

Črt Loboda^{1*}, Andreja Saje^{2*}

Lišmanioza – (še en) veliki posnemovalec

Leishmaniasis – (Another) Great Imitator

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: lišmanija, kožna lišmanioza, visceralna lišmanioza, kala-azar, splenomegalija, kožna lezija

Lišmanioza spada med zapostavljene tropske bolezni, endemska pa je tudi v nekaterih evropskih državah. Povzroča jo parazit iz rodu enoceličnih organizmov *Leishmania*. Prenaša se vektorsko, z vbodom peščene muhe. Najpogostejša oblika je kožna, najnevarnejša pa visceralna lišmanioza. Velik delež okuženih oseb ostane asimptomatskih, zapleti pa se lahko pojavijo tudi več let po okužbi. Diagnozo postavimo s pomočjo patohistološkega dokaza, z izolacijo ali molekularnim dokazom povzročitelja; redko se poslužujemo seroloških metod. Zdravljenje je odvisno od oblike bolezni in od vrste povzročitelja – kožne lezije lahko v nekaterih primerih le sledimo ali zdravimo lokalno, določene (sistemske in težje) oblike bolezni pa zahtevajo sistemsko zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: leishmania, cutaneous leishmaniasis, visceral leishmaniasis, kala-azar, splenomegaly, skin lesion

Leishmaniasis is a vector-borne, neglected tropical disease also endemic in some European countries. It is caused by unicellular parasites of the genus *Leishmania* and transmitted by a sand fly. The most common form of the disease is cutaneous leishmaniasis, while visceral leishmaniasis is the deadliest. Many infected individuals remain asymptomatic, although complications can develop many years after infection. Diagnosis is made histologically, by culture or molecular detection of the parasite. Serological testing is rarely used. Treatment depends on the form and severity of the disease and *Leishmania* species; in some cases, cutaneous lesions can either be observed until spontaneous healing or topically treated. Severe and systemic forms are treated with systemic therapy.

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

¹ Črt Loboda, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; crt.loboda@kclj.si

² Andreja Saje, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; andreja.saje@kclj.si

UVOD

Lišmanioza je skupina bolezni, ki spada med zapostavljene tropske bolezni. Povzročajo jo znotrajcelični paraziti iz rodu *Leishmania* (L), ki šteje več kot 20 vrst. Prenaša se vektorsko z ugrizom samice peščene muhe, od dva do tri milimetre velike žuželke, ki je najbolj dejavna, ko je zunanja temperatura najnižja (od mraka do zore), vendar pa se hrani tudi zgodaj zjutraj in pozno popoldne. Peščene muhe imajo šibko letalno moč in se navadno zadržujejo na brezvetrnih območjih.

Ne zbolijo vsaki, ki se okuži s parazitom. Izraz lišmanioza se nanaša na bolezen, ne pa na asimptomatsko okužbo. Zajema širok spekter bolezni, ki se razlikujejo glede na vrsto povzročitelja; najpogostejša oblika je kožna lišmanioza (KL), najnevarnejša visceralna lišmanioza (VL), najbolj poškodljiva pa kožno-sluznična lišmanioza (KSL). Klinično izražanje bolezni je odraz medsebojnega delovanja med gostiteljevim imunskim sistemom in dejavniki parazita (vrsta, virulenca, tropizem), prispevajo pa tudi dejavniki prenašalca. Je eden izmed velikih posnemovalcev, saj lahko posnema številne druge kožne in sistemske bolezni. Bolezen je povezana s slabimi pogoji življenja, kot so revščina, podhranjenost, vojne, preseljevanja ... (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Lišmanioza nas spremlja že tisočletja. Prisotnost DNA *L. donovani* je bila z molekularnimi metodami dokazana že v egiptčanskih mumijah (3). Gre za zoonozo, ki se z divjih in domačih živali na človeka prenaša z ugrizom peščene muhe. Ta v Severni in Južni Ameriki (Novi svet) pripada rodu *Lutzomyia*, na Mediteranu, v Indiji, Afriki in na Bližnjem vzhodu (Stari svet) pa rodu *Phlebotomus*. V urbanih endemskih področjih lahko lišmaniozo peščena muha prenaša med ljudmi. Možen je tudi neposreden prenos bolezni s človeka na človeka (antropozoa) z oku-

ženimi iglami, transfuzijami in presajenimi organi ter kongenitalno (1, 2, 4).

