

LE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE MAGGIORI IN CORSO DI INFEZIONE DA HIV: PROFILASSI E TERAPIE

Antonella D'Arminio Monforte (1), Renzo Montanari (2), Giovanni Serpelloni (2)

(1) Divisione Malattie Infettive Ospedale Sacco di Milano

(2) Sezione di Screening HIV - Gruppo C - ULSS 20 Verona

INTRODUZIONE

Nell'approfondire le patologie indicative di AIDS, il nostro intento è quello di fornire in modo semplice ma dettagliato degli schemi clinici e terapeutici affinché l'operatore possa inquadrare con facilità la situazione in cui si trova il paziente per indirizzarlo al più presto verso un trattamento adeguato.

Il precoce trattamento delle patologie opportunistiche in fase acuta e soprattutto una adeguata profilassi è oggi il mezzo più concreto per offrire ai pazienti sieropositivi una maggiore aspettativa di vita sia in anni che in qualità. Purtroppo non tutte le possibilità terapeutiche sono oggi facilmente disponibili soprattutto per l'elevato costo. L'augurio è che in futuro si possa dare al paziente sieropositivo, grazie a chemioterapici sempre più adeguati, una risposta che gli conceda una speranza per il futuro che attualmente è così incerto e irto di difficoltà.

Alcuni dati epidemiologici

Nelle casistiche degli USA la patologia opportunistica indicativa di AIDS che compare come segno d'esordio nel paziente sieropositivo con maggior frequenza è quella causata da *Pneumocystis Carinii* seguita non da una malattia infettiva ma da una neoplasia: il Sarcoma di Kaposi.

In Europa, le infezioni opportunistiche sono la causa del 75,4% delle segnalazioni dei casi totali di AIDS e precisamente 69.625 su 92371, mentre il Sarcoma di Kaposi rende conto del 9,8% (9065) dei casi. (WHO-AIDS Europa Surveillance 31/3/93)

In Italia, i dati raccolti al 31/06/93 dall'Istituto Superiore di Sanità, ci mostrano una differente prevalenza della patologia opportunistica d'esordio rispetto alle casistiche americane. La patologia opportunistica d'esordio più frequente è la Candidosi esofagea,

al secondo posto si trova la polmonite da *Pneumocystis Carinii* e al terzo posto vi è la Toxoplasmosi cerebrale. Il Sarcoma di Kaposi è solamente al quarto posto.

Riportiamo di seguito una tabella con i dati riguardanti le patologie opportunistiche di esordio dell'AIDS in Italia.

Lo spettro delle patologie correlate all'HIV nei tossicodipendenti.

Lo studio epidemiologico comparativo ha indicato che la prevalenza delle patologie correlate all'AIDS può essere sostanzialmente differente nelle diverse regioni e/o continenti. Per esempio, è stato osservato che la polmonite *Pneumocystis carinii* è la più comune delle patologie opportunistiche negli Stati Uniti e in Europa, mentre, tale patologia, è stata riscontrata raramente in Africa, dove invece la candidosi esofagea, la tubercolosi, la toxoplasmosi, la criptococcosi e le infezioni enteriche sono molto più comuni.

Nella persona tossicodipendente, la differente comparsa di patologie correlate all'AIDS, più che a differenze regionali, è legata alla peculiarità del comportamento tossicomane e all'appartenenza o meno ad altri gruppi a rischio. E' stato visto ad esempio che il Sarcoma di Kaposi comunemente rilevato nei pazienti omosessuali, compare raramente nei soggetti tossicodipendenti.

Tabella: quadri opportunistici d'esordio nei casi di AIDS adulti in Italia al 30 giugno 1993 in ordine di frequenza: su 17.864 casi

N.totale	%	patologia
4.533	25,4	candidosi esofagea
4.399	24,6	polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i>
1.510	8,5	toxoplasmosi cerebrale
1.203	6,7	encefalopatia da HIV
989	6,3	S. di Kaposi
902	5,4	wasting syndrome
655	3,7	criptococcosi extrapolmonare
537	3,0	tubercolosi disseminata o extrapolmonare
440	2,5	malattia da citomegalovirus
391	2,2	linfoma immunoblastico
372	2,1	retinite da citomegalovirus
339	1,9	criptosporidiosi intestinale cronica
328	1,8	candidosi bronchi , trachea e polmoni
243	1,4	leucoencefalopatia multifocale progressiva
236	1,3	Herpes simplex, ulcere croniche
178	1,0	micobatteriosi da altre specie o non identificate
167	0,9	micobatteriosi, <i>Avium</i> o <i>Kansasii</i>
125	0,7	sepsi da <i>salmonella</i> ricorrente
99	0,6	linfoma di Burkitt
81	0,5	linfoma primitivo cerebrale
29	0,2	isosporeidiosi cronica intestinale

INFEZIONE DA PNEUMOCISTIS CARINII

Polmonite (PCP) - Epidemiologia e Clinica

La polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) è una polmonite interstiziale bilaterale raramente osservata in altri pazienti immunodepressi. La malattia deriva generalmente dalla riattivazione del protozoo rimasto nell'organismo dopo la prima infezione, ma è stata descritta anche la trasmissione per inalazione, peraltro molto rara, da portatori asintomatici o da pazienti con infezione in atto (1).

Negli USA la prevalenza stimata di tale patologia è del 60% come prima diagnosi di AIDS e dell'85% considerando anche la patologia successiva all'esordio di AIDS. In Europa (Francia, Inghilterra) la prevalenza è simile agli USA mentre in Italia è più bassa (24,6%) come prima diagnosi di AIDS.

La letalità della PCP è tra il 3-16% nel primo episodio, e superiore al 35% nelle recidive. La sintomatologia soggettiva e obiettiva è quella caratteristica delle polmoniti interstiziali, ma l'esordio può essere insidioso, la febbre talvolta è assente ed il reperto obiettivo e radiografico può essere pressochè normale nelle fasi iniziali.

Spesso si osserva un imponente interessamento del torace all'esame radiologico che contrasta con lo scarso reperto obiettivo. Anche l'emogasanalisi risulta spesso inalterata nelle fasi precoci della PCP. La diagnosi precoce quindi è spesso difficile, e la PCP andrebbe sospettata in tutti i pazienti con conta dei linfociti CD4+ inferiore a 200/mm³ e sintomi come febbre, brividi, tosse stizzosa, cianosi e dispnea, anche in presenza di un reperto obiettivo scarso o assente.

La durata mediana dei sintomi è circa un mese nei pazienti con AIDS, e molto più breve negli altri soggetti immunodepressi (2).

E' stata suggerita da alcuni autori (3) l'utilità del dosaggio della lattico deidrogenasi (LDH) sierica, che aumenta significativamente durante la fase acuta della malattia e diminuisce con il ripristino di una normale funzionalità respiratoria in seguito alla terapia. La LDH rappresenterebbe inoltre un indicatore della gravità della PCP e potrebbe essere utile per monitorare il decorso clinico e la risposta al trattamento dei pazienti con AIDS.

Il reperto radiologico tipico è rappresentato da infiltrati bilaterali di tipo interstiziale, ma possono anche essere presenti solo lievi segni di edema interstiziale di difficile interpretazione radiologica. Sono stati descritti anche addensamenti polmonari simmetrici e, raramente, linfadenopatia ilare o piccoli versamenti pleurici. In pazienti in profilassi con pentamidina sono più spesso presenti reperti radiologici atipici (interstiziopatia ai campi superiori, pseudocisti).

Le metodiche diagnostiche radioisotopiche si affidano alla scintigrafia polmonare con Gallio 67 e alla aerosol scintigrafia utilizzando sostanze marcate con Tecnezio- 99.

Diagnosi eziologica

La diagnosi di certezza si basa sulla dimostrazione citologica del microorganismo in adeguati campioni biologici. La biopsia polmonare, previa toracotomia, è il metodo dotato di maggior sensibilità ma oggi viene raramente impiegata per i rischi di complicanze intraoperatorie. Elevata sensibilità e minori rischi di complicanze gravi presentano la biopsia polmonare transtoracica ed il lavaggio broncoalveolare (BAL).

La ricerca di *P. carinii* in campioni di espettorato provocato mediante aerosolizzazione di soluzione ipertonica salina è di sensibilità inferiore rispetto al BAL (75%), ma può essere effettuata anche in centri privi di broncoscopista.

