

LAJŠMANIJAZA

KARMELA HUSAR*

Lajšmanijazu definiramo kao spektar bolesti uzrokovan protozomom iz roda Leishmania. Leishmania je obavezan intracelularni parazit, koji uzrokuje kliničke promjene, od lokaliziranih samocijelećih ulceracija, do sistemske smrtonosne bolesti. Bolesti uzrokovane ovim parazitom dijelimo na kutanu, mukokutanu i visceralnu lajšmanijazu. Kliničke manifestacije lajšmanijaze ovise o kompleksnoj interakciji između jačine virulencije Leishmania soja koji uzrokuje bolest i genetske sposobnosti ka staničnom imunom odgovoru domaćina. Lajšmanijaza je endemska u Mediteranskim zemljama, Srednjem Istoku, mnogim dijelovima Afrike, indijskom supkontinentu, Kini i malom endemskom fokusu u Teksasu. Istodobna infekcija Leishmania parazita i HIV-a je osobit problem. Lajšmanijaza može biti liječena pentavalentnim antimonom, ali i drugi lijekovi mogu biti djelotvorni, uključujući amfotericin B.

Ključne riječi: lajšmanijaza, epidemiologija, antiprotozoalni lijekovi, prevencija

Lajšmanijaza je infekcija protozomom *Leishmania*. Klinički se opisuje kao:

- o kutana (CL);
- o mukokutana (MCL);
- o visceralna (kala-azar).

Kliničke varijante uključuju:

- o difuznu kutanu lajšmanijazu (DCL);
- o post kala-azar dermalnu lajšmanijazu (PKDL) sa obiljem uzročnika u koži;
- o recidivirajuću lajšmanijazu sa malim brojem uzročnika u koži

Parazit se prenosi na ljude ugrizom zaražene životinje iz roda *Phlebotomus* ili sličnog roda (1). Dječja dob je znatnije zastupljena od odraslih (1). Terapija je dugotrajna i potencijalno toksična, te je stoga bitno postaviti točnu dijagnozu, osobito u regijama gdje bolest nije česta i kada klinička slika nije tipična.

Samo *Leishmania braziliensis* specijes može prodrijeti u sluznice sa ili bez pridružene kutane infekcije (2). Progredivna destrukcija nazalnog septuma i zahvaćenost gornjeg respiratornog sluzničkog trakta može biti mutilirajuća i eventualno životno ugrožavajuća. Svaki bolesnik zaražen sa *Leishmaniom braziliensis* mora dobiti odgovarajuću terapiju zbog mogućih komplikacija tijekom života.

Lajšmaniju nije lako dijagnosticirati. U oko 70% kutanih oblika (CL) i oko 50% mukokutanih (MCL) oblika dijagnoza je postavljena izolacijom uzročnika (3). Dokazivanje uzročnika je neophodno za postavljanje točne dijagnoze, indirektno uključujući patohistologiju, serologiju i kožne testove. Dokazivanje uzročnika unutar tkiva ovisi o apsolutnom broju parazita, trajanju promjene, efikasnosti imunološkog odgovora domaćina i bakterijskoj kontaminaciji (1). Sve metode su slabo osjetljive u promjenama koje traju preko 6 mjeseci (4). Osjetljivost i specifičnost dijagnoze ovisi o analizama multiplih uzoraka s multiplim pretragama (1).

spominje se vrijeme i do 30 godina (1). Stoga podatak o točnoj izloženosti parazitu može biti poznat ali i nepoznat. Tipična kožna ulceracija općenito se viđa unutar nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci od inokulacije. Stoga je kod sumnje na lajšmanijazu ponekad neophodna detaljnija anamneza. U nekim endemskim krajevima svijeta infekcija se događa i nakon vrlo kratkih izloženosti mogućem uzročniku (npr. na aerodromu, ili u tranzitu) (1).

Endemske regije su u Novom svijetu: Texas u centralnoj Americi, sjeverni i centralni dio Južne Amerike (južni i sjeverni dio Argentine) i Dominikanska Republika. U Starom svijetu se nalazi na Srednjem Istoku, mediteranskim zemljama, sjevernoj i centralnoj Africi i južnoj Aziji (1,5). Post kala-azar dermalna lajšmanijaza može pratiti visceralnu lajšmanijazu i najčešće se viđa u Indiji i sjevernoj Aziji, ali i u Africi (1,6).

