

## LIŠMENIJAZA: KLINIČKE OSOBITOSTI U DJECE

NIKOLA BRADARIĆ, IVO IVIĆ\*

*Lišmenijaza je infekcija uzrokovana protozomom iz roda kinetoplasta (podrod Leishmania, Vianna) koja se klinički pojavljuje u akutnom i kroničnom obliku. Djeca, kao i odrasli, se inficiraju preko vektora komaraca iz roda Phlebotomus u cijelom svijetu osim u Americi gdje je prenoše nevidi iz roda Lutzomyia. Djeca i imunokompromitirane odrasle osobe imaju veću šansu da razviju klinički manifestnu bolest. Vrlo rijetko se visceralni oblik bolesti može prenijeti od majke na dijete transplacentarno. Nosioci parazita su različite domaće i divlje životinje, samo za neke vrste u pojedinim regijama svijeta jedini domaćin je čovjek. Pojavljuje se kao bolest retikuloendotelnih organa (visceralna lišmenijaza) i kao bolest kože i sluznica. U fazi razvijene bolesti dijagnoza se temelji na upečatljivoj kliničkoj slici visceralne lišmenijaze, i na tipičnim promjenama u kožnom i sluzničkom obliku bolesti. Potvrđuje se klasičnim metodama dijagnostike (formol-gel reakcija, sternalna punkcija, punkcija jetre i slezene te limfnih čvorova) koje su u novije vrijeme unaprijeđene s novim serološkim i molekulskim metodama kao što su reakcija lanca polimeraze (PCR), Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirektna imunofluorescencija (IF), direktna aglutinacija (DA). Usprkos činjenice da je otkrivena djelotvornost brojnih starih i novih antimikrobnih lijekova na lišmenije, zbog dostupnosti i cijene u mnogim regijama u svijetu stara terapija s antimonovim spojevima će ostati terapija izbora još dugo vremena. Na temelju iskustava koja su stečena na životinjskom eksperimentalnom modelu i na ljudima vjerojatno je da će efikasna imunoprofilaksa na kraju biti razvijena, ali efikasno cjepivo za ljude je još godinama ispred nas.*

Deskriptori: LIŠMENIJAZA, VISCERALNA, KOŽNA, PHLEBOTOMUS, DJECA

### Uvod

Lišmenijaza je parazitarne infekcije uzrokovana protozomom iz roda Leishmania. U klasičnoj literaturi opisane su tri glavne kliničke forme lišmenijaze: visceralna uzrokovana s *L. donovani*, kožna uzrokovana s tropskom lišmenijom (*L. tropica*), i mukokutana uzrokovana s brazilskom lišmenijom (*L. braziliensis*). Danas nam je jasno da jedna vrsta lišmenija može uzrokovati različite kliničke sindrome, a da svaki sindrom može biti uzrokovan s više od jedne vrste lišmenija. Prenose ih različite vrste flebotoma širom svijeta, a u prirodi se održavaju u brojnim divljim ili domaćim životinjama. Kliničke manifestacije su određene

s jedne strane invazivnošću, tropizmom i patogeničnosti parazita i s druge strane genski određenim imunim odgovorom domaćina. Velike epidemije visceralne lišmenijaze (VL) su se javljale u istočnoj Indiji i Bangladešu, među izbjeglicama u Sudanu, u gradovima u sjevernoistočnom Brazilu. U našoj zemlji endemska područja su priobalje i otoci, gdje se javlja uglavnom kao sporadična bolest, nešto češće u proteklom desetljeću nego ranije i češće u djece do 10 godina. Kožna lišmenijaza se javlja u farmera, naseljenika, vojnika i turista na Srednjem Istoku, u centralnoj i Južnoj Americi, i u drugim endemskim regijama uključujući i Mediteransko područje. Kožnosluznička lišmenijaza se javlja samo u Latinskoj Americi (1-4).

*annia braziliensis* i srodne vrste koji se razvijaju u zadnjem crijevu (peripylaria), dok podrod *Leishmania* uključuje vrste koje zauzimaju samo srednje i prednje crijevo komarca (suprapylaria). Lišmenije imaju dimorfni životni ciklus. U kralježnjacima lišmenije su obligatno intracelularni paraziti koji egzistiraju samo u stadiju amastigota. Ova okrugla do ovalna tjelešca promjera oko 2-4 μm, posjeduju jednu jezgru i kinetoplast; nemaju slobodne flagele. Kinetoplast je specijalizirana mitohondrijalna struktura koja sadrži značajnu količinu izvastanične DNA (1, 2). Kada se vektor, komarac hrani na inficiranoj osobi ili životinji on usiše inficirane stanice iz krvi ili tkiva. U crijevu ženke komarca amastigoti su slobodni i kroz približno 1 tjedan, serijom intermedijarnih flagelarnih stadija postaju metaciklički promastigot. U crijevu komarca kao i u fagocitima parazit se dijeli binarnom diobom, pa nastaje veliki broj promastigota koji se postupno pomiču prema prednjem dijelu probavne cijevi komarca sve do usta. Kroz 8 do 20

\*Klinička bolnica Split  
Odjel za zarazne bolesti

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Nikola Bradarić  
Klinička bolnica Split  
Odjel za zarazne bolesti  
21000 Split, Šoltanska 1  
E-mali: nikola.bradaric@st.tnnet.hr

### Etiologija i karakteristike patogena

Na temelju razvoja u komarcu Lainson i Show su podijelili lišmenije u dva podroda: *Viannia* i *Leishmania* (5). Podrod *Viania* uključuje *Leishmania* (*Vi-*

dana, ovisno o temperaturi i vrsti, usta komarca mogu biti djelomično ili potpuno blokirana ogromnim brojem promastigota. Kada komarac uzima slijedeći obrok krvi paraziti se prenesu u jednu ranu na čovjeku ili životinji i time je životni ciklus parazita kompletiran (1, 2).

U obliku promastigota imaju vretenasto tjelešće 10-15µm dugo i 1,5 do 3,5µm široko s jednim prednjim slobodnim bičem dužine od 15-28µm. Mikroorganizmi se mogu lako vidjeti u tkivu ili razmažu svjetlosnim mikroskopom, posebno ako su obojeni Giemsa-Wright metodom, s kojima se jezgra i kinetoplast boje svijetlo crveno, a citoplazma blijedo plavo. U ovoj formi mogu rasti u brojnim kulturama na temperaturi od 22°C do 260°C. U podlozi po Novy, McNeal i Nicolle (NNN) na 240°C mikroorganizmi lako rastu poprimajući formu amastigota ili promastigota (1, 2). Na raspolaganju je nekoliko testova za specifikaciju izolata. To su izoenzimске analize, dostupne u brojnim referentnim laboratorijima WHO, i testovi koji su dostupni samo u istraživačkim laboratorijima (specijes specifična monoklonska protutijela, ograničena digestija endonukleazom, analiza DNA kinetoplasta, i PCR koja koristi specifične oligonukleotidne kalupe lišmenija, te pulsna gradijenta elektroforeza za odvajanje kromosoma) (1, 2).

## VISCERALNA LIŠMENIJAZA

### Epidemiologija

Lišmenije prenose ženke komaraca roda *Lutzomyia* u Americi i *Phlebotomus* u drugim dijelovima svijeta. Komarci se razmnažaju u rascjepima zidova, u smeću, ruševinama starih kuća i u jazbinama glodavaca. Slabi su letači i ostaju blizu mjesta gdje su se izlegli. Ovisno o specijesu lišmenije i vrsti komarca, rezervoari su mačke, psi, glodavci, ljudi i druge životinje. U rijetkim slučajevima VL se može prenijeti transplacentarno od majke, sa ili bez kliničkih simptoma bolesti, transfuzijom kontaminirane krvi, transplantacijom organa, spolnim putem i slučajnom ozljedom u laboratoriju (1, 2, 6).