Profilassi e Terapia

Profilassi Primaria (4,12): andrebbe effettuata in tutti i pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di PCP cioè nei soggetti con linfociti CD4+ < 200 /mm³ oppure linfociti CD4+ < 20% dei linfociti totali ed inoltre nei pazienti con sintomi sistemici (febbre di natura da determinare >38,5 °C presente da più di due settimane, pazienti in trattamento con anti-blastici) (4)

Prima di iniziare la profilassi va accertata l'assenza di patologia polmonare in atto, ricorrendo anche a un controllo radiografico del torace in caso di sospetti.

Profilassi Secondaria: va effettuata in tutti i soggetti con pregressa PCP.

Protocolli di profilassi

Gli unici due farmaci approvati dalla Food and Drug Administration degli USA per la profilassi della PCP in soggetti HIV positivi sono: ilcotrimossazolo e la pentamidina per aerosol.

Gli schemi di profilassi validati sono:

- cotrimossazolo (trimetoprim 160 mg + sulfametossazolo 800 mg): 1 cp. al giorno oppure 1 cp. a giorni alterni
- pentamidina:: 1 fiala da 300 mg. per via aerosol (Respigard II) ogni 4 settimane

Il cotrimossazolo, in studi controllati e randomizzati, si è dimostrato più efficace della pentamidina ed inoltre è dotato di azione preventiva nei confronti di *T. gondii*. La pentamidina è peraltro dotata di minori effetti collaterali.

Il cotrimossazolo può avere i seguenti effetti collaterali: anoressia, cefalea, nausea, vomito, neutropenia, piastrinopenia, anemia, rash cutaneo, dermatite esfoliativa, necrosi

tubulare ed epatite. Per tale motivo andranno monitorati: emocromo, funzionalità epatica e funzionalità renale; è opportuno associare acido folinico 15 mg/die ed in caso di rash utilizzare antiistaminici (possibile anche desensibilizzazione con dosi scalari). Le controindicazioni a questo trattamento sono: pregressa sindrome di Stevens-Johnson o reazioni anafilattiche al farmaco, anemia o leucopenia grave.

La pentamidina può presentare i seguenti effetti collaterali: tosse, dispnea e tachicardia. In tal caso somministrare salbutamolo aerosol subito e prima di ciascun trattamento successivo. Le controindicazioni a questo trattamento sono: asma bronchiale, tabagismo, gravidanza e pregresse gravi reazioni alla somministrazione parenterale di pentamidina.

Protocolli sperimentali (in corso di valutazione)

- pirimetamina + sulfametopirazina o sulfadossina (25 mg. + 500 mg. per os/1-2 volte la settimana)
- trimetoprim + dapsone (100 mg. + 25-100 mg. per os/die)
- dapsone (50-100 mg. per os/die)
- dapsone + pirimetamina (50 mg/die + 50-100 mg./1 volta la settimana).

Terapia sintomatica

Ossigeno terapia e ventilazione controllata. In caso di insufficienza respiratoria ($pO_2 < 50$ mmHg) si assoceranno corticosteroidi (metilprednisolone alla dose iniziale di 80 mg x 3 e successiva diminuzione scalare in 7-10 gg); questi però possono provocare esacerbazione di infezioni virali concomitanti (es. herpes).

Terapia eziologica

Come farmaco di prima scelta si utilizza il cotrimossazolo (alla dose di 15-20 mg/Kg/die di trimetoprim e 75-100 mg/kg/die di sulfametossazolo per 21 gg).

Le avvertenze per questa terapia sono le stesse riportate per l'uso profilattico con la necessità però di idratare il paziente e di effettuare un monitoraggio più stretto visti i dosaggi elevati utilizzati.

Il farmaco di seconda scelta è la pentamidina isetionato ev. (alla dose di 4 mg/Kg/die ev (in 2 ore) x 3 sett.). L'uso EV e la dose maggiore rispetto alla profilassi comporta la possibile comparsa di ulteriori effetti collaterali che sono: cefalea, vomito, ipotensione arteriosa, insufficienza renale reversibile, ipoglicemia/iperglicemia, neutropenia, piastrinopenia, pancreatite e aritmie cardiache. La somministrazione IM è controindicata per la comparsa di ascessi sterili.

In fase preliminare di valutazione clinica:

- dapstone + trimetoprim (100 mg/die + 15-20 mg/kg/die per 3 settimane)
- atovaquone (2200 mg /die per os)
- clindamicina + primachina (600 mgx 3 die) + (15 mg/die)
- trimetrexate (45 mg/m2/die)

Micosi

Infezione da Candida albicans

Le specie fungine che colpiscono l'uomo sono: Candida albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis e altre meno comuni. Le specie fungine sono commensali del nostro organismo, presenti nel tratto gastrointestinale, nell'apparato genitale femminile, nell'orofaringe e nella cute danneggiata. Questi miceti diventano patogeni quando il sistema immunitario è compromesso o quando vi è una alterazione nell'equilibrio della flora batterica. Infatti agenti che immunodeprimono, come gli steroidi, gli agenti citotossici o agenti infettivi come l'HIV, predispongono i pazienti all'infezione da Candida albicans (13).

Uno dei migliori sistemi di difesa che l'organismo ha contro la candidosi è l'integrità della cute. Il preciso ruolo delle cellule T nella difesa dell'organismo contro le infezioni da Candida non è conosciuto; certo è che i pazienti con AIDS con un grave deficit delle cellule T sono fortemente predisposti a lesioni delle mucose e alle infezioni croniche da Candida spp. L'infezione da Candida albicans è la micosi più frequente tra i pazienti con AIDS (14-15).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche delle infezioni da Candida possono essere raggruppate in due categorie: lesioni Mucocutanee (più comuni) e infezioni Sistemiche (rare).

Lesioni Mucocutanee:

La candidosi orale non costituisce patologia diagnostica di AIDS ed è trattata nel capitolo sulla patologia del cavo orale; l'esofagite da candida invece è considerata infezione opportunistica maggiore.

L'esofago è il tratto del sistema gastrointestinale più comunemente colpito da Candida spp. La candidosi esofagea è quasi sempre successiva ad una candidosi orale (16,17). I più comuni sintomi sono: dolore alla deglutizione (odinofagia), disfagia, dolore retrosternale e nausea (18). In alcuni casi la formazione di estese pseudomembrane può provocare una parziale ostruzione. Più raramente vengono descritte perforazioni dell'esofa-

go come conseguenza di severe ulcerazioni della mucosa. La candidosi può estendersi anche ad altri tratti dell'apparato gastrointestinale (stomaco e meno frequentemente intestino).

La diagnosi eziologica viene posta attraverso l'identificazione diretta di *Candida* spp. da brushing o da biopsia esofagea ottenuti in corso di endoscopia digestiva.

Infezioni sistemiche:

Le infezioni disseminate da *Candida* sono relativamente rare nei soggetti con AIDS. Il polmone, il sistema nervoso centrale, il cuore, i reni, gli occhi e il sistema vascolare sono le più comuni sedi di infezione disseminata da *Candida*; più rara è la localizzazione renale, in genere concomitante ad uso di catetere vescicale.

Una infezione peritoneale può capitare in coloro che stanno facendo dialisi peritoneale per infezione del catetere. Sepsis da *Candida* sono state descritte nei pazienti trattati con agenti citotossici perchè affetti da neoplasie e con antibiotici a largo spettro per molto tempo.

La localizzazione cerebrale può assumere diversi aspetti: meningite linfocitaria sovente cronica; micro o macroascessi generalmente multipli, responsabili di un quadro meningoencefalitico con segni focali (istologicamente questi ascessi sono circondati da una proliferazione gliale nodulare); lesioni vascolari trombotiche o emorragiche riferibili ad emboli settici; aneurismi micotici da *Candida*, che però sono rari nel SNC. Nei soggetti immunocompromessi l'esistenza di una candidosi sistemica impone la ricerca di una localizzazione cerebrale. (19). La diagnosi si fonda sull'isolamento e l'identificazione del micete nel liquor, in caso di meningite, o nel tessuto cerebrale (19,20).

Profilassi Primaria

Si ritiene sufficiente il trattamento corretto degli episodi di candidosi orale nel prevenire la candidosi esofagea. Un uso cronico di antimicotici a scopo profilattico può favorire la comparsa di resistenza a tali farmaci.

Profilassi Secondaria o terapia soppressiva

Dopo un episodio di candidosi esofagea è consigliabile una terapia antimicotica di mantenimento, da effettuarsi anche a cicli, con: fluconazolo (50 - 200 mg/die) o ketoconazolo (100 - 400 mg/die).

