessandria (AL)	Dr. Andrea Rocchetti	Dr. Andrea Rocchetti	0131 207550	arocchetti@ospedale.al.it	X	-	X	-
Puglia	Bari	Laboratorio di Parassitologia. Dipartimento Interdisciplinare di Medicina. Università degli Studi di Bari	Piazza Giulio Cesare, 11 70124 Bari (BA)	Prof.ssa Roberta Iatta	Prof.ssa Roberta Iatta	3383235606	roberta.iatta@uniba.it	X	X	X	X
Puglia	Statte (TA)	Laboratorio Analisi - Patologia Clinica. Presidio Ospedaliero "San Giuseppe Moscati"	Via per Martina Franca 74010 Statte (TA)	Dr.ssa M. Tampoia	Dr.ssa Aletheia Blasi	3465713917	aletheia.blasi@asl.taranto.it	-	-	X	-
Sardegna	Sassari	SC Microbiologia e Virologia. Laboratorio di Parassitologia. Laboratorio di parassitologia. Azienda Ospedaliera Universitaria Sassari	Via Padre Manzella, 4 07100 Sassari (SS)	Prof.ssa Paola Rapelli	Prof.ssa Paola Rapelli	3204299713	rappelli@uniss.it	X	-	X	-
Sicilia	Ragusa	UOC di Patologia Clinica e Microbiologia. Presidio Ospedaliero "Giovanni Paolo II". ASP Ragusa	Contrada Cisternazzi 97100 Ragusa (RG)	Dr. Carmelo Fidone	Dr. Salvatore Meli	0932600148	salvatore.meli68@asp.rg.it	-	-	X	-

Sicilia	Palermo	UOC Microbiologia e Virologia. A.R.N.A.S. Ospedali Civico di Cristina Benfratelli	Piazza Carmelo Lazzaro, 4 90127 Palermo (PA)	Dr. Giuseppe Aquilina	Dr. Giuseppe Aquilina	3386324877	giuseppe.aquilina@arnascivico.it	X	X	X	-
Sicilia	Palermo	UOC Servizio di Microbiologia. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"	Via del Vespro, 133 90127 Palermo (PA)	Dott.ssa Roberta Virruso	Prof. Giovanni Giammanco	3938544016	roberta.viruso@policlinico.pa.it	X	X	-	-
Toscana	Firenze	S.O.D. Microbiologia e virologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi	Largo Brambilla, 3 - 50134 Firenze (FI)	Dr.ssa Francesca Malentacchi, Prof.ssa Maria Grazia Colao	Prof. Gian Maria Rossolini	0557945282 0557945283	malentacchi@ aou-careggi.toscana.it colaog@ aou-careggi.toscana.it	X	X	X	-
Toscana	Pisa	SD Microbiologia Micologica. Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana	Via Paradisa, 2 56124 Pisa (PI)	Prof. Fabrizio Bruschi, Dr.ssa Simona Boccotti Dr. Iacopo Franconi	Prof.ssa Antonella Lupetti, Prof. Fabrizio Bruschi	050997096	fabrizio.bruschi@unipi.it fabri.brus2@gmail.com antonella.lupetti@unipi.it	X	-	-	-
Toscana	Siena	Laboratorio di Microbiologia e Virologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese	Viale Bracci, 16 53100 Siena (SI)	Dr.ssa Giacinta Tordini	Prof.ssa Maria Grazia Cusi	0577586834	giacinta.tordini@unisi.it	X	X	-	-
Toscana	Livorno	UOC Analisi Chimico Cliniche. Ospedali Riuniti di Livorno. Azienda USL Toscana Nord Ovest	Viale Vittorio Alfieri, 36 57124 Livorno (LI)	Dr.ssa Patrizia Isola	Dr.ssa Elisabetta Stenner	0586223084	patrizia.isola@ uslnordvest.toscana.it	-	-	X	-
Trentino	Trento	Laboratorio di Microbiologia e Virologia. APSS Provincia Autonoma di Trento	Largo Medaglie d'oro, 9 38122 Trento (TN)	Dr.ssa Lucia Collini	Dr.ssa Lucia Collini	0461903270 0461903062	lucia.collini@apss.tn.it	X	X	-	-
Umbria	Perugia	SC Microbiologia, Laboratorio Parasitologia. Azienda Ospedaliera di Perugia	Piazzale Goirgio Menghini, 3 06129 Perugia (PG)	Dr.ssa Maria Letizia Masinelli D'Annibale	Prof.ssa Antonella Mencacci	075 5794295	parasitologia@ospedale. perugia.it	X	-	-	-
Veneto	Treviso	UOC Microbiologia e Virologia. Ospedale Ca' Foncello. ULSS 2 Marca Trevigiana	Piazzale dell'Ospedale, 23 31100 Treviso (TV)	Dr. Nicola Menegotto	Dr.ssa Elisa Vian	3394192236	nicola.menegotto@ aulss2.veneto.it	-	-	X	-
Veneto	Bassano del Grappa (VI)	UOC Laboratorio Analisi. Ospedale di Bassano. AULSS 7 Pedemontana	Via dei Lotti, 40 36061 Bassano del Grappa (VI)	Dr.ssa Maira Zoppelletto	Dr.ssa Maira Zoppelletto	0424888641	maira.zoppelletto@ aulss7.veneto.it	X	-	-	-