VL je nađena na svim kontinentima osim u Australiji i Sjevernoj Americi. Svake godine se prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije javi 500000 novih slučajeva bolesti (6, 7). Sindrom je najčešće uzrokovan s *L. donovani*, *L. infantum* i *L. chagasi*, ali prigodno i drugim lišmenijama, kao što su *L. amazoniensis* u Latinskoj Americi ili *L. tropica* na Srednjem Istoku ili Africi. Veliki broj slučajeva VL uzrokovane s *L. donovani* je zamječen u Indiji u državama Assam i Bilhar i u Bangladešu. Najčešće su inficirana djeca i adolescenti, jedini rezervoar je čovjek. Prenosi je *Phlebotomus argyropus* i drugi antropofilni *Phlebotomus* spp. U istočnoj Africi VL, koju također uzrokuje *L. donovani*, se često javlja u sporadičnom obliku među starijom djecom i mladim odraslim osobama, ali se mogu javiti i velike epidemije (među izbjeglicama u južnom Sudanu) (1, 2).

Rezervoari uključuju različite glodavce i male mesoždere, a opisana je i veza s boravkom mladih ljudi u blizini razorenih staništa za termite. Ljudi također mogu biti rezervoar za vrijeme epidemije. U Mediteranskom priobalju i Srednjem Istoku se javlja sporadično, rezervoari za *L. donovani* sensu lato i *L. infantum* su glodavci (crni štakor), pas i čagalj. U Mediteranskom bazenu odnos djece i odraslih je sada približno 1:1, ranije je bila češća u djece, no u nekim regijama je još uvijek češća u djece ispod 10 godina (4, 8, 9). Endemična je u južnoj Kini i centralnoj Africi gdje su psi i drugi kanini rezervoari, a bolest se opaža primarno u djece. Broj slučajeva u Kini je sada mali. U Latinskoj Americi *L. chagasi* uzrokuje sporadične slučajeve u razbacanim ruralnim regijama, dok se velike epidemije među djecom javljaju u gradovima na jugoistoku Brazila kao suburbane epidemije koje se šire u ruralne endemičke regije. Glavni vektor je *Lutzomyia longipalpis*. Domaći psi, divlje lisice i ljudi su glavni rezervoari infekcije. Prigodno *L. amazoniensis*, *L. tropica* i drugi specijesi lišmenija mogu uzrokovati VL (1, 2).

Simptomi i znakovi VL predstavljaju spektar bolesti. Na jednom kraju su bolesnici s klasičnom VL dok su na drugom kraju asimptomatske infekcije s *L. donovani*, *L. infantum* ili *L. chagasi*,

koje same prolaze, a njihov odnos je u različitim krajevima svijeta od 1:6,5 do 1:18. Mala djeca ili oni s istovremenom HIV infekcijom imaju veću vjerojatnost za razvoj progresivne bolesti (2). U Španjolskoj, Francuskoj i Italiji opisana je kao oportunistička infekcija u asimptomatskih HIV bolesnika, ali i u uznapredovalom stadiju AIDS-a. U njih se može manifestirati kao atipični oblik bolesti, nekada kao asimptomatska bolest. Objavljeni su brojni slučajevi VL u osoba nakon transplantacije organa i u drugih imunokompromitiranih osoba. Rijetko se javlja u edemskim područjima za vrijeme trudnoće (1-3, 10-12).

### Patogeneza

Nakon fagocitoze u makrofagima se formiraju parazitoformne vakuole koje se fuziraju s lizozomima i u njima se promastigoti pretvore u amastigote, razmnažaju se i konačno diseminiraju u mononuklearnim fagocitima kroz retikuloendotelijalni sustav. Veliki broj inficiranih mononuklearnih fagocita u jetri i slezeni dovodi do progresivne hipertrofije tih organa. U jetri nalazimo značajan porast broja i veličine često inficiranih Kupfferovih stanica. Inficirani mononuklearni fagociti su također nađeni u koštanoj srži, limfnim čvorovima, koži i u drugim organima. Mnogi bolesnici s VL postaju kahektični. Ovo je dijelom posredovano sekrecijom TNF-α koji ima poznate kataboličke i anorektičke osobine (1, 2).

### Patologija

Najvažnije patološke promjene su rezultat hiperplazije stanica retikuloendotela, poglavito u jetri i slezeni, ali i u koštanoj srži i limfnim čvorovima, što dovodi do povećanja tih organa u razvijenoj bolesti. Unutar ovih organa se javlja limfocitogeneza i histiocitogeneza što rezultira s hepatosplenomegalijom i limfadenopatijom. Slezena zbog toga može doseći enormnu veličinu, kapsula joj je zadebljana, a sinusi su joj jače prošireni, često se vide infarkti. U jetri Kupfferove stanice su otečene, hiperplastične i ispunjene amastigotima, a često se vide centrolobulare nekroze i masna infiltracija. U kasnijem stadiju kronične bolesti,

zbog fibroze, može se naći nodularna ciroza. Mezeterijalne limfne žlijezde su povećane i ispunjene s velikim brojem inficiranih makrofaga. Koštana srž je često ispunjena s inficiranim histiocitima, što zamjenjuje normalne elemente koštane srži i dovodi do mieloftizične anemije. Zbog ispunjenosti koštane srži i limfnih čvorova s inficiranim makrofagima, razvija se prateća pancitopenija. Slično mogu biti ispunjeni i bubrezi, zatim submukoza i mukoza duodenuma i jejunuma, što dovodi do hipertrofije, zastoja i edema resica, katkada s pojavom malih ulceracija i krvarenja. U ubodnoj rani na koži nastaje promjena veličine pribadače u kojoj dominiraju inficirani makrofagi (1-3).

Nađena je masivna hipergamaglobulinemija, primarno protutijela IgG klase, koja međutim, nisu zaštitna. Ova specifična protutijela koja se produciraju za vrijeme akutne bolesti imaju dijagnostički značaj i mogu se dokazati testovima indirektno imunofluorescencije (IF), indirektno hemaglutinacije (IH) i reakcije vezanja komplementa (RVK). Nakon medikamentoznog izlječenja VL nastaje dugotrajna i kompletna stečena imunost tipa kasne preosjetljivosti, što se može dokazati s Montenegro (lišmenija) kožnim testom. Nakon pojave kasne preosjetljivosti, smanjuje se hipergamaglobulinemija. Međutim, recidivi, kako se vidi u postkalaazarnoj kožnoj lišmenijazi ili afričkom kala-azaru, su karakterizirani s kasnom preosjetljivošću, kožnom lokalizacijom parazita i umjerenom hipergamaglobulinemijom (1, 2).

### Imunologija

U jako srodnih miševa osjetljivost na infekciju s *L. donovani* je određena s jednim autosomnim genom (*Nramp*) na prvom kromosomu, drugi geni određuju osjetljivost miševa na druge lišmenije, dok genske odrednice koje određuju osjetljivost u ljudi nisu nađene (2, 13). U inficiranih osoba registrirana su tri tipa imunološkog odgovora. Prvi nespecifični, fagocitoza, studiran je *in vitro* na ljudskim monocitima i peritonejskim makrofagima glodavaca. Pokazalo se da su makrofagi sposobni fagocitirati parazite, ali je poremećeno unutarstani-

čno ubijanje parazita. Dvije površinske molekule parazita igraju važnu ulogu u interakciji parazita i makrofaga: gp63, i glikoprotein (Zn metaloproteaza) (2, 14). *L. donovani* i *L. mexicana* hvataju se za makrofage preko receptora za manozu-fukozu uz pomoć receptora za komplement tipa 3. U prisustvu seruma uz pomoć protulišmenijskih protutijela i komplementa hvataju se za Fc komponente na makrofagu i receptore za komplement tipa 1 i tipa 3. Neke lišmenije (*L. major*) aktiviraju komplement kroz alternativne putove, dok druge (*L. donovani*) to čine samo uz prisustvo protutijela (2).