Terapia

In caso di candidosi esofagea si utilizza (21): fluconazolo (200-400 mg/die e.v. o per os per 2-3 settimane) oppure Ketoconazolo (200-400 mg/die per 2-3 settimane) oppure

Itraconazolo (100-400 mg/die per 3-7 settimane) (22). In caso di mancata risposta terapeutica può essere utilizzata l'Amfotericina B (0,3 mg/Kg/die E.V. per 10-14 giorni) perché presenta come possibili effetti collaterali: vomito, rash, insufficienza renale e mielosoppressione.

INFEZIONE DA CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS

Saprofita ubiquitario, penetra nell'organismo generalmente per via aerea; molto spesso l'infezione polmonare è asintomatica o tende alla risoluzione spontanea. Nei soggetti immunocompromessi, tuttavia, può verificarsi una diffusione ematogena con interessamento di vari organi, in particolare del SNC, dove provoca una meningo-encefalite ad esordio progressivo, con febbre moderata e segni meningei (19,20,33,34). E' particolarmente frequente tra gli haitiani o in soggetti dell'Africa centrale (19).

L'infezione da *Cryptococcus neoformans* (23-32) rappresenta una comune infezione micotica del SNC in corso di AIDS (19,20,33). E' la seconda causa di interessamento del SNC nei soggetti con AIDS dopo la toxoplasmosi. Il 72% dei casi di criptococcosi registrati in Francia dal 1985 al 1988 riguardava pazienti affetti da AIDS (34).

Il tempo medio di sopravvivenza di un paziente affetto da AIDS dopo la diagnosi di criptococcosi extrapolmonare varia tra i 2 e gli 8,4 mesi e solo il 30% dei pazienti sopravvive per 12 mesi. In pazienti affetti da AIDS il tasso di letalità della criptococcosi recidivante, anche dopo una buona risposta iniziale al trattamento, varia dal 75 al 100%.

La sintomatologia clinica consiste in febbre, cefalea, confusione mentale, convulsioni, turbe dell'equilibrio (19,33); spesso i sintomi sono atipici, probabilmente come conseguenza di una ridotta risposta infiammatoria all'infezione (20).

La diagnosi eziologica viene posta attraverso il riscontro di criptococchi nel liquor (colorazione con inchiostro di china, determinazione di antigene criptococcico, esame colturale).

Profilassi Primaria

Non viene consigliata una profilassi primaria per tale patologia.

Profilassi Secondaria

Una volta verificatisi una criptococcosi extra-polmonare (più spesso meningoencefalite) è d'obbligo una terapia di mantenimento "long-life" per l'elevata frequenza di recidive e per la letalità delle stesse. A tale proposito, il fluconazolo (200-400 mg /die) si è dimostrato il farmaco più utile e meno tossico. In alternativa, possono essere utilizzati l'amfotericina B o l'itraconazolo.

Terapia

Il farmaco di prima scelta (21) é l'Amfotericina B (0,3-0,6 mg/Kg E.V die solitamente per almeno due settimane) eventualmente associato alla Flucitosina (25-37,5 mg/Kg per os ogni sei ore/ die). In alternativa si può utilizzare il Fluconazolo (400-800 mg /die per os) o l'itraconazolo (200 mg due volte al giorno) (35).

INFEZIONE DA TOXOPLASMA GONDII

Toxoplasmosi cerebrale - Epidemiologia e Clinica

Il toxoplasma gondii è un protozoo obbligato intracellulare, le cui vie principali di trasmissione sono quella orale e quella materno-fetale : nell'ospite immunocompetente l'infezione è relativamente frequente e può essere asintomatica o avere un decorso benigno con febbre e linfadenopatia.

Abitualmente l'uomo contrae l'infezione con il consumo di carne cruda o poco cotta contenente cisti tissutali, con l'ingestione di oocisti emesse con le feci da felini infetti o per trasmissione transplacentare. La prevalenza dell'infezione varia nel mondo in rapporto alle consuetudini alimentari ed alla convivenza con felini, quali gatti di casa o randagi. In Italia la prevalenza di toxoplasmosi varia tra il 50 e il 70% ed è ancora più elevata in Francia. La prevalenza della toxoplasmosi nei pazienti sieropositivi è intorno al 4-10%, mentre in Europa è del 10-20%.

Nella maggioranza dei casi l'infezione, con l'esclusione di quella transplacentare, decorre in modo asintomatico. La risposta immunitaria del soggetto è dovuta soprattutto ai linfociti CD4+, che attivano i macrofagi determinando l'uccisione dei tachizoiti. In seguito anche la risposta anticorpale contribuisce alla scomparsa dei tachizoiti dal circolo. Nell'ospite immunocompromesso la toxoplasmosi può avere un decorso fulminante con particolare predilezione per il SNC. Toxoplasma gondii è la causa di lesioni intracraniche con effetto massa più comune nei soggetti con AIDS. Le altre localizzazioni dell'infezione, come la polmonite e la retinite, non sono frequenti.

Nei pazienti con AIDS, il 95% dei casi di toxoplasmosi cerebrale (TC) è legato alla riattivazione di un'infezione cronica latente nei soggetti con positività per anticorpi anti-toxoplasma, causata dalla progressiva diminuzione dell'immunità cellulare (36). I soggetti sieronegativi per anticorpi antitoxoplasma sono invece più a rischio di sviluppare un'infezione acuta.

La prevalenza della toxoplasmosi nell'infezione da HIV varia con la sieroprevalenza per T. gondii nella popolazione generale. Questa è intorno al 40-60% in Italia, al 47% in Austria e al 10-40% negli Stati Uniti; di conseguenza l'incidenza di TC negli Stati Uniti

é più bassa (circa 10%) che in Italia ed Austria (rispettivamente 16% e 12-28%).

Tra i fattori predisponenti la TC nei soggetti con positività per gli anticorpi antitoxoplasma sono stati indicati: la differente suscettibilità genetica nella risposta immune al *T. gondii*; la differenza nel tipo e grado di immunodepressione; la diversa virulenza dei ceppi di *T. gondii*; le infezioni ricorrenti con diversi ceppi e le coinfezioni con altri patogeni opportunisti (37).

In assenza di terapia specifica, la letalità della TC è costante. La mortalità precoce, entro una settimana, dei pazienti con diagnosi di TC, è alta (circa 16%). Nei pazienti che sopravvivono, circa il 20% presenta sequele neurologiche importanti mentre un restante 25% ha segni neurologici focali più limitati (38).

La TC è più frequente quando la conta dei linfociti CD4+ è inferiore a 100 cell/mm³.

I sintomi clinici, che dipendono dalla localizzazione, dimensione e numero delle lesioni, possono essere inavvertiti, limitati a febbre e cefalea, oppure rappresentati da importanti alterazioni neurologiche.

La diagnosi di TC è ostacolata dalla mancanza di test diagnostici sensibili e specifici non invasivi. La sierologia antitoxoplasma non viene utilizzata nella diagnosi nei soggetti con AIDS. Nella maggior parte dei casi non vi è formazione di anticorpi IgM così come non c'è quasi mai variazione del titolo di IgG a causa dell'alterata capacità di questi pazienti di sviluppare una normale risposta anticorpale. Nel 50% dei pazienti con TC può essere messa in evidenza la produzione di anticorpi antitoxoplasma intratecali.

L'analisi del liquido cefalorachidiano non viene utilizzata per la diagnosi: *T. gondii* o i suoi prodotti sono raramente presenti in quanto il parassita causa prevalentemente un'encefalite senza o con minimo interessamento meningeo. Pleiocitosi o alterati valori di glicorrachia e/o protidarrachia possono essere presenti per altre ragioni e non sono indicativi di TC.

Notevole importanza per la diagnosi di TC è svolta dalla Tomografia Assiale Computerizzata (TAC). L'individuazione di una o più aree ipodense con margini chiari e irregolari e con enhancement dopo mezzo di contrasto è tipica per poter porre diagnosi presuntiva, anche in accordo alle indicazioni dei CDC, di TC.

Talvolta la Risonanza Magnetica (RMN) può mostrare la presenza di lesioni non visualizzabili alla TAC; queste lesioni sono o molto piccole o localizzate in regione occipitale o intratentoriale. La risposta alla terapia specifica dopo 3-6 settimane rappresenta la prova diagnostica ex-juvantibus di TC.