Veneto	Negrar di Valpolicella (VR)	Laboratorio Microbiologia. IRCCS Sacrocuore Don Calabria	Via Don Angelo Sempredoni, 5 37024 Negrar di Valpolicella (VR)	Dr. Federico Gobbi	Dr.ssa Francesca Perandin	0456014871	francesca.perandin@sacrocuore.it	X	X	X	-
Veneto	Padova	UOC Microbiologia e Virologia. Azienda Ospedale-Università Padova	Via Nicolò Giustiniani, 2 35121 Padova (PD)	Prof. Angelo Dei Tos	Dr.ssa Valeria Besutti	0498217605	valeria.besutti@aopd.veneto.it	X	X	X	-
Veneto	Vicenza	UOC Microbiologia e Virologia. Ospedale "San Bortolo". AUSL 8 Berica	Viale Ferdinando Rodolfi, 37 36100 Vicenza (VI)	Dr. Mario Rassu	Dr.ssa Rita Grillone	0444757023	rita.grillone@aulss8.veneto.it	X	-	X	-

## Bibliografia

1. Todeschini, R. *et al.* Re-emergence of human leishmaniasis in northern Italy, 2004 to 2022: a retrospective analysis. *Eurosurveillance* **29**, 1–12 (2024).
2. Gradoni, L. *et al.* *Manual on case management and surveillance of the Leishmaniases in the WHO European region. WHO regional office for Europe* (2017).
3. National Institutes of Health (NIH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) & HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. (2022).
4. Ministero della Salute. *Prevenzione e Controllo della Leishmaniosi in Italia.* (2020).
5. Diro, E. *et al.* Diagnosis of visceral leishmaniasis using peripheral blood microscopy in Ethiopia: A prospective phase-III study of the diagnostic performance of different concentration techniques compared to tissue aspiration. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **96**, 190–196 (2017).
6. Moniot, M. *et al.* Visceral leishmaniasis in acute myeloid leukemia revealed on peripheral blood smear. *Clin. Case Reports* **6**, 1627–1628 (2018).
7. Aronson, N. *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). *Clin. Infect. Dis.* **63**, E202–E264 (2016).
8. Singh, O. P. *et al.* Asymptomatic leishmania infection: A new challenge for leishmania control. *Clin. Infect. Dis.* **58**, 1424–1429 (2014).
9. Botana, L. *et al.* Asymptomatic immune responders to Leishmania among HIV positive patients. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **13**, 1–14 (2019).
10. de Oliveira França, A. *et al.* Leishmania infection in blood donors: A new challenge in leishmaniasis transmission? *PLoS One* **13**, 1–13 (2018).
11. La Hoz, R. M. & Morris, M. I. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients— Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community. *Clin. Transplant.* **33**, 1–20 (2019).
12. Ferreira-Silva, M. M. *et al.* Socio-epidemiological characterisation of blood donors with asymptomatic *Leishmania infantum* infection from three Brazilian endemic regions and analysis of the transfusional transmission risk of visceral leishmaniasis. *Transfus. Med.* **28**, 433–439 (2018).
13. Ortalli, M. *et al.* Asymptomatic *Leishmania infantum* infection in blood donors living in an endemic area, northeastern Italy. *J. Infect.* **80**, 116–120 (2020).
14. European AIDS Clinical Society. *Guidelines, version 12.0.* (2023).

