Κεφάλαιο 25

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗΣ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗΣ

Ομάδα εργασίας:
Γεώργιος Τσεκές, Μάριος Κ. Λαζανάς

1. Εισαγωγή - επιδημιολογία

Η σπλαγχνική λεϊσμανίαση (ΣΛ) είναι συστηματική νόσος που προσβάλλει το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Η νόσος προκαλείται από τα είδη *Leishmania donovani* (Νότια Ασία και Ανατολική Αφρική) και *Leishmania infantum/chagasi* (λεκάνη Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική). Σπάνια, σπλαγχνική νόσος μπορεί να προκληθεί και από άλλα είδη λεϊσμάνιας, όπως η *Leishmania tropica* (σπλαγχνοτρόπος λεϊσμανίαση).
Η νόσος θεωρείται σήμερα ενδημική σε 83 χώρες, μεταξύ των οποίων και οι χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, και εκτιμάται (WHO) ότι προσβάλλει 50.000-90.000 άτομα/έτος, παγκοσμίως. Ανοσοεπαρκή άτομα μπορούν να εκδηλώσουν τη νόσο, ωστόσο η υποθρεψία και καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας από HIV λοίμωξη, ανοσοκατασταλτική αγωγή για αυτοάνοσα νοσήματα ή μεταμόσχευση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης.

2. Κύκλος του παράσιτου - τρόποι μετάδοσης

Υποδόχα του πρωτοζώου θεωρούνται ο σκύλος (ο κύριος ξενιστής στη λεκάνη της Μεσογείου και στον Νέο Κόσμο), άλλα κυνοειδή και τρωκτικά, ενώ σε ορισμένες περιοχές δεν έχει βρεθεί ζωική δεξαμενή και το παράσιτο διατηρείται από τον κύκλο άνθρωπος-έντομο-άνθρωπος. Η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται με το τσίμπημα ειδών φλεβοτόμου (*Phlebotomus* και *Lutzomyia* spp.), που μολύνονται προσλαμβάνοντας μολυσμένα μακροφάγα από το αίμα του παρασιτούμενου θηλαστικού. Το έντομο λαμβάνει τη μη μαστιγοφόρο μορφή του παρασίτου από το μολυσμένο θηλαστικό, η οποία μετατρέπεται στην προμαστιγοφόρο μορφή στο πρόσθιο και μέσο τμήμα του εντέρου του. Άλλοι, σπανιότεροι τρόποι μετάδοσης, είναι με μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση οργάνου, κοινή χρήση σύριγγας σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, η συγγενής λοίμωξη και το επαγγελματικό ατύχημα στο εργαστήριο.

3. Κλινική εικόνα - διάγωνση

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λοίμωξης είναι ευρύ και εξαρτάται από το είδος του παρασίτου και

την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Οι περισσότεροι μολυνθέντες παραμένουν ασυμπτωματικοί ή εκδηλώνουν ήπια συμπτώματα. Η κλασική μορφή της ΣΛ, γνωστή και ως kala-azar, χαρακτηρίζεται από κακουχία, πυρετό, σπληνομεγαλία, πανκυτταροπενία, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας και πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία. Σε ασθενείς με AIDS και σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή, η νόσος συχνά παρουσιάζει άτυπες κλινικές εκδηλώσεις (προσβολή γαστρεντερικού συστήματος, περιτοναίου, πνευμόνων, υπεζωκότα, δέρματος). Η σπλαγχνοτρόπος λεϊσμανίαση, που οφείλεται στην *L. tropica* και περιεγράφηκε το 1991 σε Αμερικανούς στρατιώτες στον πόλεμο του Περσικού Κόλπου, προκαλεί ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με: (α) την ανεύρεση του παρασίτου με άμεση μικροσκοπική εξέταση ή καλλιέργεια σε ειδικά θρεπτικά υλικά σε μυελικά επιχρίσματα ή ιστούς (ήπαρ, λεμφαδένες, σπλήνας σε εξαιρετικές περιπτώσεις), (β) μοριακές μεθόδους (αναζήτηση του DNA του παρασίτου με PCR στο αίμα, μυελό ή ιστούς) και (γ) ορολογικές μεθόδους για ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό με ανοσοφθορισμό, ELISA ή ανοσοχρωματογραφία (ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου rk39). Επισημαίνεται ότι οι ορολογικές μέθοδοι έχουν μικρότερη ευαισθησία σε άτομα με HIV λοίμωξη.