KLINIČKA SLIKA

Nekoliko tjedana, do nekoliko mjeseci nakon uboda inficirane ženke iz roda *Phlebotomus*, razvije se tipična eritematozna papula, vrlo često na otkrivenim dijelovima tijela. Lezije mogu biti multiple, mnoge od njih grozdaste ili porazbacane po tijelu. Tipično, papula

* Klinički bolnički centar i
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za kožne i spolne bolesti

Adresa za dopisivanje:
Dr. Karmela Husar
Klinički bolnički centar i
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za kožne i spolne bolesti
10000 Zagreb, Šalata 4

EPIDEMIOLOGIJA

Za infekciju je, jasno, potrebna izloženost parazitu. Kao latentni period

raste sporo i eventualno se centralno pojavljuje ulceracija. Rub ulkusa je izdignut i čvrst, a ulkus relativno bezbolan. Postoje mnogobrojne varijacije u kliničkoj slici, međutim, mora se posumnjati u lajšmanijazu kod svih kožnih promjena koje dugo traju. Sve promjene ne ulceriraju. Neke mogu biti keratitičke, verukozne ili infiltrati. Satelitski noduli nisu rijetkost. Također se često vidi regionalni limfadenitis. Pojedinačne promjene mogu zacijeliti spontano nakon nekoliko mjeseci, ali terapija je važna zbog prevencije nastanka kasnih komplikacija, ožiljaka ili razvoja promjena na sluznicama. Mukokutane promjene su manje specifične u izražaju. Eritematozni, granulomatozni infiltrati zahvaćaju prvenstveno nazalni septum i vremenom erodiraju hrskavicu. Također i gornja usna, nepce, uvula i meko tkivo gornjeg respiratornog trakta mogu biti zahvaćeni ovim destruktivnim procesom. Anamneza o boravku u tropskim područjima i prisutnost tipičnih kožnih ožiljaka kod kutane lajšmanijaze mogu biti od pomoći u razlikovanju ovog entiteta od ostalih infektivnih i neoplastičkih bolesti koje centrofacijalno dovode do deformacija (1).

Difuzna kutana lajšmanijaza je rijedak oblik bolesti a vidi se kod anergije na antigene lajšmanije. Diseminirani infiltrirani noduli i plakovi podsjećaju na lepromatoznu lepru (1). Ponekad ju je teško razlikovati od post kala-azar dermalne lajšmanijaze koja se uglavnom vidi u bolesnika iz Indije. Post kala-azar dermalna lajšmanijaza uobičajeno zahvaća lice kao difuzni infiltrat od papula do nodusa (4).

Klasična visceralna lajšmanijaza je subakutna ili kronična sistemska bolest sa inkubacijom od nekoliko tjedana do mjeseci. Asimptomatska infekcija može biti aktivirana imunosupresijom (AIDS) (5). Bolesnici su febrilni, s općom slabošću, gube na tjelesnoj masi i imaju hepatosplenomegaliju. Ako se ne dođe do dijagnoze i ne liječi takve bolesnike, nastupi progresivna kaheksija, pancitopenija i hipergamaglobulinemija što vodi do smrtonosnih komplikacija, čestih hemoragija i sekundarnih infekcija (5).

PRISTUP BOLESNIKU

Važno je učiniti sve neagresivne pretrage prije nego se pristupi invazivnim procedurama. Lajšmanijaza je blago progresivna bolest te interval od tjedan ili dva nije bitan za brzo postavljanje dijagnoze. Također se mora objasniti bolesniku da nakon jednostavnijih pretraga moraju biti učinjene i invazivnije radi postavljanja konačne i točne dijagnoze.

