

Διάγνωση και θεραπεία σπλαχνικής λεισμανίασης. Περιγραφή έξι ασθενών

Κ. Τζιόμαλος, Β. Περιφάνης, Α. Καραγιάννης, Ν. Κρίκης, Π. Σεμερτζίδης, Α. Διάκου¹,
Β. Γαρουπίδου, Φ. Χαρσούλης

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ "Ιπποκράτειο"

¹Εργαστήριο Παρασιτολογίας και Παρασιτικών Νοσημάτων, Τμήμα Κτηνιατρικής ΑΠΘ

Περιγράφεται η κλινική εικόνα και η θεραπευτική αντιμετώπιση έξι ενηλίκων αρρένων ασθενών από τη Βόρεια Ελλάδα στους οποίους τέθηκε η διάγνωση της σπλαχνικής λεισμανίασης κατά τη χρονική περίοδο 2001-2002. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 36 έτη (εύρος 18-60 έτη), κανείς δεν ήταν HIV θετικός και μόνο ένας ανέφερε επαφή με ζώα. Ο μέσος χρόνος μεταξύ εμφάνισης συμπτωμάτων και εισαγωγής στην κλινική ήταν 3,2 μήνες. Σπληνομεγαλία υπήρχε σε όλους τους ασθενείς, ηπατομεγαλία στους πέντε, ενώ πυρετός μόνο στους τέσσερις. Θρομβοπενία διαπιστώθηκε σε όλους τους ασθενείς, λευκοπενία στους πέντε, ενώ αναιμία μόνο σε έναν. Στην εξέταση επιχρίσματος μυελού των ο-

στών που πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς, αμασιγωπικές μορφές πρωτοζώων βρέθηκαν σε τρεις. Οι τρεις αυτοί ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με άλατα αντιμονίου και οι άλλοι τρεις με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β. Ένας ασθενής που έλαβε άλατα αντιμονίου υποτροπίασε και στη συνέχεια αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β. Η ανάλυση των ευρημάτων μας δείχνει την ποικιλία της κλινικής εικόνας με την οποία εμφανίζεται η σπλαχνική λεισμανίαση και υποδεικνύει ως πρώτη θεραπευτική επιλογή τη λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β, που συνδυάζει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Ιπποκράτεια 2003, 7 (3): 125-131

Το 1903 οι Leishman και Donovan περιέγραψαν ανεξάρτητα για πρώτη φορά το πρωτόζωο, που ακολούθως έλαβε το όνομά τους, σε τεμάχια σπληνικού ιστού Ινδών που εμφάνιζαν ένα συχνά θανατηφόρο εμπύρετο σύνδρομο¹. Η σπλαχνική λεισμανίαση, όπως τελικά ονομάστηκε η νοσολογική αυτή οντότητα, ή καλά-αζάρ (που στα ινδικά σημαίνει μαύρη νόσος ή μαύρος πυρετός), χαρακτηρίζεται από γενικευμένη προσβολή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος με κύριες εκδηλώσεις πυρετό, καταβολή, σπληνομεγαλία και πανκυτταροπενία².

Η σπλαχνική λεισμανίαση εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να αποτελεί μείζονα αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε πολλές περιοχές του κόσμου και η αντιμετώπιση της αποτελεί κορυφαία προτεραιότητα του προγράμματος ελέγχου τροπικών νοσημάτων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας³. Η ετήσια παγκόσμια επίπτωση όλων των κλινικών μορφών λεισμανίασης υπολογίζεται συνολικά σε 1,8 εκ. ασθενείς³ από τους οποίους οι 500.000 εμφανίζουν τη σπλαχνική μορφή της νόσου, με κύριες εστίες την

Ασία (κυρίως Ινδία), Νότια Αμερική (κυρίως Βραζιλία) και Ανατολική Αφρική (κυρίως Σουδάν)⁴. Παράλληλα όμως ενδημεί και στις χώρες της Μεσογείου, όπως και στην Ελλάδα, όπου πιο συγκεκριμένα η ετήσια συχνότητά της κατά τη χρονική περίοδο 1985-1994 ήταν 1,12 ασθενείς ανά 100.000 κατοίκους⁵. Στη χώρα μας αιτιολογικός παράγοντας είναι το πρωτόζωο *Leishmania infantum*, η μετάδοση του οποίου γίνεται με δήγμα των εντόμων φλεβοτόμων ενώ οι σκύλοι αποτελούν τη μοναδική δεξαμενή των παρασίτων⁶.