Od leta 2019 je lišmanioza na seznamu Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) zapostavljenih tropskih bolezni, ki na svetovni ravni ogroža milijardo ljudi, predvsem v tropskem in subtropskem pasu. Breme bolezni je največje med otroki. Pojavlja se na vseh celinah, razen na Antarktiki in v Avstraliji, v skoraj 100 državah (1, 2, 4). Največja prevalenca je v državah v razvoju. Več kot 80 % prijavljenih primerov KL je na območju Izraela, Turčije, Turkmenistana in Uzbekistana, sicer pa je razširjena v mediteranskih državah, Latinski Ameriki in Zahodni Aziji. Večina primerov ostaja neprijavljenih. Več kot 90 % vseh primerov VL v zadnjih desetih letih je bilo prijavljenih v Bangladešu, Braziliji, Etiopiji, Indiji, Južnem Sudanu in Sudanu. V Evropi je lišmanioza endemična v številnih državah (na Portugalskem, v Španiji, Italiji, Franciji, Grčiji, na Malti, Cipru, Hrvaškem, v Albaniji, Bolgariji in Turčiji). Na tem območju vsakoletno zabeležimo približno 700 novih primerov VL (oz. skoraj 4.000, če upoštevamo še Turčijo) (2).

Glede na zemljepisno pojavljanje bolezni jo delimo na dve kategoriji: na lišmaniozo Starega sveta in lišmaniozo Novega sveta. Najpogostejši povzročitelji so navedeni v tabeli 1. V Sloveniji so pomemben vir vnesene lišmanioze popotniki. Glede na podatke WHO sta bila med letoma 2017 in 2020 v Slovenijo vnesena dva primera VL in en primer KL (4).

Obvladovanje in preprečevanje bolezni vključuje nadzor in zatiranje vektorske populacije, nadzor in sledenje bolezni, učinkovito diagnostiko ter dostopnost ustreznega zdravljenja, ko je indicirano (1). V različnih stopnjah razvoja so tudi cepiva proti lišmaniji (5, 6). V preteklosti so bolezen na Bližnjem vzhodu več desetletij preprečevali s t. i. lišmanizacijo, intra-dermalno inokulacijo živega parazita *L. major*, vendar so zaradi velike možnosti

Tabela 1. Oblike lišmanioze in najpogostejši povzročitelji (4). *L.* – *Leishmania*.

Oblika bolezni	Povzročitelji – Stari svet	Povzročitelji – Novi svet
Kožna lišmanioza	<i>L. donovani</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. major</i> , <i>L. aethiopica</i> , <i>L. infantum</i>	<i>L. mexicana</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. venezuelensis</i> , <i>L. chagasi</i> , <i>L. braziliensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. peruviana</i> , <i>L. panamensis</i>
Kožno-sluznična lišmanioza	<i>L. tropica</i> , <i>L. infantum</i> , <i>L. aethiopica</i>	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , redkeje <i>L. panamensis</i>
Visceralna lišmanioza	<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i> , redkeje <i>L. tropica</i>	<i>L. chagasi</i> , redkeje <i>L. amazonensis</i>

pojava velikih in trdovratnih kožnih lezij postopek opustili (7).

PATOGENEZA

Lišmanija ima dimorfen življenjski cikel. Pri hranjenju peščene muhe promastigot pride v gostiteljevo kožo, pri čemer slina peščene muhe deluje imunomodulatorno in antihemostatično. Makrofagi v koži fagocitirajo promastigote, ki se nato znotrajcelično preobrazijo v amastigote – okrogla ali ovalna telesca brez bička. Amastigoti se hranijo in razmnožujejo v fagolizosomih, dokler makrofag ne počni in okuži novih celic mononuklearnega sistema. Ker gre za znotrajcelične parazite, je pri obvladanju bolezni ključna celična imunost. Ko se peščena muha hrani na okuženem gostitelju, zaužije amastigote, ki se v prebavnem sistemu muhe ponovno preobrazijo v promastigote (1). Do razvoja simptomatske lišmanioze pride, če imunski sistem ne uspe obvladati razmnoževanja parazita. Pri VL naraščanje števila z amastigoti okuženih mononuklearnih celic v kostnem mozgu, jetrih in vranici vodi v hipertrofijo tkiv ter splenomegalijo (8).

KOŽNA IN KOŽNO-SLUZNIČNA LIŠMANIOZA

Je najpogostejša oblika lišmanioze, ki po ocenah WHO letno prizadene 700.000–1.000.000 ljudi. Sicer je le izjemoma življenjsko nevarna, a je pomembna zaradi brazgotinjenja,

možnega izmaličenja telesa, stigmatizacije, sekundarnih zapletov in dolgoročno zmanjšane kakovosti življenja (9, 10).

Klinična slika

Bolezen se po inkubaciji, ki traja od nekaj tednov do nekaj mesecev, začne kot majhna, neboleča papula na mestu inokulacije, običajno na izpostavljenih delih telesa (glava, okončine...). Papula počasi raste v vozlič, ki lahko ulcerira. Za KL je značilna končna ulceracija, ki je načeloma neboleča, plitka, okroglaste oblike, z jasnimi, induriranimi robovi in centralnimi granulacijami. V bližini lahko nastanejo satelitske lezije, ki se zlijejo z izvirno. Lahko je prisotna področna limfadenopatija. Lezija se večinoma zaceli tudi sama v 3–18 mesecih, odvisno od vrste (1, 9, 10).