L'utilizzo della biopsia cerebrale è controverso e viene generalmente valutato in seconda battuta, in caso di mancata risposta alla terapia specifica; in tal caso la biopsia stereotassica è più efficace rispetto alla biopsia convenzionale (39).

Alcuni autori hanno usato, ma con scarso successo, la "polymerase chain reaction" per l'evidenza di *T. gondii* (ricerca del gene B1) (40). Da segnalare infine il tentativo di utilizzo della Western Blot (WB) per l'identificazione di IgG specifiche antitoxoplasma.

Toxoplasmosi polmonare

Non è un'usuale complicanza dell'infezione da HIV. In un articolo vengono descritti sei casi di polmonite da toxoplasma con i seguenti sintomi: febbre protratta, sintomi respiratori e radiografie anormali. La diagnosi in tutti i casi è stata posta con l'identificazione del Toxoplasma (tachizoiti o cisti) nel BAL (lavaggio bronco alveolare) o nel liquido pleurico o nel tessuto polmonare. La sierologia era positiva in tre pazienti, negativa in uno, non diagnostica negli altri due casi. La terapia con pirimetamina e sulfadiazina è stata efficace in tre dei quattro pazienti che l'anno ricevuta (42).

Profilassi primaria

L'elevata frequenza e la mortalità della toxoplasmosi cerebrale in corso di infezione da HIV giustificano la proposta di una profilassi primaria nei soggetti HIV positivi con conta di linfociti CD4+ < 200/mm³ e con sierologia (Ig G) positiva per T. gondii. Non è attualmente ancora valutato in maniera certa alcun trattamento profilattico. Si ritiene utile privilegiare un trattamento profilattico che possa essere efficace anche nei confronti di P. carinii, al fine di migliorare la compliance dei pazienti e di ridurre gli effetti sommativi tossici dei farmaci.

Farmaci ancora in fase di sperimentazione:

- pirimetamina + dapsone (150 mg/settimana + 50 mg/die)
- pirimetamina (50 mg 3 volte alla settimana)
- cotrimossazolo (2 cp/die oppure 2cp/die 2-3 volte alla settimana).

Profilassi secondaria

Va effettuata "long-life" nei soggetti con pregressa toxoplasmosi cerebrale. Il trattamento di prima scelta prevede l'utilizzo di pirimetamina (25-50 mg /die) + sulfadiazina (2 g/ die) + acido folinico (5-10 mg/die). In alternativa si può sostituire la sulfadiazina con clindamicina (1,2 gr/die).

Altri protocolli (in fase sperimentale)

- pirimetamina 25 mg + dapsone 100 mg x 2 alla settimana
- pirimetamina 25 mg + dapsone 25-50 mg/die
- pirimetamina 25 mg + sulfadossina 500 mg x 2 alla settimana
- pirimetamina 50-100 mg/die + acido folinico

Terapia

Come prima scelta è consigliato è l'uso di pirimetamina (50 mg/die) + sulfadiazina (100 mg/Kg/die) per 6 settimane. E' indicata l'aggiunta di acido folinico (10 mg/die) per prevenire la tossicità ematologica della pirimetamina. L'80-90% dei casi risponde alla terapia. Vi è un altro tasso di recidive alla sospensione.

Il problema di tale terapia è che presenta frequentemente effetti collaterali. Questi nel caso della pirimetamina sono: anemia macrocitica (per interferenza con il metabolismo dei folati) e rash cutaneo (a dosaggi elevati: anemia megaloblastica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, gastrite, glossite atrofica). Gli effetti collaterali della sulfadiazina (più frequenti) sono invece: nausea, vomito, diarrea, rash cutaneo di varia gravità (fino alla dermatite esfoliativa, necrolisi tossica epidermica, sindrome di Stevens Johnson), eritema nodoso, riacutizzazione di LES, insufficienza renale, agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia, eosinofilia, ipo-protrombinemia, malattia da siero, colite pseudomembranosa, cristalluria, insufficienza renale.

Come seconda scelta si può sostituire alla sulfadiazina la clindamicina (600 mg x 4 os/ev) la quale presenta come possibili effetti collaterali: nausea, vomito, crampi addominali, alterazioni del gusto, colite pseudomembranosa (incidenza 0.01 -10%), diarrea (10-20%), orticaria, rash cutaneo, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, epatotossicità reversibile alla sospensione. Anche questo protocollo va protratto per sei settimane.

Farmaci in corso di valutazione:

- pirimetamina 50-75 mg/die + dapsons 50-100 mg/die
- pirimetamina 75 mg/die + claritromicina 2 gr./die
- pirimetamina 75 mg/die + azitromicina 500 mg/die
- atovaquone 750 mg x 4 / die.

INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS

Questo virus a DNA è del gruppo degli herpes virus come il virus della varicella-zoster, il virus dell'Herpes simplex e il virus Epstein Barr. L'infezione causata da tale virus è ubiquitaria e la trasmissione strettamente interumana.

Prescindendo dall'infezione materno-fetale, il virus viene trasmesso attraverso la saliva, le urine, le goccioline di Flugge, il latte materno, oppure per via sessuale, per trasfusioni di sangue e trapianti d'organo. Nei paesi occidentali il 25% dei soggetti si infetta nel primo anno di vita ed un altro 25% tra i 16 e i 25 anni in relazione con l'attività sessuale; dopo il 35° anno di età, più del 50% della popolazione presenta segni di avvenuta infezione e tale valore sale al 90% in soggetti come gli omosessuali maschi.

Nel paziente con infezione da HIV, il CMV causa molto frequentemente malattia.

All'esame autoptico un notevole numero di soggetti con AIDS (dal 70 al 90%) mostra patologie da CMV, anche quando non vi siano state chiare manifestazioni cliniche.(2)

Data l'elevata diffusione dell'infezione, le malattie da CMV sono abitualmente espressione di reinfezione endogena e molto più raramente di infezione primaria o reinfezione esogena. Il CMV è a sua volta un virus immunodepressivo e i suoi effetti sono quindi deleteri sull'evoluzione dell'AIDS giocando un ruolo di cofattore del virus dell'HIV (1).

L'infezione da Citomegalovirus (CMV), come malattia disseminata o a carico di uno o più organi è un evento tardivo in corso di AIDS conclomata e si verifica in soggetti gravemente immunodepressi ($CD4^+ < 100/mm^3$); tale infezione è associata ad una ridotta sopravvivenza. I quadri clinici più frequenti sono rappresentati da corioretinite, lesioni del tratto gastroenterico (esofagiti, ulcere gastriche, enteriti, coliti, proctiti, pancreatiti, epatiti), polmonite (in genere associata ad altri agenti opportunistici), infezione disseminata, infezioni del sistema nervoso centrale, miocardite, necrosi surrenalica (43-47). Sono tutte situazioni cliniche con prognosi grave, quoad vitam o quoad valetudinem.

In genere le localizzazioni d'organo si accompagnano a sintomi sistemici (febbre) e ad isolamento colturale di CMV da leucociti polimorfonucleati di sangue periferico.

La diagnosi di certezza di localizzazione d'organo di infezione da CMV richiede il reperto istologico o citologico delle tipiche cellule citomegaliche. La diagnosi di retinite, invece, si basa esclusivamente sul quadro oftalmoscopico, che è da considerarsi patognomonico.

Retinite da CMV

Sono presenti aree di necrosi retiniche con emorragie retiniche, microaneurismi, edema retinico; i vasi sono assotigliati (48). Gli essudati cotonosi (49) rappresentano dei reperti aspecifici, presenti anche in altre condizioni (50), e sono dovuti, all'accumulo di corpi citoidi nelle fibre del nervo; la loro genesi è stata spiegata con un'interruzione del trasporto assoplasmico a causa di un'ischemia focale (50,51), oppure come risultato di una vasculite focale da immunocomplessi, secondaria all'infezione da CMV (50). E' stato messo in evidenza un aumento del loro numero in concomitanza col peggioramento delle condizioni cliniche (51).

Polmonite da CMV

E' tuttora discusso se CMV da solo possa determinare un danno polmonare in HIV positivi. La diagnosi si basa sulla biopsia transbronchiale e sull'isolamento virale dal materiale prelevato in corso di broncoscopia. L'esame istologico consente di evidenziare i caratteristici corpi inclusi intranucleari o intracitoplasmatici.