Humoralni imunološki odgovor ne pruža zaštitu od infekcije i bitno ne utječe na tijek bolesti, što potvrđuje činjenica da je u osoba s progresivnom VL nađen visok titar antilišmenijskih protutijela i poliklonska aktivacija B limfocita. Ova protutijela su korisna u dijagnostici bolesti (2). Treći tip imunološkog odgovora koji dovodi do nestanka infekcije i prevencije reinfekciju je stanicama posredovani imunološki odgovor. T pomagači tipa 1 (CD4+ Th1) sudjeluju u eliminaciji infekcije direktno ili pak preko stimulacije makrofaga. Citokini igraju ključnu ulogu u posredovanju ovog odgovora, ali usprkos značajnom napretku, precizne sekvence koje određuju ishod infekcije nisu potpuno jasne. Na eksperimentalnim modelima je pokazano da interferon (INF- $\gamma$ ), čimbenik nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ) i interleukini (IL1, IL 2 i IL 12) aktiviraju ljudske i mišje makrofage i stimuliraju unutarstanično ubijanje amastigota ili pak sudjeluju u razvoju gore spomenutih zaštitnih T limfocita, koji također mogu aktivirati makrofage i sudjelovati u eliminaciji infekcije. Na mišjem modelu se pokazalo da antigen specifični CD 8+ limfociti također participiraju u kontroli infekcije, vjerojatno stimulacijom izlučivanja INF- $\gamma$ . S druge strane, umnažanje specifičnih, CD4+ limfocita Th2 tipa i produkcija IL-4, IL-5, i IL-10 su izgleda povezani s progresijom infekcije u srodnih miševa inficiranih s *L. major*. Slično je pokazano u ljudi da je VL uzrokovana s *L. donovani* ili s *L. chagasi* povezana sa sekrecijom IL-10 koji može inhibirati umnažanje potencijalno zaštitnih Th 1 limfocita i aktivaciju makrofaga s INF- $\gamma$  (2).

Makrofagi i njihovi produkti također igraju značajnu ulogu u ishodu infekcije. IL-12 iz makrofaga podupire umnažanje potencijalno zaštitnih Th1 limfocita, dok transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  stimulira Th2 odgovor i suprimira Th1 odgovor. Još nije jasno zašto zaštitni Th1 odgovor dominira u nekih ljudi i srodnih sojeva miševa, a ne u drugih (2). Osobe inficirane s *L. donovani* ili *L. chagasi* i s bolesti koja prolazi sama te one koje su podvrgnute uspješnoj terapiji obično manifestiraju zaštitni Th1 odgovor. Njihove mononuklearne stanice periferne krvi produciraju INF- $\gamma$  ili IL-2 kada se izlože lišmenijskom antigenu *in vitro* i u većini slučajeva imaju pozitivan kožni test. Oni imaju zaštitnu imunost protiv VL, ali se bolest može javiti godinama kasnije ako postanu imunokompromitirani (2).

Osobe s kožnom i mukokutanom lišmenijom imaju dokazane Th1 i Th2 limfocite u lezijama, ali njihov sustavni odgovor je prvenstveno Th1. Njihove mononuklearne stanice periferne krvi također produciraju INF- $\gamma$  i IL-2 u odgovoru na lišmenijske antigene *in vitro* i oni pokazuju imuni odgovor tipa kasne kožne preosjetljivosti što se dokazuje pozitivnim kožnim testom na lišmenije *in vivo*. U rijetkim anergičnim varijantama diseminirane kožne lišmenijaze (DCL) mononuklearne stanice periferne krvi niti proliferiraju niti produciraju INF- $\gamma$  ili IL-2, a kožni test na lišmeniju je negativan (2).

### Klinička slika

Kliničke slike VL su silno slične u različitim krajevima svijeta. Inkubacija se kreće od 6 tjedana do 8 mjeseci, ali su moguće inkubacije od 10-14 dana pa sve do 34 mjeseca. Početak može biti nagao i postupan. Primarni kožni čvorići su viđeni rijetko, premda je to u afričkoj VL češće (1, 2). Novorođenački kala-azar može započeti iznenada (akutna forma) s visokom vrućicom i zimicom, katkada s periodicitetom koji imitira malariju i povraćanjem ili postupno (subakutna i kronična forma) s nepravilnim dnevnim temperaturama, anoreksijom, gubitkom težine, malaksalošću, bljedilom i postupnim povećavanjem trbuha. Simptomi mogu perzistirati tjednima do nekoliko

mjeseci, prije nego bolesnik privuče medicinsku pozornost. Temperatura koja se relativno dobro tolerira može biti intermitentna, remitentna s dvostrukim šiljcima vrućice u jednom danu, koju prati zimica, rijetko tresavica, rjeđe može biti kontinuirana i u svim oblicima može doseći 40°C-40,6°C. Slezena se postupno povećava i za nekoliko mjeseci može doseći do pupka ili do zdjelice, meka je i osjetljiva. Prisustvo tvrde slezene sugerira hematološku bolest ili drugu dijagnozu kao što je shistosomijaza. Proljev ili prava dizenterija s primjesama krvi i sluzi nisu rijetkost. Opća sklonost krvarenju često postaje evidentna kratko prije smrti.

Hemoragije se mogu javiti na jednom ili više mjesta: epistaksa i krvarenje iz gingiva su najčešći, a petehije i ekhimoze se mogu pojaviti na ekstremitetima. Neki bolesnici imaju tinjajući tjelesni s blagim simptomima ili izoliranu splenomegaliju, neki nakon toga razviju pravu VL, dok u drugih bolest prolazi sama. Jetra je također povećana, obično ima oštar rub, meke je konzistencije i glatke površine. Limfadenopatija je česta u bolesnika u Sudanu, ali rijetka u drugim geografskim regijama. Koža u osoba s VL često postaje suha, tanka i ljuskava, a kosa opada. Kako bolest progredira, poglavito u bolesnika svijetle boje u Indiji, koža na rukama, stopalima, abdomenu i licu postaje tamno siva, po čemu je VL dobila indijsko ime kala-azar (crna vrućica). Kasnije se mogu vidjeti periferni edemi, poglavito u neishranjene djece. Isto tako je opisan akutni miozitis kao rijetka manifestacija infekcije s *L. infantum* (15, 16). Nakon nekoliko mjeseci, ako se bolest ne liječi, bolesnici obično umiru. U djece smrt često nastane kao rezultat interkurentnih infekcija (pneumonija, amebna ili bakterijska dizenterija, sepsa, tuberkuloza, malarija, morbili, noma usta) u više od 90% slučajeva ili može biti posljedica malnutricije, teške anemije ili hemoragije (1, 2).

U starijim dobnim grupama bolest poprima mnogo kroničniji tijek sa značajnim mršavljenjem, lomljivom kosom, ogromnom splenomegalijom, limfadenopatijom te tamnom poput skrilejveca sivom puti. Ove promjene na koži mogu koincidirati s ozdravljenjem od visceral-

ne bolesti i nestati s recidivom. Kronični oblik bolesti obično završi fatalno za jednu do dvije godine. Hipergamaglobulinemija i pancitopenija (leukopenija, anemija i trombocitopenija) su tipičan nalaz. Sekundarne bakterijske infekcije kože, respiratornog trakta i srednjeg uha su česte u osoba s uznapredovalom lišmenijazom. Anemija je gotovo uvijek prisutna i može biti teška. Obično je normocitna i normokromna. Pojavljuje se zbog kombiniranih čimbenika koji uključuju hemolizu, infiltraciju koštane srži s inficiranim makrofagima, krvarenje, sekvestraciju eritrocita u slezeni, hemodiluciju i efekt citokina kao što je TNF- $\alpha$ . Izražena je također leukopenija, s brojem bijelih krvnih zrnaca ponekad ispod 1000/mm<sup>3</sup>. Nije poznato je li neutropenija nastaje zbog povećane migracije, sekvestracije u slezeni ili autoimunih procesa, ili kombinacije ovih čimbenika. Teška anemija i neutropenija su zabilježene i u splenektomiranih osoba. U serumu većine bolesnika s VL prisutni su hipergamaglobulinemija, cirkulirajući imuni kompleksi i reumatoidni faktor. Razina globulina može premašiti 9 g/dl, odnos globulina i albumina je tipično visok. Prigodno su povišeni jetreni enzimi i bilirubin. Opisan je blagi glomerulonefritis u ljudi i prirodno inficiranih pasa, a postoje dokazi za depozite imunih kompleksa. Insuficijencija bubrega je rijetka slika VL (1-3).