V približno desetih odstotkih ulceracija traja več kot dve leti, postane kronična in napredujoča. Prizadene lahko različne dele telesa in napreduje v KSL, za katero je značilna prizadetost sluznic s hujšo klinično sliko. Do KSL lahko pride tudi več let po zacelitvi primarne kožne lezije ali sočasno s KL, do 20 % oseb s prizadetostjo sluznic pa se primarne lezije KL ne spominja. KSL je značilna le za nekatere vrste lišmanij; najpogostejše *L. viannia* (*L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*) in *L. aethiopica*, ki se pojavljajo v Boliviji, Braziliji in Peruju (t. i. mukozni pas) ter v Etiopiji. Napredovanje bolezni pa je odvisno tudi od imunskega

sistema bolnika. Patohistološko ugotavljamo intenziven mononuklearni infiltrat ter majhno breme parazitov.

Prvi simptomi KSL so lahko zamašen nos, nosni izcedek, zapora nosu ali krvavitev iz nosu. V nosu (običajno na pretinu) nastane nodus, ki hitro ulcerira ter vodi v predrtje in sesedanje nosu (tapirjev nos). KSL poškoduje tudi zgornjo ustnico in mehko nebo; lahko pride do prizadetosti grla. Nezdravljena bolezen poteka kronično, povzroča izmaličenje obraza, izgubo tkiva ustnega dela žrela in predrtje grla ter je v najhujših primerih zaradi sesedanja velikih dihalnih poti lahko življenje ogrožajoča. Lahko se dodatno zaplete z aspiracijsko pljučnico (11, 12).

KL lahko poteka še v nekaterih redkejših oblikah, ki otežijo diagnozo. Ponavljajočo se lišmaniozo običajno povzroča *L. tropica*. Po zacelitvi primarne lezije se na obrobju brazgotine pojavijo nove eritematozne luskaste papule. Te lezije niso destruktivne. Počasi rastejo skozi leta in vsebujejo malo parazitov (10).

Kronična lupoidna lišmanioza je napredujoča oblika, ki močno spominja na lupusno obliko kožne tuberkuloze. Običajno ne ulcerira in je zelo trdovratna za zdravljenje. Breme parazitov je majhno (10).

Difuzna in diseminirana KL sta povezani z imunsko oslabeleostjo; difuzna KL je povezana s celično imunsko oslabeleostjo in spominja na lepromatозno gobavost (številne neulcerirajoče papule in nodusi, lahko se zlivajo v plake). Nodusi se običajno razširijo po obrazu in okončinah, lahko pa prizadenejo celotno telo. Je težavna za zdravljenje. Diseminirana KL se odraža s številnimi (več kot 10) mnogovrstnimi kožnimi lezijami, podobnimi primarni kožni leziji KL. V skoraj polovici primerov prizadene tudi sluznice. Lezije se nahajajo na več med sabo oddaljenih mestih. Povezana je z zmanjšanim nastajanjem interferona γ (IFN- γ) in dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α). Pojavlja se pred-

vsem v Latinski Ameriki in lahko prizade ne tudi osebe brez znane imunske pomanjkljivosti.

Diagnoza

Na KL pomislimo ob počasi nastalih, nebolečih kožnih lezijah na odkritih delih telesa, ki so običajno maloštevilne (od ene do tri) in se ne odzivajo na kortikosteroidno ali antibiotično lokalno zdravljenje, ter ob anamnezi potovanja na endemska območja (ne smemo pozabiti, da je dovolj že potovanje v nekatere dele Hrvaške). Za dokončno diagnozo, izbiro najustrežnejšega zdravljenja in oceno poteka bolezni je potreben dokaz parazita v kužnini, če je možno, pa tudi opredelitev vrste (10, 13).

Vzorec lahko pridobimo na različne načine: odtis ali skarifikat z dna ulceracije, aspirat z induriranega roba, biopt s privzdignjenega roba kožne lezije. Histološko ugotavljanje amastigotov dokazuje KL, vendar pa so si vrste morfološko enake. Ločimo jih lahko na podlagi elektroforeze ali molekularnih metod, parazita pa je možno izolirati tudi v kulturi. V našem okolju občutljivost običajno povečamo tako, da uporabljamo kombinacijo histopatoloških in molekularnih metod ter izolacije iz kulture. Serološke preiskave večinoma niso uporabne (izjemoma pri KSL), saj je njihova občutljivost nizka in ne ločijo med sedanjem in preteklo okužbo (10, 13).