Από το 1940 μέχρι πρόσφατα, τα πεντασθενή άλατα αντιμονίου αποτελούσαν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της σπλαχνικής λεισμανίασης. Εντούτοις, τα σκευάσματα αυτά εμφανίζουν συχνές και σημαντικές παρενέργειες, ενώ παράλληλα παρατηρείται και σημαντική ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών, κυρίως στην Ινδία⁴. Η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β είναι ασφαλής και αποτελεσματική αλλά το κόστος θεραπείας είναι απαγορευτικό σε πολλές περιοχές του κόσμου⁴. Παράλληλα και άλ-

λες φαρμακευτικές ουσίες έχουν χρησιμοποιηθεί, όπως η παρομομυκίνη, η ιντερφερόνη γ, η πενταμιδίνη και πιο πρόσφατα η μιλεφροσίνη, αλλά μόνο με περιορισμένη ή ατελώς μελετημένη αποτελεσματικότητα^{1,4,7}.

Περιγράφεται η εμπειρία μας από την αντιμετώπιση έξι ενηλίκων ασθενών με σπλαχνική λεισμανίαση κατά τη χρονική περίοδο 2001-2002.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν έξι ασθενείς, στους οποίους η διάγνωση σπλαχνικής λεισμανίασης τέθηκε κατά τη χρονική περίοδο 2001-2002.

Η διάγνωση στηρίχτηκε στην ανεύρεση των αμαστιγωτικών μορφών των παρασίτων σε επίχρισμα μυελού των οστών, στις θετικές ορολογικές δοκιμασίες (ανοσοφθορισμός σε τίτλο $\geq 1:40$ ή ELISA σε τιμή > 1) ή και στα δύο, σε ασθενείς με κλινική εικόνα που έθετε την υπόνοια σπλαχνικής λεισμανίασης (πυρετός, ηπατοσπληνομεγαλία, αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία). Ως πυρετός οριζόταν η θερμοκρασία σώματος $\geq 38^\circ\text{C}$. Ως αναιμία οριζόταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης $< 9\text{mg/dl}$. Ως λευκοπενία οριζόταν ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $< 4000/\mu\text{l}$. Ως θρομβοπενία οριζόταν ο αριθμός αιμοπεταλίων $< 150000/\mu\text{l}$. Η εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης γινόταν μετά την ολοκλήρωση της αγωγής και χαρακτηριζόταν ως ίαση (απυρεξία, αποκατάσταση των εργαστηριακών παραμέτρων και ελάττωση του μεγέθους του σπληνός) ή ως αποτυχία (επιμονή ή επιδείνωση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων). Ως υποτροπή οριζόταν η επανεμφάνιση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της νόσου και των παθολογικών εργαστηριακών ευρημάτων σε συνδυασμό με νέα αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι της *Leishmania infantum* και με ανεύρεση αμαστιγωτικών μορφών του παρασίτου σε επίχρισματα μυελού των οστών μετά από την αρχικώς επιτυχή αντιμετώπιση.

Η αντιμετώπιση γινόταν με χορήγηση αντιμονιακής μεγλουμίνης σε δόση 20mg/Kg/ημέρα ενδομυϊκώς για 28 ημέρες ή λιποσωμιακής αμφοτερικίνης B σε δόση 3mg/Kg/ημέρα ενδοφλεβίως τις ημέρες 1-5, 14 και 21¹. Για δύο ημέρες πριν την έναρξη χορήγησης της πλήρους δόσης της λιποσωμιακής αμφοτερικίνης B χορηγούνταν 1mg/Kg (την 1^η ημέρα) και 2mg/Kg/η (τη 2^η ημέρα) για την πρόληψη εμφάνισης άμεσης αλλεργικής αντίδρασης.

Σε όσους ασθενείς χορηγήθηκαν άλατα αντιμονίου γινόταν ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας και κάθε εβδομάδα, καθώς και επί κλινικών ενδείξεων.