Le infezioni dell'apparato digestivo da CMV

Nei soggetti immunodepressi provoca delle lesioni viscerali gravi o un'infezione disseminata che solitamente ha una prognosi grave (52,53). Le sedi più colpite sono solitamente il colon e l'esofago. Le lesioni possono apparire banali o avere aspetto pseudo-neoplastico; talvolta si riscontrano lesioni di tipo ulcerativo e alcune di queste lesioni si manifestano fin dall'inizio come complicanze di tipo emorragico o come perforazione.

In un soggetto sieropositivo con conta di CD4+ < 100/mm³ che presenta sintomatologia come diarrea, dolore addominale, perdita di peso, anoressia e febbre, la ricerca di una lesione da citomegalovirus dovrebbe essere fatta sistematicamente. Tutti i tratti dell'apparato digestivo possono essere colpiti dando quadri più diversi; la diagnosi può essere fatta con il ritrovamento, attraverso l'istologia, delle caratteristiche inclusioni citoplasmatiche.

Il trattamento porta nei due terzi dei casi a una remissione clinica, ma le recrudescenze sono quasi costanti alla sospensione del trattamento. Quindi spesso è necessario un trattamento continuo.

Meningo-Encefalite da CMV

E' caratterizzata da febbre, disturbi della coscienza o del comportamento, o poliradiculopatia tipo Guillan-Barré. Il reperto neuroradiologico può essere negativo; possono essere presenti lesioni ipodense o un quadro di endometite (evidenziabile alla TAC come presa di contrasto periventricolare). La diagnosi viene posta attraverso l'isolamento di CMV da liquor o da biopsia cerebrale.

Profilassi Primaria

Non esiste a tutt'oggi una indicazione precisa sulla necessità di una profilassi primaria nei confronti dell'infezione da CMV. L'utilità di una profilassi primaria si rende evidente dai dati relativi alla frequenza di tale infezione, come patologia d'esordio o successiva alla diagnosi di AIDS, alla ridotta sopravvivenza di tali soggetti, alla frequente comparsa di recidive, e al frequente riscontro autoptico di infezioni da CMV in vari organi. Un farmaco ideale, con scarsi effetti tossici, maneggevole e somministrabile per via orale e non parenterale a tutt'oggi non esiste.

Profilassi Secondaria

Dopo un episodio acuto va effettuata una terapia di mantenimento, ove possibile "long-life", utilizzando: Ganciclovir (5mg/Kg x 5-6 giorni la settimana) oppure Forscar-

net (90-110 mg/kg x 6-7 giorni la settimana). Entrambi vanno somministrati per via parenterale e presentano frequentemente gravi effetti tossici che obbligano all'interruzione della profilassi.

Terapia

Come terapia della fase acuta si utilizzano gli stessi farmaci in uso per la profilassi secondaria però a dosaggio pieno e cioè: Ganciclovir (10 mg/Kg ev in due somministrazioni) oppure Foscarnet (180 mg/Kg ev in 2-3 somministrazioni) per 21-28 giorni.

Gli effetti collaterali del Ganciclovir possibili sono: mielodepressione (anemia, granulocitopenia, meno frequentemente piastrinopenia) e alterazione degli enzimi epatici. Il Foscarnet presenta invece una tossicità a carico del rene per cui va monitorata la creatinemia e preidratato il paziente prima della somministrazione del farmaco.

MICOBATTERIOSI

Infezione da *Micobacterium tuberculosis*

La pandemia di AIDS ha fatto riportare alla ribalta l'infezione da *Micobacterium tuberculosis* (54); anzi a livello mondiale tale patologia è sicuramente la più correlata all'infezione da HIV. Negli Stati Uniti l'HIV è sicuramente uno dei responsabili della recrudescenza dell'infezione tubercolare ed infatti a New York City, il numero di casi di TBC è più che raddoppiato tra il 1980 e il 1990, parallelamente all'aumento del numero dei casi di AIDS.

Nei paesi in via di sviluppo la tubercolosi è sicuramente la patologia opportunistica più frequentemente correlata all'AIDS. In Zaire, a Kinshasa uno studio su tossicodipendenti sieropositivi per HIV ha mostrato che tra il 17 e il 38% erano pazienti con tubercolosi rispetto al 4-9% della popolazione generale. In un recente studio in Zambia, 81% degli adulti affetti da tubercolosi erano sieropositivi per HIV.

Negli Stati Uniti l'infezione tubercolare correlata all'HIV è frequente soprattutto tra i pazienti tossicodipendenti omosessuali e in minor numero nella popolazione. Rispetto alle altre patologie opportunistiche la TBC si sviluppa anche con livelli di CD4+ tra 300-400/mm³ e solitamente mai inferiori a 100/mm³.

Manifestazioni Cliniche della TBC in soggetti sieropositivi

Le manifestazioni cliniche dipendono molto dalla gravità dell'immunosoppressione del soggetto sieropositivo. Vi sono alcune caratteristiche tipiche dell'associazione HIV-

TBC: vi è frequentemente anergia alla reazione PPD (circa il 60% dei pazienti con AIDS) e sono più frequenti le lesioni extrapolmonari (che colpiscono soprattutto il sistema linfatico, il tratto gastrointestinale, il tratto urogenitale, l'osso e meno frequentemente il SNC).

I sintomi della TBC polmonare dei sieropositivi non sono diversi da quelli dei sieronegativi: tosse, febbre, calo di peso. E' per questo che in soggetti giovani, con rischio non noto per infezione da HIV e affetti da tubercolosi, è sempre raccomandabile eseguire anche un test per l'HIV.

A livello polmonare la forma miliare è più frequente e più caratteristica nei pazienti sieropositivi. Il quadro radiologico è simile alla lesione primaria della tubercolosi miliare, con assenza di cavità e con un interessamento anche dei lobi inferiori.

Bisogna tenere presente che in pazienti sieropositivi il quadro radiologico non è sempre specifico e caratteristico e potrebbe simulare altri quadri provocati da altre patologie opportunistiche. E' pertanto opportuno eseguire un test colturale dell'escreato che risulta essere positivo nel 90-95 % dei casi dei soggetti sieropositivi.

Terapia

La terapia ottimale (21,54) consigliata dall'American Thoracic Society, dal CDC e dall'WHO raccomandata a tutti i pazienti con infezione da HIV e da tubercolosi è la seguente: Isoniazide (INH) 300 mg/die + rifampicina (RIF) 600 mg/die (o 450 mg/die per pazienti con peso inferiore a 50 Kg) + pirazinamide (PZA) 20-30 mg/Kg/die. Se vi è il sospetto di una resistenza all'isoniazide o in presenza di una tubercolosi extrapolmonare si deve associare un quarto farmaco antitubercolare e cioè l'etambutolo al dosaggio di 15-25 mg/Kg/die. Questa terapia va proseguita per almeno due mesi.

Dopo aver ottenuto la negativizzazione colturale, si prosegue il trattamento per almeno altri nove mesi con l'associazione isoniazide + rifampicina.

Gli effetti collaterali di questi farmaci sono più comuni nei soggetti HIV positivi rispetto ai sieronegativi e caratteristiche sono le reazioni cutanee, l'epatotossicità e i danni ematologici. Questi effetti collaterali sono presenti a seconda dei diversi studi tra il 5 e il 24% dei pazienti.

Profilassi

Con milioni di persone coinfectate dall'HIV e da *Micobacterium tuberculosis* la prevenzione è sicuramente uno dei mezzi che va attuato. La profilassi antitubercolare è indicata in tutte le persone sieropositive, positive al test tubercolinico (PPD), con una reazione superiore ai 5 mm di diametro (dopo aver effettuato gli accertamenti necessari per escludere una tubercolosi in atto). E' tuttora discussa la necessità di una profilassi in soggetti HIV positivi / PPD negativi con conta di linfociti CD4+ <200 (e documentata ane-

gia ai test cutanei).

Non è stato ancora standardizzata la profilassi antitubercolare e diversi sono i protocolli usati. Alcuni studi preliminari che provengono dallo Zambia mostra che la profilassi con Isoniazide a 300mg/die per 6 mesi riduce l'incidenza dell'infezione tubercolare dal 6% allo 0,5% nei sei mesi. Data la sempre più frequente segnalazione di ceppi *M. tuberculosis* resistenti all'isoniazide e rifampicina in soggetti HIV positivi, sono in corso di valutazione protocolli di profilassi con 2 o 3 antitubercolari, da eseguirsi a cicli di 2 mesi ciascuno (rifampicina + pirazinamide, isoniazide + rifampicina + pirazinamide).