DIJAGNOZA

Definitivnu dijagnozu infekcije lajšmanijom teško je postaviti, ponekad i nakon dužeg vremena. Ovisno o kliničkoj slici, aspiratu ili biopsiji koštane srži, jetre ili kože, identifikacija parazita postiže se mikroskopiranjem preparata bojenog po Giemsi ili Wright's - razmazom (5 minutna fiksacija u metanolu) ili kulturom (bolja metoda). *Leishmania* se može vidjeti intracelularno (amastigot veličine 2-4 µm) (5). Mikroskopiranje ovakvih preparata zahtijeva iskustvo da se svedu na najmanju mjeru lažno-pozitivni i lažno-negativni rezultati. Kožne biopsije za dijagnozu kutane lajšmanijaze moraju se uzeti sa ruba ulkusa. Epidermalne promjene su uvijek prisutne u CL ali su varijabilne. Hiperkeratoza je najčešća, ali se također vide parakeratoza, atrofija i akantozna do veličine pseudoepiteliomatozne hiperplazije (7). Dermalne promjene su česte, ali ovise o trajanju promjena. Tijekom prve godine bolesti opsežan je i difuzan, nespecifičan kronični dermalni infiltrat s mononuklearima, histiocitima i plazma stanicama (8). Mikroapscesi i nekroze unutar granulomatoznih infiltrata su viđeni u izraženih reakcija (7). Kod promjena koje traju dulje od godinu dana karakteristični su nekazeozni tuberkuloidni granulomi sastavljeni od epitelioidnih stanica i Langhansovih gigantskih stanica. Histiocitarna infiltracija okružuje granulome (7). Diferencijalna dijagnoza uključuje ostale infekcije, osobito sporotrihozu, kao i tuberkulozu, lepru ali i sarkoidozu. Promjene na sluznicama su slabo karakteristične u patohistološkoj verifikaciji, jer su amastigoti i makrofazi rijetki, dominira ožiljak, a mogu se vidjeti i perivaskularni infiltrati, kao i endotelijalna proliferacija (2). Serolo-

gija, bazirana na direktnoj aglutinaciji, indirektnoj imunofluorescenciji ili imunoasorbentnoj enzimskoj pretrazi mogu biti od pomoći u postavljanju dijagnoze. Lajšmanija kožni test (Montenegro test) na specifične lajšmanijske antigene ukazuje na odgođeni tip stanično posredovane preosjetljivosti u bolesnika (9). Test nije species-specifičan, te može unakrsno reagirati na *Trypanosome* i *Leptomonase*. Test je djelomično upotrebljiv jer ne diferencira davnu izloženost uzročniku od akutne infekcije, a i rezultat je uvijek negativan kod akutne visceralne lajšmanijaze zbog antigen-specifične anergije bolesnika (9). Kožni test je negativan i kod difuzne kutane lajšmanijaze kao i kod kutane lajšmanijaze koja traje kraće od 1 mjesec. Negativan kožni test ne negira postojanje CL ili MCL jer 15% CL bolesnika i 4% MCL bolesnika je u jednom istraživanju imalo negativan test (10). Kožni test može postati pozitivan nakon odgovarajućeg liječenja bilo kojeg oblika lajšmanijaze. U endemskim regijama, kožni test može biti pozitivan i kod negativne anamneze za lajšmanijazu, što govori o pojedinačnoj subkliničkoj infekciji. Za testiranje se koriste mrtvi promastigoti ili ekstrakti. Standardna koncentracija je 10⁷/mL, od čega se intradermalno primijeni 0,1 mL u volarni dio podlaktice poput tuberkulinskog kožnog testa. Induracija i eritem se prate nakon 40-72 sata. Test je pozitivan ako je induracija promjera 5 mm (1). Imunokromatografski traka-test iz krvi uzete iz kažiprsta bolesnika, bazirana je na reakciji na lajšmanijska K39 antitijela. To je brzi dijagnostički test koji se koristi u Indiji (11). U dijagnostici se još spominju inokulacija u životinje, izoenzimaska analiza, te postavljanje dijagnoze pomoću monoklonalnih protutijela, kao i DNA PCR analiza što za sada još nije komercijalizirano (1,5).

LJEČENJE

Pentavalentni antimon je lijek izbora za sve oblike lajšmanijaze (5,12,13). Primjenjuje se parenteralno (intramuskularno ili intravenozno) u dnevnoj dozi od 20 mg/kg tjelesne mase kroz 20 dana (kutana lajšmanijaza) ili 28 dana (visceralna lajšmanijaza, mukokutana lajšmanijaza) (5). Česte su i neugodne nuspojave lijeka glavobolja, mučnina,

artralgije, mialgije, prolazni porast razine jetrenih enzima i enzima pankreasa, te promjene u T-valu na EKG-u, ali one ipak rijetko limitiraju liječenje (5). Bolesnike treba pratiti klinički i laboratorijski godinu dana nakon provedenog liječenja (5,12). U endemskim regijama razvila se rezistencija na ovaj lijek, što predstavlja znatan problem u tim krajevima.