Αποτελέσματα

Κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης τέθηκε η διάγνωση σπλαχνικής λεισμανίασης σε έξι άρρηνες ασθενείς. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 36 έτη (εύρος 18-60 έτη). Κανείς δεν είχε κάποιο υποκείμενο νόσημα κατά την εισαγωγή του. Κανείς δεν ήταν HIV θετικός. Ο ασθενής 6 ήταν μετανάστης από την Αλβανία και η συμπτωματολογία του εμφανίστηκε κατά την εκεί διαμονή του. Δύο ασθενείς ήταν κάτοικοι Θεσσαλονίκης ενώ οι τέσσερις προέρχονταν από αγροτικές περιοχές. Ο ασθενής 4 ήταν κρεοπώλης ενώ κανείς άλλος δεν ανέφερε επαφή με ζώα.

Σε τέσσερις ασθενείς η διάγνωση τέθηκε το φθινόπωρο ενώ στους άλλους δύο το χειμώνα και το καλοκαίρι αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος μεταξύ εμφάνισης των συμπτωμάτων και εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν 3,2 μήνες (εύρος 1-6 μήνες). Σπληνομεγαλία διαπιστώθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ τέσσερις εμφάνιζαν κατά την εισαγωγή τους πυρετό (Πίνακας 1). Στον ασθενή 1 συνυπήρχε και άλλο λοιμώδες νόσημα (οξεία μέση ωτίτιδα). Ο ασθενής 4 ανέφερε εμφάνιση βλατίδας στο δεξιό αντιβράχιο έξι μήνες πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας του, ενώ κατά την εισαγωγή του η πιθανώς αρχική αυτή δερματική βλάβη ήταν ελάχιστα εμφανής.

Τα πιο συχνά εργαστηριακά ευρήματα ήταν η θρομβοπενία, η υπεργαμασφαιριναιμία με αναστροφή του τύπου των λευκωμάτων και η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, ευρήματα τα οποία υπήρχαν σε όλους τους ασθενείς (Πίνακας 2). Ο έλεγχος των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών του περιφερικού αίματος με κυτταρομετρία ροής και στους πέντε από τους έξι ασθενείς όπου πραγματοποιήθηκε κατέδειξε αυξημένο ποσοστό διεγερμένων και ενεργο-

Πίνακας 1. Κλινικές εκδηλώσεις των έξι ασθενών με σπλαχνική λεισμανίαση κατά την εισαγωγή τους στην Κλινική

Κλινική εκδήλωση	Εύρημα
Μέση διάρκεια της νόσου πριν την εισαγωγή (εύρος)	3,2 μήνες (1-6)
Σπληνομεγαλία-αριθμός ασθενών	6
Πυρετός-αριθμός ασθενών	4
Μέγεθος σπληνός-cm κάτω από το αριστερό πλευρικό τόξο (εύρος)	6,3 (2-20)
Ηπατομεγαλία-αριθμός ασθενών	5
Μέγεθος ήπατος-cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο (εύρος)	2 (1-4)
Λεμφαδενοπάθεια-αριθμός ασθενών	2

Πίνακας 2. Αιματολογικά και βιοχημικά ευρήματα των έξι ασθενών με σπλαχνική λεισμανίαση κατά την εισαγωγή.

Εργαστηριακή παράμετρος	Ασθενείς					
	1	2	3	4	5	6
Hb (g/dl)	6,7	10,4	9,4	10,3	9,1	9
WBC (/μl)	2700	2300	2700	4200	2300	2330
PLT (/μl)	116000	110000	116000	142000	91000	88900
AST (IU/l)	138	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	68
ALT (IU/l)	85	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	74
Ολικά λευκώματα (g/dl)	15	9,3	8,8	8,5	9,6	7,4
Λευκωματίνη (g/dl)	4	4	3,4	4,0	3	2,4
Σφαιρίνες (g/dl)	11	5,3	5,4	4,5	6,6	5
Άμεση Coombs	+	+	*	+	+	+
CRP (mg/l)	*	28	50	131	29,6	*
TKE (mm/h)	150	48	61	61	106	114
Έλεγχος λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών περιφερικού αίματος με κυτταρομετρία ροής						
CD38+	*	90%	*	75%	90%	92%
CD3+/HLA-DR+ (Φ.Τ. 4-18%)	*	26%	42%	15%	35%	35%

*Η συγκεκριμένη εξέταση δεν πραγματοποιήθηκε

ποημένων Τ-λεμφοκυττάρων (CD38 και CD3/HLA-DR θετικών).