15. Clemente, W. T. *et al.* Visceral and cutaneous leishmaniasis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation* **102**, S8–S15 (2018).
16. Centro Nazionale Trapianti. *Valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie infettive. Versione 2.0.* (2023).
17. José Antonio Ruiz-Postigo, a *et al.* Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **35**, 401–419 (2021).
18. Akhouni, M. *et al.* A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. *PLoS Neglected Tropical Diseases* vol. 10 (2016).
19. WHO. Control of the leishmaniasis: WHO TRS N°949. *Rep. a Meet. WHO Expert Comm.* 22–26 (2010).
20. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. 12 January <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (2023).
21. Alvar, J. *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE* vol. 7 (2012).
22. World Health Organization (WHO). New framework launched to eliminate visceral leishmaniasis in eastern Africa. 12 June <https://www.who.int/news/item/12-06-2024-new-framework-launched-to-eliminate-visceral-leishmaniasis-in-eastern-africa> (2024).
23. Dos Santos Marques, L. H. *et al.* Leishmania infantum: Illness, transmission profile and risk factors for asymptomatic infection in an endemic metropolis in Brazil. *Parasitology* **144**, 546–556 (2017).
24. Maia, C. *et al.* The estimated distribution of autochthonous leishmaniasis by Leishmania infantum in Europe in 2005–2020. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **17**, 1–25 (2023).
25. Arce, A. *et al.* Re-emergence of Leishmaniasis in Spain: Community outbreak in Madrid, Spain, 2009 TO 2012. *Eurosurveillance* **18**, 20546 (2013).
26. Studentsky, L. *et al.* Leishmania donovani Transmission Cycle Associated with Human Infection, Phlebotomus alexandri Sand Flies, and Hare Blood Meals, Israel. *Emerg. Infect. Dis.* **29**, 945–955 (2023).
27. Michel, G. *et al.* Importance of worldwide asymptomatic carriers of Leishmania infantum (L. chagasi) in human. *Acta Trop.* **119**, 69–75 (2011).
28. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/leishmaniasis>. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/leishmaniasis>.
29. Bruno, F. *et al.* Genomic and epidemiological evidence for the emergence of a L. infantum/L. donovani hybrid with unusual epidemiology in northern Italy. *MBio* **15**, 1–18 (2024).
30. Antoniou, M. *et al.* The role of indigenous phlebotomine sandflies and mammals in the spreading of leishmaniasis agents in the mediterranean region. *Eurosurveillance* **18**, (2013).
31. Cabezón, O. *et al.* Leishmania Infection in Wild Lagomorphs and Domestic Dogs in North-East Spain. *Animals* **14**, 1–9 (2024).
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance, prevention and control of leishmaniasis in the European Union and its neighbouring countries 2022. Tabella 1.
33. Tilli, M. *et al.* L. Hospitalization for Chagas disease, dengue, filariasis, leishmaniasis, schistosomiasis, strongyloidiasis, and Taenia solium taeniasis/cysticercosis, Italy, 2011–2016. *Infection* **48**, 695–713 (2020).
34. ARS Toscana. *La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in toscana 2022.* (2023) doi:10.47711/0868-6351-194.

35. Rugna, G. *et al.* Multilocus microsatellite typing (MLMT) reveals host-related population structure in *Leishmania infantum* from northeastern Italy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **12**, 1–18 (2018).
36. Barbiero, A. *et al.* The Uprise of Human Leishmaniasis in Tuscany, Central Italy: Clinical and Epidemiological Data from a Multicenter Study. *Microorganisms* **12**, 1–13 (2024).
37. Solomon, M. *et al.* Mucosal leishmaniasis in travelers with leishmania braziliensis complex returning to israel. *Emerg. Infect. Dis.* **25**, 642–648 (2019).
38. Handler, M. Z. *et al.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 73 897–908 (2015).
39. Lessa, M. M. *et al.* Mucosal leishmaniasis: Epidemiological and clinical aspects. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **73**, 843–847 (2007).
40. World Health Organization (WHO). The Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis ( PKDL ) Atlas. A manual for health workers. 1–216 (2012).
41. Zijlstra, E. E. PKDL and Other Dermal Lesions in HIV Co-infected Patients with Leishmaniasis: Review of Clinical Presentation in Relation to Immune Responses. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**, (2014).
42. Antinori, S. *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Br. J. Dermatol.* **157**, 1032–1036 (2007).
43. World Health Organization (WHO). Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap. 3 September 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9635-401-419>.
44. Sundar, S. *et al.* Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* **377(9764)**, 477–486 (2011).
45. Guerrant, R., Walker, D. H. & Weller, P. *Tropical Infectious Diseases.* (2011).
46. Bern, C. *et al.* The epidemiology of visceral leishmaniasis and asymptomatic leishmanial infection in a highly endemic Bangladeshi village. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **76**, 909–914 (2007).
47. Badaro, R. *et al.* A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of brazil. *J. Infect. Dis.* **154**, 639–649 (1986).
48. Moral, L. *et al.* A leishmanin skin test survey in the human population of l'Alacantí Region (Spain): Implications for the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in southern Europe. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **96**, 129–132 (2002).
49. Anstead, G. M. *et al.* Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. *Infect. Immun.* **69**, 4709–4718 (2001).
50. Blackwell, J. M. *et al.* Genetics and visceral leishmaniasis: Of mice and man. *Parasite Immunol.* **31**, 254–266 (2009).
51. Cerf, B. J. *et al.* Malnutrition as a Risk Factor for Severe Visceral Leishmaniasis. *J. Infect. Dis.* **156**, 1030–1033 (1987).
52. Karplus, T. M. *et al.* Association between the tumor necrosis factor locus and the clinical outcome of *Leishmania chagasi* infection. *Infect. Immun.* **70**, 6919–6925 (2002).
53. Comai, G. *et al.* Screening strategies for the diagnosis of asymptomatic *Leishmania* infection in dialysis patients as a model for kidney transplant candidates. *J. Nephrol.* **34**, 191–195 (2021).
54. Ibarra-Meneses, A. V. *et al.* Prevalence of asymptomatic leishmania infection and associated risk factors, after an outbreak in the Southwestern Madrid Region, Spain, 2015. *Eurosurveillance* **24**, (2019).