Za diagnozo se ponekod v revnih predelih sveta uporablja t. i. test Montenegro ali lišmaninski kožni test, kjer intradermalno vbrizgajo antigene promastigotov, s čimer z nastankom kožne zatrdline dokažejo celično imunost na lišmanije, posredovano s celicami T pomagalkami 1 (angl. *T helper 1 cells*, Th1). Test ne loči med sedanjem in preteklo okužbo in je lahko lažno negativen pri bolnikih, okuženih s HIV, in drugih imunsko oslabljenih bolnikih (10, 13).

Ob sumu na KSL je potreben temeljit otorinolaringološki (ORL) pregled, če je možno, pri ORL-specialistu, ki naj opravi

fiberoptično endoskopijo z odvzemom vzorcev prizadete sluznice. Povzročitelja KSL zaradi nizkega bremena parazita v leziji sluznice običajno dokažemo z molekularnimi metodami (9, 13).

Za ugotovitev KL na neendemskih ali na novih endemskih področjih je potreben velik klinični sum (2).

Diferencialna diagnoza

KL je eden izmed velikih posnemovalcev v dermatologiji, saj lahko posnema najrazličnejše okužbe in druga stanja. Ob pozitivni epidemiološki anamnezi je večina značilnih kožnih lezij sicer diagnostično jasnih; pri neznačilnih lezijah in na neendemskih območjih pa lišmanija lahko posnema glivične okužbe kože (parakokcidio-mikozo, sporotrihozo, blastomikozo, histoplazmozo), mikobakterijske okužbe (tudi neznačilne), aktinomikozo, sifilis, gobavost, moluske, gnojne okužbe kože (impetigo, furunkel, karbunkel, kožni ognjek), sarkoidozo, tujkov granulom, bradavice, kožni limfom, bazalnocelični ali ploščatocelični karcinom, amelanocitni melanom, kožne metastaze, lupus eritematosus, luskavico, kronične venske razjede, piodermo gangrenosum ali granulomo anulare. Pri KL lahko pride do sekundarne bakterijske okužbe, s čimer se značilna klinična slika zabriše (10).

Ob sumu na KSL diferencialno diagnostično pomislimo na parakokcidio-mikozo, histoplazmozo, terciarni sifilis, gobavost, tuberkulozo, granulomatozo s poliangiitisom, sarkoidozo, bazalnocelični karcinom, kožni limfom in nosno uporabo kokaina (9, 13).

Zdravljenje

O zdravljenju KL presojamo glede na posameznika. Cilj je klinična ozdravitev in ne izkoreninjenje parazita. Približno četrtna primerov KL se spontano pozdravi, po drugi strani pa pri vseh zdravljenih ne dosežemo popolne odstranitve parazita.

Zdravljenje KL se razlikuje glede na vrsto povzročitelja in težo klinične slike (13).

Nezapleteno obliko KL pri bolniku z ohranjeno imunostjo z eno ali nekaj manjšimi lezijami (manjšimi od 1 cm) na neizpostavljeni koži, ki jo povzroča vrsta, nepovezana s prizadetostjo sluznic, lahko le sledimo in ne uvedemo usmerjenega zdravljenja. Ob vztrajanju ali napredovanju enostavne lezije se lahko poslužimo lokalnega zdravljenja s paromomicinom ali natrijevim stiboglukonatom, krioterapije ali termoterapije; izjemoma zdravimo sistemsko z azoli. Pri termoterapiji lokalno z radiofrekvenčnimi valovi dovajamo toploto (okoli 50 °C), s čimer nastane povrhnja dermalna opekline, ki se večinoma zaceli brez brazgotine. Pred zdravljenjem je potrebna lokalna anestezija. Za majhne lezije nedavnega nastanka (manj kot tri mesece) pride v poštev krioterapija s tekočim dušikom, pri kateri lahko na mestu zdravljenja ostanejo področja hipopigmentacije. Krioterapijo je treba na dva do tri tedne večkrat ponoviti. Kombinacija natrijevega stiboglukonata, vbrižganega v lezijo, in krioterapije je učinkovitejša kot posamezna vrsta zdravljenja (1, 13–15).

Sistemsko zdravljenje zahtevamo (13):

- okužba z vrstami, ki so povezane s KSL (najpogostejše *L. viannia*),
- več kot štiri lezije, večje od 1 cm,
- lezija, večja od 5 cm,
- podkožni vozlički ali področna limfadenopatija,
- lezije na obrazu, prstih ali spolovilu,
- bolezen pri bolniku z okvarjenim imunskim odzivom,
- neučinkovitost lokalnega zdravljenja ali
- hujše oblike KL, kot so KSL, ponavljajoča se lišmanioza, difuzna ali diseminirana KL.