#### Visceralna lišmenijaza u bolesnika s HIV-om

VL može biti prva oportunistička infekcija u bolesnika s HIV-om ili može komplicirati terminalni stadij AIDS-a. Studije u Španjolskoj pokazuju da se većina HIV-om inficiranih osoba s VL predstavlja tipičnom slikom bolesti. Česte su i atipične prezentacije. Splenomegalija može biti odsutna, a opisani su bolesnici sa zahvaćenim plućima, pleurom, sluznicom usta, esofagusa, želuca, tankog crijeva, kože ili koštane srži, uz sliku aplastične anemije, ali i bolesnici s asimptomatskom infekcijom (2).

#### Viscerotropna lišmenijaza

Viscerotropni sindrom uzrokovan *L. tropicum* je bio opisan među ameri-

čkim trupama koje su sudjelovale u ratu u Perzijskom zaljevu. Simptomi uključuju kroničnu temperaturu niskog stupnja, malaksalost, umor, i u nekim slučajevima proljev. Blaga splenomegalija je opažena u nekih, ali niti jedan nije razvio klasičnu progresivnu VL (2).

#### Postkalaazarna kožna lišmenijaza

U nekim slučajevima liječene VL u Indiji i Africi, ako svi paraziti nisu eradikirani, može nastati stanje označeno kao postkalaazarna kožna lišmenijaza. U indijskoj lišmenijazi ova komplikacija se sreće u 12 do 17% bolesnika i obično se javlja nekoliko godina nakon terapije i može perzistirati do 20 godina. U afričkoj bolesti je mnogo rjeđa (2-3%), pojavljuje se za vrijeme terapije i zacjeljuje spontano za nekoliko mjeseci. Lezije su karakterizirane pojavom hipopigmentacije, eritematoznih ili nodularnih lezija kože, lica, prsiju, vrata i stražnjice. S vremenom nodularne lezije lica mogu sličiti lepromatозnoj lepri. Vjeruje se da lezije predstavljaju modificiranu formu infekcije s *L. donovani* u kojoj parazit nije više sposoban zahvatiti viscera i lokalizira se u koži, što je u vezi s imunim odgovorom domaćina. Ove promjene na koži mogu koincidirati s ozdravljenjem od visceralne bolesti i nestati s recidivom. U rijetkim primjerima u Indiji VL recidivira u bolesnika s postkalaazarnom kožnom lišmenijazom (1-3).

#### Dijagnoza

U endemskim regijama produžena vrućica, progresivan gubitak težine, malaksalost i izražena hepatosplenomegalija, pancitopenija i hipergamaglobulinemija sugeriraju VL. Dijagnoza je mnogo teža u osoba s oligosimptomatskom slikom, u putnika koji su razvili simptome nakon napuštanja endemske regije i u onih s istovremenim HIV-om koji imaju atipičnu prezentaciju bolesti (1-3).

Definitivna dijagnoza se postavlja dokazom amastigota u obojenom razmazu periferne krvi ili koštane srži, slezene i jetre i izolacijom promastigota na kulturi. Samo u indijskom kala-azaru paraziti se mogu naći u monocitima periferne krvi. Lišmenije se mogu uspješno izoli-

rati iz krvi i koštane srži na NNN medijumu. Punkcija slezene je najosjetljivija dijagnostička metoda, ali zbog opasnosti od hemoragije koja ugrožava život danas se rijetko radi. U tako dobivenim uzorcima obojenim po Giemsi ili Wrightu paraziti se vide u 54 do 86% slučajeva. Biopsija jetre je rjeđe pozitivna, a nosi i veliki rizik od krvarenja. Punkcija ili biopsija limfnog čvora je korisna ako su oni povećani. Punkcija koštane srži je manje osjetljiva, ali je sigurnija i najčešće se izvodi. Nespecifični test koji se temelji na značajno povišenim serumskim globulinima kao što je formol gel, koristan je u akutnoj bolesti, i može se lako učiniti na terenu. U nekim slučajevima paraziti se mogu kultivirati iz krvi. Prigodno su viđeni unutar mononuklearnih stanica u razmazima krvi obojenim po Giemsi ili Wrightu ili u bioptičkim uzorcima različitih organa, a u bolesnika s istovremenom HIV infekcijom bili su dokazani i u makroflagima iz bronhoalveolarog ispirka, pleuralnog izljeva ili iz bioptičkih uzoraka orofarinksa, želuca i crijeva. Kultura ovako dobivenih uzoraka na NNN podlozi, bifazičnom mediju ili jednoj od nekoliko tekućih podloga s fetalnim telećim serumom daje pozitivan izolat za nekoliko dana do tjedana (1-3).

Antilišmenijska protutijela su prisutna u visokom titru u imunokompetentnih osoba s VL, dokazuju se raznim metodama (ELISA, IFT, DA). Križno reagirajuća protutijela mogu biti prisutna u bolesnika s leprom, Chagasovom bolesti, malarijom, shistosomijazom, toksoplazmozom ili kožnom lišmenijazom. Često su odsutna ili su u niskom titru u bolesnika s istovremenom HIV infekcijom. U imunokompromitiranih osoba (AIDS i drugi) radi se visoko specifična detekcija antigena s ELISA testom koji koristi rekombinantni antigen L. chagasi rk39 ili s Western blotom (1, 2, 16).

Kožni test na lišmenije (Montenegro kožni test) daje negativan rezultat u bolesnika s progresivnom VL. Rezultati postaju pozitivni u većine osoba u kojih infekcija spontano nestaje i u onih koji su podvrgnuti uspješnoj terapiji. Stoga ima vrijednost samo u epidemiološkim studijama. Slično leprominskom ili tuberkulinskom kožom testu mjeri kasnu preosjetljivost na lišmenijski antigen.

Test koristi fenolom ubijene promastigote u 0,5% otopini soli. Izvodi se kao tuberkulinski test, gdje se 0,1 ml otopine injicira intradermalno. Pozitivan rezultat je palpabilna regija induracije promjera od barem 5mm nakon 48 do 72 sati. Promjena od negativnog u pozitivni kožni test na lišmenije u VL je dobar prognostički znak. U endemičnim regijama je pozitivan u mnogih osoba koje su postale imune zbog ranijih inaparentnih infekcija. (1, 2)

Akutna bolest se može lako zamijeniti s malarijom, tifusom, pjegavcem, akutnom Chagasovom bolesti, akutnom shistosomijazom, milijarnom tbc ili amebnim jetrenim apscesom. Subakutna i kronična VL se može zamijeniti s brucelozom, produženom salmonelozom bakterijemijom, histoplazmozom, infektivnom mononukleozom, limfomom, leukemijom, mijeloidnom metaplazijom, hepatospleničnom shistosomijazom i splenomegalijom zbog kronične malarije. Postkalaazarna kožna lišmenijaza se može zamijeniti s leprom, pintom i sifilisom (1-3).

### Terapija

Terapija izbora i trajanje terapije ovise o vrsti lišmenija koje su uzrokovala infekciju, imunološkom statusu domaćina i raspoloživosti i cijeni lijekova. Pentavalentni antimoni ostaju inicijalna terapija izbora VL u mnogim regijama. Koriste se stibogluconat Na (Pentostam) s 10% (100mg/ml) i meglumin antimoniat (Glucantim) s približno 8,5% (85mg/ml) Sbv. Preporučena doza je 20mg Sbv/kg tjelesne težine/dan i.m. ili i.v. (ne manje zbog mogućnosti razvoja rezistencije) kroz 28 dana, a ako nema kliničkog odgovora daje se još jedna kura (17). Primarni neuspjeh i recidivi su posebno česti u bolesnika s istovremenom infekcijom s HIV-om (18). Dugotrajna terapija (do 120 dana) je bila uspješna u terapiji postkalaazarne kožne lišmenijaze u Indiji (1, 2).

Nuspojave na ove lijekove su česte (bol u trbuhu, anoreksija, povraćanje, hipotenzija, mučnina, mijalgije, artralgijske, glavobolje, malaksalost), ali rijetko sprječavaju završetak terapije. Registrira se porast amilaza i lipaze (poglavito u oso-

ba s renalnom insuficijencijom), ali samo mali broj bolesnika ima klinički jasni pankreatitis. EKG promjene su ovisne o dozi, i uključuju inverziju T vala i produženi QT interval, a uz doze veće od 20mg Sbv/kg tjelesne težine/dan aritmije i smrtni ishod (1, 2, 17). Alternativni efikasan, ali toksičan lijek je pentamidin (Lomidin) i koristi se u infekcijama koje su rezistentne na antimon. Daje se i.m. svako 3 ili 4 dana, 2-4mg/kg do ukupno 15 doza ovisno o nuspojavama, a često se primjenjuje u Africi i Indiji (1, 2). Nuspojave su česte i uključuju hipotenziju, povraćanje, krvnu diskraziju i vaskularni kolaps ako se lijek u infuziji daje suviše brzo, hipoglikemiju ili inzulin ovisni DM (2).

U rezistentnih na antimonove spojeve može se dati konvencionalni amfotericin B deoksikolat. Nezgoda strana mu je nefrotoksičnost i brojne druge poznate nuspojave i dugotrajna intravenska primjena. Daje se 0,5 mg/kg/dan ili 1 mg/kg svaki drugi dan do ukupno 8 tjedana (1, 2, 17). Liposomalni amfotericin B (AmBisome) nedavno je postao prvi i jedini odobreni lijek od USA FDA za terapiju VL (7). On je efikasniji i manje toksičan od pentavalentnog antimona, a liječenje traje kraće pa je pogodan za liječenje inficiranih trudnica i djece (njegova dostupnost i cijena će vjerojatno ograničiti njegovu primjenu u zemljama u razvoju) (10-12, 19). Imunokompetentnim bolesnicima se preporučuju različite doze za različite regije u svijetu koje se kreću od 2-4mg/kg/tjelesne težine/dan obično u 6 ili 7 doza na dane 1 do 5, 14 i 21, ili 1-5 i 10. dan, bio je uspješan kad je primijenjen u samo 2 doze 10mg/kg, a imunokompromitiranim bolesnicima se daje 4,0mg/kg/tjelesne težine/dan na dane 1 do 5, 10, 17, 24, 31, 38 (2, 7, 20). Terapija se može ponoviti s većim dozama ako nije postignuta eliminacija parazita. Neuspjeh liječenja u jednoj studiji u Italiji je bio na 441 bolesnika 3,2%, odnosno na 40 bolesnika u drugoj studiji 5% (21, 22). Recidivi su česti u osoba s HIV-om (2).

Prema oskudnim podacima amfotericin B lipidni kompleks je čini se isto tako efikasan u liječenju VL (23). Rekombinantni INF- $\gamma$  je bio korišten na eksperimentalnoj bazi i izgleda je obećavajući kao dodatak terapiji s pen-

tavalentnim antimonom za osobe koje ne odgovore na sam pentavalentni antimon ili su recidivirali nakon terapije, isto kao i u ograničenog broja bolesnika s AIDS-om, varijabilno je efikasan kada se koristi sam (2). Imidazol, aminosidin, ketokonazol, i itrakonazol su bili korišteni u ograničenom broju slučajeva, s promjenjivim uspjehom, pa njihova rutinska primjena nije opravdana. (2).

Bolesnike s VL treba hospitalizirati dok se ne stabiliziraju. Udružene bakterijske infekcije treba brzo dijagnosticirati i promptno liječiti. Splenektomija nije indicirana osim u rijetkim primjerima u kojima znakovi hipersplenizma perzistiraju nakon klinički uspješnog liječenja. Prestanak vrućice, dobivanje na težini, nestanak pancitopenije i nestanak hepatosplenomegalije sugeriraju izlječenje, no sigurnih kriterija za to nema jer živi amastigoti mogu perzistirati i nakon toga. Bolesnike treba kontrolirati u 6 mjesečnim intervalima do 2 godine. Fluorescentna protutijela trebaju biti odsutna na kraju prve godine, a protutijela koja vežu komplement nakon 6 do 8 mjeseci. Ako se javi postkalaazarna kožna lišmenijaza terapiju treba ponoviti (1, 2). Recidivi VL obično se javljaju unutar 6 mjeseci. Oni su mnogo češći u bolesnika s HIV infekcijom nego u imunokompetentnih osoba i javljaju se nakon terapije s pentavalentnim antimonom ili liposomalnim amfotericinom B. Kronična supresivna terapija je vjerojatno pogodna u osoba s HIV-om, ali optimalni lijek i režim nije do sada definiran (1, 2).

### Prognoza

Neliječena visceralna lišmenijaza je smrtonosna u 75 do 85% novorođenčadi i 90% odraslih. Smrt u VL je često sekundarna zbog bakterijskih i virusnih infekcija u iznemoglih bolesnika s uznapredovalom bolesti. Rano i prikladno liječenje može dovesti do ozdravljenja u 85 do 95% slučajeva. Bolesnici koji razvijaju pancitopeniju ili sklonost krvarenju ili koji ne razvijaju kasnu reakciju kožne preosjetljivosti obično imaju loš ishod (2).

### Prevenција

Ima mnogo aspekata kontrole visceralne lišmenijaze. Komarci roda *Phlebotomus* i *Lutzomyia* se mogu lako eliminirati rezidualnim prskanjem. Budući da komarci obično ne lete vrlo visoko, područja gdje se spava trebaju biti iznad razine poda. Životinjske rezervoare, kao što su inficirani psi, treba uništiti. Rana terapija će prevenirati prijenos u obitelji i na susjede (1, 2).

### KOŽNA LIŠMENIJAZA

#### Uvod

Kožna lišmenijaza (CL) je endemična u različitim regijama širom svijeta. Klasična forma kožne lišmenijaze starog svijeta je orijentalna rana, s različitim lokalnim nazivima (najčešće kao dugme ili ulkus uz oznaku mjesta ili regije npr. bouton de orient ili Baghdad boil, itd.), u različitim tropskim i subtropskim regijama Srednjeg Istoka, Mediteranskog priobalja i otoka, Afrike, Indije i Azije. Najčešće je uzrokovana s *L. major*, *L. tropicum* ili *L. aethiopicum*, samo prigodno s *L. donovani* i *L. infantum*. Često je klasificirana u vlažne ili suhe tipove. Suha forma orijentalne rane je karakterizirana dugim periodom inkubacije, dugim trajanjem aktivne infekcije i velikim brojem parazita u koži. Vlažni tip, nasuprot tome, ima relativno kratki inkubacijski period s brzim cijeljenjem i malo parazita u koži (1, 2).

Američka kožna lišmenijaza je endemična u širokim šumskim regijama Latinske Amerike i svaka varijanta ima svoju vlastitu različitu epidemiologiju, patologiju i kliničku sliku. Uzrokuju je dvije glavne grupe mikroorganizama. Prva: *L. mexicana* kompleks (*L. mexicana mexicana*, *L. mexicana amazonensis* i *L. mexicana pifanoi*). Nađena je u Meksicu, Gvatemali i Belizeu. Uzrokuje blagu infekciju, često jednu kožnu leziju koja prolazi sama, ili perzistentnu kroničnu leziju uha. Ona također može uzrokovati Ciclero ulkus ili DCL (1). Druga: *L. brasiliensis* kompleks (*L. brasiliensis*, *L. brasiliensis guyanensis*, *L. brasiliensis panamensis*, *L. brasiliensis peruviانا*) i prigodno *L. chagasi*. Nađena je u brazilskim šumskim regijama istočno

od Anda, Guyani, Surinamu, Venecueli, Panami i Peruu. Spekter bolesti uključuje lokalizirani kožni ulkus, DCL i bolest sluznica (espundija) uzrokovanu s *L. (V.) braziliensis* i nekim drugim sojevima *Leishmania (Viannia)* (1). Poznate su kao pian bois ili forest yaws (šikarska frambezija) ili uta. U mukokutanoj lišmenijazi kao predstavniku espundije nos je zahvaćen u 80% inficiranih, a u do 30% može konačno unakaziti sluznicu usta, nosa, nepca, larinksa i traheje. Ovi su slučajevi često fatalni zbog umiješane sepse (2).