3. Θεραπεία

Η ΣΛ χωρίς θεραπεία οδηγεί στο θάνατο σε >90% των περιπτώσεων. Υποστηρικτική αγωγή είναι απαραίτητη, με ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπιση βακτηριακών επιλοιμώξεων. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΣΛ θα πρέπει να ελέγχονται για HIV λοίμωξη. Παλαιότερα, οι **πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου** (meglumine antimonate και sodium stibogluconate) αποτελούσαν την κύρια θεραπεία έναντι της ΣΛ, όμως πλέον χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά λόγω αντοχής (60% στην Ινδία), αυξημένων υποτροπών και τοξικότητας (ηπατοτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα). Επίσης, δεν συνιστώνται σε ανοσοκατεσταλμένους. Στην Ελλάδα διατίθενται ως Glucantime® (αντιμονιακή μεγλουμίνη), όπου 1,5 g περιέχουν 405 mg πεντασθενούς αντιμονίου ανά 5 mL.

Σήμερα, θεραπεία εκλογής για τα περισσότερα μέρη του κόσμου αποτελεί η **λιποσωμική αμφοτερικίνη Β** (Ambisome®), μειονέκτημα της οποίας αποτελεί το αυξημένο κόστος. Οι **λοιπές μορφές αμφοτερικίνης Β (δεοξυχολική και λιπιδικά συμπλέγματα)** αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες, λόγω μεγαλύτερης τοξικότητας σε σχέση με τη λιποσωμική ή έλλειψης κλινικών δεδομένων. Απαραίτητη είναι η επαρκής ενυδάτωση προ της έγχυσης ενώ, σε περίπτωση ανόδου της κρεατινίνης, τα παράγωγα της αμφοτερικίνης μπορούν να χορηγηθούν με μεσοδιάστημα >24 ωρών.

Πλην της λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β, χρησιμοποιούνται επίσης **μιλτεφοσίνη** PO (φάρμακο με περιορισμένη δραστικότητα έναντι της *L. infantum* και με απόλυτη αντένδειξη για χρήση σε εγκυμοσύνη) και **παρομομυκίνη** IM. Η **πενταμιδίνη** χρησιμοποιείται πλέον σπάνια λόγω τοξικότητας και μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Η ευαισθησία στα αντιλεϊσμανιακά φάρμακα διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και είδος παρασίτου. Αυτό έχει ως συνέπεια να διαφέρει η συνιστώμενη θεραπεία, αλλά και η διάρκειά της, από περιοχή σε περιοχή. Συγκεκριμένα, στην Ινδία και το Νεπάλ παρατηρείται υψηλή αντοχή στα άλατα του αντιμονίου και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται πλέον στις περιοχές αυτές. Στη Ν. Ασία η *L. donovani* απαντά σε χαμηλότερες δόσεις λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β απ' ό,τι η *L. infantum* που ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου και τη Ν. Αμερική. Η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τη ΣΛ από το FDA (δοσολογία σε ανοσοεπαρκή άτομα: 3 mg/kg ΒΣ τις ημέρες 1-5, 14 και 21) και θεωρείται φάρμακο εκλογής για τον Δυτικό κόσμο. Ο WHO συνιστά τη λιποσωμική αμφοτερικίνη Β ως πρώτης επιλογής φάρμακο τόσο για τις περιοχές του Μπαγκλαντές, Μπουτάν, Ινδία και Νεπάλ, όσο και για τις χώρες στη λεκάνη της Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική, ενώ για τις περιοχές της Ανατολικής Αφρικής και την Υεμένη προτείνει ως πρώτη επιλογή τα πεντασθενή άλατα του αντιμονίου σε συνδυασμό με την παρομομυκίνη. Υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα για τη χορήγηση της λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β (**Πίνακας 1**).

Αυτό που φαίνεται ότι έχει σημασία είναι η συνολική δόση του φαρμάκου (18 - 21 mg/kg σε ανοσοεπαρκείς και 40mg/kg σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς), και όχι ο αριθμός και τα μεσοδιαστήματα των δόσεων. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και επί εγκυμοσύνης (κατηγορία Β κατά FDA). Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται κλινικά (υποχώρηση του πυρετού εντός 1-2 εβδομάδων, βελτίωση της γενικής αίματος, μείωση του μεγέθους του σπλήνα εντός μηνός και ανάκτηση βάρους).