55. Ibarra-Meneses, A. V. *et al.* Identification of asymptomatic Leishmania infections: a scoping review. *Parasites and Vectors* **15**, 1–22 (2022).
56. Carstens-Kass, J. *et al.* A review of the leishmanin skin test: A neglected test for a neglected disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **15**, 1–16 (2021).
57. Attard, L. *et al.* Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* **36**, S10–S24 (2018).
58. Barros-Gonçalves, T. de D. *et al.* Increased levels of cortisol are associated with the severity of experimental visceral leishmaniasis in a leishmania (L.) infantum hamster model. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **15**, (2021).
59. Horrillo, L. *et al.* Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned? *Parasit. Vectors* **12**, 359 (2019).
60. Ryan, E. T. *et al.* *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases.* (2020). doi:<https://doi.org/10.1016/C2016-0-01879-X>.
61. Amann, K. *et al.* Renal leishmaniasis as unusual cause of nephrotic syndrome in an HIV patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 586–590 (2012).
62. Nathalie, C. L. *et al.* Localized leishmanial lymphadenitis: An unusual manifestation of the disease in an immunocompetent patient. *Histopathology* **55**, 124–126 (2009).
63. Rosado, F. G. N. & Kim, A. S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am. J. Clin. Pathol.* **139**, 713–727 (2013).
64. Rajagopala, S. *et al.* Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis - Case report and systematic review. *J. Infect.* **56**, 381–388 (2008).
65. Daher, E. F. *et al.* Hemophagocytic syndrome in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **34**, 1311–1314 (2015).
66. Mantadakis, E. *et al.* A brief report and mini-review of visceral leishmaniasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **43**, e223–e226 (2021).
67. Hayden, A. *et al.* Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev.* **30**, 411–420 (2016).
68. Henter, J.-I. *et al.* HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Jan-Inge. *Pediatr. Blood Cancer* **48**, 124–131 (2007).
69. Lima Verde, F. A. A. *et al.* Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. *J. Nephrol.* **20**, 430–436 (2007).
70. Verma, N. *et al.* Microalbuminuria and glomerular filtration rate in paediatric visceral leishmaniasis. *Biomed Res. Int.* **2013**, (2013).
71. de Santana Ferreira, E. *et al.* Rare association of consumptive coagulopathy in visceral leishmaniasis: A case report. *Trop. Doct.* **51**, 120–122 (2021).
72. Mishra, P. *et al.* Disseminated Intravascular Coagulation as an Unusual Presentation of Kala-azar: Report of Two Cases. *Scand. J. Infect. Dis.* **36**, 519 (2004).
73. Boukhris, I. *et al.* Hémophagocytose et coagulation intravasculaire disséminée au cours de la leishmaniose viscérale de l'adulte: Trois nouveaux cas. *Pan Afr. Med. J.* **22**, 284–290 (2015).
74. Andrade, T. M. *et al.* Bacterial Infections in Patients with Visceral Leishmaniasis. *J. Infect. Dis.* **162**, 1354–1359 (1990).
75. Miao, R. *et al.* Clinical and Epidemiologic Features of Visceral Leishmaniasis in Children in Southwestern China: A Retrospective Analysis from 2001 to 2015. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **36**, 9–12 (2017).