KL Novega sveta se le redko spontano zaceli. Za sistemsko zdravljenje uporabljamo liposomalni amfotericin B, azole ali miltefosin. Sistemsko zdravljenje je možno

tudi s pentamidinom ali natrijevim stiboglukonatom, vendar se zaradi številnih neželenih učinkov teh zdravil izogibamo (13).

Lezije se celijo več tednov. Cilj zdravljenja je zacelitev rane v 3 mesecih brez ponovitve v naslednjih 6–12 mesecih. Rano je treba dnevno umivati z milom in vodo. V primeru simptomov in znakov sekundarne bakterijske okužbe (bolečina, celulitis okolne kože, gnojen izcedek) je dodatno potrebno antibiotično zdravljenje. Pri lišmanijah, ki lahko povzročajo KSL, je priporočljivo klinično spremljanje še dve leti po zdravljenju KL, saj omogoča hitro ugotovitev in zgodnje zdravljenje napredovanja bolezni v KSL (4, 14, 15).

VISCERALNA LIŠMANIOZA

Sistemska oblika VL (kala-azar, hindujsko črna mrzlica) je med tropskimi boleznimi drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi parazitske okužbe, takoj za malarijo (4). WHO ocenjuje, da je skupno število primerov VL na svetu 50.000–90.000 letno, a jih je večina neprijavljenih. V tabeli 2 navajamo razširjenost povzročiteljev VL in njihov rezervoar.

Klinična slika

Incubacijska doba je v večini primerov dva do šest mesecev, lahko pa od le nekaj tednov do več let. Odvisna je od bolnikove starosti in stanja imunskega sistema ter od vrste para-

zita. Pogosta je asimptomatska okužba, ocenjuje pa se, da za vsak klinično izražen primer obstaja 30–100 subkliničnih okužb (16).

VL lahko poteka na dva načina: kot prikrita okužba ali aktivna bolezen. Ocenjujejo, da prikrita okužba v treh letih napreduje v aktivna bolezen. pri 2–29 % bolnikov. Večina posameznikov s prikrito okužbo nima simptomov, pri določenem deležu pa se lahko pred napredovanjem v simptomatsko bolezen ali spontano razrešitvijo pojavijo subklinični simptomi ali splenomegalija (17). Bolezen se večinoma začne subakutno s pojavom oslabelosti, povišane telesne temperature, hujšanjem in splenomegalijo s hepatomegalijo ali brez. V redkih primerih lahko poteka kot akutno vročinsko stanje s hitrim napredovanjem simptomov. Zaradi zaviralnega delovanja na kostni mozeg, hemolize in hipersplenizma pride do anemije, ki je lahko huda. Anemija je normocitna in normokromna, če ni pridruženo pomanjkanje železa. Ob napredovanju bolezni pride do kaheksije in hipoalbuminemije, ki je lahko vzrok perifernim edemom. Kljub hipoalbuminemiji je zaradi poliklonalne hipergamaglobulinemije pogosto prisotna hiperproteinemija. Pri temnopoltih osebah se lahko razvije hiperpigmentacija toplih delov telesa (od tod ime kala-azar), kar zasledimo predvsem pri osebah indijskega izvora. Levkopenija in anemija se pojavita zgodaj v poteku bolezni,

Tabela 2. Razvrstitev povzročiteljev visceralne lišmanioze in njihov rezervoar (1, 4). L. – *Leishmania*.

Vrsta	Geografska razporeditev	Prenašalec	Rezervoar
<i>L. donovani</i>	Indija, vzhodna Afrika, Kitajska, Pakistan	<i>Phlebotomous</i> spp.	človek, glodavci, mačke
<i>L. infantum</i>	Mediterran, Bližnji vzhod, Severna in podsaharska Afrika, Balkan, Kitajska	<i>Phlebotomous</i> spp.	psi, lisice, oposumi
<i>L. chagasi</i> (<i>L. infantum</i>)	Latinska Amerika	<i>Lutzomyia</i> spp.	psi, lisice, oposumi
<i>L. tropica</i>	Bližnji vzhod, Indija, Južna Evropa, Zahodna Azija	<i>Phlebotomous</i> spp.	človek
<i>L. amazonensis</i>	Brazilija, predel Amazonke	<i>Lutzomyia</i> spp.	glodavci

kasneje pa se pojavi še trombocitopenija, ki skupaj z motnjo v delovanju jeter vodi v nagnjenost h krvavitvam. Večina oseb ima v krvi povišane vrednosti jetrnih transaminaz (4).