Il vaccino BCG nella prevenzione dell'infezione tubercolare nei sieropositivi non è indicato.

INFEZIONE DA MICOBACTERIUM AVIUM COMPLEX

I soggetti con infezione da HIV sono ad alto rischio di sviluppare infezioni da micobatteri atipici (54), specialmente del *Micobacterium avium complex* (MAC).

A differenza della tubercolosi, che nel soggetto sieropositivo si presenta quando lo stato immunitario non è ancora gravemente compromesso, i soggetti colpiti da micobatteriosi atipica hanno generalmente livelli di CD4+ inferiori ai 100/mm³. (55)

La presentazione clinica non è specifica e i sintomi sono spesso responsabili di un significativo deterioramento clinico del paziente. La diagnosi microbiologica può essere difficile; spesso i micobatteri atipici rispondono con difficoltà alla terapia combinata.

Nei soggetti immunocompromessi il *Micobacterium avium* intracellulare provoca spesso infezioni disseminate, che invece sono rarissime nella popolazione generale. Tale germe è stato isolato da midollo osseo, fegato, polmoni, milza e sangue. Sono frequenti febbre, astenia, calo ponderale, ma è spesso difficile distinguere se questi sintomi siano da attribuire ad infezioni concomitanti ad opera di altri agenti infettivi, come CMV. Raramente possono comparire sintomi riferibili all'interessamento polmonare e intestinale. E' stata descritta una sindrome clinica simile al morbo di Whipple in pazienti con infezione a carico di linfonodi e intestino. L'interessamento del fegato può produrre segni clinici o bioumorali di disfunzione epatica. L'infezione a carico del midollo osseo può essere responsabile di anemia, leucopenia, o trombocitopenia (57-61).

La diagnosi di infezione da *Micobacterio Avium* viene effettuata sulla base di emocoltura ed esami batteriologici su materiale prelevato da midollo osseo, linfonodi o altri campioni biotici.

Terapia

Per il trattamento (21,56)sono stati proposti i seguenti chemioterapici: rifampicina o rifabutina (600 mg /die); etambutolo (15 - 25 mg/Kg/die); clofazimina (100-300

mg/die); ciprofloxacina (750 mg due volte al giorno) +/- Amikacina (7,5 mg/kg/die e.v. o i.m.).

In alternativa si possono usare (ancora in fase di sperimentazione clinica): Claritromicina (500-1000 mg per os due volte al giorno); Azitromicina (600- 1200 mg una volta al giorno)

La terapia va protratta con tutti i farmaci per almeno due mesi. Una terapia di mantenimento "long-life" con almeno due farmaci attivi deve essere instaurata in tutti i pazienti con pregressa MAC.

Profilassi

Sono allo studio protocolli di profilassi in soggetti con CD4+ < 100/mm³. Recentemente la Food and Drug Administration ha indicato la rifabutina come farmaco adatto in tali casi; il dosaggio consigliato è di

300 mg al giorno oppure 150 mg due volte al giorno (89).

INFEZIONE DA VIRUS HERPES SIMPLEX

L'infezione da Herpes simplex (HSV) è notevolmente diffusa anche tra la popolazione non infettata dall'HIV, come testimonia l'elevata frequenza con la quale si riscontra la presenza di anticorpi circolanti specifici; questi sembrano peraltro essere di scarsa importanza nella resistenza verso l'infezione, che dipende maggiormente dall'immunità cellulo-mediata.

Classicamente vengono distinti due tipi di HSV, 1 e 2; il primo localizzato solitamente in sede orolabiale, il secondo in sede genitale e anorettale. Questa associazione non è sempre assoluta, infatti entrambi i virus possono trovarsi nelle due diverse sedi (62,63). Le lesioni erpetiche possono recidivare ripetutamente, comparendo generalmente sempre nella stessa sede con periodo di latenza variabile. L'infezione da Herpes simplex nei soggetti portatori di HIV si può manifestare in forma disseminata o localizzata (orale o genitale), con formazione di ulcere periorali, genitali e perianali particolarmente profonde e a decorso protratto (64,65,66). Nei soggetti omosessuali la lesione può estendersi dalla regione perianale alla mucosa rettale dando origine ad una proctite erpetica, con dolore anorettale, tenesmo e rettorragie (64,67).

Le lesioni orali si presentano come manifestazioni vescicolose confluenti, circondate da un alone eritematoso, che rapidamente si erodono e si ricoprono di essudato giallastro.

L'infezione nella fase iniziale può presentarsi con manifestazioni cliniche come gengivostomatite; (caratterizzata da lesioni vescicolose confluenti localizzate al cavo orofaringeo) febbre, astenia, cefalea e linfadenomegalia satellite dolente. La severità delle le-

sioni dipende da diversi fattori tra cui quello dello stato di immunodepressione. Infatti in pazienti sieropositivi HSV può produrre lesioni estese e destruenti talvolta pericolose per la vita stessa del paziente.

Oltre alle manifestazioni cliniche più impegnative si riscontrano inoltre con estrema frequenza lesioni più modeste, cioè le caratteristiche vescicole emisferiche con tipica disposizione “a grappolo”, che prediligono i contorni della bocca, le labbra e le guance; la loro confluenza può dar luogo a lesioni simil-bollose la cui rottura o il cui disseccamento non lascia solitamente esiti cicatriziali.

Le lesioni erpetiche mucocutanee con ulcerazioni persistenti per oltre un mese e le lesioni disseminate sono state incluse nei criteri diagnostici di AIDS (68). L'herpes simplex è anche il più frequente agente causale di encefalite virale sporadica (non epidemica); infatti provoca una caratteristica encefalite necrotico emorragica dei lobi temporali e frontali. Le manifestazioni cliniche in queste forme comprendono cefalea, febbre, convulsioni, afasia ed altri segni focali. L'encefalite è solitamente causata da una riattivazione di un' infezione latente precedente del virus HSV 1, ma può anche verificarsi come infezione primaria. Un'encefalite HSV 2 è stata descritta nei pazienti HIV+ (69,70). La diagnosi dell'encefalite da HSV è estremamente difficile sia attraverso la clinica, perché nei pazienti sieropositivi le manifestazioni cliniche sono atipiche (70,71), sia anche attraverso le metodiche laboratoristiche e strumentali.

Di per sé la diagnosi andrebbe posta solamente con la biopsia cerebrale; sembra rivelarsi utile la ricerca del genoma virale nel liquor con metodica di amplificazione genica.

Terapia

Come terapia di elezione si utilizza l'Aciclovir (200-400 mg per os 5 volte al giorno o 5mg/kg/ ev ogni 8 ore nelle gravi infezioni mucocutanee e nella encefalite) od in alternativa il Foscarnet (180 mg/kg ev in due- tre somministrazioni per 21 giorni).

Profilassi primaria

Non viene indicata una profilassi primaria nei confronti di HSV per la possibile comparsa di ceppi aciclovir-resistenti.

Profilassi secondaria (In caso di infezioni gravi e/o persistenti)

Si può effettuare utilizzando: Aciclovir (800-1600 mg per os al giorno) oppure Foscarnet (60 mg/Kg ev al giorno) in caso di ceppi aciclovir-resistenti.

INFEZIONE DA CRIPTOSPORIDIUM SPECIES

Cryptosporidium spp. è un parassita che causa una diarrea cronica di consistenza abbondante nei soggetti immunocompromessi. *Cryptosporidium* è un protozoo intestinale che colpisce non solo l'uomo ma anche gli animali. Il primo caso di criptosporidiosi umana è stato riportato nel 1975. Nella maggior parte dei casi una malattia *Cryptosporidium*, come per Citomegalovirus e *Mycobacterium avium*, si manifesta solitamente quando la malattia da HIV è in stadio avanzato (CD4+ <100).

Questa infezione costituisce diagnosi di AIDS se causa diarrea cronica presente da più di 4 settimane in persone che non presentano altre cause di immunodeficienza (72). Secondo i CDC di Atlanta negli USA la criptosporidiosi è responsabile del 2 % delle patologie iniziali indicatrici di AIDS.

Presentazioni cliniche

La patologia è altamente contagiosa (73-75). Essa è trasmessa da persona a persona o da animali a persone ed ha un periodo di incubazione da 5 a 14 giorni. Solitamente nei pazienti sani l'infezione procura una diarrea autolimitante che dura dai 4 ai 20 giorni ed è associata a dolore addominale e crampi, nausea e vomito, anoressia e febbre.