76. Ramos, J. M. *et al.* Epidemiological and clinical features of visceral leishmaniasis in children in Alicante Province, Spain. *Paediatr. Int. Child Health* **38**, 203–208 (2018).
77. Cenderello, G. *et al.* Varied spectrum of clinical presentation and mortality in a prospective registry of visceral leishmaniasis in a low endemicity area of Northern Italy. *BMC Infect. Dis.* **13**, (2013).
78. Cascio, A. *et al.* Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: A retrospective analysis of 111 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **21**, 277–282 (2002).
79. Mottaghipisheh, H. *et al.* Comparison of the clinical features and outcome of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to visceral leishmaniasis and primary HLH: a single-center study. *BMC Infect. Dis.* **21**, 1–9 (2021).
80. Mescouto-Borges, M. R. M. *et al.* Congenitally transmitted visceral leishmaniasis: Report of two Brazilian human cases. *Brazilian J. Infect. Dis.* **17**, 263–266 (2013).
81. Papageorgiou, T. *et al.* The first case of congenital leishmaniasis in a female infant in Greece. *J. Paediatr. Child Health* **46**, 611–612 (2010).
82. Riebenbauer, K. *et al.* The changing epidemiology of human leishmaniasis in the non-endemic country of Austria between 2000 to 2021, including a congenital case. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **18**, 1–21 (2024).
83. Dahal, P. *et al.* Visceral leishmaniasis in pregnancy and vertical transmission: A systematic literature review on the therapeutic orphans. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **15**, 1–27 (2021).
84. Bogdan, C. *et al.* Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: Case report and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 302–306 (2001).
85. Gajurel, K. *et al.* Leishmaniasis in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin. Transplant.* **31**, 1–12 (2017).
86. Monge-Maillo, B. *et al.* Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**, (2014).
87. Henn, G. A. de L. *et al.* Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults? *Brazilian J. Infect. Dis.* **22**, 92–98 (2018).
88. Bailey, M. S. & Lockwood, D. N. J. Cutaneous leishmaniasis. *Clin. Dermatol.* **25**, 203–211 (2007).
89. Wortmann, G. W. *et al.* Cutaneous leishmaniasis following local trauma: A clinical pearl. *Clin. Infect. Dis.* **31**, 199–201 (2000).
90. Faucher, B. *et al.* Mucosal *Leishmania infantum* leishmaniasis: Specific pattern in a multicentre survey and historical cases. *J. Infect.* **63**, 76–82 (2011).
91. Magill, A. J. Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **19**, 241–266 (2005).
92. Goyal, V. *et al.* Long-term incidence of relapse and post-kala-azar dermal leishmaniasis after three different visceral leishmaniasis treatment regimens in Bihar, India. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **14**, 1–12 (2020).
93. Zijlstra, E. E. The immunology of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Parasites and Vectors* **9**, 1–9 (2016).
94. Kumar, P. *et al.* Post kala-azar dermal leishmaniasis: Clinical features and differential diagnosis. *Indian J. Dermatol.* **66**, 24–33 (2021).
95. Zijlstra, E. E. *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect. Dis.* **3**, 87–98 (2003).
96. Kumar, R. *et al.* Para-kala-azar dermal Leishmaniasis cases in Indian subcontinent—A case series. *Pathog. Glob. Health* **110**, 326–329 (2016).

97. Pasyar, N. *et al.* Short report: Evaluation of serum procalcitonin levels for diagnosis of secondary bacterial infections in visceral leishmaniasis patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **86**, 119–121 (2012).
98. Raglio, A. *et al.* *PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE PARASSITOSI EMATICHEE DEL SISTEMA RETICOLO ENDOTELIALE (SRE)*. (2022).
99. Bossolasco, S. *et al.* Real-Time PCR Assay for Clinical Management of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Visceral Leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 5080–5084 (2003).
100. Ramírez, J. *et al.* The method used to sample ulcers influences the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **96**, S169 (2002).
101. Adams, E. R. *et al.* Sensitive diagnosis of cutaneous leishmaniasis by lesion swab sampling coupled to qPCR. *Parasitology* **141**, 1891–1897 (2014).
102. Boni, S. M. *et al.* Efficiency of noninvasive sampling methods (swab) together with Polymerase Chain Reaction (PCR) for diagnosing american tegumentary leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **59**, (2017).
103. Barbiero, A. *et al.* Molecular Assays on Cutaneous Swabs as an Effective, Non-Invasive Diagnostic Technique for Cutaneous Leishmaniasis: Results from a Retrospective Study Conducted in Italy. *Trop. Med. Infect. Dis.* **10**, 1–12 (2025).
104. Van der Auwera, G. *et al.* Comparison of Leishmania typing results obtained from 16 European clinical laboratories in 2014. *Eurosurveillance* 1–11 (2016).
105. Handler, M. Z. *et al.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* **73**, 911–926 (2015).
106. Sundar, S. & Rai, M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **9**, 951–958 (2002).
107. Sundharkrishnan, L. & North, J. P. Histopathologic features of cutaneous leishmaniasis and use of CD1a staining for amastigotes in Old World and New World leishmaniasis. *J. Cutan. Pathol.* **44**, 1005–1011 (2017).
108. Gonzalez, K. *et al.* Histopathological characteristics of cutaneous lesions caused by Leishmania Viannia panamensis in Panama. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **60**, (2018).
109. Alam, E. *et al.* Cutaneous Leishmaniasis: An Overlooked Etiology of Midfacial Destructive Lesions. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **10**, 1–8 (2016).
110. Wijesinghe, H. *et al.* Histopathology of Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania donovani in Sri Lanka. *Biomed Res. Int.* **2020**, (2020).
111. Bava, J. & Troncoso, A. Giemsa and Grocott in the recognition of Histoplasma capsulatum in blood smears. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **3**, 418–420 (2013).
112. Fernandez-Flores, A. A new scenario in the immunohistochemical diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J. Cutan. Pathol.* **44**, 1051–1052 (2017).
113. De Andrade Cordeiro Gadelha, S. *et al.* Evaluation of the diagnostic potential of CD1a immunohistochemistry for visceral leishmaniasis Sami. *J. Sao Paulo Inst. Trop. Med.* **61**, (2019).
114. Bélard, S. *et al.* Review article: Point-of-care ultrasound assessment of tropical infectious diseases-a review of applications and perspectives. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **94**, 8–21 (2016).
115. Bélard, S. *et al.* Sonographic findings in visceral leishmaniasis – A narrative review. *Travel Med. Infect. Dis.* **39**, (2021).
116. Saxena, A. K. *et al.* Splenic lesions in visceral Leishmaniasis. *Indian J. Pediatr.* **78**, 753–754 (2011).
117. Rinaldi, F. *et al.* Focal spleen lesions in visceral leishmaniasis, a neglected manifestation of a neglected disease: report of three cases and systematic review of literature. *Infection* **47**, 507–518 (2019).