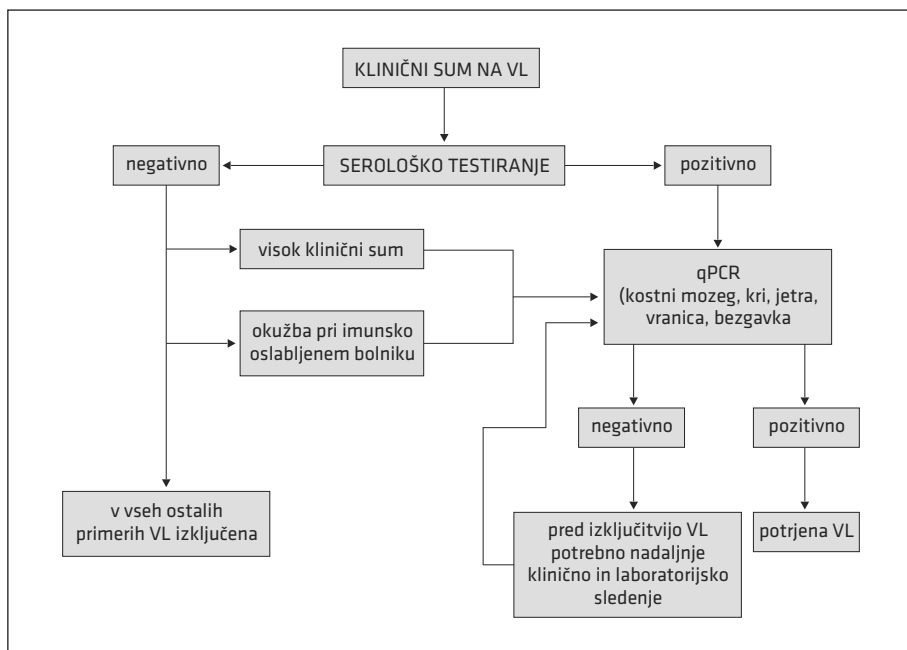
V poteku bolezni lahko pride tudi do razvoja diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Redek zaplet je hemofagocitna limfocitocitoza. S trajanjem bolezni so vedno pogostejše sekundarne okužbe (pljučnica, tuberkuloza, bacilarna in amebna griža, gastroenteritisi, okužbe kože, ošpice, herpes zoster, garje), ki so tudi pomemben vzrok umrljivosti. Poleg sekundarnih okužb bolniki umirajo še zaradi podhranjenosti, hude anemije in krvavitve (4).

Diagnostika

Na VL posumimo na podlagi klinične slike in epidemiološke anamneze. Diagnozo najbolj zanesljivo potrdimo z osamitvijo ali histopatološkim dokazom lišmanij ali

z molekularnim dokazom prisotnosti lišmanij v punktatu ali tkivu. Z dokazom značilnih protiteles si lahko pomagamo v primeru negativnih neposrednih testov za dokazovanje okužbe. Smiselno je hkrati uporabiti več različnih diagnostičnih metod, saj s tem povečamo občutljivost za dokaz okužbe (18).

Najbolj občutljive so molekularne metode. Pri osebah z oslavljenim imunskim sistemom (sem sodijo tudi bolniki z visceralno lišmaniozo, ki so sočasno okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-VL)) je občutljivost seroloških metod manjša, vendar imajo ti bolniki po navadi višje breme parazita, kar poveča občutljivost osamitve iz kulture in molekularnega dokaza parazitove DNA v periferni krvi. Za histopatološko preiskavo, osamitev in molekularni dokaz je najprimernejši vzorec aspirat kostnega mozga, uporabimo pa lahko tudi biopt vranice, jeter ali bezgavke (v primeru limfadenopatije) ali polno kri (18).



Slika 1. Primer možnega diagnostičnega algoritma ob sumu na visceralno lišmaniozo (VL) (18). VL – visceralna lišmanioza, qPCR – kvantitativna verižna reakcija s polimerazo v realnem času (angl. *quantitative real-time polymerase chain reaction*).

Pri vseh osebah s sumom na VL, pri katerih lišmanij ne dokažemo z neposrednimi metodami, je smiselno določiti značilna protitelesa. Od seroloških preiskav v Sloveniji uporabljamo test posredne hema-glutininacije in prenos western (angl. *western blot*). S serološkimi preiskavami ne moremo razlikovati med aktivno in prebolelo okužbo, saj protitelesa v serumu zaznamo še več let po uspešnem zdravljenju. Visoka raven serumskih protiteles je prisotna tako pri asimptomatski kot pri klinično izraženi VL. Možen diagnostični algoritem ob sumu na VL je prikazan na sliki 1. Možne diferencialne diagnoze VL navajamo v tabeli 3 (18).