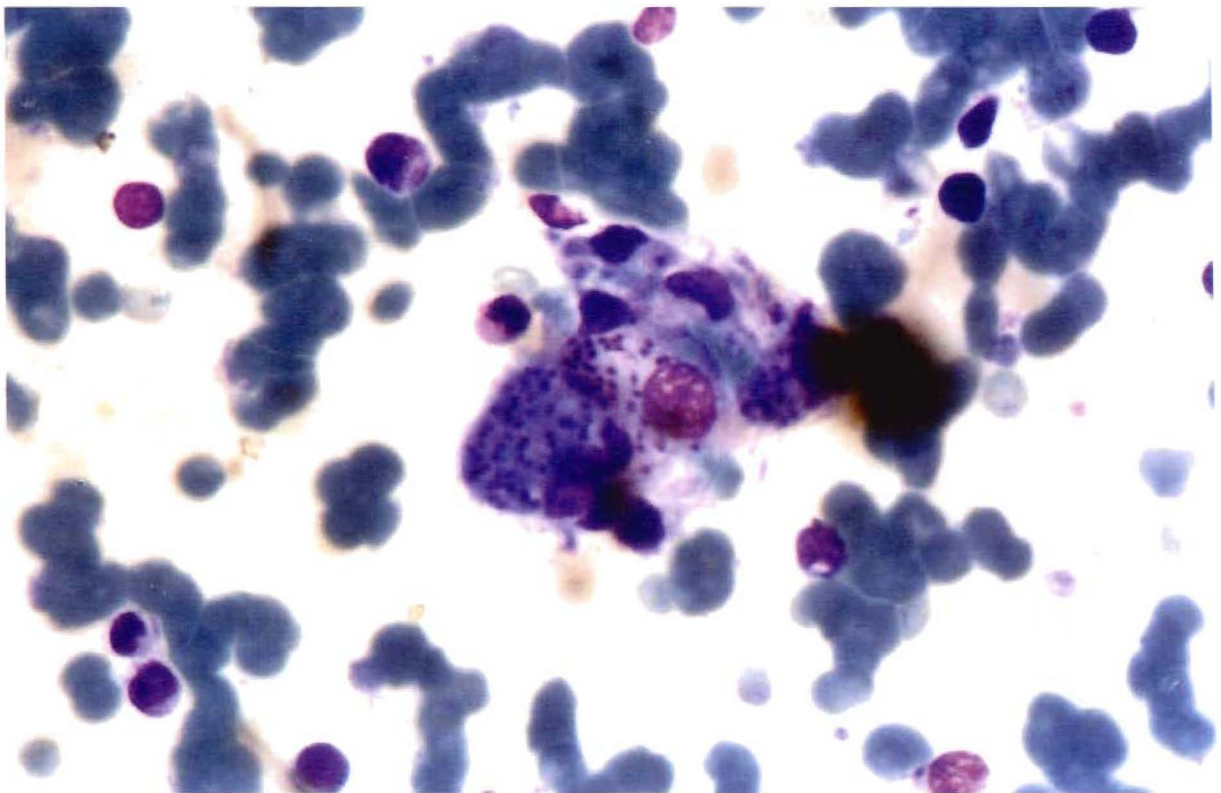
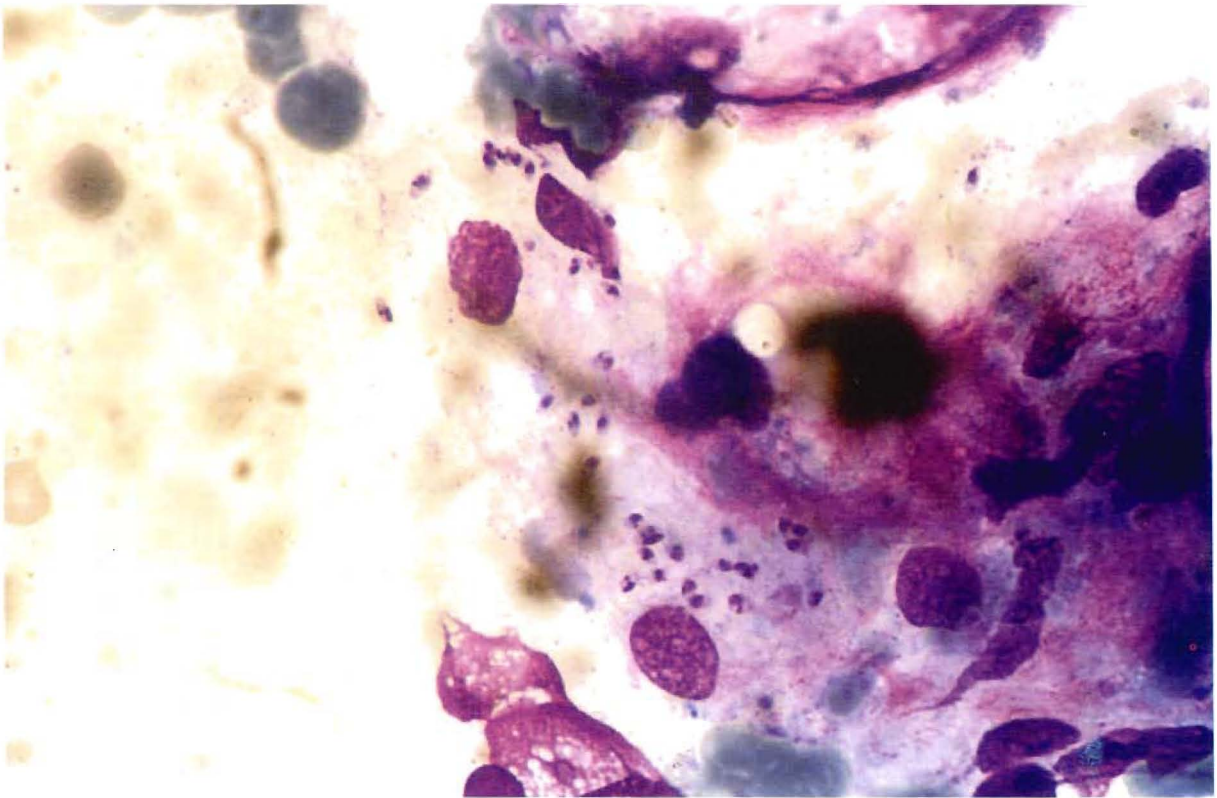
Εξέταση επιχρίσματος μυελού των οστών πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς και σε τρεις περιπτώσεις διαπιστώθηκε η παρουσία αμαστιγωτικών μορφών των πρωτοζώων (Εικόνες 1,2). Ανοσοφθορισμός πραγματοποιήθηκε σε τρεις ασθενείς και σε όλες τις περιπτώσεις ήταν θετικός για παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι της *Leishmania infantum* (τίτλος, σε δύο 1/800 και στον άλλο 1/1600). ELISA πραγματοποιήθηκε σε τρεις ασθενείς και ήταν επίσης θετική για παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι της *Leishmania infantum* σε όλες τις περιπτώσεις (μέση τιμή 9,8, εύρος 6,8-12,6). Η διάγνωση της σπλαχνικής λεισμανίασης τέθηκε κατά μέσο όρο σε 7 ημέρες από την εισαγωγή του ασθενούς (εύρος 5-10 ημέρες).