118. Camargo, R. A. *et al.* Mucosal leishmaniasis and abnormalities on computed tomographic scans of paranasal sinuses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **83**, 515–518 (2010).
119. Ameen, M. Cutaneous leishmaniasis: Advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *Clin. Exp. Dermatol.* **35**, 699–705 (2010).
120. Blum, J. *et al.* Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *International Health* vol. 4 153–163 (2012).
121. Blum, J. *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J. Antimicrob. Chemother.* **53**, 158–166 (2004).
122. Van Griensven, J. & Diro, E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **33**, 79–99 (2019).
123. Goswami, R. P. *et al.* Combination therapy against Indian visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (Fungisome™) and short-course miltefosine in comparison to miltefosine monotherapy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **103**, 308–314 (2020).
124. Van Griensven, J. *et al.* The status of combination therapy for visceral leishmaniasis: an updated review. *Lancet Infect. Dis.* **24(1)**, e36–e46 (2024).
125. Sundar, S. *et al.* Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* **377**, 477–486 (2011).
126. Stone, N. R. H. *et al.* Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs* **76**, 485–500 (2016).
127. Roden, M. M. *et al.* Triad of Acute Infusion-Related Reactions Associated with Liposomal Amphotericin B: Analysis of Clinical and Epidemiological Characteristics. *Clin. Infect. Dis.* 1213–1220 (2003).
128. Sundar, S. *et al.* Single-Dose Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in India. *new Engl. J. Med.* **362;6**, 504–512 (2010).
129. Ekram, M. R. *et al.* Efficacy and safety of single-dose liposomal amphotericin B in patients with visceral leishmaniasis in Bangladesh: a real-life experience. *J. Parasit. Dis.* **45**, 903–911 (2021).
130. Mondal, D. *et al.* Efficacy and safety of single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in a rural public hospital in Bangladesh: A feasibility study. *Lancet Glob. Heal.* **2**, e51–e57 (2014).
131. Romero, G. A. S. *et al.* Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **11**, 1–25 (2017).
132. Carnielli, J. B. T. *et al.* Natural resistance of leishmania infantum to miltefosine contributes to the low efficacy in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **101**, 789–794 (2019).
133. World Health Organization (WHO). *WHO GUIDELINE for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia.* (2022).
134. Burza, S. *et al.* AmBisome Monotherapy and Combination AmBisome–Miltefosine Therapy for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in India: A Randomized Open-Label, Parallel-Arm, Phase 3 Trial. *Clin. Infect. Dis.* 1–10 (2022) doi:10.1093/cid/ciac127.
135. Ribera, E. *et al.* Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am. J. Med.* **100**, 496–501 (1996).