Zdravljenje

Nezdravljena VL ima visoko smrtnost (več kot 90 %). Za zdravljenje imamo na voljo različne protimikrobne učinkovine. V državah v razvoju sta poglavitna dejavnika pri izbiri cena in dostopnost. Zdravilo prvega izbora v razvitem svetu za zdravljenje VL je liposomalni amfotericin B. Sheme zdravljenja so predstavljene v tabeli 4. Po zaključenem zdravljenju je potrebno nadaljnje sledenje, saj lahko kljub ustreznemu zdrav-

ljenju s časom pride do ponovitve bolezni. Ponovitve bolezni so pogostejše pri osebah z motnjo v delovanju celične imunosti (4). Pri posameznikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, je med zdravljenjem VL potreben razmislek o zmanjšanju imunosupresije, če je to mogoče (18).

Postkalaazarna kožna lišmanioza

Po zdravljenju VL lahko pride do pojava t. i. postkalaazarne KL. Gre za kronične kožne lezije, ki se pojavijo po kliničnem odgovoru na zdravljenje VL, povzročene z *L. donovani*. Kaže se v obliki kroničnih eritematoznih ali hipopigmentiranih papul, ki se lahko razširijo v plake. Diagnozo postavimo z dokazom lišmanij v bioptu kože (19).

Sočasna okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti in visceralno lišmaniozo

Posebnost sočasne okužbe je, da HIV poveča verjetnost za razvoj simptomatske VL in VL pospeši napredovanje okužbe s HIV. Poleg običajne klinične slike lahko pri bolnikih z nizkim številom celic CD4+ pride tudi do prizadetosti neznačilnih mest, kot so

Tabela 3. Diferencialna diagnostika visceralne lišmanioze (18). PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*).

Malarija	Obe bolezni se kažeta s slabim počutjem, vročino in splenomegalijo. Pri malariji je razvoj simptomov bolj akuten. Diagnozo postavimo s pregledom debele kaplje krvi.
Histoplazmoza	Za akutno histoplazmozo so značilni vročina, oslabelost, hepatosplenomegalija in pancitopenija. Diagnozo postavimo z dokazom antigena v urinu, krvi ali bronhoalveolarnem izpirku oz. z osamitvijo v kulturi ali histopatološko preiskavo.
Amebni jetrni absces	Značilna je nekajtedenska anamneza bolečin v desnem zgornjem kvadrantu trebuha in vročina, dodatno lahko tudi slabo počutje, potenje, hujšanje in neješčnost. Diagnozo postavimo s slikovno diagnostiko.
Shistosomoza	Hepatosplenična shistosomoza vodi v razvoj portalne hipertenzije in splenomegalije. Diagnozo postavimo z dokazom jajčec v blatu, urinu ali tkivu oz. z dokazom značilnih protiteles v krvi.
Limfom	Kaže se lahko z limfadenopatijo, hepatomegalijo ali splenomegalijo, citopenijami, vročino, nočnim potenjem in hujšanjem. Diagnozo postavimo s histopatološko analizo prizadetega tkiva (npr. bezgavke).
Tuberkuloza	Izvenpljučna tuberkuloza lahko prizadene tudi vranico ali jetra. Diagnozo postavimo z dokazom prisotnosti <i>Mycobacterium tuberculosis</i> v prizadetem tkivu (mikroskopija, kultura ali PCR).

koža, ustna sluznica, prebavila, potrebušnična votlina, pljuča in prsnični prostor. Zaradi oslabiljenosti imunskega odziva so serološke preiskave pogosto negativne. Zdravilo izbire je liposomalni amfotericin B. Poleg antiparazitskega je ključna čimprejšnja uvedba antiretrovirusnega zdravljenja. Zaradi prizadetosti imunskega sistema so po zaključku zdravljenja pogoste ponovitve VL. Pri posameznikih, ki imajo število celic CD4+ manjše od 200/mm³ krvi, je zaradi visokega tveganja za ponovitev smiselna uvedba sekundarne profilakse z liposomalnim amfotericinom B v odmerku 3–5 mg/kg intravenozno. Odmerek ponavljamo na tri do pet tednov. S sekundarno profilakso nadaljujemo, dokler ni število celic CD4+ vsaj šest mesecev več kot 350/mm³ krvi (20).

ZAKLJUČEK

Lišmanioza je ena izmed zapostavljenih tropskih bolezni, ki je predvsem v nerazvitem svetu še vedno pomemben vzrok povečane umrljivosti. Lahko se okužimo že ob potovanju v sosednje države, zaradi česar jo moramo vedno imeti v mislih kot diferencialno diagnozo različnih bolezenskih stanj.

V prihodnosti si želimo boljši svetovni nadzor nad boleznijo, nadzor vektorske populacije, razvoj učinkovitega in varnega cepiva, vrstno značilne diagnostične metode za uporabo ob bolniku (angl. *point of care*), ki bodo občutljive tudi pri imunsko oslabilih, ter učinkovita in varna, cenovno dostopna, kratkotrajna, peroralna zdravila, tako za zdravljenje kot za profilakso.