Nei pazienti con AIDS il *Cryptosporidium* è stato descritto per la prima volta nel 1982, quando sono stati segnalati 21 casi in soggetti maschi (76). Questi pazienti ebbero una profusa e cronica diarrea acquosa (da 6 a 26 scariche/die), con una perdita di liquidi da 1 a 17 litri al giorno. Altri sintomi presenti comunemente sono: dolore addominale e crampi, accompagnati da anoressia, nausea, vomito, perdita di peso e profonda cachessia, ci può essere febbre. E' descritta frequentemente la presenza di malassorbimento (72,77,78) ma va ricordato però che è stato descritto un malassorbimento simile nei pazienti con AIDS, con un'inflammatione cronica della lamina propria e senza una evidente presenza di parassiti intestinali e/o patogeni enterici (79).

Nonostante l'usuale gravità della malattia, la criptosporidiosi può essere spesso asintomatica nei pazienti con AIDS (80-82). Talvolta l'infezione da *Cryptosporidium* può interessare le vie biliari con presenza di grave dolore addominale e febbre. I dati di laboratorio mostrano segni di colostasi (81). Raramente è stata evidenziata una polmonite interstiziale da *Cryptosporidium* sintomatica indistinguibile dalla pneumocistosi. L'organismo può essere isolato nelle secrezioni respiratorie e/o sulla superficie delle mucose e dell'epitelio. (83-86)

La diagnosi viene posta attraverso una biopsia del piccolo e grosso intestino (76) e con l'esame diretto microscopico delle feci, che essendo una metodica non invasiva è preferibile per lo screening, anche se spesso la presenza delle oocisti non è sempre facilmente distinguibile con i comuni preparati per la ricerca di routine di uova e parassiti.

Terapia

La risposta della criptosporidiosi al trattamento è variabile nei pazienti HIV+. Nel 1984 Navin ha verificato la risposta al trattamento di 40 pazienti con immunodeficienza affetti da criptosporidiosi che avevano ricevuto una ventina di agenti differenti. I farmaci più comunemente usati erano Trimetoprim/sulfametossazolo in 21 pazienti, furazolidone in 15 pazienti, metronidazolo in 9 pazienti e pirimetamina e sulfametossazolo in 7 pazienti. Su 79 trattamenti nei 40 pazienti solo 6 trattamenti sono risultati efficaci (73). Anche altri autori confermano la mancanza di risposta alla terapia (72,77,78,80,87).

Il NIAID/AIDS clinical trial group study ha studiato il trattamento con spiramicina. Dei 20 pazienti trattati solo 5 potevano essere considerati responders, e questi cinque avevano ricevuto il dosaggio terapeutico più alto. Sfortunatamente, quasi tutti hanno presentato grossi effetti collaterali come dolore addominale, epatite e enterocolite associata all'antibiotico. Quattro dei cinque responders hanno sviluppato una colite da *Clostridium* difficile durante il trattamento. Solo uno dei cinque stava bene a 11 mesi dal trattamento. Visti i risultati quindi la spiramicina non è un farmaco raccomandato nel trattamento della diarrea da criptosporidio.

Altri trials clinici con diversi farmaci sono segnalati in letteratura. Tra questi il Diclazuril o il Latrazuril che necessitano però di conferme cliniche (88,89). Un'altro farmaco è il nuovo idrossiaptochinone (atovaquone), con attività nei confronti di *Pneumocystis carinii*, plasmodi e toxoplasma. Gli studi preliminari sembrano confermare l'efficacia di questo farmaco contro *Cryptosporidium* e le specie di *microsporidium*.

Naturalmente nel trattamento della diarrea causata da *Cryptosporidium* è importante riequilibrare il grave squilibrio elettrolitico secondario alla perdita di liquidi. Consigliato è inoltre l'utilizzo di antispastici, antidiarroici, antiemetici. Nelle gravi perdite dovute a diarree profuse è stata usata anche la nutrizione parenterale totale. E' stato consigliato anche l'utilizzo dell'Octreotide, analogo a lunga azione della somatostatina come antisecretore. Sfortunatamente meno della metà dei pazienti con severa diarrea da *Cryptosporidium* può ottenere un salutare effetto dall'octotride.

Bibliografia

1. Moroni M, Brignolo L, Irato L, Orlando G, Uberti Foppa C. Clinica delle infezioni opportunistiche. in AIDS suppl. Practitioner ED It. 1987; 103: 61-76
2. Lane HC, Fauci AS. Infectious complications of AIDS. In Samuel Broder ED AIDS Modern concepts and therapeutic challenges. Marcel Dekker, Inc. New York 1987: 185-203
3. Medina I, Mills J, Wofsy C. Serum lactate dehydrogenase levels (LDH) in Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in AIDS: possible indicator and predictor of disease activity III Int.Conf on AIDS Washington 1987, 109
4. Frederick M. Hecht, Bruce Soloway AIDS Clinical Care, Agosto 1992 volume 4 numero 8
5. CDC, Guidelines for prophylaxis against PCP for persons infected with HIV. MMWR 1989; 38: 1-9
6. Prevenzione della polmonite da Pneumocystis carinii The Medical Letter ed It. 1988; 100-1
7. Thomas S et al. Pneumocystis carinii pneumonia B M J 1990 300 211-2
8. Armstrong D et al. Aerosol pentamidine. Ann Int Med 1988; 109 852-4
9. MacLean S et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole desensitization in the acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Int Med 1987; 106: 335
10. Sattler Fr et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of PCP in AIDS: a prospective, non crossover study. Ann Int Med 1988;109:280-7
11. Allegra CJ et al. Trimetrexate for the treatment of PCP in patients with AIDS. N Engl J Med 1987; 317: 978-85
12. Trattamento della polmonite da Pneumocystis Carinii. The medical Letter ed It. 1988: 9
13. Dreizen S. Oral candidiasis. Am J Med 1984; 77: 28-33.
14. Edwards JE, Lehrer RI, Stiehm ER, et al. Severe candidal infections. Ann Intern Med 1978; 89: 91-106.
15. Armstrong D, Gold J, Dryjanski J, et al. Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985; 103: 738-43.
16. Kodsí BE, Wichremsinghe PC, Kozinn PJ, et al. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. Gastroenterology 1976 71: 715-9
17. Tavitian A, Raufman JP, Rosenthal LE. Oral candidiasis as a marker of esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1986; 104: 54-55.
18. Mathienson R, Dutta SK. Candida esophagitis. Dig Dis Sci 1983; 28: 365-70
19. Katlama C., Matheron S., Gaultier T., Rozembaum W., Brucker G., Saimot A.G.: Manifestations neurologiques du SIDA, in "Syndrome immuno d'origine acquise". Doin 1986:81-99
20. Levy R.M., Bredesen D.E., Roseblum M.L.: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCFS and review of the literature. J.Neurosurg. 1985;62:475-495.
21. (Medical letter Anno XXI n 1 (N° 855 ed USA) ed It.)
22. Smith DE, Midgley J, Allan M, et al. Itraconazole versus Ketoconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patients with HIV. Data on file, Janssen Research Foundation N 76862
23. Gopinathan G., Laubenstein L.J., Mondale B., Krigel R.L.: Central nervous system manifestations of the acquired immunodeficiency (AID) syndrome in homosexual men. Neurology 1983;33(suppl.2):105.
24. Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen S., Gold J.W.M., Metroka C.E., Posner J.B.: Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann.Neurol. 1983;14:403-418.
25. Berger J.R., Moskowitz L., Fischl M., Kelley R.E.: The neurologic complications of AIDS:frequently the initial manifestation. Neurology 1984;34(suppl.1):134-135.

26. Mansi L., Catalano M., Salvatore M. : Complicanze neurologiche dell'AIDS, in "Sindrome di immunodeficienza acquisita e sarcoma di Kaposi". USES, Firenze, 1986.
27. Navia B.A., Jordan B.D., Price R.W.: The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann. Neurol.* 1986; 19:517-524.
28. Levy R.M., Pons V.G., Roseblum M.L.: Central nervous system mass lesions in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J. Neurosurg.* 1984; 61:9-16.
29. Levy R.M., Pons V.G., Roseblum M.L.: Intracerebral-mass lesions in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:1454-1455.
30. Farkash A.E., Maccabee P.J., Sher J.H., Landesman S.H., Hotson G.: CNS toxoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome: a clinical-pathological-radiological review of 12 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1986; 49:744-748.
31. Pitchenik A.E., Fischl M.A., Walls K.W.: Evaluation of cerebral-mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:1099.
32. Bahls F.: Cryptococcal meningitis and cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1986; 49:328-330.
33. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.: AIDS eziologia, diagnosi, trattamento e prevenzione. Piccin; 1986.
34. Stevens DA. Fungal infections in AIDS patients. *British Journal of Clinical Practice* 44 (suppl. 71) 11-22 1990
35. Denning D, Tucker RM, Hostetler JS, et al. oral itraconazole therapy of cryptococcal meningitis and cryptococcosis in patients with AIDS. In Vanden BOSSCHE et al. *EDS Mycoses in AIDS patients* 305-324 Plenum press, New York 1990
36. Israelski DM, Remington J. AIDS-associated toxoplasmosis. In: Sande MA, Volberding PA; eds *The Medical Management of AIDS*, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; (in press).
37. Braman MH, Luft B, Remington J. Prophylaxis for toxoplasmosis in AIDS. *Ann Int Med* 1992; 117 (2): 163-164.
38. Luft B, Hafner R. Toxoplasmic encephalitis. *AIDS* 1990, 4: 593-595.
39. Luft B, Hafner R. Toxoplasmic encephalitis. *JID* 1988; 157: 1-6.
40. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1787-1792.
41. Schnapp LM et al. *Toxoplasma gondii* pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Inter Med* 1992 May; 152: 1073-7
42. Armstrong D, Gold JWM, Dryjanski J, et al. Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985 103 : 738- 43
43. Hawley DA, Schaefer JF, Schulz DM, Muller J. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 874-7
44. Schneiderman DJ, Cello JP, Laing FC, Papillary stenosis and sclerosing cholangitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987 106 546- 9
45. Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9- (1, 3- dihydroxy-2- propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. Collaborative DHPG Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1986: 314 801-5
46. Chachoua A, Dieterich D, Kransinski K, et al. Ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus gastrointestinal disease with the acquired immune deficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107: 133-7
47. Friedman A.H., Orellana J., Freeman W.R., et al.: Cytomegalovirus retinitis: a manifestation of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67:372-380.
48. Teich S.A., Orellana J.: Retinal lesions in cytomegalovirus infection. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104:132.
49. Holland G.N., Gottlieb M.S., Yee R.D., Schanker H.M., Pettit T.H.: Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*

- 1982;93:393-402.
50. Newsome D.A., Green W.R., Miller E.D., et al.: Microvascular aspects of acquired immune deficiency syndrome retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 1984;98:590-601.
51. Chambon J, CostaB, Sevrig J.A. Atteintes du tube digestif au cours des infections à citomegalovirus de l'adulte Paris, EMC Estomac-Intestin, 1990, 9089 C19, 10.
52. Riechert CM, O'Leary TJ Levens DL. Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J Pathol* 1983, 112, 357-382
53. (AIDS Clinical Care Agosto 1991 volume 3 Numero 8)
54. Nightingale SD. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients *J Infect Dis* 1992 Jun; 165: 1082-5
55. Kemper CA Treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. *Ann Intern Med* 1992 mar 15 ; 116: 466-72
56. Masur H, Kovacs JA, Ognibene F, Shelhamer RJ, Parrillo JE. Complicanze infettive dell'AIDS. in DeVita Jr, Jellm An, Rosenberg. *AIDS Ed It. Piccin Nuova Libreria Padova* 1986 159-82
57. Abrams DI, Kiprov DD, Goedert JJ, Sarngadharan MG, Gallo RC, Volberding PA. Antibodies to Human T-lymphotropic virus type III and development of the immunodeficiency syndrome in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia *Ann Intern Med* 1986 104 47-50
58. Holzman RS, Walsh CM, Karparkin S. Risk for the acquired immunodeficiency syndrome among thrombocytopenic and non thrombocytopenic homosexual men seropositive for the human immunodeficiency virus *Ann Intern Med* 1987 106 383-6
59. Bierling P, Karianakis G, Duedari N , et al. Anti rhesus antibodies, immunethrombocytopenia, and human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1987 106 773-4
60. Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karparkin S. Autoimmunethrombocytopenia purpura in homosexual men *Ann Intern Med* 1982 96 714-7
61. Reeves WC, Corey L, Adams HG, et al. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes : Relation to HSV type and antibody response. *N Engl J Med* 1981, 305: 315-9
62. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection: influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 1987; 316: 1444-9
63. Resnick L, Herbst JS. Dermatological (non Kaposi Sarcoma) manifestations associated with HIV infection in Samuel Broder ED. *AIDS modern concepts and therapeutic challenges.* Marcel Dekker, New York 1987: 285-302
64. Lane HC, Fauci AS. Infectious complications of AIDS. In Samuel Broder ED *AIDS Modern concepts and therapeutic challenges.* Marcel Dekker, Inc. New York 1987: 185-203
65. Jaffe ES, Katz DA, Macher AM. Pathology of AIDS. In Samuel Broder Ed. *AIDS modern concepts and therapeutic challenges.* Marcel Dekker, New York 1987; 143-84
66. Seigal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl. J Med* 1981; 305: 1439-44
67. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR Supplement* 1987; 36: 1s-15s
68. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, et al. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 146: 829-36
69. Dix RD, Waitzman DM, Follansbee S, et al. Herpes simplex virus type 2 encephalitis in two homosexual men with persistent lymphadenopathy. *Ann Neurol* 1985 17; 203-6
70. Dix RD, Bredeson DE, Davis RL, Mills J. Herpesvirus neurologic diseases associated with AIDS: recovery of viruses from central nervous system (CNS) tissue, peripheral nerve, and cerebral spinal fluid (CSF) abstract Atlanta: International Conference on AIDS 1985, 43

71. Soave R, Danner RL, Honig CL, et al. Cryptosporidiosis in Homosexual men . *Ann Intern Med* 1984; 100: 504-11
72. Tzipori S. Cryptosporidiosis in animals and humans. *Microbiol Rev* 1983; 47: 84-96.
73. Navin TR, Juranek DD. Cryptosporidiosis: Clinical, epidemiologic, and parasitologic review. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 313-27.
74. Wolfson JS, Richter JM, Waldron MA, et al. Cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *N Engl J Med* 1985; 312: 1278-82
75. Centers for Disease Control. Cryptosporidiosis: assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR* 1982; 31: 589-92.
76. Whiteside ME, Barkin JS, May RG, et al. Enteric coccidiosis among patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 1065-72
77. Modigliani R, Bories C, Le Charpentier Y et al. Diarrhoea and malabsorption in acquired immune deficiency syndrome: a study of four cases with special emphasis on opportunistic protozoan infestations. *Gut* 1985; 26: 179-87.
78. Zar F, Geiseler PJ, Brown VA. Asymptomatic carriage of cryptosporidium in the stool of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect Dis* 1985; 151: 195-6.
79. Guarda A, Stein SA, Cleary KA, Ordonez NG, Human cryptosporidiosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 562-6
80. Blumberg RS, Kelsey P, Perrone T, et al. Cytomegalovirus and cryptosporidium associated acalculous gangrenous cholecystitis . *Am J Med* 1984; 76: 1118-23
81. Pitlik SD, Fainstein V, Rios A, et al. Cryptosporidial cholecystitis. *N Engl J Med* 1983; 308: 967-8
82. Forgacs P, KTarchis A, Pearl MA, et al. Intestinal and bronchial cryptosporidiosis in a immunodeficient homosexual man. *Ann Intern Med* 1983; 99: 793-4
83. Chiampi NP, Sundberg RD, Lompus JP, Wilson AJ. Cryptosporidial enteritis and pneumocystis pneumonia in a homosexual man . *Hum Pathol* 1983; 14: 734-7
84. Ma P, Villanueva TG, Kaufman D, Gillooley JF. Respiratory cryptosporidiosis in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252: 1298-1301
85. Brady EM, Margolis ML, Korzeniowski OM. Pulmonary cryptosporidiosis in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252: 89-90
86. Wong B. Parasitic diseases in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1984; 76: 479-86.
87. Menichetti F, Moretti MV, Marroni M, et al. Diclazuril for cryptosporidiosis in AIDS. *Am J Med* 1991; 90: 271-2
88. Connolly GM, Youle M, Gazzard BG. Diclazuril in the treatment of severe cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients. *AIDS* 1990; 4: 700-1.
89. Medical Letter, Anno XXII, No. 12 (No. 895 Ed. USA), 15 giugno 1993