Πίνακας 1. Θεραπεία της σπλαγχνικής λεϊσμανίασης

I. Ανοσοεπαρκή άτομα			
Προέλευση	**Θεραπεία εκλογής**	**Εναλλακτική θεραπεία**	**Άλλες θεραπείες και σχόλια**
Ευρώπη - Αμερική	**L-AmB**: 3 mg/kg/d, IV, τις ημέρες 1-5, 14 & 21, *ή* 3 mg/kg/d IV για 7 ημέρες (συνολική δόση 21 mg/kg) Καλά αποτελέσματα σε παιδιά με 10 mg/kg/d, IV, για 2 ημέρες.	**ABLC** *ή* **Δεοξυχολική Ampho B**: 1 mg/kg/d, για 14-21 ημέρες (μέγιστη δόση 50 mg/d).	**SSb:** 20 mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες. Δεν συνιστάται η μιλτεφοσίνη λόγω πτωχής δραστικότητας έναντι της *L. infantum*.
Ανατολική Αφρική	**SSb**: 20 mg/kg/d, IV/IM, + **Παρομομυκίνη**: 15 mg/kg/d, IM, για 17 ημέρες.	**L-AmB**: 3 mg/kg/d, IV, για 10 ημέρες, *ή* **Μιλτεφοσίνη**: 2,5 mg/kg/d ή 50 mg x 3 (εάν ΒΣ ≥45 kg), PO + **Παρομομυκίνη**: 20 mg/kg/d, IM, για 14 ημέρες	**SSb**: 20 mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες *ή* **ABLC** *ή* **Δεοξυχολική Ampho B**
Νότια Ασία	**L-AmB**: 3 mg/kg/d, IV, ημέρες 1-5, 14 & 21.	**Μιλτεφοσίνη**: 2,5 mg/kg/d ή 50 mg x 3 (εάν ΒΣ ≥45 kg), PO, για 28 ημέρες	
II. Άτομα με HIV συλλοίμωξη ή ανοσοκαταστολή			
Ευρώπη - Αμερική	**L-AmB**: 4 mg/kg/d, IV, ημέρες: 1-5, 10, 17, 24, 31 & 38 (συνολική δόση 40 mg/kg).	**Δεοξυχολική Ampho B:** 0,7-1 mg/kg/d για 28 ημέρες (μέγιστη δόση 50 mg/d).	Έναρξη ή βελτιστοποίηση ART. Πιθανότητα για IRIS. Αν είναι δυνατόν, μείωση των ανοσοκατασταλτικών. Στην Ευρώπη και την Αμερική δεν συνιστώνται τα άλατα αντιμονίου. Επί θεραπευτικής αποτυχίας σε Ανατολική Αφρική και Νότια Ασία: **SSb**: 20 mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες **ή ABLC.**
Ανατολική Αφρική	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1, 3, 5, 7, 9 & 11 **+ Μιλτεφοσίνη**: 100 mg/d για 28 ημέρες, PO.	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1-5, 10, 17 & 24.	
Νότια Ασία	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1, 3, 5, 7, 9 & 11 **+ Μιλτεφοσίνη**: 100 mg/d για 14 ημέρες, PO.	**L-AmB**: 5 mg/kg/d, IV, ημέρες 1-4, 8, 10, 17 & 24.	

L-AmB*: Λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (Ambisome®),* ***ABLC****: Λιπιδικό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β,* ***SSb****: Sodium stibogluconate, άλας πεντασθενούς αντιμονίου,* ***ART****: Αντιρετροϊική αγωγή.*

Οι ανοσοεπαρκείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υποτροπή για ένα τουλάχιστον έτος, ενώ άτομα με ανοσοκαταστολή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Υποτροπές παρατηρούνται σε περίπου 5% των ανοσοεπαρκών ασθενών και σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή HIV λοίμωξη. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να χορηγηθεί επαναληπτική θεραπεία με λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, ενδεχομένως σε μεγαλύτερες δόσεις (30 - 40 mg/kg) ή/και για μακρότερο χρονικό διάστημα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων (λιποσωμική αμφοτερικίνη Β σε συνδυασμό με μιλτεφοσίνη ή παρομομυκίνη ή, εναλλακτικά, μιλτεφοσίνη + παρομομυκίνη). Σε άτομα με HIV λοίμωξη (όχι όμως και για τους λοιπούς ασθενείς με ανοσοκαταστολή – εκτός επί υποτροπής) συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη, κατά προτίμηση με λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (4 mg/kg ΒΣ κάθε 2-4 εβδομάδες). Αξιολόγηση για διακοπή της προφύλαξης μπορεί να γίνει εφόσον διατηρούνται τα CD4+ >200-350 κύτταρα/μL και το HIV ιϊκό φορτίο είναι μη ανιχνεύσιμο για τουλάχιστον 3-6 μήνες, δεν υπάρχουν ενδείξεις υποτροπής επί τουλάχιστον 6 μήνες και η PCR για λεϊσμάνια στο αίμα παραμένει αρνητική.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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). *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):e202–e264.
2. Guideline for the Treatment of Leishmaniasis in the Americas. Second Edition. Pan American Health Organization, 2022.
3. UpToDate. Available at: www.uptodate.com (Accessed on April 21, 2023).
4. WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia. World Health Organization, Geneva 2022. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294 (Accessed on April 21, 2023).
5. EACS Guidelines, version 11.1, October 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf