

Λεισμανίαση

Τρέχουσες απόψεις για την επιδημιολογία, τα κλινικά σύνδρομα, τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία

Η λεισμανίαση χαρακτηρίζεται από μια ποικιλία κλινικών συνδρόμων, με σοβαρότερο τη σπλαγχνική λεισμανίαση. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση των περιπτώσεων της νόσου στις περισσότερες ενδημικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένης και της χώρας μας. Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η αναφορά των προόδων στη διάγνωση, τη θεραπεία, την πρόληψη και τον έλεγχο της λοίμωξης. Αναφέρονται τα 3 μείζονα κλινικά σύνδρομα (σπλαγχνική, δερματική και βλεννογονοδερματική μορφή), τα είδη της *Leishmania* που τα προκαλούν, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, οι κλασικές και νέες μέθοδοι διάγνωσης, οι μέθοδοι τυποποίησης των ειδών και υποειδών του παρασίτου, οι νέες θεραπευτικές επιλογές και μερικά από τα μέτρα ελέγχου των μικροσκοπικών εντόμων (σκνίπες) που μεταδίδουν τη νόσο και των ζώων που αποτελούν τις δεξαμενές του παρασίτου. Η υποψία της νόσου, η ακριβής διάγνωση και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση μειώνουν τη θνητότητα από τη σπλαγχνική λεισμανίαση και συμβάλλουν στη διακοπή του κύκλου μετάδοσης και στην επιτυχία του ελέγχου της λοίμωξης στις χώρες όπου ενδημεί.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λεισμανίαση είναι ένα από τα μείζονα λοιμώδη νοσήματα, με 1,5–2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ετησίως. Στον κατάλογο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)/Ερευνα Τροπικών Νοσημάτων (World Health Organization/Tropical Disease Research) η νόσος περιλαμβάνεται μεταξύ των 6 περισσότερο σημαντικών τροπικών νοσημάτων. Τα τελευταία 10 χρόνια οι ενδημικές περιοχές έχουν επεκταθεί και έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση των περιπτώσεων. Περίπου 12 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο υποφέρουν από τη νόσο. Η λοίμωξη προκαλείται από 20 και πλέον είδη *Leishmania*, τα οποία μεταδίδονται από τα ζώα στον άνθρωπο ή από άνθρωπο σε άνθρωπο με το δήγμα μικροσκοπικών εντόμων (σκνίπες). Η νόσος παρουσιάζει ένα μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων, ανάλογα με το είδος του πρωτοζώου και την ανοσιακή κατάσταση του ξενιστή. Παρά την ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων, κάτω από τον όρο λεισμανίαση περιλαμβάνονται 3 μείζονα κλινικά σύνδρομα: η σπλαγχνική, η δερματική και η βλεννογονοδερματική λεισμανίαση.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(3):239–253
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(3):239–253

Κ. Τζανέτου

Μικροβιολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

Leishmaniasis: Current aspects on
epidemiology, clinical syndromes,
diagnosis, prevention,
and treatment

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Λεισμανίαση
Leishmania spp
Κλινικά σύνδρομα
Θεραπεία

Υποβλήθηκε 9.9.2003
Εγκρίθηκε 8.6.2004

Η Ελλάδα είναι μία από τις χώρες όπου η νόσος ενδημεί, γι' αυτό και η ενημέρωση για τις προόδους στη διάγνωση, στη θεραπεία και στην πρόληψη της νόσου ενδιαφέρει τόσο τον κλινικό όσο και τον εργαστηριακό γιατρό. Σκοπός της ανασκόπησης είναι η αναφορά όλων των κλινικών συνδρόμων της λεισμανίασης, των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, των διαγνωστικών μεθόδων, κλασικών και νέων, των νέων θεραπευτικών επιλογών, καθώς και των μέτρων πρόληψης και ελέγχου της λοίμωξης.

2. ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Η λεισμανίαση είναι διαδεδομένη σε όλες τις ηπείρους, με εξαίρεση την Αυστραλία, ενώ θεωρείται ενδημική σε 88 χώρες (εικ. 1).¹ Σύμφωνα με τον WHO, το 90% των περιπτώσεων σπλαγχνικής λεισμανίασης παρατηρείται στο Μπανγκλαντές, τη Βραζιλία, την Ινδία, το Νεπάλ και το Σουδάν, το 90% της βλεννογονοδερματικής λεισμανίασης στη Βολιβία, τη Βραζιλία και το Περού και το 90% της δερματικής λεισμανίασης στο



Εικόνα 1. Παγκόσμια κατανομή της λείσμανιάσης.

Αφγανιστάν, τη Βραζιλία, το Ιράν, το Περού, τη Σαουδική Αραβία και τη Συρία.²

3. ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ

3.1. Παράσιτο

Η *Leishmania* υπάρχει σε 2 μορφολογικά στάδια: την εξωκυττάρια προμαστιγωτή μορφή (promastigote form), η οποία αναπτύσσεται και πολλαπλασιάζεται στο έντερο του αρthropόδου που μεταδίδει τη νόσο (vector), και την ενδοκυττάρια αμαστίγωτη μορφή, η οποία υπάρχει μέσα στα μακροφάγα του ξενιστή (κυνοειδή, τρωκτικά και άνθρωπος).

3.2. Μετάδοση

Το παράσιτο μεταδίδεται από θηλυκά έντομα του γένους *Phlebotomus* για τον παλαιό κόσμο και *Lutzomyia* για το νέο κόσμο. Το αρthropόδο αναπαράγεται σε υγρές και θερμές περιοχές πλούσιες σε οργανικές ύλες, απαραίτητες για την ανάπτυξη των προνυμφών. Τα θηλυκά γεννούν τα αυγά τους στις φωλιές ορισμένων τρωκτικών, στους φλοιούς δένδρων, στα χαλάσματα κτηρίων, στις ρωγμές των τοίχων σπιτιών και στα σκουπίδια. Κατά τη διάρκεια της λήψης αίματος από το έντομο (συνήθως το βράδυ και τη νύχτα), το παράσιτο ενοφθαλμίζεται με την προμαστιγωτή μορφή στο δέρμα του ξενιστή, προσλαμβάνεται γρήγορα από τα μακροφάγα των τοπικών ιστών, χάνει το μαστίγιο και μετατρέπεται σε αμαστίγωτη μορφή. Η ενδοκυττάρια αμαστίγωτη μορφή, με την οποία το παράσιτο είναι ικανό να επιζεί και να πολλαπλασιάζεται επί μακρόν μέσα στα φαγολυσοσώματα των

μακροφάγων, είναι υπεύθυνη για την κλινική νόσο. Μετά τη λύση του μακροφάγου, οι απελευθερούμενες αμαστίγωτες μορφές παραλαμβάνονται από άλλα φαγοκύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Άμεση μετάδοση από άτομο σε άτομο έχει σπανιότερα περιγραφεί με μετάγγιση αίματος, συγγενώς και σεξουαλικά. Ο χρόνος επώασης είναι 2–6 μήνες, αλλά ποικίλλει από 10 ημέρες έως χρόνια. Όλα τα άτομα που μολύνονται δεν εμφανίζουν νόσο, καθώς υπάρχει ένα ευρύ φάσμα από ασυμπτωματική λοίμωξη, υποκλινική λοίμωξη έως πλήρες κλινικό σύνδρομο.

3.3. Δεξαμενή (reservoir) του παρασίτου

Το παράσιτο διατηρείται μεταξύ των ζώων, ενώ ο άνθρωπος είναι τυχαίος ξενιστής. Κυνοειδή (σκύλοι, αλεπούδες, λύκοι κ.λπ.) και τρωκτικά αποτελούν δεξαμενές του παρασίτου. Στην Ινδία και στην κεντρική Κένυα δεν έχει τυποποιηθεί ζωική δεξαμενή και το παράσιτο διατηρείται αποκλειστικά από τον κύκλο άνθρωπος-έντομο-άνθρωπος. Στα ζώα που ενεργούν ως δεξαμενές του παρασίτου η νόσος δεν είναι εμφανής ή τείνει να είναι καλοήθης. Το έντομο λαμβάνει την αμαστίγωτη μορφή του πρωτοζώου από το μολυσμένο ζώο ή τον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της λήψης αίματος για τροφή. Η αμαστίγωτη μορφή μέσα στο έντερο του εντόμου μετατρέπεται σε προμαστιγωτή (κινητή μορφή μήκους 10–15 μm με ένα πρόσθιο μαστίγιο), η οποία πολλαπλασιάζεται με επιμήκη διάσπαση. Μετά από 4–7 ημέρες, οι προμαστιγωτές μορφές προσαρμόζονται να ζουν μέσα στον ξενιστή, καλούμενες μετακυκλικές προμαστιγωτές μορφές (metacyclic promastigotes). Οι μολυσματικές αυτές μορφές μεταναστεύουν στο φάρυγγα και την προβοσκίδα

του εντόμου και ενοφθαλμίζονται σε νέο ξενιστή κατά τη διάρκεια του επόμενου γεύματος, ολοκληρώνοντας έτσι τον κύκλο ζωής.³ Μόνο τα ώριμα θηλυκά έντομα μεταδίδουν τη νόσο στον άνθρωπο, επειδή αυτά είναι ανθρωπόφιλα και αιματοφάγα (εικ. 2).

4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΙΔΩΝ ΤΗΣ *Leishmania*

Το γένος *Leishmania* έχει διαιρεθεί στα υπογέννη *Viannia* (*V.*) και *Leishmania* (*L.*), ανάλογα με τη θέση ανάπτυξης των προμαστιγωτών μορφών στο έντερο του αρthropόδου που μεταδίδει τη νόσο (vector). Τα είδη *Viannia* αναπτύσσονται στο οπίσθιο, πριν μεταναστεύσουν στο μέσο και πρόσθιο έντερο του εντόμου. Το υπογέννη *Leishmania* περιλαμβάνει είδη, τα οποία έχουν χάσει την ικανότητα να αναπτύσσονται στο οπίσθιο και εγκαθίστανται μόνο στο μέσο και πρόσθιο έντερο (πίν. 1).⁴ Για την τυποποίηση των ειδών, η ισοενζυμική ανάλυση των καλλιεργημένων προμαστιγωτών μορφών παραμένει η μέθοδος αναφοράς. Διαλυτά ενζυμικά παράγωγα που λαμβάνονται μετά τη λύση του παρασίτου

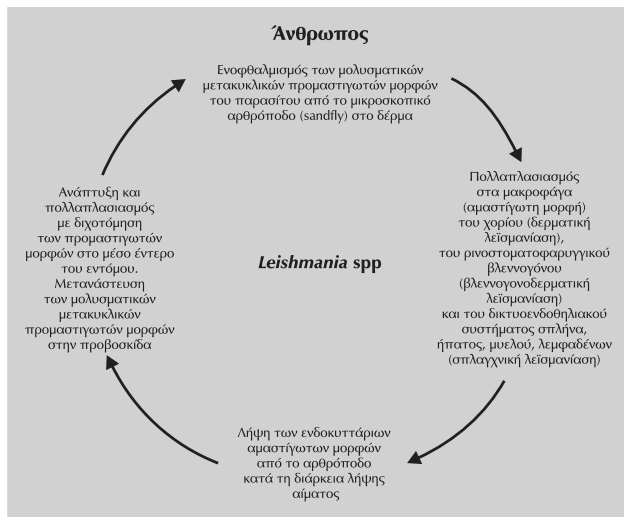
(promastigote) ηλεκτροφορούνται σε οξική κυτταρίνη (cellulose acetate) ή σε λεπτή στιβάδα αμύλου (thin starch gel) και με τη χρήση κατάλληλων υποστρωμάτων και χρωστικών μεθόδων εμφάνισης των ενζυμικών μοντέλων (enzymic patterns) γίνεται ο διαχωρισμός και η τυποποίηση των ειδών.⁵ Για την τυποποίηση των ειδών έχει εφαρμοστεί υβριδισμός του DNA του κινετοπλάστη. Μέθοδοι ανίχνευσης με PCR τμημάτων του DNA ειδικών για το είδος, σε καλλιέργειες ή κατευθείαν σε ιστούς, έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί για διαχωρισμό και τυποποίηση των ειδών.⁶ Παρόλο που δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση των μεθόδων PCR με την ισοενζυμική ανάλυση, αναφέρονται συγκριτικές μελέτες.⁷

5. ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ

Η σπλαγχνική λείσμανίαση κλασικά προκαλείται από τη *L. d. donovani* και από τα στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους είδη, τη *L. d. infantum* και τη *L. d. chagasi* (πίν. 2). Η νόσος προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό του παρασίτου (amastigote) μέσα στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (σπλήνα, ήπατος, μυελού και λεμφαδένων). Επιπλέον, η *L. tropica*, η οποία προκαλεί κλασικά δερματική λείσμανίαση, σε ομάδα Αμερικανών στρατιωτών κατά τη διάρκεια του πολέμου στον Κόλπο προκάλεσε ένα ήπιο διάσπαρτο σπλαγχνοτροπικό σύνδρομο, το οποίο περιελάμβανε μερικές από τις εκδηλώσεις της σπλαγχνικής λείσμανίασης, αλλά όχι όλες.⁸ Περιστασιακά, είδη *Leishmania* που προκαλούν δερματική νόσο, όπως η *L. mexicana* και η *L. major*, απομονώνονται από ασθενείς με κλασική σπλαγχνική λείσμανίαση.⁹

5.1. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι περισσότερες περιπτώσεις της σπλαγχνικής λείσμανίασης είναι ασυμπτωματικές ή συνδέονται με ήπια συμπτώματα, τα οποία τελικά υποχωρούν αυτόματα όταν αναπτυχθεί προστατευτική ανοσιακή απάντηση.



Εικόνα 2. Κύκλος ζωής της *Leishmania* spp.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ειδών *Leishmania* που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο.

<i>L. (L.) donovani complex</i>	<i>L. (L.) tropica</i>	<i>L. (L.) major</i>	<i>L. (L.) aethiopica</i>	<i>L. (L.) mexicana complex</i>	<i>L. (V.) braziliensis complex</i>
<i>L. d. donovani</i>				<i>L. m. mexicana</i>	<i>L. b. braziliensis</i>
<i>L. d. infantum</i>				<i>L. m. amazonensis</i>	<i>L. b. guyanensis</i>
<i>L. d. chagasi</i>				<i>L. m. venezuelensis</i>	<i>L. b. panamensis</i>
				<i>L. m. pifanoi</i>	<i>L. b. peruviana</i>
					<i>L. m. garnhami</i>

Πίνακας 2. Αίτια της σπλαγχνικής λεισμανίασης, κλινικά σύνδρομα, δεξαμενές του παρασίτου και γεωγραφική κατανομή.

Αίτια	Κλινικά σύνδρομα	Δεξαμενές του παρασίτου	Γεωγραφική κατανομή
<i>L. d. donovani</i>	(α) Σπλαγχνική λεισμανίαση (β) Μετά kala-azar δερματική λεισμανίαση (post-kala-azar dermal leishmaniasis)	Άνθρωπος	Ανατολική Αφρική (Σουδάν, Κένυα, Αιθιοπία), Ινδία, Μπανγκλαντές, Νεπάλ
<i>L. d. infantum</i>	Σπλαγχνική λεισμανίαση	Σκύλοι/αλεπούδες	Χώρες γύρω από τη Μεσόγειο, Δυτική Αφρική, Πακιστάν, Ιράν, Βόρεια Κίνα
<i>L. d. chagasi</i>	Σπλαγχνική λεισμανίαση	Σκύλοι/αλεπούδες	Κεντρική και Νότια Αμερική
<i>L. (L.) tropica</i>	Σπλαγχνοτροπική λεισμανίαση (viscerotropic leishmaniasis)	Τρωκτικά;	Σαουδική Αραβία

Η κλασική σπλαγχνική λεισμανίαση ή kala-azar (μαύρος πυρετός) χαρακτηρίζεται από πυρετό, ηπατοσπληνομεγαλία (συνήθως επικρατεί η διόγκωση του σπλήνα, που συχνά φθάνει μέχρι τη λαγόνιο ακρολοφία), λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία και υπεργαμμασφαιριναιμία (κυρίως IgG από πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β-κυττάρων). Η έναρξη μπορεί να είναι βαθμιαία ή αιφνίδια. Στην οξεία έναρξη υπάρχει υψηλός πυρετός, ο οποίος μπορεί να είναι διαλείπων ή να παρουσιάζει διπλό κύμα με ρίγος και να μοιάζει με ελονοσία από *P. falciparum*. Κύματα πυρετού διαχωριζόμενα από περιόδους απυρεξίας συχνά μιμούνται κυματοειδή πυρετό.¹⁰ Στο 10% των ασθενών ο πυρετός είναι συνεχής. Εφίδρωση, απώλεια βάρους, κόπωση, γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος και διάρροια) είναι κοινά συμπτώματα. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου μπορεί να παρατηρηθεί επίσταξη, εντερική αιμορραγία ή οίδημα και ασκίτης, λόγω της υπολευκωματιναιμίας. Οι ασθενείς στην Ινδία εμφανίζουν συχνά υπέρχρωση του δέρματος (εξ ου και το όνομα μαύρος πυρετός), η οποία παρατηρείται κυρίως στα πόδια, τα χέρια και την κοιλιά των ατόμων της λευκής φυλής, αλλά συχνά διαφεύγει της προσοχής σε άτομα με σκούρο δέρμα.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό νοσημάτων, όπως ελονοσία, βρουκέλωση, λέμφωμα, λευχαιμία, φυματίωση, λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, κίρρωση του ήπατος, αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατοσπληνική σχιστοσωμίαση, τυφοειδή πυρετό, αφρικανική τρυπανοσωμίαση και ιστοπλάσωση. Μазική σπληνομεγαλία, ίδια με την παρατηρούμενη στους ασθενείς με σπλαγχνική λεισμανίαση, παρουσιάζουν επίσης οι ασθενείς με σύνδρομο τροπικής σπληνομεγαλίας (tropical splenomegaly syndrome), το οποίο συνδέεται με χρόνια ελονοσία.

Ένας αριθμός ασθενών στην Ινδία και την Αφρική, μετά τη θεραπεία της σπλαγχνικής λεισμανίασης, εμφα-

νίζουν τη μετά το kala-azar δερματική λεισμανίαση (post-kala-azar dermal leishmaniasis).¹¹

Ο ινδικός τύπος της μετά το kala-azar δερματικής λεισμανίασης (PKDL) εμφανίζεται 1–5 χρόνια μετά τη θεραπεία της σπλαγχνικής νόσου και παρατηρείται σε περίπου 20% των Ινδών ασθενών. Οι δερματικές αλλοιώσεις ποικίλλουν, αλλά οι υπόχρωμες κηλίδες, το ερύθημα και τα οζίδια είναι οι πιο συχνές. Οι υπόχρωμες κηλίδες μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, αλλά οι πιο κοινές θέσεις είναι ο κορμός, οι βραχίονες, οι μηροί και η κνήμη. Στην αρχή είναι μικρές, αλλά αυξανόμενες αθροίζονται και σχηματίζουν πλάκες. Μπορεί να εξελιχθούν σε οζίδια, αλλά στον κορμό, τους βραχίονες και τους μηρούς συνήθως παραμένουν ως κηλίδες. Τα οζίδια γενικώς εμφανίζονται αργότερα και οι συνήθεις θέσεις εντόπισης είναι το πρόσωπο, η μύτη, το πηγούνι, οι παρειές, το χείλος, τα αυτιά και οι βλεννογόνοι. Συνήθως αναπτύσσονται στις υπόχρωμες ή στις ερυθρηματώδεις περιοχές, αλλά περιστασιακά εμφανίζονται σε υγιές δέρμα. Τα οζίδια στο πρόσωπο μπορεί να υπάρχουν σε μεγάλους αριθμούς και να μοιάζουν με λέπρα. Σε επιχρίσματα από υπόχρωμες περιοχές είναι δύσκολη η ανεύρεση του παρασίτου (*L. donovani*), αλλά σε επιχρίσματα από τα οζίδια το παράσιτο μπορεί εύκολα να ανευρεθεί μέσα στα μακροφάγα.

Ο αφρικανικός τύπος της PKDL εμφανίζεται πολύ νωρίτερα και είναι λιγότερο συχνός. Μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πριν υποχωρήσουν οι κλινικές εκδηλώσεις της σπλαγχνικής νόσου. Το εξάνθημα είναι στικτό, μοιάζει με ιλαρά και μπορεί να εμφανιστεί και μήνες μετά από τη θεραπεία. Οι ασθενείς με PKDL είναι πολύ μολυσματικοί για τα έντομα και το σύνδρομο θεωρείται ότι παίζει ρόλο στη μετάδοση της νόσου.

Τελευταία, λόγω της εξάπλωσης της HIV-λοίμωξης, η σπλαγχνική λεισμανίαση έχει παρουσιάσει ενδιαφέρον, ως ευκαιριακή λοίμωξη στους ασθενείς με AIDS. Η συμπε-

ριφορά του παρασίτου ως ευκαιριακού παθογόνου έχει συγκριθεί με εκείνη του *Mycobacterium tuberculosis*. Όπως η φυματίωση, έτσι και η λειψμανίαση οφείλεται σε πρωτοπαθή, αλλά και σε επαναδραστηριοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι HIV/AIDS ασθενείς που ζουν σε ενδημικές για τη *Leishmania* περιοχές βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σπλαγχνικής λειψμανίασης και η διττή αυτή λοίμωξη επιταχύνει την κλινική πορεία της HIV-λοίμωξης. Η συλλοίμωξη HIV-σπλαγχνική λειψμανίαση καλείται θανατηφόρο αδιέξοδο (deadly gridlock), επειδή και οι δύο λοιμώξεις καταστρέφουν το ίδιο κύτταρο, ενισχύοντας έτσι αμοιβαία τις επιδράσεις τους στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η HIV-επιδημία μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην επιδημιολογία της σπλαγχνικής λειψμανίασης, στις χώρες όπου η νόσος ενδημεί και είναι καθαρά ζωονοτικού (zoonotic) τύπου. Οι ασθενείς με HIV/*Leishmania*-συλλοίμωξη φιλοξενούν στους ιστούς και στο αίμα μεγάλους αριθμούς του πρωτοζώου και μπορούν έτσι να ενεργήσουν ως δεξαμενή του παρασίτου. Η μετάδοση της νόσου μπορεί να γίνει μέσω μολυσμένων εντόμων από άνθρωπο σε άνθρωπο, όπως συμβαίνει στον ανθρωπονοτικό (anthroponotic) τύπο της σπλαγχνικής λειψμανίασης στην Ανατολική Αφρική (Σουδάν, Κένυα, Αιθιοπία), την Ινδία, το Μπανγκλαντές και το Νεπάλ. Σύμφωνα με τον WHO, ασθενείς με HIV/*Leishmania*-συλλοίμωξη έχουν μέχρι τώρα αναφερθεί σε 33 χώρες.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών με HIV/*Leishmania*-συλλοίμωξη μπορεί να είναι οι κλασικές, αλλά οι άτυπες μορφές της νόσου δεν είναι ασυνήθεις. Η ηπατοσπληνομεγαλία μπορεί να ελλείπει. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι δυνατό να επικρατούν και το παράσιτο μπορεί να βρεθεί σε βιοψία του ορθού και του δωδεκαδακτύλου. Οι ορολογικές δοκιμασίες σε ένα σημαντικό ποσοστό (42,6%), ιδίως στα προχωρημένα στάδια και στις υποτροπές, είναι ψευδώς αρνητικές, αλλά

το παράσιτο ανευρίσκεται εύκολα στα υλικά αναρροφήσεων και βιοψιών.

6. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ ΤΟΥ ΠΑΛΑΙΟΥ ΚΟΣΜΟΥ

Η δερματική λειψμανίαση προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό της *Leishmania* στα μακροφάγα του δέρματος. Στον παλαιό κόσμο προκαλείται από τα είδη *L. tropica* (αστικές περιοχές), *L. major* (αγροτικές περιοχές) και *L. aethiopic*a (πίν. 3). Σπάνια, οι *L. d. donovani* και *L. d. infantum* προκαλούν δερματικές αλλοιώσεις.

6.1. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δερματικής λειψμανίασης του παλαιού κόσμου θα μπορούσαν να διακριθούν στην οξεία δερματική λειψμανίαση (υγρού και ξηρού τύπου) και στη χρονία δερματική λειψμανίαση, η οποία περαιτέρω διακρίνεται (α) στη χρονία μη επουλούμενη, (β) στη μερικώς επουλούμενη ή υποτροπιάζουσα λειψμανίαση (lupoid, recidivans) και (γ) στη διάχυτη ανενεργό δερματική λειψμανίαση (diffuse anergic cutaneous leishmaniasis).¹²

6.1.1. Οξεία δερματική λειψμανίαση. Διαίρεται σε 2 τύπους: (α) την αστική δερματική λειψμανίαση ξηρού τύπου (urban dry type), η οποία προκαλείται από τη *L. tropica*, και (β) την αγροτική δερματική λειψμανίαση υγρού τύπου (rural wet type), η οποία προκαλείται από τη *L. major*.

Αστική δερματική λειψμανίαση ξηρού τύπου (urban dry type). Η αρχική αλλοίωση είναι μονήρης ή πολλαπλή και εμφανίζεται ως ερυθρηματώδης βλατίδα. Μέσα σε λίγες εβδομάδες η βλατίδα αυξάνει σε διάμετρο και όγκο, γίνεται οζώδης, εξελκώνεται και εμφανίζει μια κεντρική εφελκίδα. Υπάρχουν 2 χαρακτηριστικά σημεία,

Πίνακας 3. Αίτια της δερματικής λειψμανίασης του παλαιού κόσμου, κλινικά σύνδρομα, δεξαμενές του παρασίτου και γεωγραφική κατανομή.

Αίτια	Κλινικά σύνδρομα	Δεξαμενές του παρασίτου	Γεωγραφική κατανομή
<i>L. tropica</i>	Ξηρού τύπου αστική δερματική λειψμανίαση (urban dry type) Υποτροπιάζουσα λειψμανίαση ή λειψμανίαση recidivans	Άνθρωπος/σκύλος	Μέση Ανατολή, Ινδία, Πακιστάν, Ιράκ, Ιράν, ακτές Μεσογείου
<i>L. major</i>	Υγρού τύπου αγροτική δερματική λειψμανίαση (rural wet type) Σπάνια βλεννογονοδερματική λειψμανίαση ¹³	Τρωκτικά	Ινδία, Πακιστάν, βόρεια Αφρική, Μέση Ανατολή, Κίνα
<i>L. aethiopic</i> a	Διάχυτη ανενεργός δερματική λειψμανίαση (diffuse anergic cutaneous leishmaniasis)	Ύραξ (hyrax)	Αιθιοπία, Κένυα, Υεμένη

είτε η αλλοίωση είναι βλατιδώδης είτε ελκωτική, το σημείο “SS” (superficial softness) και το σημείο του ηφαιστείου (volcano). Το σημείο “SS” υποδηλώνει επιφανειακή μαλακότητα. Όταν ο δείκτης τοποθετηθεί στο χείλος της αλλοίωσης, η επιφάνεια είναι μαλακή, λίγο κινητή, οιδηματώδης και ποτέ σκληρή. Το σημείο του ηφαιστείου δείχνει ότι η όλη αλλοίωση μοιάζει κάπως με επιπεδωμένο ηφαιστειο. Βαθμιαία, το οζίδιο χάνει την οιδηματώδη αίσθηση και γίνεται στερεό, γεγονός που υποδεικνύει την αντικατάσταση του κοκκιώματος από ινώδη ιστό. Η επούλωση φυσιολογικά διαρκεί ένα χρόνο, αλλά ποικίλλει από 3 μήνες έως 2 χρόνια. Η διάκριση μεταξύ ξηρού και υγρού τύπου δερματικής λεισμανίασης είναι δύσκολη, επειδή από ξηρού τύπου έλκος έχει απομονωθεί και τυποποιηθεί *L. major*.

Αγροτική δερματική λεισμανίαση υγρού τύπου (rural wet type). Η αλλοίωση αναπτύσσεται με τον ίδιο τρόπο όπως και η ξηρού τύπου, αλλά υπάρχει τάση νέκρωσης της κεντρικής περιοχής και δημιουργίας αιμορραγικής εφελκίδας. Η όλη αλλοίωση είναι μεγαλύτερη από την ξηρού τύπου και η εξελκωμένη περιοχή έχει διάμετρο 2–5 cm. Η αλλοίωση επούλωναται μέσα σε 3–12 μήνες με ίνωση.

6.1.2. Χρονία δερματική λεισμανίαση. Αν και οι περισσότερες αλλοιώσεις της δερματικής λεισμανίασης επούλωναται αυτόματα, 5–10% μεταπίπτουν σε έναν από τους χρόνιους τύπους.

Μη επούλωμενη δερματική λεισμανίαση. Μοιάζει με την ξηρού τύπου δερματική λεισμανίαση, η οποία, αντί να επούλωθει, εμφανίζει ερυθρηματώδεις πλάκες και οζίδια. Η ιστολογική εικόνα αναδεικνύει διήθηση από λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα. Το παράσιτο απουσιάζει ή σπάνια παρατηρείται. Η αλλοίωση μπορεί να επιμένει για χρόνια, με εναλλαγή περιόδων ύφεσης και ενεργοποίησης.

Μερικώς επούλωμενη ή υποτροπιάζουσα λεισμανίαση (lupoid, recidivans). Επειδή με τον όρο υποτροπιάζουσα λεισμανίαση (recidivans), ο οποίος χρησιμοποιείται συχνά, δεν είναι δυνατή η διάκριση της μορφής αυτής από τη χρονία μη επούλωμενη δερματική λεισμανίαση, πολλοί δερματολόγοι προτιμούν τον όρο λυκοειδής (lupoid) λεισμανίαση, γιατί η κλινική εμφάνιση και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι όμοια με εκείνα της δερματικής φυματίωσης (lupus vulgaris). Η οξεία αλλοίωση αρχίζει να επούλωναται κεντρικά με ανάπτυξη ινώδους ιστού, αλλά επιμένουσες βλατίδες καστανέρυθρου χρώματος παραμένουν γύρω από την ουλή. Οι ενεργείς βλατιδώδεις αλλοιώσεις τείνουν να συναθροίζονται στην παρυφή της ουλής. Η βιοψία δείχνει εικόνα

φυματίου, αλλά ελλείπει η κεντρική νέκρωση. Παρατηρούνται επιθηλιοειδή κύτταρα και καμιά φορά και πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα, ενώ δεν ανευρίσκονται παράσιτα (amastigotes).

Διάχυτη ανενεργός δερματική λεισμανίαση (diffuse anergic cutaneous leishmaniasis). Ο όρος διάχυτη (diffuse), ο οποίος δηλώνει και συρρέουσες αλλοιώσεις, θα μπορούσε να αντικατασταθεί πιο σωστά από τον όρο διάσπαρτη (disseminated), ο οποίος περιγράφει καλύτερα τις διάσπαρτες αλλοιώσεις που παρατηρούνται στη μορφή αυτή της δερματικής λεισμανίασης. Ο ασθενής εμφανίζει μεμονωμένες, μη συρρέουσες οζώδεις αλλοιώσεις σε όλη την επιφάνεια του δέρματος. Μερικές συχωνεύονται για να σχηματίσουν πλάκες. Η κλινική εικόνα έχει πολύ μεγάλη ομοιότητα με τη λεπρωματώδη λέπρα. Οι οζώδεις αλλοιώσεις βρίθουν από *Leishmania* (αμαστίγωτη μορφή). Η μορφή αυτή της νόσου απαντά κυρίως στην Αιθιοπία και προκαλείται από τη *L. aethiops*, ενώ στο νέο κόσμο από τη *L. m. amazonensis*.

7. ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΚΟΣΜΟΥ

Τουλάχιστον 9 είδη *Leishmania*, τα οποία ανήκουν σε 2 ομάδες, τη *L. braziliensis* και τη *L. mexicana complexes* (πίν. 4), αποτελούν αίτια της δερματικής λεισμανίασης του νέου κόσμου (Κεντρική και Νότια Αμερική). Η νόσος περιλαμβάνει απλή δερματική αλλοίωση, βλεννογονοδερματικές αλλοιώσεις προκαλούμενες από τη *Leishmania braziliensis braziliensis* και διάχυτες δερματικές αλλοιώσεις προκαλούμενες κυρίως από τη *Leishmania mexicana amazonensis*. Είναι αγροτική νόσος, περισσότερο συχνή σε άνδρες που εργάζονται στα δάση ή σε αγροτικές εγκαταστάσεις. Οι δεξαμενές των παρασίτων είναι τρωκτικά και άλλα μεγαλύτερα θηλαστικά. Απλές δερματικές αλλοιώσεις προκαλούν τα 8 από τα 9 είδη (η *L. m. pifanoi* προκαλεί διάχυτη δερματική λεισμανίαση). Οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές και απαιτούν περισσότερο χρόνο για

Πίνακας 4. Αίτια δερματικής λεισμανίασης του νέου κόσμου.

<i>L. braziliensis complex</i>	<i>L. mexicana complex</i>
<i>L. b. braziliensis</i>	<i>L. m. mexicana</i>
<i>L. b. guyanensis</i>	<i>L. m. amazonensis</i>
<i>L. b. panamensis</i>	<i>L. m. venezuelensis</i>
<i>L. b. peruviana</i>	<i>L. m. pifanoi</i>
	<i>L. m. garnhami</i>

αυτόματη επούλωση από εκείνες της δερματικής λείσμανιάσης του παλαιού κόσμου.

7.1. Κλινικά χαρακτηριστικά

7.1.1. *Leishmania mexicana mexicana* (chiclero's ulcer). Η αλλοίωση είναι μονήρης και δεν μεθίσταται. Παρατηρείται κυρίως στο πρόσωπο. Σχηματίζεται ένα μικρό οζίδιο, το οποίο εξελκώνεται και ιάται αυτόματα σε 12–18 μήνες. Η προσβολή του αυτιού οδηγεί σε παραμόρφωσή του. Η διάβρωση του χόνδρου δυσχεραίνει τη θεραπεία και η απώλεια ιστών και η παραμόρφωση αποτελούν τα δυσάρεστα επακόλουθα της εντόπισης της λοίμωξης στο αυτί.

7.1.2. *Leishmania braziliensis panamensis*. Το χαρακτηριστικό της λοίμωξης είναι η συμμετοχή των λεμφαδένων. Μπορεί να παρατηρηθεί αλυσίδα διογκωμένων οζιδίων κατά μήκος των προσαγωγών λεμφαγγείων και η εικόνα να μοιάζει με σποροτρίχωση. Τα παράσιτα ανευρίσκονται στο υλικό αναρρόφησης των οζιδίων αυτών και εύκολα αναπτύσσονται στα καλλιεργητικά υλικά, γεγονός που αποτελεί εξαίρεση για την ομάδα της *L. braziliensis complex*.

7.1.3. *Leishmania braziliensis guyanensis* (pian-bois). Το χαρακτηριστικό είναι η τάση σχηματισμού πολλών ελκών από δευτεροπαθή διασπορά. Η διασπορά γίνεται διαμέσου των λεμφαγγείων και οι αλλοιώσεις κατανομούνται κατά μήκος αυτών.

7.1.4. *Leishmania braziliensis braziliensis*. Η πλειονότητα των απλών δερματικών ελκών στις χώρες Βραζιλία, ανατολικό Περού, Εκουαδόρ, Βολιβία, Κολομβία, Βενεζουέλα και Παραγουάη προκαλείται από το είδος αυτό. Η σπανιότητα απομόνωσης του πρωτοζώου από τις αλλοιώσεις και η δυσκολία παρασιτολογικής διάγνωσης είναι τα χαρακτηριστικά της νόσου.

Η συμμετοχή των βλεννογόνων (*espundia*) αποτελεί γενικά δευτεροπαθή εκδήλωση της λοίμωξης και ακολουθεί ένα πρωτοπαθές δερματικό έλκος. Προκαλείται από αιματογενή διασπορά του παρασίτου ή διασπορά διαμέσου των λεμφαγγείων. Η προσβολή των βλεννογόνων, κυρίως της μύτης, του στόματος, του φάρυγγα και του λάρυγγα, μπορεί να γίνει μέσα σε λίγες εβδομάδες ή μήνες, ενώ το πρωτοπαθές έλκος είναι ακόμη ενεργό, ή μπορεί να επισυμβεί πολλά χρόνια μετά την ίαση της αρχικής αλλοίωσης, κυρίως με θεραπεία και σπανιότερα αυτόματα. Η σπανιότητα ανεύρεσης του πρωτοζώου στις αλλοιώσεις και η δυσκολία ανάπτυξης στα καλλιεργητικά υλικά συχνά καθιστά αδύνατη την παρασιτολογική διάγνωση. Η νόσος *espundia* τείνει να εμ-

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά της διάχυτης δερματικής λείσμανιάσης.

-
- Οζίδια μη εξελκούμενα και πλάκες που μοιάζουν με λεπρωματώδη λέπρα
 - Μακροφάγα με κενοτόπια (foam cells) και αφθονία παρασίτων στις αλλοιώσεις
 - Αρνητική αντίδραση στο αντιγόνο της λείσμανίνης (Montenegro skin test)
 - Νόσος ανθεκτική στη θεραπεία
 - Βραδεία διασπορά σε όλα τα μέρη του σώματος, εκτός από τα πέλματα και τις παλάμες
-

φανίζει δύο είδη αλλοιώσεων, ελκωτικές και μη ελκωτικές, αν και μπορεί να παρατηρηθούν μικτές ή ενδιάμεσες αλλοιώσεις. Η βλεννογονοδερματική λείσμανιάση, χαρακτηριστικά, δεν επούλώνεται αυτόματα και, αν μείνει χωρίς θεραπεία, προκαλεί προοδευτικά εκτεταμένες παραμορφωτικές αλλοιώσεις.

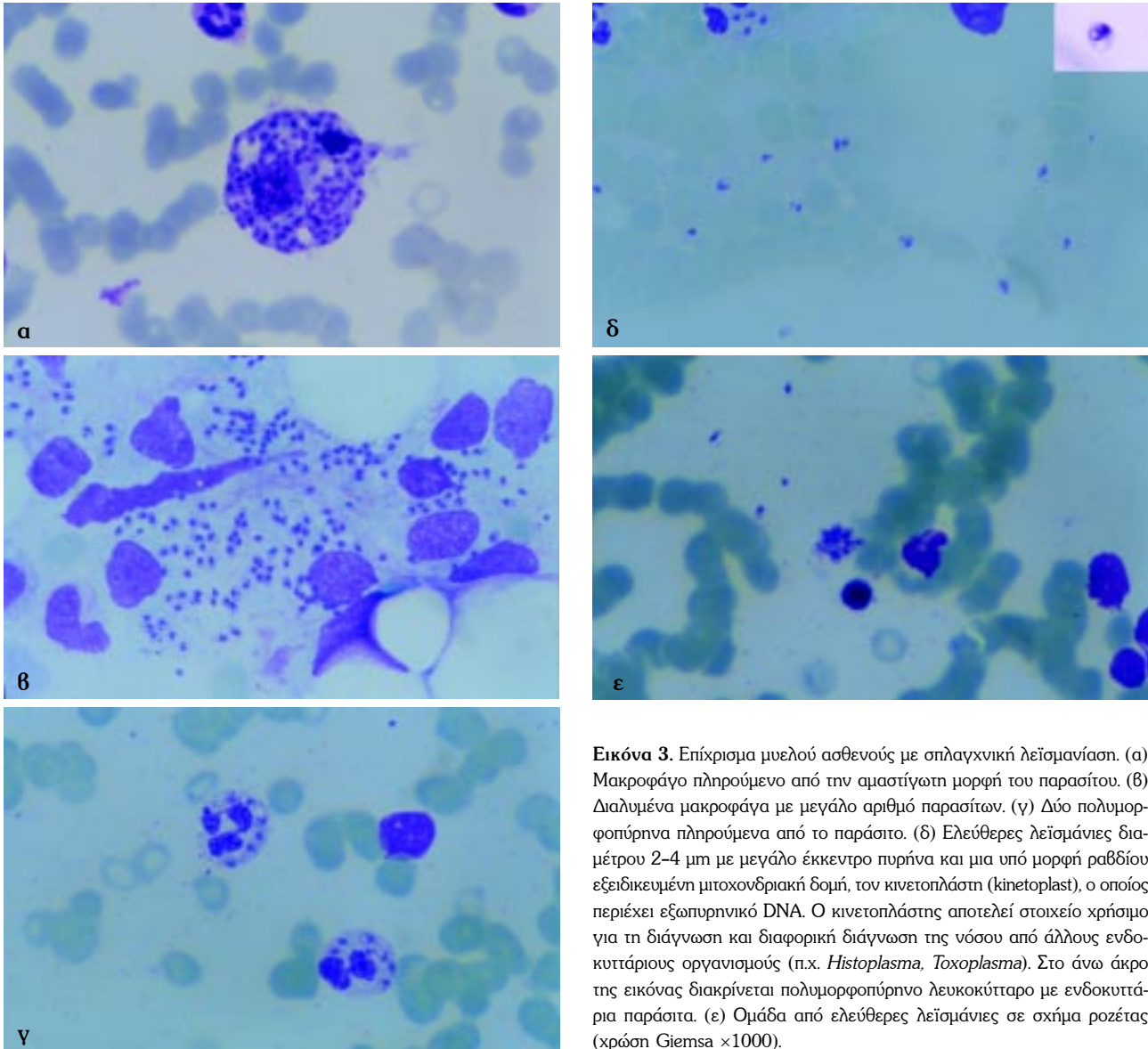
7.1.5. *Διάχυτη δερματική λείσμανιάση* (diffuse cutaneous leishmaniasis). Φαίνεται ότι μερικά υποείδη της *L. mexicana complex* μπορούν να προκαλούν διάχυτη δερματική λείσμανιάση. Στις περισσότερες περιπτώσεις έχει τυποποιηθεί η *L. m. amazonensis*. Τα χαρακτηριστικά της νόσου αναφέρονται στον πίνακα 5.

8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

8.1. Διάγνωση σπλαγχνικής λείσμανιάσης

Η διάγνωση βασίζεται στην εκτίμηση τριών παραμέτρων: (α) της κλινικής εικόνας (συμπτώματα και σημεία), (β) της ανεύρεσης του παρασίτου στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (άμεση αναζήτηση, καλλιέργεια ή ανοφθαλμισμός σε πειραματόζωα) και (γ) της ανίχνευσης αντισωμάτων στον ορό με ανοσοφθορισμό ή ανοσοενzymική μέθοδο (ELISA).

Η παρασιτολογική διάγνωση γίνεται με την ανεύρεση του παρασίτου στα ιστικά μακροφάγα μυελού, σπλήνα, ήπατος και λεμφαδένων. Επιχρίσματα υλικού αναρρόφησης σπλήνα, μυελού και λεμφαδένων ή εντυπώματα (touch preparations ή impression smears) υλικού βιοψίας ήπατος, σπλήνα, λεμφαδένων και υλικού οστεομυελικής βιοψίας βάφονται με Giemsa και εξετάζονται για την ενδοκυττάρια παρουσία της αμαστίγωτης μορφής (εικόνες 3–7). Το παράσιτο, επίσης, τυποποιείται στις ιστολογικές τομές του υλικού της βιοψίας, οι οποίες βάφονται με αιματοξυλίνη-ηωσίνη, Giemsa ή Giemsa-colophonium (εικ. 7). Η αμαστίγωτη μορφή έχει διάμετρο 2–4 μm, σχήμα ωσειδές, ένα σχετικά μεγάλο έκκεντρο πυρήνα και μια υπό μορφή ραβδίου εξειδικευμένη



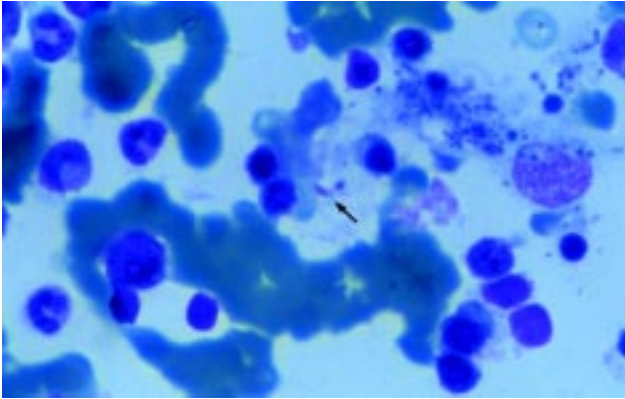
Εικόνα 3. Επίχρισμα μυελού ασθενούς με σπλαγχνική λείσημανίαση. (α) Μακροφάγο πληρούμενο από την αμαστίγωτη μορφή του παρασίτου. (β) Διαλυμένα μακροφάγα με μεγάλο αριθμό παρασίτων. (γ) Δύο πολυμορφοπύρνα πληρούμενα από το παράσιτο. (δ) Ελεύθερες λείσημανίες διαμέτρου 2–4 μm με μεγάλο έκκεντρο πυρήνα και μια υπό μορφή ραβδίου εξειδικευμένη μιτοχονδριακή δομή, τον κινετοπλάστη (kinetoplast), ο οποίος περιέχει εξωπυρηνικό DNA. Ο κινετοπλάστης αποτελεί στοιχείο χρήσιμο για τη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της νόσου από άλλους ενδοκυττάριους οργανισμούς (π.χ. *Histoplasma*, *Toxoplasma*). Στο άνω άκρο της εικόνας διακρίνεται πολυμορφοπύρνο λευκοκύτταρο με ενδοκυττάρια παράσιτα. (ε) Ομάδα από ελεύθερες λείσημανίες σε σχήμα ροζέτας (χρώση Giemsa $\times 1000$).

μιτοχονδριακή δομή, τον κινετοπλάστη (kinetoplast), ο οποίος περιέχει εξωπυρηνικό DNA. Με τη χρώση Giemsa, το μεν κυτταρόπλασμα βάφεται ακνά κυανό, ο δε πυρήνας και ο κινετοπλάστης ερυθρός ή ιώδης. Η διαφορική διάγνωση από άλλους ενδοκυττάριους οργανισμούς (π.χ. *Histoplasma*, *Toxoplasma*) θα γίνει από την αναζήτηση και τυποποίηση του χαρακτηριστικού κινετοπλάστη.

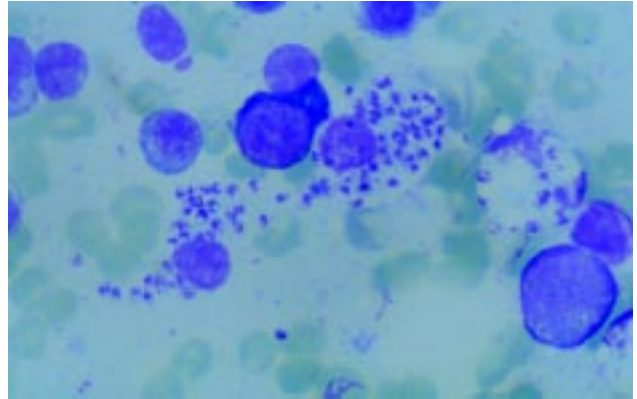
Το υλικό αναρρόφησης του σπλήνα με βελόνα αποτελεί την πλέον ευαίσθητη μέθοδο διάγνωσης (θετική σε 96–98% των περιπτώσεων).¹⁴ Η τεχνική θα πρέπει να διενεργείται από έμπειρο άτομο, λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Η αναρρόφηση μυελού είναι μια ασφαλής τεχνική, με υψηλό ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων (85–90%).¹⁵ Η βιοψία του ήπατος ή η παρακέντηση των

διογκωμένων λεμφαδένων για αναρρόφηση υλικού αποτελούν εναλλακτικές μεθόδους, αλλά με μικρότερη ευαισθησία. Η λεμφαδενοπάθεια αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της σπλαγχνικής λείσημανίασης στο Σουδάν και το παράσιτο μπορεί να βρεθεί στους λεμφαδένες στο 58% των ασθενών. Το παράσιτο μπορεί επίσης να ανιχνευθεί στη στιβάδα των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος (buffy coat), ιδιαίτερα στην Ινδία, σε ένα σημαντικό ποσοστό (>50%).¹⁵

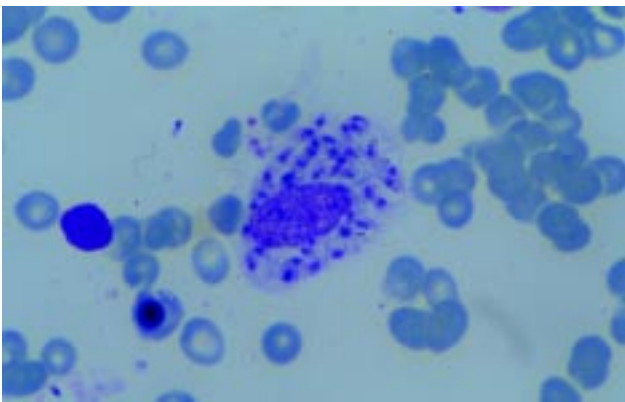
Η καλλιέργεια των υλικών αναρρόφησης ή βιοψίας προσθέτει ένα 10% περίπου στα ποσοστά θετικότητας της άμεσης αναζήτησης και, επιπλέον, επιτρέπει την τυποποίηση του παρασίτου με ισοενzymική ανάλυση ή μοριακές τεχνικές. Η *Leishmania* έχει εύκολα καλλιεργη-



Εικόνα 4. Δύο λείσμανιες (στη μία παράλληλα με τον πυρήνα διακρίνεται ο κινητοπλάστης) σε επίχρισμα μυελού ασθενούς με χρόνια λοίμωξη και υψηλό τίτλο αντισωμάτων (1/6400). Η παρουσία του παρασίτου ήταν εξαιρετικά σπάνια, πιθανόν λόγω καταστολής του πολλαπλασιασμού του από την υψηλού επιπέδου ανοσία που αναπτύχθηκε (χρώση Giemsa $\times 1000$).



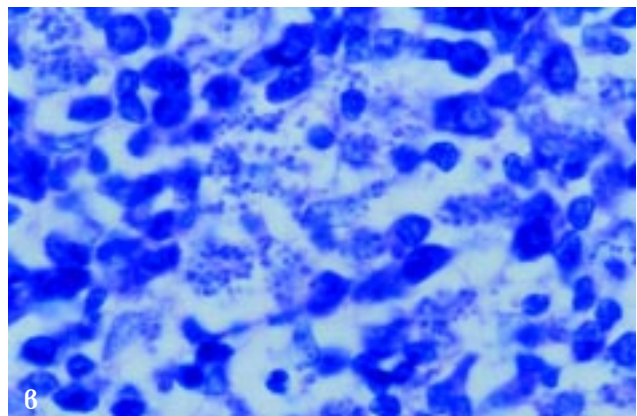
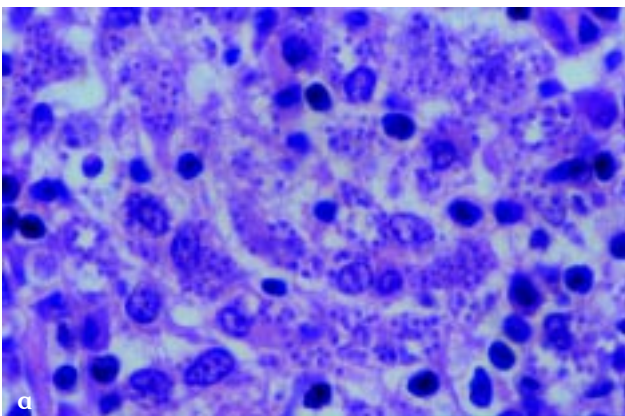
Εικόνα 5. Εντύπωμα οστεομελικής βιοψίας ασθενούς με ηπατοσπληνομεγαλία και γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Η ανεύρεση μεγάλου αριθμού αμαστίγωτης μορφής του παρασίτου έθεσε τη διάγνωση της σπλαγχνικής λείσμανιάσης και απέκλεισε το λέμφωμα (χρώση Giemsa $\times 1000$) (ευγενική προσφορά από Γ. Πατεράκη, αιματολόγο, υπεύθυνο Τμήματος Κυτταρομετρίας Ροής ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»).



Εικόνα 6. Μακροφάγο πληρούμενο από το παράσιτο σε επίχρισμα μυελού του ασθενούς της εικόνας 5 (χρώση Giemsa $\times 1000$) (ευγενική προσφορά από Α. Τασιοπούλου, Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»).

θεί ως προμαστιγωτή μορφή (το στάδιο που υπάρχει στο έντομο) σε μια ποικιλία υλικών. Είναι δύσκολο να οριστεί ποιο είναι το καλύτερο υλικό καλλιέργειας. Μερικοί τύποι υλικών είναι κατάλληλοι για απομόνωση, ενώ άλλοι για διατήρηση των στελεχών. Η αρχική απομόνωση των στελεχών είναι πιο δύσκολη και συνιστάται η χρήση των κλασικών διαφασικών αιματούχων υλικών, όπως του αρχικού Novy-Nicolle-McNeal (NNN) και των 4N, Tobie-von Brand-Mehman medium, Schneider's drosophila medium και Evans medium. Οι καλλιέργειες επωάζονται σε θερμοκρασία δωματίου και διατηρούνται για 3 εβδομάδες. Μέθοδοι και τεχνικές καλλιέργειας της *Leishmania* περιγράφονται σε πολλές μονογραφές και βιβλία.¹⁶

Υλικό αναρρόφησης ή βιοψίας μπορεί να ενοφθαλμιστεί ενδοπεριτοναϊκά σε πειραματόζωα. Το hamster είναι



Εικόνα 7. (α) Μεγάλος αριθμός λείσμανιών σε ιστολογική τομή υλικού βιοψίας λεμφαδένα από τον ασθενή της εικόνας 5 (αιματοξυλίνη-ηωσίνη $\times 1000$). (β) Τομή από τον ίδιο λεμφαδένα χρωματισμένη με Giemsa (ευγενική προσφορά από Δρ Κ. Φραγκιά, Παθολογοανατομικό Τμήμα ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»).

το πλέον κατάλληλο ζώο και είναι ευαίσθητο για τα περισσότερα είδη της *Leishmania*.

Η ανίχνευση αντισωμάτων είναι χρήσιμη, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν δυσκολίες λήψης και εξέτασης υλικού αναρρόφησης ή βιοψίας. Σε 95% των ασθενών με σπλαγχνική λεϊσμανίαση ανιχνεύονται αντισώματα σε υψηλούς τίτλους. Ασθενείς με συνύπαρξη HIV-λοίμωξης μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη αντισωματική απάντηση. Στρατιώτες με σπλαγχνοτροπική λεϊσμανίαση είχαν χαμηλούς ή μη ανιχνεύσιμους τίτλους αντισωμάτων.

Μια μεγάλη ποικιλία ορολογικών μεθόδων με διαφορετική ευαισθησία και ειδικότητα έχει εφαρμοστεί για τη διάγνωση της λεϊσμανίασης. Οι δοκιμασίες αυτές θα μπορούσαν να διακριθούν σε μη ειδικές και σε ειδικές. Οι μη ειδικές (έμμεση αιμοσυγκόλληση, αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση και ανοσοδιάχυση) σήμερα χρησιμοποιούνται σπάνια. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενες ορολογικές δοκιμασίες είναι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (IFA) και η ELISA. Με τον IFA, που είναι μια από τις πλέον ευαίσθητες μεθόδους, αντισώματα ανιχνεύονται πολύ νωρίς κατά την πορεία της λοίμωξης (τίτλοι $\geq 1:100$ είναι διαγνωστικοί της νόσου), ενώ 6–9 μήνες μετά από επιτυχή θεραπεία η ανίχνευση των αντισωμάτων είναι αρνητική.¹⁷ Η παραμονή ανιχνεύσιμου τίτλου αντισωμάτων αποτελεί ένδειξη υποτροπής της λοίμωξης. Διασταυρούμενες αντιδράσεις παρατηρούνται σε περιπτώσεις τρυπανοσωμίας και ελονοσίας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ELISA εξαρτάται από το είδος του αντιγόνου που χρησιμοποιείται.¹⁸ Από την ποικιλία των ανασυνδυασμένων αντιγόνων (rGBP από τη *L. donovani*, rORFF από τη *L. infantum*, rgp63, rK9, rK26 και rK39 από τη *L. chagasi*) που έχουν χρησιμοποιηθεί τελευταία, το rK39 έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Η rK39 ELISA είναι χρήσιμη για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας και την ανίχνευση των υποτροπών της νόσου. Ο τίτλος των αντισωμάτων μειώνεται απότομα μετά το τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Αντίθετα, αύξηση του τίτλου έναντι του rK39 μετά από μια αρχική πτώση αποτελεί δείκτη υποτροπής της λοίμωξης.¹⁹ Μια ταχεία ανοσοχρωματογραφική μέθοδος, η οποία ανιχνεύει αντισώματα έναντι του rK39 αντιγόνου της *L. infantum*, έχει χρησιμοποιηθεί, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.²⁰

Η δοκιμασία άμεσης συγκόλλησης (DAT) αποτελεί διαγνωστική μέθοδο πρώτης επιλογής για τις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς είναι απλή στην εκτέλεση, έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και δεν απαιτεί ειδικό εξοπλισμό. Οι προμαστιγωτές μορφές του παρασίτου μονιμοποιημένες με φορμαλδεΰδη και χρωματισμένες

με Coomassie blue χρησιμοποιούνται ως αντιγόνο, είτε υπό μορφή πρόσφατου εναιωρήματος²¹ ή ως λυοφιλοποιημένη μορφή κατάλληλη για χρήση και εκτός εργαστηρίου.²² Ένα σοβαρό μειονέκτημα της μεθόδου είναι ο μακρός χρόνος επώασης (18 ώρες) και οι πολλές αραιώσεις του ορού ή του αίματος. Μια ταχεία ποιοτική δοκιμασία συγκόλλησης (FAST) για ανίχνευση των αντι-*Leishmania* αντισωμάτων έχει αναφερθεί, χωρίς σημαντικές διαφορές ως προς την ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με τη δοκιμασία DAT.²³

Ανίχνευση αντιγόνου *Leishmania* στα ούρα με δοκιμασία συγκόλλησης διά σωματιδίων Latex (KAtex Kalon Biological Ltd) φαίνεται να προσφέρει στη διάγνωση και την πρόγνωση.²⁴

Η ανίχνευση με PCR του DNA του παρασίτου μέσα σε λίγες εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων αναφέρεται ως μια ευαίσθητη και ειδική τεχνική για τη διάγνωση και τυποποίηση των ειδών της *Leishmania*. Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν εκτιμήσει ποικίλους στόχους πολλαπλασιασμού με PCR (DNA του πυρήνα ή του κινετοπλάστη) χρησιμοποιώντας εκκινητές (primers) που καθορίζονται από τα είδη των ενδημικών τους περιοχών. Οι στόχοι περιλαμβάνουν είτε πυρηνικό DNA, όπως τη μικρή υπομονάδα του γονιδίου rRNA (SSU rRNA), μια επαναλαμβανόμενη γονιδιακή αλληλουχία, την περιοχή του γονιδίου beta-tubulin, τη γονιδιακή θέση gp63 και τη θέση ITS (internal transcriber spacer) ή κινετοπλαστικό DNA, όπως αλληλουχία των μικροκυκλών (minicircle sequences).^{25,26} Τελευταία, η εφαρμογή του ποσοτικού real-time PCR με αυτοματοποίηση της μεθόδου ίσως προσφέρει τη δυνατότητα προσδιορισμού του παρασιτικού φορτίου.²⁷ Μειονεκτήματα εφαρμογής των μοριακών τεχνικών σε ένα κλινικό εργαστήριο αποτελούν (α) η ανάγκη ειδικού εξοπλισμού του εργαστηρίου, (β) το υψηλό κόστος και (γ) η μη αυτοματοποίηση των μεθόδων. Για όλους αυτούς τους λόγους, η διάγνωση και η τυποποίηση των ειδών της *Leishmania* με μοριακές μεθόδους γίνεται σε ερευνητικά εργαστήρια και σε κέντρα αναφοράς.

Η δερματική δοκιμασία (Montenegro skin test), η οποία συνίσταται σε ενδοδερμική ένεση αντιγόνου της *Leishmania*, ανιχνεύει παρελθούσα λοίμωξη και δεν έχει διαγνωστική αξία κατά τη διάρκεια της ενεργού νόσου, γι' αυτό χρησιμοποιείται μόνο για επιδημιολογικούς σκοπούς. Σε ασθενείς με ενεργό σπλαγχνική λεϊσμανίαση, η δερματική δοκιμασία είναι αρνητική και θετικοποιείται μερικούς μήνες μετά από τη θεραπεία. Η παρασκευή του αντιγόνου διαφέρει στις διάφορες περιοχές του κόσμου, αλλά γενικά το μίγμα περιέχει διαλυτά αντιγονι-

κά συστατικά της προμαστιγωτής μορφής του παρασίτου σε πυκνότητα 100–250 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Σε ασθενείς με HIV-συλλοίμωξη η δοκιμασία είναι σταθερά αρνητική.

8.2. Διάγνωση δερματικής λεισμανίασης του παλαιού κόσμου

Η διάγνωση γίνεται με την τυποποίηση της αμαστίγωτης μορφής στο υλικό της δερματικής βλάβης ή με την ανάπτυξη της προμαστιγωτής μορφής του παρασίτου σε καλλιέργεια. Ο ενδοδερμικός ή ενδοπεριτοναϊκός ενοφθαλμισμός σε πειραματόζωα (hamsters) υλικού από τη βλάβη επιτρέπει την παρασιτολογική ανίχνευση και απομόνωση του πρωτοζώου. Η αναζήτηση του παρασίτου γίνεται (α) σε υλικό αναρρόφησης με βελόνα κάτω από το ενεργό κείλος του έλκους, (β) σε υλικό βιοψίας (full thickness biopsy) από την ενεργό παρυφή του έλκους και (γ) σε δερματικά ξέσματα.

Από διαφορετικά σημεία του έλκους λαμβάνονται 3–5 αναρροφήσεις. Βελόνη (23–27 gauge) σύριγγας 1–3 mL, που περιέχει 0,1 mL στείρου φυσιολογικού ορού, εισέρχεται διαμέσου υγιούς δέρματος στο χόριο της ενεργού παρυφής του έλκους. Μετά τη μετακίνηση της βελόνης εμπρός και πίσω, κάτω από το δέρμα και σε επαφή με το έλκος, γίνεται αναρρόφηση υλικού. Εάν δεν παρατηρηθεί υλικό στη βελόνη, ενίεται ποσότητα 0,05–0,1 mL φυσιολογικού ορού κάτω από το δέρμα και επαναλαμβάνεται η αναρρόφηση. Μέρος του υγρού χρησιμοποιείται για καλλιέργεια και μέρος για παρασκευή επιχρισμάτων μετά από φυγοκέντρηση.

Το υλικό της βιοψίας από την ενεργό παρυφή του έλκους διαιρείται σε 3 τεμάχια. Ένα χρησιμοποιείται για καλλιέργεια, ένα για παρασκευή εντυπωμάτων και το τρίτο για ιστολογικές τομές. Η ιστοπαθολογική εξέταση δείχνει κοκκίωμα, που μοιάζει με φυματίωση και φυματιώδη λέπρα. Τα παράσιτα μπορεί να είναι πολλά ή σπάνια, ανάλογα με το είδος της *Leishmania* και τη χρονιότητα της λοίμωξης. Το παράσιτο αναγνωρίζεται ευκολότερα σε εντυπώματα του υλικού βιοψίας και σε επιχρίσματα ξεσμάτων της δερματικής βλάβης, παρά σε ιστολογικές τομές.

Δερματικά ξέσματα λαμβάνονται από διαφορετικές περιοχές της βλάβης. Μερικοί, πριν από τη λήψη, κάνουν πρώτα μια εντομή (slit-skin smear technique). Τα ξέσματα της δερματικής βλάβης, εκτός από την παρασκευή επιχρισμάτων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για καλλιέργεια, αλλά ο κίνδυνος της επιμόλυνσης είναι μεγάλος.

Η αντίδραση στη λεισμανίνη (Montenegro test) γίνεται θετική μέσα σε 2–3 μήνες από την εμφάνιση της αλ-

λοΐωσης και παραμένει θετική εφόρου ζωής. Είναι χρήσιμη για τη διάγνωση, ιδιαίτερα όταν δεν ανευρίσκεται το παράσιτο, λόγω σπανιότητας. Κυρίως χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου σε άτομα που επισκέπτονται ενδημικές χώρες, ενώ στους κατοίκους των χωρών αυτών, λόγω του υψηλού ποσοστού λοίμωξης, η χρήση της έχει μικρή διαγνωστική αξία. Οι ορολογικές δοκιμασίες έχουν περιορισμένη αξία, επειδή ο τίτλος των αντισωμάτων είναι γενικά χαμηλός ή απουσιάζει παντελώς.

Η λεισμανίαση *recidivans* διαγιγνώσκεται πιο δύσκολα από την απλή δερματική λεισμανίαση, επειδή το παράσιτο ανευρίσκεται πολύ σπάνια σε αυτή τη μορφή της νόσου. Η δοκιμασία εκλογής είναι η αντίδραση στη λεισμανίνη, αφού η νόσος δεν μπορεί να υφίσταται όταν απουσιάζει μια έντονα θετική αντίδραση. Αντισώματα δεν ανιχνεύονται.

Η διάγνωση της διάχυτης δερματικής λεισμανίασης είναι παρασιτολογική, αφού το παράσιτο υπάρχει στα οζίδια σε μεγάλους αριθμούς. Η δερματική δοκιμασία είναι αρνητική και δεν ανιχνεύονται αντισώματα.

8.3. Διάγνωση δερματικής λεισμανίασης του νέου κόσμου

Έχει μεγάλη σημασία για τη θεραπεία και την πρόγνωση η διάκριση μεταξύ λοίμωξης από στελέχη *L. mexicana*, η οποία δεν μεθίσταται, και λοίμωξης από στελέχη *L. braziliensis*, η οποία δίνει μεταστάσεις στους βλεννογόνους. Η διάκριση γίνεται με καλλιέργεια και ισοενzymική ανάλυση. Τα στελέχη της *L. mexicana* αναπτύσσονται εύκολα στα συνήθη καλλιεργητικά υλικά, ενώ τα στελέχη της *L. braziliensis* αναπτύσσονται πολύ αργά ή καθόλου.

Η δερματική δοκιμασία της λεισμανίνης αποτελεί την πλέον χρήσιμη διαγνωστική εξέταση σε όλους τους τύπους, ενώ η ανίχνευση αντισωμάτων είναι χρήσιμη στη βλεννογονοδερματική μορφή. Μια αρνητική αντίδραση στη λεισμανίνη αποκλείει τη διάγνωση της βλεννογονοδερματικής λεισμανίασης (*esprundia*). Στις χρόνιες αλλοιώσεις των βλεννογόνων που οφείλονται στη *L. braziliensis* τα παράσιτα είναι σπάνια και δύσκολα ανευρίσκονται στα εντυπώματα και στις ιστολογικές τομές. Μια θετική δερματική δοκιμασία, η παρουσία αντισωμάτων και η ύπαρξη ενός επουλωμένου δερματικού έλκους επιτρέπει πιθανή διάγνωση βλεννογονοδερματικής λεισμανίασης.

Τέλος, η ανίχνευση του DNA της *Leishmania* spp από μια ποικιλία δερματικών βλαβών με PCR όχι μόνο προσφέρει ειδικότητα και ευαισθησία 100%, αλλά επι-

τρέπει συγχρόνως την άμεση τυποποίηση του είδους και υποείδους χωρίς να έχει προηγηθεί καλλιέργεια. Ο συνδυασμός PCR και κλασικών εργαστηριακών μεθόδων αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση για αξιόπιστη και ειδική για το είδος διάγνωση της λεισμανίασης.²⁸

9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για περισσότερα από 60 χρόνια, οι πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου (pentavalent antimony compounds), το sodium stibogluconate (Pentostan) και το meglumine antimonate (Glucantime) υπήρξαν τα κύρια φάρμακα για τη θεραπεία της λεισμανίασης. Χορηγούνται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά και είναι το ίδιο αποτελεσματικά όταν χορηγούνται σε ισοδύναμες δόσεις (το διάλυμα του sodium stibogluconate περιέχει 100 mg/mL πεντασθενές αντιμόνιο (sb) και το meglumine antimonate 85 mg/mL). Η δοσολογία συνίσταται σε μία ένεση την ημέρα (20 mg/kg) για 28–30 ημέρες (πίν. 6). Ενώ είναι δραστικά σε άλλες χώρες, στην Ινδία (βορειοανατολική πολιτεία του Βιχάρ) η χρήση τους δεν είναι πλέον αποτελεσματική, αφού το 65% των ασθενών αποτυγχάνουν να απαντήσουν ή υποτροπιάζουν αμέσως μετά τη θεραπεία με ενώσεις του αντιμονίου.²⁹

Η pentamidine isethionate (4 mg/kg ενδομυϊκά 3 φορές την εβδομάδα για 6 εβδομάδες) έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ανθεκτικής στις ενώσεις του αντιμονίου σπλαγχνικής λεισμανίασης. Ένας κύριος

λόγος περιορισμού της χρήσης της pentamidine, εκτός από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι η πτωχή απάντηση στο φάρμακο σε περιοχές με ανοχή στις ενώσεις του αντιμονίου.

Η aminosidine (paromomycin sulphate) είναι μια αμινογλυκοσίδη με αντιλεισμανιακή δράση. Χορηγείται μία φορά την ημέρα, συνήθως ενδομυϊκά (15–20 mg/kg για 21 ημέρες) και δρα συνεργικά με τις πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου. Μια αποτελεσματική θεραπεία στη σπλαγχνική λεισμανίαση (ΣΛ) είναι: aminosidine 15–17 mg/kg + sb 20 mg/kg για 14–20 ημέρες.³⁰

Πρόσφατα, μια μελέτη σε ασθενείς με ΣΛ μη ανταποκρινόμενη στη θεραπεία με πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου, έδειξε ότι συνδυασμός allopurinol με pentamidine επιτυγχάνει υψηλότερες τιμές ίασης από ό,τι η pentamidine όταν χορηγηθεί μόνη.³¹

Η συνήθης amphotericin B deoxycholate (Fungizone) αποτελεί μια άλλη εναλλακτική θεραπεία, αλλά ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση και η νεφρική ανεπάρκεια αποτελούν μείζονα προβλήματα. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό και σε ασθενείς με σπλαγχνική λεισμανίαση ανθεκτική σε ενώσεις του αντιμονίου.

Συνθέσεις της amphotericin B με λιπίδια έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν την αποτελεσματικότητα και περιορίζουν την τοξικότητα της συνήθους amphotericin B. Οι συνθέσεις αυτές περιλαμβάνουν τη λιποσωμακική amphotericin B (Ambisome), την amphotericin B lipid

Πίνακας 6. Χορηγούμενα φάρμακα για τη θεραπεία της λεισμανίασης.

Φάρμακα	Κλινικά σύνδρομα	Δοσολογία
<i>Παρεντερική θεραπεία</i>		
Ενώσεις πεντασθενούς αντιμονίου (iv ή im)	ΣΛ	Sb 20 mg/kg ημερησίως για 28 ημέρες
	ΔΛ	Sb 20 mg/kg ημερησίως για 20 ημέρες
	ΒΔΛ	Sb 20 mg/kg ημερησίως για 28 ημέρες
Amphotericin B deoxycholate (iv)	ΣΛ	0,5–1 mg/kg κάθε δεύτερη ημέρα ή ημερησίως (συνολική δόση περίπου 15–20 mg/kg)
	ΔΛ	Σπάνια χρησιμοποιείται
	ΒΔΛ	1 mg/kg κάθε δεύτερη ημέρα ή ημερησίως (συνολική δόση περίπου 20–40 mg/kg)
Συνθέσεις Amphotericin B με λιπίδια (iv)	ΣΛ	2–4 mg/kg ημερησίως (συνολική δόση περίπου 15–21 mg/kg)
	ΔΛ, ΒΔΛ	Δεν συστατώνται
<i>Τοπική θεραπεία</i>		
Paromomycin sulphate (αλοιφή)	ΔΛ	Εφαρμογή 2 φορές την ημέρα για 10–20 ημέρες
Sb εντός των αλλοιώσεων	ΔΛ	Κάθε δεύτερη ημέρα ή εβδομαδιαίως ενδοβλαβικές ενέσεις × πολλαπλές δόσεις

ΣΛ=Σπλαγχνική λεισμανίαση, ΔΛ=Δερματική λεισμανίαση, ΒΔΛ=Βλεννογονοδερματική λεισμανίαση Sb=Πεντασθενές αντιμόνιο, sodium stibogluconate=100 mg Sb/mL, meglumine antimonate=85 mg Sb/mL, iv=Ενδοφλέβια, im=Ενδομυϊκά

complex και την amphotericin B cholesteryl sulphate. Οι νέες αυτές συνθέσεις επιτρέπουν τη χορήγηση σημαντικά υψηλότερων ημερήσιων δόσεων και συγχρόνως στοχεύουν στα μολυσμένα μακροφάγα μέσω αυξημένης φαγοκυτταρικής πρόσληψης. Σύμφωνα με τις συστάσεις του WHO, η λιποσωμακική amphotericin B θα πρέπει να αποτελεί το φάρμακο πρώτης γραμμής.³² Η συνιστώμενη δόση είναι σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς 3 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 1-5, 14 και 21 (συνολική δόση 21 mg/kg) και σε ανοσοκατασταλμένους 4 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 1-5, 10, 17, 24, 31 και 38 (συνολική δόση 40 mg/kg).³³ Συνιστώμενες εναλλακτικές δόσεις για ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι 3-4 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 1-5 και 10 για την Ευρώπη ή τη Βραζιλία, 3 mg/kg ημερησίως για την Αφρική και 2-3 mg/kg ημερησίως για την Ινδία. Ατυχώς, η λιποσωμακική amphotericin B είναι πολύ ακριβή, ακόμα και σε μικρότερες από τις συνιστώμενες δόσεις,³⁴ γι' αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιείται από τις αναπτυσσόμενες πτωχές χώρες. Μια πολύ φθηνότερη εναλλακτική λύση είναι η βραχείας διάρκειας θεραπεία με τη συνήθη amphotericin B αραιωμένη σε εμπορικά διαθέσιμο λιπώδες γαλάκτωμα. Οριστική θεραπεία με ολική δόση 10 mg/kg (2 mg/kg κάθε δεύτερη ημέρα για 5 δόσεις) έχει επιτευχθεί στο 93% των ασθενών με λείσμανίαση ανθεκτική στις ενώσεις του αντιμονίου.³⁵

Ο καλύτερος δείκτης ίασης της ΣΛ είναι η έλλειψη κλινικών υποτροπών για τουλάχιστον 6 μήνες.³⁶

Το miltefosine είναι το πρώτο από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο για τη θεραπεία της σπλαγχνικής λείσμανίας. Συνταγογραφείται σήμερα στην Ινδία και θα μπορούσε στο μέλλον να καταστεί φάρμακο πρώτης γραμμής.

Η ΣΛ σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη χαρακτηρίζεται από χρονία πορεία, πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία και συχνές υποτροπές. Μόνο το 60% των ασθενών απαντά στη θεραπεία, ενώ το 25-60% εμφανίζει υποτροπές κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά το πέρας της θεραπείας.³⁷ Η εφαρμογή της ισχυρής αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART), η οποία μειώνει το ιικό φορτίο και αυξάνει τα CD4 λεμφοκύτταρα, φαίνεται να μειώνει τις υποτροπές.³⁸ Για δευτεροπαθή προφύλαξη χορηγούνται 20 mg/kg sodium stibogluconate ή meglumine antimonate ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά μία φορά το μήνα. Εναλλακτικά, χορηγούνται η λιποσωμακική amphotericin B κάθε 2 εβδομάδες³⁹ και, τελευταία, η amphotericin B

lipid complex σε δόση 3 mg/kg/ημέρα κάθε 21 ημέρες για 12 μήνες.⁴⁰

Πάνω από 90% των περιπτώσεων δερματικής λείσμανίας, ανεξάρτητα από το είδος του υπεύθυνου παρασίτου, επουλώνονται αυτόματα μέσα σε 3-18 μήνες. Η θεραπεία με ενώσεις του αντιμονίου παραμένει ακόμα η καλύτερη επιλογή για ασθενείς με υποτροπιζουσα ή βλεννογονοδερματική λείσμανίαση. Η δόση συνίσταται σε 20 mg/kg ημερησίως για 20-28 ημέρες (πίν. 6). Η τοπική θεραπεία σε μερικούς ασθενείς με μη μεταστατική αυτοπεριοριζόμενη δερματική λείσμανίαση περιλαμβάνει αλοιφή paromomycin και ενδοβλαβική θεραπεία με ενώσεις αντιμονίου.