Tabela 4. Zdravljenje visceralne lišmanioze (21–23). iv. – intravenozno, im. – intramuskularno, po. – peroralno, HIV-VL – bolniki z visceralno lišmaniozo, ki so s sočasno okuženi s z virusom humane imunske pomanjkljivosti.

	Prva izbira	Druge možnosti
Okužba pri posameznikih z ohranjeno imunostjo	Evropa/Amerika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., 7 dni Vzhodna Afrika: natrijev stibogluconat 20 mg/kg na 24 ur iv. ali im. + paromomicin 15 mg/kg na 24 ur im., 17 dni Južna Azija: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg iv. na dneve 1–5, 14 in 21	Evropa/Amerika: amfotericin B lipidni kompleks ali amfotericin B deoksiholat Vzhodna Afrika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., 10 dni samostojno ali miltefosin ^a po. + paromomicin 20 mg/kg na 24 ur im., 14 dni Južna Azija: miltefosin ^a po., 28 dni
Okužba pri imunsko oslabiljenih (npr. HIV-VL)	Evropa/Amerika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., do skupnega odmerka 40 mg/kg Vzhodna Afrika: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1, 3, 5, 7, 9 in 11 + miltefosin ^a , 28 dni Južna Azija: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1, 3, 5, 7, 9 in 11 + miltefosin ^a , 14 dni	Evropa/Amerika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., 7 dni Vzhodna Afrika: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1–5, 10, 17 in 24 Južna Azija: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1–4, 8, 10, 17 in 24
Postkalaazarna kožna lišmanioza	Evropa/Amerika: miltefosin ^a 2,5 mg/kg na 24 ur po., 12 tednov (največji dnevni odmerek 150 mg/dan) Vzhodna Afrika: natrijev stibogluconat 20 mg/kg iv. ali im., 1–2 meseca Južna Azija: miltefosin ^a 2,5 mg/kg na 24 ur po., 12 tednov (največji dnevni odmerek 150 mg/dan)	liposomalni amfotericin B (brez standardiziranega režima odmerjanja, večina poroč o skupnem odmerku ≥ 30 mg/kg)

^a Uporaba je kontraindicirana pri nosečnicah in doječih materah. Pri telesni teži 30–44 kg je odmerek 50 mg na 12 ur, pri telesni teži nad 45 kg pa 50 mg na 8 ur.

LITERATURA

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 951–70.
2. WHO: Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9635-401-419>
3. Zink AR, Spigelman M, Schraut B, et al. Leishmaniasis in ancient Egypt and Upper nubia. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12 (10): 1616–7.
4. Sundar S: Leishmaniasis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e. New York: McGraw Hill; 2018.
5. Iborra S, Solana JC, Requena JM, et al. Vaccine candidates against leishmania under current research. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17 (4): 323–34.
6. Reed SG, Coler RN, Mondal D, et al. Leishmania vaccine development: Exploiting the host-vector-parasite interface. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15 (1): 81–90.
7. Pacheco-Fernandez T, Volpedo G, Gannavaram S, et al. Revival of leishmanization and leishmanin. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 639801.
8. Logar J. Bičkarji krvi in tkiv. In: Logar J, ed. *Parazitologija človeka*. Radovljica: Didakta; 2010. p. 29–37.
9. Bilgic-Temel A, Murrell DF, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A neglected disfiguring disease for women. *Int J Womens Dermatol*. 2019; 5 (3): 158–65.
10. Gurel MS, Tekin B, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2020; 38 (2): 140–51
11. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (6): 897–908.
12. Linse KP, Bogdan C, Haenssle HA, et al. Mucocutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* infection. *Acta Derm Venereol*. 2022; 102: adv00748.
13. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96 (1): 24–45.
14. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, et al. The cure rate after placebo or no therapy in american cutaneous leishmaniasis: A systematic review and metaanalysis. *PloS One*. 2016; 11 (2): e0149697.
15. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8 (8): CD004834.
16. Šmid T, Skvarč M. Visceralna lišmanioza – endemična bolezen v Sredozemlju. *Med Razgl*. 2019; 58 (2): 193–202.
17. Hirve S, Boelaert M, Matlashewski G, et al. Transmission dynamics of visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent – A systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10 (8): e0004896.
18. Varani S, Ortalli M, Attard L, et al. Serological and molecular tools to diagnose visceral leishmaniasis: 2-years' experience of a single center in Northern Italy. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183699
19. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EAG, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3 (2): 87–98.
20. PAHO: Guideline for the treatment of leishmaniasis in the Americas. Second Edition [internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.paho.org/en/documents/guideline-treatment-leishmaniasis-americas-second-edition>
21. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3 (3–4): 98–109.
22. WHO: WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294>
23. Bern C: Visceral leishmaniasis: Treatment [internet]. Wellesley: UpToDate, Inc.; c2023 [citirano 2023 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-treatment>