Alternativna terapija uključuje primjenu amfotericina B i pentamidin izotio-nata. Amfotericin B se daje u dozi od 2 mg/kg/dan tijekom 5-10 dana. Primjena je ograničena zbog toksičnosti lijeka (13). Rezultati intralezijskih injekcija i lokalne aplikacije paramomycina, kao i peroralne imidazola, su kontroverzni (13). Lokalna primjena S-nitroso-acetylpenicillamina je novi terapijski postupak (13). Promjene na sluznici se vrlo teško liječe. Preliminarna izvješća iz Brazila, međutim, ukazuju da terapijska vakcinacija sa multiplim rekombinantnim lajšmanijskim antigenima može dovesti do dobrog odgovora kod ovih promjena (14).

PREVENCIJA

Najveći broj bolesnika imao je promjene na otkrivenim dijelovima tijela. Stoga bi u preventivne mjere svakako trebalo uključiti primjenu repe-lenata, te bolje pokrivanje cijelog tijela i kod kratkotrajnih boravaka ili tranzita kroz endemske krajeve (5).

LITERATURA

1. Kalter DC. Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of Leishmaniasis. *Derm Clin*, 1994; 12: 37-50.
2. Zajtcuk JT, Casler JD, Netto EM, et al: Mucosal leishmaniasis in Brazil. *Laryngoscope*, 1989; 99: 925.
3. Cuba CC, Llanos-Cuentas EA, Barreto AC, et al: Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia Brazil: An area of Leishmania braziliensis transmission. I. Laboratory diagnosis. *Rev. Soc Bras Med Trop*, 1984; 17: 161.
4. Weigle KA, de Davalos M, Heredia P, et al: Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: A comparison of seven methods. *Am J Trop Med Hyg*, 1987; 36: 489.
5. Tornieporth NG, Johnson WD. Infectious considerations in the world traveler. *Derm Clin*, 1997; 2: 291-3.

6. Fagnoli MC, Peris K, Cerroni L, et al: Localized cutaneous leishmaniasis - Report of a case. *Arch Dermatol*, 2001; 137.
7. Kurban AK, Malak JA, Farah FS, et al: Histopathology of cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol*, 1966; 93: 396.
8. Sotto MN, Yamashiro-Kanashiro EH, Ribeiro da Matta VL, de Brito T: Cutaneous leishmaniasis of the New World: Diagnostic immunopathology and antigen pathways in skin and mucosa. *Acta Tropica*, 1989; 46: 121.
9. Kubba R, Al-Gindan Y: Leishmaniasis. *Dermatol Clin*, 1989; 7: 331.
10. Melby PC, Kreutzer RD, McMahon-Pratt D et al: Cutaneous leishmaniasis: Review of 59 cases seen at the National Institutes of health. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 24.
11. Sunadar S, Reed SG, Singh VP, Kumar PCK, Murray HW. Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis. *Lancet*, 1998; 351: 563-5.
12. Hellier I, Dereure O, Tournillat I, et al. Treatment of old World cutaneous Leishmaniasis by pentamidine isothionate. *Dermatology* 2000; 200: 120-3.
13. Murray WM, Pepin J, Nutman TB et al. Tropical medicine. *Br Med Journal*, 2000; 320: 490-4.
14. Lopez-Jaramillo P, Ruano C, Rivera J, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with nitric-oxide donor. *Lancet*, 1998; 351: 1176-7.

Summary

LEISHMANIASIS

K. Husar

The term leishmaniasis refers to the spectrum of disease caused by Leishmania species. Leishmania parasites are obligate intracellular protozoa, that produce clinical pictures, ranging from localised, self-healing ulcers to systemic, lethal disease. The diseases caused by the parasites can be divided into cutaneous, mucocutaneous, and visceral leishmaniasis. The clinical manifestations of leishmaniasis depend on complex interactions between the virulence characteristics of the infecting Leishmania species and genetically determined cell-mediate immune response of its mammalian host. Leishmaniasis is endemic along the Mediterranean littoral, Middle East, many parts of Africa, Central and South America, the Indian subcontinental, China, and small endemic focus in Texas. Co-infection of Leishmania parasites and HIV is a special problem. Leishmaniasis can be treated pentavalent compounds of antimony, but other drugs, including amphotericin B, are also effective.

Key words: leishmaniasis, epidemiology, antiprotozoal agents, prevention