Οι από του στόματος χορηγούμενες imidazoles, όπως η ketoconazole (600 mg την ημέρα για 4 εβδομάδες), και οι triazoles, όπως η itraconazole (200 mg την ημέρα για 4-8 εβδομάδες), θα μπορούσαν να δοθούν ως μονοθεραπεία για τις μορφές της δερματικής λείσμανίας που ιώνται ταχέως (*L. mexicana mexicana*, *L. major*).³⁰

Ο έλεγχος της λείσμανίας δεν επιτυγχάνεται μόνο με τη χορήγηση νέων αποτελεσματικών φαρμάκων, αλλά και με την εφαρμογή μέτρων ελέγχου των εντόμων, που μεταδίδουν τη νόσο, και των ζώων που ενεργούν ως δεξαμενές. Ο ψεκασμός των σπιτιών με εντομοκτόνα (pyrethroid) αποτελεί τον πλέον διαδεδομένο τρόπο ελέγχου των εντόμων που είναι ενδοφιλικά (αναπαύονται στα σπίτια). Όπου τα έντομα είναι ενδοφαγικά (κυρίως σιτίζονται στα σπίτια), τα προστατευτικά δίκτυα των κρεβατιών προσφέρουν σημαντική προστασία. Στη ζωονοτική λείσμανίαση, όπου η κύρια δεξαμενή του παρασίτου είναι οι σκύλοι, ο έλεγχος βασίζεται στην ευρείας κλίμακας ορολογική εξέταση των σκύλων με ανοσοφθορισμό. Οι θετικοί σκύλοι θανατώνονται ή θεραπεύονται, αν και η θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική, λόγω των συχνών υποτροπών. Η εφαρμογή κολάρων που έχουν εμβαπτιστεί σε deltamethrin μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης των σκύλων με *Leishmania*. Εμβόλιο για τη σπλαγχνική λείσμανίαση αυτή τη στιγμή δεν είναι διαθέσιμο. Πρώτης και δεύτερης γενιάς εμβόλια για τη δερματική λείσμανίαση τελούν υπό μελέτη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε τη φαρμακευτική εταιρεία LAPAPHARM για την έγχρωμη εκτύπωση των φωτογραφιών.

ABSTRACT

Leishmaniasis: Current aspects on epidemiology, clinical syndromes, diagnosis, prevention, and treatment

K. TZANETOU

*Department of Microbiology "G. Gennimatas" General Hospital of Athens, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(3):239–253*

Leishmaniasis is characterized by a variety of clinical syndromes, the most severe being that of visceral leishmaniasis. During recent years an increase of disease incidence has been noted in most endemic areas, including Greece. The purpose of this review is to report the progress in diagnosis, treatment, prevention, and control of the infection. The three major clinical syndromes (visceral, cutaneous and mucocutaneous) are discussed along with details of the causative *Leishmania* species, the epidemiological features, the conventional and the newer diagnostic methods, the parasite identification techniques at species and subspecies levels, the new therapeutic options and vector and reservoir control measures. Suspicion of the disease, accurate diagnosis and prompt treatment decrease the mortality from visceral leishmaniasis and contribute to the interruption of the transmission cycle and success of infection control in the countries where the parasitic disease is endemic.

Key words: Clinical syndromes, Leishmaniasis, *Leishmania* spp, Treatment

Βιβλιογραφία

1. DAVIES CR, KAYE P, CROFT SL, SUNDAR S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ* 2003, 326:377–382
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Communicable diseases surveillance and response: geographical distribution. <http://www.who.int>
3. KILLICK-KENDRICK R. The life-cycle of *Leishmania* in the sandfly with special reference to the form infective to the vertebrate host. *Ann Parasitol Hum Comp* 1990, 65(Suppl 1):37–42
4. LAINSON R, SHAW JJ. Evolution, classification and geographic distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R (eds) *The leishmaniasis in biology and medicine*. Vol I. London, Academic Press, 1987:1–120
5. TZANETOU K. An evaluation of peptidase substrates for isoenzyme characterization of *Leishmania* spp. M. Sc. Thesis. Parasitology Department, London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, 1984:1–74
6. RODRIGUEZ N, GUZMAN B, RODAS A, TAKIFF H, BLOOM BR, CONVIT J. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization. *J Clin Microbiol* 1994, 32:2246–2252
7. ROBERT-GANGNEUX F, BAIXENCH MT, PIARROUX R, PRATLONG F, TOURTE-SCHAEFFER C. Use of molecular tools for the diagnosis and typing of a *Leishmania major* strain isolated from an HIV-infected patient in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999, 93:396–397
8. MAGILL AJ, GROGL M, GASSER RA, SUN W, OSTER CN. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* 1993, 328:1383–1387
9. PEARSON RD, SOUSA AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996, 22:1–13
10. Leishmaniasis. In: *Manson's tropical diseases*. 18th ed. Bailliere Tindall, London, 1982:93–115
11. REES PH, KAGER PA. Visceral leishmaniasis and post-kala-azar dermal leishmaniasis. In: Peters W, Killick-Kendrick R (eds) *The leishmaniasis in biology and medicine*. Vol II. London, Academic Press, 1987:583–615
12. GRIFFITHS WD. Old world cutaneous leishmaniasis. In: Peters W, Killick-Kendrick R (eds) *The leishmaniasis in biology and medicine*. Vol II. London, Academic Press, 1987:617–636
13. AL-GINDAN Y, OMER AH, AL-HUMAIIDAN Y, PETERS W, EVANS DA. A case of mucocutaneous leishmaniasis in Saudi Arabia caused by *Leishmania major* and its response to treatment. *Clin Exp Dermatol* 1983, 8:185–188
14. CHULAY JD, BRYCESON AD. Quantitation of amastigotes of *Leishmania donovani* in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1983, 32:475–479
15. GORGOLAS M. Leishmaniasis. *Medicine* 1997:32–37
16. EVANS DA. *In vitro* methods for parasite cultivation. In: Taylor AER, Baker JR (eds) *Leishmania*. Academic Press, New York, 1987:52–75
17. KRAMPITZ HE, WEILAND G, LOSCHER T, PRUFER L. Evaluation of antigens for the serodiagnosis of kala-azar and oriental sores by means of the indirect immunofluorescence antibody test (IFAT). *Infection* 1981, 9:264–267
18. MAALEJ IA, CHENIK M, LOUZIR H, BEN SALAH A, BAHLOUL C, AMRI F ET AL. Comparative evaluation of ELISAs based on ten recombinant or purified *Leishmania* antigens for the serodiagnosis of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2003, 68:312–320

19. KUMAR R, PAI K, PATHAK K, SUNDAR S. Enzyme-linked immunosorbent assay for recombinant K39 antigen in diagnosis and prognosis of Indian visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, 8:1220–1224
20. ZIJLSTRA EE, NUR Y, DESJEU P, KHALIL EA, EL-HASSAN AM, GROEN J. Diagnosing visceral leishmaniasis with the recombinant K39 strip test: experience from the Sudan. *Trop Med Int Health* 2001, 6:108–113
21. HARITH AE, KOLK AH, KAGER PA, LEEUWENBURG J, MUIGAI R, KIUGU S ET AL. A simple and economical direct agglutination test for serodiagnosis and sero-epidemiological studies of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986, 80:583–536
22. SCHALLIG HD, SCHOONE GJ, KROON CC, HAILU A, CHAPPUIS F, VEEKEN H. Development and application of “simple” diagnostic tools for visceral leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol* 2001, 190:69–71
23. SCHOONE GJ, HAILU A, KROON CC, NIEUWENHUYLS JL, SCHALLIG HD, OSKAM L. A fast agglutination screening test (FAST) for the detection of anti-*Leishmania* antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001, 95:400–401
24. ATTAR ZJ, CHANCE ML, EL-SAFI S, CARNEY J, AZAZY A, EL-HADI M ET AL. Latex agglutination test for the detection of urinary antigens in visceral leishmaniasis. *Acta Trop* 2001, 78:11–16
25. GANGNEUX JP, MENOTTI J, LORENZO F, SARFATI C, BLANCHE H, BUI H ET AL. Prospective value of PCR amplification and sequencing for diagnosis and typing of old world *Leishmania* infections in an area of nonendemicity. *J Clin Microbiol* 2003, 41:1419–1422
26. MARFURT J, NASEREDDIN A, NIEDERWIESER I, JAFFE CL, BECK HP, FELGER I. Identification and differentiation of *Leishmania* species in clinical samples by PCR amplification of the miniexon sequence and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2003, 41:3147–3153
27. BOSSOLASCO S, GAIERA G, OLCHINI D, GULLETTA M, MARTELLO L, BESTETTI A ET AL. Real-time PCR assay for clinical management of human immunodeficiency virus-infected patients with visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol* 2003, 41:5080–5084
28. VEGA-LOPEZ F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2003, 16:97–101
29. SUNDAR S, MORE DK, SINGH MK, SINGH VP, SHARMA S, MAKHARIA A ET AL. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1104–1107
30. BERMAN JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997, 24:684–703
31. DAS VN, RANJAN A, SINHA AN, VERMA N, LAL CS, GUPTA AK ET AL. A randomized clinical trial of low dosage combination of pentamidine and allopurinol in the treatment of antimony unresponsive cases of visceral leishmaniasis. *J Assoc Physicians India* 2001, 49:609–613
32. GRADONI L, BRYCESON A, DESJEU P. Treatment of mediterranean visceral leishmaniasis. *Bull World Health Organ* 1995, 73:191–197
33. BERMAN JD. US Food and Drug Administration approval of Ambisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1999, 28:49–51
34. ΣΥΡΙΟΠΟΥΛΟΥ Β, ΔΑΪΚΟΣ ΓΛ, ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ Μ, ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ Ι, ΜΑΝΩΛΑΚΗ Α, ΤΖΑΝΕΤΟΥ Κ ΚΑΙ ΣΥΝ. Βραχεία θεραπεία σπλαγχνικής λεϊσμανιάσεως με λιπσοσωματική αμφοτερικίνη Β στα παιδιά. *Ιατρική* 2004, 86:229–235
35. SUNDAR S, GUPTA LB, RASTOGI V, AGRAWAL G, MURRAY HW. Short-course, cost-effective treatment with amphotericin B-fat emulsion cures visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000, 94:200–204
36. HERWALDT BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999, 354:1191–1199
37. PAREDES R, MUNOZ J, DIAZ I, DOMINGO P, GURGUI M, CLOTET B. Leishmaniasis in HIV infection. *J Postgrad Med* 2003, 49:39–49
38. DE LA ROSA R, PINEDA JA, DELGADO J, MACIAS J, MORILLAS F, MIRA JA ET AL. Incidence and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among human immunodeficiency virus type 1-infected patients from Spain in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2002, 40:762–767
39. MATHERON S, CABIE A, PARQUIN F, MAYAUD C, ROUX P, ANTOINE M ET AL. Visceral leishmaniasis and HIV infection: unusual presentation with pleuropulmonary involvement, and effect of secondary prophylaxis. *AIDS* 1992, 6:238–240
40. LOPEZ-VELEZ R, VIDELA S, MARQUEZ M, BOIX V, JIMENEZ-MEJIAS ME, GORGOLAS M ET AL. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004, 53:540–543

Corresponding author:

K. Tzanetou, 24 Kotziadon street, GR-185 37 Piraeus, Greece
e-mail: ktzane@otenet.gr