136. Pintado, V. *et al.* Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: A comparative study. *Medicine (Baltimore)*. **80**, 54–73 (2001).
137. Diro, E. *et al.* Long-term clinical outcomes in visceral leishmaniasis-HIV co-infected patients during and after pentamidine secondary prophylaxis in Ethiopia: a single-arm clinical trial Authors and affiliations. *Clin. Infect. Dis.* **13**, 1–17 (2019).
138. Asilian, A. *et al.* Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int. J. Dermatol.* **43**, 281–283 (2004).
139. Aronson, N. E. *et al.* A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous Leishmania major infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4**, (2010).
140. Sadeghian, G. *et al.* Efficacy of local heat therapy by radiofrequency in the treatment of cutaneous leishmaniasis, compared with intralesional injection of meglumine antimoniate. *Clin. Exp. Dermatol.* **32**, 371–374 (2007).
141. Safi, N. *et al.* Evaluation of thermotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan: A randomized controlled trial. *Mil. Med.* **177**, 345–351 (2012).
142. Bumb, R. A. *et al.* Long-term efficacy of single-dose radiofrequency-induced heat therapy vs. intralesional antimonials for cutaneous leishmaniasis in India. *Br. J. Dermatol.* **168**, 1114–1119 (2013).
143. Blum, J. *et al.* LeishMan recommendations for treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis in travelers, 2014. *J. Travel Med.* **21**, 116–129 (2014).
144. Lindner, A. K. *et al.* American Cutaneous Leishmaniasis: Imported cases in Berlin 2000–2023. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **18**, e0012323 (2024).
145. Alrajhi, A. A. *et al.* Fluconazole for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania major. *N. Engl. J. Med.* **346**, 891–895 (2002).
146. Emad, M. *et al.* Superior efficacy of oral fluconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous leishmania major infection: A randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* **64**, 606–608 (2011).
147. Bryceson, A. D. M. *et al.* Treatment of ‘Old World’ cutaneous leishmaniasis with aminosidine ointment: results of an open study in London. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **88**, 226–228 (1994).
148. Salah, A. Ben *et al.* WR279,396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of Leishmania major cutaneous Leishmaniasis: A phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **3**, (2009).
149. Amato, V. S. *et al.* Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: Systematic review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* vol. 77 266–274 (2007).
150. Amato, V. S. *et al.* Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. *Acta Tropica* vol. 105 1–9 (2008).
151. Soto, J. *et al.* Treatment of Bolivian Mucosal Leishmaniasis with Miltefosine. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 350–356 (2007).
152. Garcia Bustos, M. F. *et al.* Miltefosine versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Medicina (B. Aires)*. **74**, 371–7 (2014).
153. Dedet, J. P. *et al.* Rural campaign to diagnose and treat mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Bull. World Health Organ.* **73**, 339–45 (1995).

154. Amato, V. S. *et al.* Mucosal leishmaniasis: Description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **23**, 1026–1034 (2009).
155. Lai A Fat, E. J. S. K. *et al.* Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int. J. Dermatol.* **41**, 796–800 (2002).
156. Topno, R. K. *et al.* Advanced case of PKDL due to delayed treatment: A rare case report. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **14**, 1–5 (2020).
157. Maruf, S. *et al.* Revisiting the diagnosis and treatment of Para Kala-azar Dermal Leishmaniasis in the endemic foci of Bangladesh. *PLoS One* **18**, 1–9 (2023).
158. Reinaldo, L. G. C. *et al.* Splenectomy in Patients with Visceral Leishmaniasis Resistant to Conventional Therapy and Secondary Prophylaxis: A Retrospective Cohort. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **107**, 342–348 (2022).
159. Reinaldo, L. G. C. *et al.* The spleen is the graveyard of CD4+ cells in patients with immunological failure of visceral leishmaniasis and AIDS. *Parasites and Vectors* **17**, 1–8 (2024).
160. Krepis, P. *et al.* Short-Course Regimens of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mediterranean Visceral Leishmaniasis in Children: An 11-Year Retrospective Study at a Tertiary Care Center. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **36**, 849–854 (2017).
161. Dondi, A. *et al.* A 10-Year Retrospective Study on Pediatric Visceral Leishmaniasis in a European Endemic Area: Diagnostic and Short-Course Therapeutic Strategies. *Healthc.* **12**, 1–12 (2024).
162. Syriopoulou, V. *et al.* Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.* **36**, 560–566 (2003).
163. Dorlo, T. P. C. *et al.* Optimal dosing of miltefosine in children and adults with visceral leishmaniasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 3864–3872 (2012).
164. Mbui, J. *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of an allometric miltefosine regimen for the treatment of visceral leishmaniasis in eastern African children: An open-label, phase II clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* **68**, 1530–1538 (2019).
165. Committee on Infectious Diseases, A. A. of P. *Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases.* (American Academy of Pediatrics, 2024). doi:10.1542/9781610027373.
166. Morgan, D. J. *et al.* Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: Exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 478–482 (2007).
167. Zanger, P. *et al.* Tumor necrosis factor alpha antagonist drugs and leishmaniasis in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 670–676 (2012).
168. Neumayr, A. L. C. *et al.* Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists. *Travel Med. Infect. Dis.* **11**, 412–420 (2013).
169. Alvar, J. *et al.* The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. *Clin. Microbiol. Rev.* **21**, 334–359 (2008).
170. Piccica, M. *et al.* Efficacy and safety of pentamidine isethionate for tegumentary and visceral human leishmaniasis: A systematic review. *J. Travel Med.* **28**, 1–13 (2021).
171. AIFA. *Pentacarinat, riassunto delle caratteristiche del prodotto.* (2020). doi:10.1017/S1121189X00010320.
172. Gadelha, E. P. N. *et al.* An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **12**, 1–13 (2018).