#### Epidemiologija

Kožna lišmenijaza je obično sporadična bolest u endemskim regijama, ali prigodno se javlja i u epidemijском obliku, posebno kada su izložene velike grupe osjetljivih osoba za vrijeme izgradnje cesta, pokreta izbjeglica ili vojne aktivnosti. Godišnje se u svijetu javlja oko 1.500.000 oboljelih (7). Nevidi roda *Lutzomyia* su vektori u Americi, a roda *Phlebotomus* drugdje u svijetu. Brojni sisavci sudjeluju kao prirodni rezervoari u različitim regijama, najčešće psi i glodavci. Infekcija se može prenijeti i kontaktom kao što je pokazala dugotrajna praksa u srednjoj i centralnoj Aziji gdje se inokulacijom lišmenija djeci, tj. cijepljenjem prevenira moguće unakaženje lica i drugih vidljivih mjesta prirodnom infekcijom. Infekcija u djece, s vrstama koje se javljaju pretežno u ruralnim predjelima, je rjeđa nego u odraslih (1, 2).

Veliki broj vrsta lišmenija u različitim regijama u svijetu ima različitu epidemiologiju (različiti prirodni rezervoari, različiti vektori) pa i različitu kliničku sliku. Ovdje će biti spomenute samo one vrste koje se mogu pojaviti i na našem području kao autohtone bolesti. S obzirom na današnje promete veze moguće je da se kao importirane bolesti pojave i drugi oblici koji su karakteristični za druge regije svijeta (1, 2). *L. (L.) tropica* inficira pse i ljude u gradovima Srednjeg Istoka (Bagdad, Teheran, Damask), Mediteranskog priobalja, Indiji i Pakistanu. Prenose je vektori *Phlebotomus sergenti* i *P. papatasi*. Promjene na koži su suhe, pokrивene krustom. Za *L. (L.) donovani* i *L. (L.) infantum* epidemiologija je opisana

na uz VL (2). Diseminirane kožne lezije su objavljene u malog broja bolesnika s istovremenom HIV infekcijom ili u primalaca transplantata (24).

#### Patogeneza

Kliničke manifestacije kožne lišmenijaze ovise o čimbenicima virulencije uzročnika i genetski određenom imunom odgovoru u njihovih domaćina ljudi. Patogenetski proces je sličan kao u VL, ali on stalno ostaje lokalizira u koži. U jednostavnoj kožnoj lišmenijazi lezije progrediraju od stadija u kojem dominiraju amastigotima ispunjeni makrofagi uz malo limfocita do granulomatoznog odgovora s dominacijom limfocita i malo parazita prije cijeljenja. Ozdravljenje je povezano s visokim stupnjem rezistencije na reinfekciju s homolognom vrstom lišmenije. Kliničke slike CL podsjećaju na lepru. Na jednom kraju spektra leži DCL, koji podsjeća na lepromatoznu lepru, relativno rijedak sindrom u kojem postoji malo dokaza o efikasnom stanicama posredovanom imunom odgovoru. U koži prevladavaju inficirani makrofagi, malo je limfocita. In vitro odgovor Th 1 limfocita na lišmenijski antigen i kožna reakcija kasne preosjetljivosti u ovom obliku bolesti su odsutne. Na drugom kraju leži lišmenija recidivans (LR) koja podsjeća na tuberkuloidnu lepru, hiperergična varijanta kožne lišmenijaze u kojoj se kronične lezije lagano šire s cijeljenjem u centru. Amastigoti su rijetki, dominiraju infiltrati mononukleara (1-3, 25).

#### Patologija

Makroskopski se nakon inokulacije formira papula, koja raste i u većini primjera ulcerira. Mikroskopski je CL karakterizirana miješanim akutnim i kroničnim upalnim infiltratima s inficiranim i neinficiranim mononuklearnim fagocitima, limfocitima i plazma stanicama. U ranom stadiju dominiraju inficirani makrofagi, hipertrofija stratum korneuma i hiperplazija kožnih papila. Kasnije se javlja infiltracija i hiperplazija histiocita, limfocita i plazma stanica, a u nekim lezijama i epiteloidne i gigantske stanice. Obično nakon ovog slijedi centralna nekroza zbog proliferacije endotela kapila-

ra i njihovog začepljenja, lezija se ljušti i nastaje ulkus. Sekundarno je nakon toga zabilježena infiltracija neutrofilima. Amastigoti su obično intracelularni, premda se za vrijeme perioda nekroze mikroorganizmi mogu vidjeti izvan stanica, ali se ne dijele. U suhoj formi lezija se razvija tjednima i mjesecima i postoji relativno malo limfocita i plazma stanica i veliki broj parazita u gnijezdima makrofaga. U vlažnoj formi početak je brz s brojnim limfocitima i plazma stanicama, parazite je katkada teško naći. Ako je izražena pseudoepiteliomska hiperplazijom može se zamijeniti s karcinomom. Jednom kada ulkus fibrozno zacijeli, bolesnik ima dugotrajnu imunost. Ovi bolesnici iskazuju značajnu kasnu preosjetljivost na lišmenije (1, 2).

#### Klinička bolest

Inkubacijski period u CL varira od 2 tjedna do nekoliko mjeseci, u jednom slučaju je bio 3 godine. Bolest obično započinje s pojavom svrbeža, crvenila, vezikuloznih papula, koje se javljaju tjednima i mjesecima nakon uboda komarca. Može se vidjeti velika raznolikost kožnih promjena koja se kreće od malih, suhih, krustoznih lezija do velikih, dubokih, mutilirajućih ulkusa. Karakteristike variraju među vrstama lišmenija i od jedne geografske regije do druge i od bolesnika do bolesnika. Obično su prisutne na izloženim regijama tijela, mogu biti pojedinačne i brojne. Papule se postupno povećavaju, često mjere 1 do 2cm u promjeru, površina papule je suha, pokrivena krustom, opada i otkriva plitki ulkus. Ulkus se može ili ne mora progresivno povećavati i karakteristično ima uzdignute oštre indurirane rubove. Za cijeljenje je obično potrebno 3 do 18 mjeseci, često ostavlja jasan hipo ili hiperpigmentirani deprimirani ožiljak. Nerijetko, međutim, papule cijele direktno bez velikih ulceracija (1-3).

Tropske vrste su povezane s vlažnim, eksudativnim velikim ulkusima, koji sazrijevaju mnogo brže i obično zacjeljuju nakon mnogo mjeseci. Ulceracije su obično plitke i okrugle, postupno se povećavaju i mogu razviti pizzi sličan izgled s izdignutim cirkularnim vanjskim rubovima, kao meso crvenom granuliraju-

ćom bazom i žutim eksudatom na površini. Mogu biti prisutne satelitske lezije i mogu se fuzirati s početnim ulkusom. Centar granulirajuće baze ulkusa može sadržavati tvrde izrasline (kožni rogovi). Zacjeljuju nakon nekoliko mjeseci do duže od godine dana, ostavljajući ravni, atrofični, depigmentirani opekotini sličan ožiljak. Mogu se javiti sekundarne stafilokokne ili streptokokne infekcije (1-3).

Difuzna kožna lišmenijaza (Leishmaniasis tegumentaria diffusa): Stanje započinje kao lokalizirana papula koja ne ulcerira. Oko inicijalne papule se razvijaju satelitske lezije i mikroorganizmi se postupno šire u kožu što rezultira u širenju nodula, prvenstveno na licu i ekstremitetima. Imaju protrahirani tijekom i mogu trajati za bolesnikova života (2).

Recidivirajuća lišmenijaza: Ona je recidivirajuća tuberkuloidna forma CL uzrokovana s *L. (L.) tropica*. Opažena je u Iranu i drugdje u centralnoj Aziji. Lezije su obično na licu. One se šire prema periferiji dok centar cijeli. Lišmenija recidivans je kronična i može trajati 20 do 30 godina u nekim slučajevima (2).