Τρεις ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με άλατα αντιμονίου (ο ασθενής 5 εξήλθε του νοσοκομείου την 14^η ημέρα μετά την έναρξη χορήγησης αλάτων αντιμονίου και ολοκλήρωσε το θεραπευτικό σχήμα ως εξωτερικός ασθενής) και τρεις με λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β. Μετάγγιση αίματος δεν έγινε σε κανέναν ασθενή. Όλοι, ανεξαρτήτως αγωγής, εμφάνισαν πλήρη αποκατάσταση των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Ελάττωση του μεγέθους του σπληνός - στο ήμισυ του αρχικού του μεγέθους - διαπιστώθηκε

κατά μέσο όρο σε 30 ημέρες (εύρος 7-90 ημέρες) από την έναρξη της θεραπείας. Συνολικά, οι ασθενείς απυρέτησαν σε 3 ημέρες (εύρος 2-5 ημέρες) από την έναρξη της θεραπείας, ενώ αποκατάσταση των αιματολογικών παραμέτρων επήλθε κατά μέσο όρο σε 15 ημέρες (εύρος 10-60 ημέρες).

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν σε εξωτερική βάση κατά μέσο όρο για 9 μήνες (εύρος 1-23 μήνες) μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Από τους τρεις ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν άλατα αντιμονίου, ο ασθενής 2, πέντε μήνες αργότερα, εμφάνισε διόγκωση των δεξιών υπογναθίων λεμφαδένων ενώ ήταν απύρετος, χωρίς συμπτώματα, με φυσιολογική αιματολογική εικόνα και αρνητική ορολογική δοκιμασία ELISA. Η παθολογοανατομική εξέταση τεμαχίου βιοψίας ενός υπογναθίου λεμφαδένα έδειξε διήθηση από παράσιτα *Leishmania*. Στον ασθενή χορηγήθηκε λιποσωμακή αμφοτερικίνη σε δόση 4mg/Kg/ημέρα για 10 ημέρες με συνέπεια την πλήρη ίαση. Κανείς άλλος ασθενής δεν εμφάνισε υποτροπή κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης.

Καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια δεν εμφανίστηκε είτε στους ασθενείς που έλαβαν άλατα αντιμονίου είτε στους ασθενείς που έλαβαν λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β. Κανείς ασθενής δεν εμφάνισε ενδονοσοκομειακή λοίμωξη.



Εικόνες 1,2: Επίχρισμα μυελού των οστών όπου διαπιστώνεται η παρουσία αμαστιγωτικών μορφών της λεισμανίας.

Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον για τη σπλαχνική λείσμανίαση έχει αναζωπυρωθεί παγκοσμίως λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού της στις αναπτυσσόμενες χώρες του Δυτικού Κόσμου και της εκδηλώσεώς της με άτυπη συμπτωματολογία σε επιστρέφοντες από χώρες όπου ενδημεί^{1,8}. Οι ασθενείς μας είχαν γενικά ήπια κλινική συμπτωματολογία, όπως φαίνεται και από το μεγάλο διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη των εκδηλώσεων της νόσου και της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο. Γενικά, μόνο ένα ποσοστό 1-3% των ασθενών εμφανίζουν την θεωρούμενη ως τυπική βαριά κλινική εικόνα που χαρακτηρίζεται ως καλά-αζάρ¹³. Η σπλαχνική λείσμανίαση ωστόσο, αν δεν θεραπευθεί, εμφανίζει θνητότητα που προσεγγίζει το 75-95% κυρίως λόγω ευκαιριακών λοιμώξεων και αιμορραγίας¹⁰. Ακόμα όμως και στις περιπτώσεις που υποβάλλονται σε θεραπεία αναφέρεται θνητότητα 5%.

Όλοι οι ασθενείς μας ήταν άρρενες. Γενικά η αυξημένη παραμονή των αρρένων στην ύπαιθρο, όπου δραστηριοποιούνται οι σκνίπες φλεβοτόμοι, ευθύνεται για τη διαφορά συχνότητας της νόσου μεταξύ των δύο φύλων, αλλά επιπλέον το άρρεν φύλο θεωρείται και παράγοντας κινδύνου εξέλιξης της μόλυνσης από τη λείσμανία σε κλινική νόσο⁵.

Μόνο στους τρεις από τους έξι ασθενείς μας διαπιστώθηκε η παρουσία αμαστυγωτικών παρασίτων στο επίχρισμα μυελού των οστών. Η διαγνωστική ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται γενικά μεταξύ 60-93%¹³. Η βιοψία σπληνός είναι η πιο ειδική και ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος, αποτελεί εξέταση πρώτης εκλογής για τη διάγνωση της νόσου στις χώρες του Τρίτου Κόσμου όπου αυτή ενδημεί, όπως η Ινδία, αλλά συνήθως αποφεύγεται λόγω των δυνητικά θανατηφόρων, αν και σπάνιων, επιπλοκών της¹³. Αντίθετα, οι ορολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν (ELISA και ανοσοφθορισμός) ήταν θετικές σε όλες τις περιπτώσεις. Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές δεν είναι αρκούντως ειδικές ή ευαίσθητες για να θέσουν ή να αποκλείσουν από μόνες τους τη διάγνωση. Σε ενδημικές περιοχές μπορεί να υποδηλώνουν παλαιά επαφή και όχι ενεργό λοίμωξη, ενώ παρατηρούνται και διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλους λοιμογόνους παράγοντες, δίνοντας έτσι ψευδώς θετικά αποτελέσματα¹³. Η περαιτέρω βελτίωση της ευαισθησίας και εξειδίκευσης της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (η οποία επί του παρόντος αποτελεί ερευνητικό εργαλείο) θα διευκολύνει τη διάγνωση μέσω ανίχνευσης των παρασίτων στο περιφερικό αίμα, εξαιλείοντας έτσι την ανάγκη εφαρμογής επεμβατικών τεχνικών για την τεκμηρίωση της διάγνωσης^{1,13}.