173. Ramalho, D. B. *et al.* Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: A single arm, open label, phase ii clinical trial. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **113**, 1–8 (2018).
174. Fernandes, H. J. *et al.* Safety profile of meglumine antimoniate intralesional infiltration for cutaneous leishmaniasis. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **18**, 381–387 (2020).
175. Oliveira-Ribeiro, C. *et al.* An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: Intralesional and intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **15**, 1–25 (2021).
176. Pijpers, J. *et al.* The safety and efficacy of miltefosine in the long-term treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis in South Asia – a review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **13**, 1–14 (2019).
177. World Health Organization (WHO). [https://www.who.int/news/item/10-02-2022-statement-on-miltefosine---potential-ocular-disorders-in-patients-treated-with-miltefosine-for-post-kala-azar-dermal-leishmaniasis-\(pkdl\)](https://www.who.int/news/item/10-02-2022-statement-on-miltefosine---potential-ocular-disorders-in-patients-treated-with-miltefosine-for-post-kala-azar-dermal-leishmaniasis-(pkdl)). [https://www.who.int/news/item/10-02-2022-statement-on-miltefosine---potential-ocular-disorders-in-patients-treated-with-miltefosine-for-post-kala-azar-dermal-leishmaniasis-\(pkdl\)](https://www.who.int/news/item/10-02-2022-statement-on-miltefosine---potential-ocular-disorders-in-patients-treated-with-miltefosine-for-post-kala-azar-dermal-leishmaniasis-(pkdl)).
178. AIFA. *AmBisome, riassunto delle caratteristiche del prodotto.* (2018).
179. Antezana, G. *et al.* Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **86**, 31–33 (1992).
180. Hepburn, N. C. Short Report Thrombocytopenia complicating sodium stibogluconate therapy cutaneous leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **87**, (1993).
181. Hepburn, N. C. *et al.* Hepatotoxicity of sodium stibogluconate in leishmaniasis. *Lancet* **342**, 238–239 (1993).
182. Aronson, N. E. *et al.* Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: Recent U.S. military experience. *Clin. Infect. Dis.* **27**, 1457–1464 (1998).
183. Hellier, I. *et al.* Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis by pentamidine isethionate. An open study of 11 patients. *Dermatology* **200**, 120–123 (2000).
184. *The Sanford Guide to antimicrobial therapy.* (2022).
185. AIFA. *AUTORIZZAZIONE ALL'IMPORTAZIONE DEL MEDICINALE "GLUCANTIME® (méglumine antimoniate) 1,5 g/5 ml solution injectable".* (2023). doi:0134536-31/10/2023-AIFA-AIFA\_PQ\_PhCC-P.
186. Zijlstra, E. E. *et al.* Three-dimensional optical scanning in Post-kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **102**, 286–288 (2020).
187. Mansueto, P. *et al.* Leishmaniasis in travelers: A literature review. *Travel Med. Infect. Dis.* **12**, 563–581 (2014).
188. FitforTravel: Leishmaniasis. <https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/leishmaniasis>.
189. Ministero Della Salute. Circolare del Ministero della Salute, Prevenzione e controllo della leishmaniosi in Italia, 14 ottobre 2020.





No. 9  
Edito dalla  
Società Italiana di  
Medicina Tropicale  
e Salute Globale  
(SIMET)

# Quaderni della Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale

## Le leishmaniosi umane

Società Italiana di Medicina Tropicale e  
Salute Globale (SIMET)

*Presidente:*

Guido Calleri (Torino)

*Vice Presidenti*

Maria José Caldés Pinilla (Firenze)

Daniele De Meneghi (Torino)

*Segretario*

Luigi Bertinato (Roma)

*Consiglio direttivo*

Marco Albonico (Torino)

Luciano Attard (Bologna)

Maria José Caldés Pinilla (Firenze)

Silvio Caligaris (Brescia)

Guido Calleri (Torino)

Susanna Capone (Brescia)

Agnese Comelli (Milano)

Angela Corpolongo (Roma)

Giusi De Iaco (Bari)

Daniele De Meneghi (Torino)

Giulia Gardini (Bolzano)

Federico Gobbi (Negrar)

Michele Spinicci (Firenze)

Lina Tomasoni (Brescia)

Lorenzo Zammarchi (Firenze)

e mail: [segreteria@simetweb.eu](mailto:segreteria@simetweb.eu)

[www.simetweb.eu](http://www.simetweb.eu)



No. 9

**Quaderni della  
Società Italiana di  
Medicina Tropicale  
e Salute Globale  
Le leishmaniosi umane**

Colophone:

*Pubblicazione edita da:*

Società Italiana di Medicina Tropicale  
e Salute Globale (SIMET)

*Progetto grafico e impaginazione:*

Marco Veneri/Betadue

*Immagine di copertina:*

cortese concessione di S. Varani e  
collaboratori, Università di Bologna

Realizzato nel mese di Settembre  
2025

© Società Italiana di Medicina  
Tropicale e Salute Globale (SIMET)



[www.simetweb.eu](http://www.simetweb.eu)