#### Dijagnoza

Na bolest se može pomišljati u osoba s karakterističnim kožnim lezijama koje su boravile u endemskim regijama. Definitivna dijagnoza ovisi o identifikaciji uzročnika. Pedantno čišćenje je neophodno prije biopsije da se prevenira kontaminacija kulture bakterijama i gljivama. Treba učiniti mikroskopski pregled razmaza obojenih po Giemsa ili Wrightu tkiva dobivenog s ruba ili baze ulkusa. Biopsijski materijal uzet iz ruba ulkusa treba pregledati histološki. Male fragmente tkiva iz biopsije bi trebalo macerirati u soli i kultivirati koristeći medije opisane za *L. (L.) donovani*. U rijetkim prilikama se može izolirati iz krvi. Kada kožni ulkus prati povećanje limfnog čvora dijagnoza se može napraviti aspiracijom jednog povećanog čvora. Osjetljivost ovih metoda u bolesnika s lišmenijazom se kreće od 50 do 70% (1, 2).

Pozitivan kožni test može pomoći da se lišmenijaza razlikuje između različitih kožnih lezija kao što su sifilis,

tuberkuloza i različite gljivične infekcije. Koži test na lišmenije obično postaje pozitivan za vrijeme tijeka bolesti (1, 2). Antilišmenijska protutijela u niskom titru su prisutna u serumu nekih bolesnika s CL, a dokazuju se različitim testovima (ELISA, IFT DAT i drugim). Križno reagirajuća prirodna protutijela su prisutna u niskom titru u serumu nekih bolesnika koji nisu nikada bili izloženi lišmenijama. U ovakvim situacijama od pomoći je test DIF koji u CL može biti pozitivan. U mukokutanoj bolesti IFT je najkorisniji, pozitivan je u 90 do 95% slučajeva i titar protutijela pada nakon medikamentoznog izlječenja (1, 2). U diferencijalnoj dijagnozi CL se mora razlikovati od sporotrihoze, blastomikoze, kromomikoze, lobomikoze, kožne tuberkuloze, infekcije s atipičnim mikobakterijama, sifilisa, pinte, lepre, sarkoidoze, lupus vulgarisa i neoplazme. Rijetko, lezije mogu poprimiti formu keloida i dati izgled lobomikoze.

### Terapija

Odluka da li liječiti CL ovisi o lokalizaciji i proširenosti promjena te o inficirajućem soju lišmenija. U geografskim regijama gdje nema sluzničke lišmenijaze, a kožna promjene cijele ili su lokalizirane na kozmetički neznčajnom mjestu, mogu se pratiti bez terapije ili se liječe lokalno (15% paramomicinom i 12% metilbenzetonium klorid u mekom bijelom parafinu, infiltracija s quinacrinom ili različite forme krio i hipertermičke terapije). Velike ili unakazujuće promjene, ako su prisutne metastatske lezije i bolesnike s DCL često se liječi s pentavalentnim antimonom, preporučuje se 20 mg SbV/kg tjelesne težine dnevno kroz 20 dana. U osoba koje ne odgovore, može se dati druga ili treća kura pentavalentnog antimona ili alternativni lijek. Alternativni lijekovi su amfotericin B deoksikolat, liposomalni amfotericin B i kombinacija pentavalentnog antimona i INF- $\gamma$  i pentamidin. Sekundarnu bakterijsku infekciju treba liječiti lokalno, u nekih uz primjenu antibiotika (1, 2).

Ketokonazol u dozi od 400 do 600 mg/dan kroz 4-6 tjedana je bio efikasan u približno 70% osoba s promjenama uzrokovanim različitim lišmenijama,

ali nije bio tako efikasan protiv L. (L.) tropice. Pokušavana je i imunoterapija s živim bacilom Calmette-Guerin uz cjepivo napravljeno od umrtvljenih promastigota, ali sa sporim kliničkim odgovorom (2). LR je relativno rezistentna na mnoge forme terapije, premda je stanoviti uspjeh postignut s lokalnom infiltracijom pentavalentnog antimona, sa ili bez istovremene parenteralne primjene istog lijeka (2).

### Prevenција

Rezidualno prskanje za komarce i eradikacija rezervoara su reducirale i ograničile ovu bolest u mnogim regijama srednjeg Istoka i centralne Azije. Američka CL je ekstremno teška bolest za prevenciju budući je šumska bolest i može se izbjeći samo spavanjem u šatorima pod mrežom s malim oćicama i koristeći repelente za insekte. U endemićnim regijama na Srednjem Istoku su majke eksponirale guze svoje djece nevidima da osiguraju da se infekcija javi na neprimjetnom mjestu i tako ih štitele od nagrdjuće infekcije na otkrivenim mjestima. Cijepljenje s živim promastigotima iz kulture je provođeno u Izraelu i bivšem Sovjetskom Savezu. Dobri rezultati su bili dobiveni s Jericho sojem L. (L.) major. Premda je ova praksa bila efikasna u preventiranju prirodno stećene bolesti ona je prekinuta jer su neke od tako nastalih lezija cijelile sporo, druge su se sekundarno inficirale, a paraziti su perzistirali u mjestu inokulacije čak nakon što su lezije zacijelile. Na temelju tih i nekih drugih iskustava vjerujemo da je efikasna imunoprofilaksa moguća. Prvi rezultati s umrtvljenim promastigotima su ohrabrujući, no efikasno cjepivo za ljude je godinama ispred nas. Mogući pravci razvoja su rekombinantno cjepivo s adjuvansom, i genskim inženjeringom dobivena avirulentna vakcina (1, 2).

### SLUZNIĆKA LIŠMENIJAZA (ESPUNDIJA)

Podgrupa bolesnika inficirana s L. (V.) braziliensis ili srodnim lišmenijama dobiva infekciju sluznice nosa, usta, farinksa ili larinksa mjesecima ili godinama nakon što su im kožne lezije zacijelile. Postotak bolesnika koji dobije bolest sluznica je relativno mali (u jednoj studiji

2,7%). Vrijeme između primarne lezije i zahvaćanja sluznica je bilo od 1 mjeseca do 20 godina, medijan 6 godina. Inicijalni simptomi su često začepljenost nosa, iscjedak, nelagoda ili epistaksa. Vremenom nosni septum bude razoren što rezultira kolapsom nosa (klinasti nos). Perforacija se može javiti kroz kožu nosa ili kroz meko nepce. Može biti zahvaćena gornja usna, sluznica obraza, farinksa ili larinksa podjednako često, ali i sluznica traheje i genitala. U rijetkim prilikama bolesnici zbog promjena u usnoj šupljini ne mogu jesti ili dobiju aspiracijsku pneumoniju. Histopatološki kronične sluzničke lezije su karakterizirane intenzivnim infiltratima mononukleara s malo parazita. Osobe sa sluzničkom lišmenijazom pokazuju jaki sistemski Th1 odgovor. Njihovi mononuklearni periferne krvi proliferiraju i produciraju INF kao odgovor na antigen lišmenije in vitro, a kožni test na lišmenije je pozitivan. Činjenica da je nos češće zahvaćen se objašnjava nižom temperaturom, koja favorizira rast parazita, neefikasnosti stanicama posredovanog imunskog odgovora na hrskavici, lokalnom traumom, kapilarnim pleksusom koji zarobljava amastigote. Rijetko je primjećeno spontano izlječenje ML (1-3).

Sluznica je pogodno bila zahvaćena zbog širenja per kontiguitatem kožnih promjena uzrokovanih s L. (L.) tropicom ili drugim specijesima lišmenija. To je također bilo opaženo u nekih bolesnika s VL, poglavito onih s istovremenom HIV infekcijom. Patofiziologija i prirodni tijek u ovim slučajevima su slični CL i VL (2).