Ο καλύτερος δείκτης πλήρους ίασης της σπλαχνικής λείσμανίασης είναι η απουσία κλινικών ενδείξεων υποτροπής μέσα στους πρώτους έξι μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας¹⁰. Η παρουσία παρασίτων σε βιοψία σπληνός ή μυελού δεν είναι κατ' ανάγκη κακός προγνωστικός δείκτης, καθώς συχνά παραμένουν ζώντα παράσιτα μετά από επιτυχή θεραπεία, αλλά το ανοσοποιητικό σύστημα εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό τους και την εμφάνιση υποτροπής¹⁴. Παράλληλα, η απουσία παρασίτων δεν αποκλείει την εμφάνιση της τελευταίας. Επανάληψη βιοψίας πρέπει να γίνεται επί ενδείξεων κλινικής υποτροπής και το ίδιο ισχύει και για τις ορολογικές εξετάσεις¹⁰. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μόνο ένας από τους ασθενείς μας εμφάνισε υποτροπή, η οποία αντιμετωπίστηκε με επιτυχία.

Η απόφαση για τη θεραπευτική αγωγή της σπλαχνικής λείσμανίασης είναι δύσκολη λόγω της απουσίας καλά οργανωμένων συγκριτικών μελετών, ενώ ακόμα και όταν αυτές υπάρχουν δεν αποδεικνύουν ότι ένα σκεύασμα θα είναι αποτελεσματικό σε κάποια άλλη γεωγραφική περιοχή και σε κάποιο άλλο στέλεχος πρωτοζώου¹⁰. Τα διάφορα σκευάσματα αντιμονίου αποτελούν την πιο συχνά χορηγούμενη θεραπεία, με αναφερόμενα ποσοστά ίασης ως 95% και θεωρούνται ισοδύναμα μεταξύ τους αν και δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες. Δεν είναι εγκεκριμένα στις ΗΠΑ όπου διατίθενται μόνο από τα Κέντρα Ελέγχου Λοιμώξεων¹⁵. Ωστόσο εμφανίζουν αρκετά μειονεκτήματα, όπως ανάγκη για παρατεταμένη ενδοσοκομειακή νοσηλεία, συχνές και ενίοτε θανατηφόρες παρενέργειες και κυρίως συνεχώς αυξανόμενα ποσοστά αποτυχίας λόγω ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών, με ποσοστά που προσεγγίζουν το 65% σε ορισμένες περιοχές της Ινδίας¹³. Ένας από τους τρεις ασθενείς μας, που αντιμετωπίστηκαν με άλατα αντιμονίου, παρουσίασε υποτροπή ενώ στη συνέχεια ανταποκρίθηκε στη χορήγηση λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β.

Η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β είναι το μόνο εγκεκριμένο από την Επιτροπή Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, για τη θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανίασης κι εμφανίζει 99% επιτυχία σε ανθεκτικές στα άλατα αντιμονίου περιπτώσεις και σχεδόν 100% σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς^{1,4}. Η φαρμακοτεχνική αυτή μορφή της αμφοτερικίνης ουσιαστικά εκμηδένισε τη νεφροτοξικότητα και τις αντιδράσεις κατά την ενδοφλέβια έγχυση της συμβατικής μορφής, αλλά το υψηλό της κόστος αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα. Ωστόσο, ο σημαντικός περιορισμός της διάρκειας της ενδοσοκομειακής παραμονής καθιστά ιδιαίτερα ελκυστική τη χορήγησή της. Στους ασθενείς μας η αμφοτερικίνη χορηγήθηκε τις

ημέρες 1-5, 14 και 21, χωρίς να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, με ταχεία βελτίωση και ευνοϊκή έκβαση σε όλες τις περιπτώσεις.

Με δεδομένα τα μειονεκτήματα των δύο κυριότερων σκευασμάτων για τη θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανιάσης, προβάλλει επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων θεραπειών. Η πενταμιδίνη (λόγω τοξικότητας και ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών), η παρομομυκίνη (λόγω μη επαρκώς μελετημένης αποτελεσματικότητας), οι αζόλες και η αλλοπουρινόλη (λόγω περιορισμένης δραστηριότητας) έχουν πολύ περιορισμένη χρήση¹³. Η σιταμακίνη (WR6026) βρίσκεται ακόμα σε αρχικά στάδια εκτίμησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της¹³. Αντίθετα, η μιλεφοσίνη αποδείχτηκε πρόσφατα εξίσου δραστηκή με τη συμβατική αμφοτερικίνη Β στην Ινδία και εγκρίθηκε η χορήγησή της σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών. Παρουσιάζει το σημαντικό πλεονέκτημα της χορήγησης από το στόμα, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της και σε άλλες περιοχές του κόσμου, καθώς και σε άλλα στελέχη της λείσμανιάσης¹⁶.

Συμπερασματικά, η σπλαχνική λείσμανιάση εμφανίζεται με σχετικά ήπια κλινική συμπτωματολογία στην περιοχή μας και συχνά απαιτεί υψηλό βαθμό κλινικής υπόνοιας για να τεθεί η διάγνωση. Αν και τα άλατα αντιμονίου διατηρούν στη χώρα μας την αποτελεσματικότητά τους έναντι της *Leishmania infantum*, προτείνεται ως πρώτη θεραπευτική επιλογή η χορήγηση λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β, η οποία έχει βέβαια μεγάλο κόστος αλλά πλεονεκτεί σε ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

ABSTRACT

Tziomalos K, Perifanis V, Karagiannis A, Krikis N, Semertzidis P, Diakou A, Garypidou V, Harsoulis F. Diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis: A review of six patients. Hippokratia 2003, 7 (3): 125-131

The clinical manifestations and treatment of six male adult patients from North Greece who were diagnosed with visceral leishmaniasis during 2001-2002 are being presented. The mean age of the patients was 36 years (range 18-60 years), only one reported contact with animals and none was HIV positive. The mean interval from the onset of symptoms to hospital admission was 3.2 months. Splenomegaly was observed in all the patients, hepatomegaly in five, while fever was present in four of them. Thrombocytopenia was observed in all patients, leukopenia in five, while anaemia was present in one of them. A bone marrow

myelogram was obtained in all cases and *Leishmania amastigotes* were found in three of the patients. Three patients were treated with meglumine antimonate and the rest with liposomal amphotericin B. One patient who received meglumine antimonate relapsed and subsequently was treated successfully with liposomal amphotericin B. Our findings demonstrate the diverse clinical image of visceral leishmaniasis and suggest that liposomal amphotericin B should be considered as treatment of choice, since it is both safe and effective.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999, 354: 1191-1199
2. Herwaldt BL. Miltefosine – the long-awaited therapy for visceral leishmaniasis? *N Engl J Med* 1999, 341: 1840-1842
3. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002, 346: 891-895
4. Jha TK, Sundar S, Thakur CP, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 1999, 341: 1795-1800
5. Maltezou HC, Sifas C, Mavrikou M, et al. Visceral leishmaniasis during childhood in southern Greece. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 1139-1143
6. Cascio A, Colomba C, Antinori S, Orobello M, Paterson D, Titone L. Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21: 277-282
7. Badaro R, Falcoff E, Badaro FS, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med* 1990, 322: 16-21
8. Magill AJ, Grogl M, Gasser RA Jr, 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. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002, 2: 494-501
10. Herwaldt BL. Leishmaniasis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 15th edn. New York: McGraw-Hill, 2001, pp1213-1218
11. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997, 10: 298-319
12. 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

13. Zijlstra EE, Ali MS, el-Hassan AM, et al. Direct agglutination test for diagnosis and sero-epidemiological survey of kala-azar in the Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991, 85: 474-476
14. Aebischer T, Moody SF, Handman E. Persistence of virulent *Leishmania major* in murine cutaneous leishmaniasis: a possible hazard for the host. *Infect Immun* 1993, 61: 220-226
15. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992, 46: 296-306
16. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002, 347: 1739-1746

Αλληλογραφία

Κ. Τζιόμαλος
Σόλωνος 63, 54248
Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310823487
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

Corresponding author

Tziomalos K
63 Solonos, str., 54248
Thessaloniki, Greece
Tel.: 2310823487
e-mail: ktziomalos@yahoo.com