### Dijagnoza

Dijagnoza ML se postavlja slično kao u CL. Međutim, opterećenje parazitima je obično nisko, a L. (V.) braziliensis relativno teško raste in vitro. Vjerojatna dijagnoza se često temelji na nalazu karakterističnih ožiljaka prethodnih kožnih promjena, pozitivnom kožnom testu na lišmenije ili prisustvu antilišmenijskih protutijela u serumu. Rezultati kožnog testa su pozitivni u 86,5 do 100%, a IFT daje pozitivne rezultate u 62,5% kada se promastigoti koriste kao izvor antigena, a u 89 do 96% kada su amastigoti anti-

geni. Općenito ML uzrokovana s L. (V.) braziliensis je povezana s većim titrovima antilišmenijskih protutijela i jačim odgovorom kasne preosjetljivosti nego jednostavna CL. Antitijela u IFT padaju nakon uspješne terapije, i kasniji rast titra sugerira recidiv (1-2). U diferencijalnoj dijagnozi sluzničke bolesti treba razmotriti: parakocidiodomikozu, sifilis, tercijarnu pintu, histoplazmozu, sarkoidozu, bazaliom i srednjelinijski granulom. Polipu slične nosne lezije koje se javljaju u nekih bolesnika s ML mogu se zamijeniti s rhinosporidijozom (1, 2).

#### Terapija sluzničke lišmenijaze

Brojni terapijski režimi kao i u VL su bili korišteni za sluzničku lišmenijazu. U nekim regijama Južne Amerike recidiv nakon izlječenja je bio 50 do 70%. Plastična kirurgija može popraviti posljedice sluzničke lišmenijaze, ali to ne treba raditi prije od 1 godine nakon uspješne terapije jer se transplantat može izgubiti ako se javi recidiv (2).

#### Prevenција

Opće preventivne mjere i teškoće s tim u vezi su ista kao za CL. U mnogim regijama lišmenijaza je zoonoza koja uključuje šumske sisavce i kontrola rezervoara je nemoguća. U epidemijama u kojima postoji prijenos čovjek-nevid-čovjek, identifikacija i liječenje bolesnika su važne komponente u kontroli infekcije (1, 2).

#### LITERATURA

- Wittner M, U Feigin RD, Cherry JD. ur. Textbook of pediatric infectious diseases, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991; 1562-8.
- Pearson RD, De Queiroz Sousa A, Jeronimo S.M.M. Lishmenia Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucosal Leishmaniasis: U Mandell GL, Benett JE, Dolin R. ur. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 2831-45.
- Fališevac J. Kala-azar. U Mihaljević F, Fališevac , Bezjak B, Mravuać B. Specijalna klinička infektologija, Schonwald S. ur. Zagreb: Medicinska naklada, 1994; 406-9.
- Punda-Polić V, Sardelić S, Bradarić N. Visceral leishmaniasis in suburban Croatia. Lancet 1998; 351: 188.
- Lainson R, Shaw JJ. Leishmania of the New World: Toxonomic problems. Br Med Bull 1972; 28: 44.
- Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala-Azar) from an asymptomatic mother to her child. Pediatrics. 1999; 104: 65-74.
- Berman JD. Editorial Response:U.S. Food and Drug Administration Approval of AmBisome (Liposomal Amphotericin B) for Treatment of Visceral Leishmaniasis. Cli Infect Dis 1999; 28: 49-51.
- Cascio A, Colombo C. Childhood Mediterranean visceral leishmaniasis. Infez Med 2003; 11: 5-10.
- di Martinio L, Gramiccia M, Occorsio P, Di Muccio T, Scalone A, Gra... L. Infantile visceral leishmaniasis in the Campania region, Italy experience from a Paediatric Referral Centre. Parasitologia. 2004; 46: 221-3.
- Gradoni L, Gaeta GB, Pellizzer G, Maisto A, Scalone A. Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy. Scand J Infect Dis. 1994; 26: 627-9.
- Figueiro-Filho EA, Duarte G, El-Beitune P, Quintana SM, Maia TL. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 2004; 12: 31-40.
- Caldas AJ, Costa JM, Gama ME, Ramos EA, Barral A. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case report. Acta Trop 2003; 88: 39-43.
- Blackwell JM, Black GF, Peacock CS et al. Immunogenetics of leishmanial and mycobacterial infections: The Belem Family Study. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1997; 352: 1331-45.
- Joshi PB, SacksDL, Modi G, McMaster WR. Targeted gen deletion of Leishmania major genes encoding development of stage-specific leishmanolysin (GP63). Mol Microbiol 1998; 27: 519-30.
- Punda-Polić V, Bradarić N, Grgić D. A 9-year-old with fever and severe muscle pains. Lancet 1997; 349: 1666.
- Punda-Polić V, Bradarić N, Marty P, Lelievre A. Serological response to Leishmania infantum in a patient treated with promisone. Ann Trop Med Parasitol 1998; 92: 731-3.
- Thakur CP, Narayan S, Ranjan A. Epidemiological, clinical&pharmacological study of antimony resistet visceral leishaniasis in Bihar, India. Indian J Med Res 2004; 120: 166-72.
- Bergman JD. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis. 1997; 24: 684-703.
- Kafetzis DA, Velissariou IM, Stabouli S, Mavrikou , Delis D, Liapi G. Treatment od paediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compaunds? International J Atimicrob Agents. 2005; 25: 26-30.
- Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki AG, Sereti E, et al. Two Doses of a Lipid Formulation of Amphotericin B for the treatment of Mediterranean Visceral Leishmaniasis. Clin Infect Dis 2003; 36: 560-6.
- Gradoni L, Gramiccia M, Scalone A. Change in human visceral leishmaniasis treatment in Italy: retrospective study of 630 patients. Parasitologia. 2004; 46: 199-201.
- Rossi M, Rescigno C, Altieri S, Coppola MG, Gramiccia M et al. Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults: a retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995-2001). J Antimicrob Chemoth. 2003; 52: 264-8.
- Sundar S, Agrawal NK, Sinha PR et al. Short-course, low-dose amfotericin B lipid complex therapy for visceral leishmaniasis unresponsive to antimony. An Intern Med 1997; 127: 133-7.
- Agostoni C, Dorigoni M, Malfitano A, et al. Mediterranean leishmaniasis in HIV-infected patients: Epidemiology, clinical and diagnostic features of 22 cases. Infection 1998; 26: 93-9.
- Turk JL, Bryceson AD. Immunological phenomenon in leprosy and related diseases. Adv Immunol 1971; 13: 209-66.

## Summary

### LEISHMANIASIS: CLINICAL PECULIARITY IN CHILDREN

N. Bradarić, I. Ivić

*Leishmaniasis is a protozoal infection of the genus kinetoplastida (subgenera Viannia and Leishmania) that clinically manifests as acute and chronic disease. Children as well as adults infection are transmitted by a vector, Phlebotomus species all over the world except in America where the disease is transmitted by Lutzomyia species. Children and immunocompromised adults are in greater risk of developing clinically manifest disease. Rarely a disease can be transmitted transplacental from mother to fetus. Parasite carriers are various domestic and wild animals, only for some species, and only in some parts of the world no animal reservoir has been identified. Leishmaniasis manifests as an illness of reticuloendothelial organs (visceral leishmaniasis) and as an illness of skin and mucosal membranes illness (mucocutaneous leishmaniasis-espundia). When the disease is fully developed diagnosis for both visceral and mucocutaneous leishmaniasis is based on characteristic clinical features. The diagnosis is confirmed by classic diagnostic methods (formol-gel reaction, bone marrow aspiration, aspiration from the liver, spleen or lymph nodes), that are enhanced by newer serologic and molecular methods like Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirect immunofluorescent assay, (IFT) direct agglutination tests (DAT) and polymerase chain reaction (PCR). Despite newly discovered effectiveness of many old and new anti-infective agents on Leishmania, because of their price and accessibility in many regions of the world, old pentavalent antimonials are still the first choice therapy. Based on experience with animal model and humans, it is likely that an effective form of immunoprophylaxis will eventually be developed, but an effective human vaccine is probably years away.*

Descriptors: LEISHMANIASIS, VISCERAL, MUCOCUTANEOUS, PHLEBOTOMUS, CHILDREN