

Αμοιβάδωση - Λεισμανίαση

Φωτεινή Ντζιώρα

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος

ΠΜΣ Λοιμωξιολογία, Νοσοκομείο Αττικό

2/12/2019

Ορισμοί

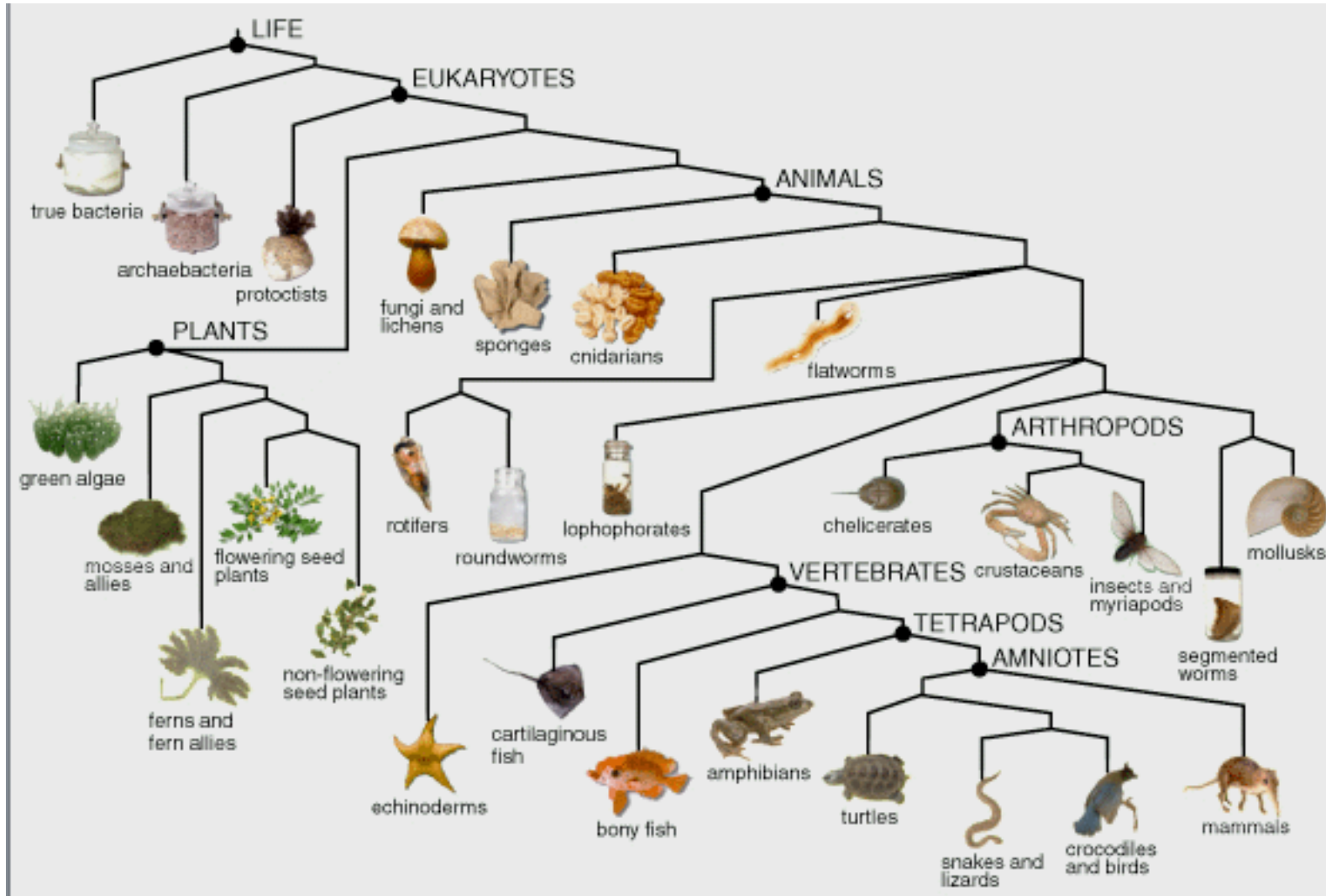
- **Παράσιτο:** ζωντανός οργανισμός που διανύει μέρος ή όλη τη διάρκεια της ζωής του επάνω ή εντός του οργανισμού του ανθρώπου και προκαλεί σε αυτόν βλάβες
- **Ξενιστής:** οργανισμός (άνθρωπος, ζώο ή αρθρόποδο) που φιλοξενεί στην επιφάνειά του ή εντός του, μόνιμα ή προσωρινά ένα παράσιτο

Ορισμοί

International Rules of Zoological Nomenclature

- **Πρωτόζωα:** μονοκύτταροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί
- **Animalia:** πολυκύτταροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί
- Bacteria, Fungi, Plantae, Chromista
- Περίπου τα μισά από τα παρασιτικά πρωτόζωα του ανθρώπου βρίσκονται στο έντερο (26 είδη)

What are protozoa ?



Αμοιβάδωση

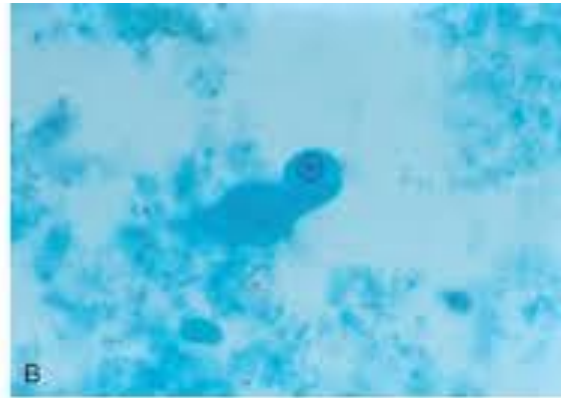
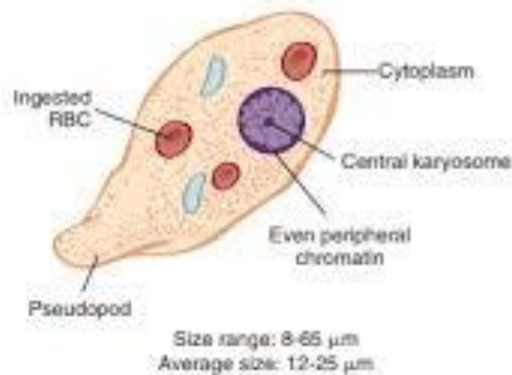
Αμοιβάδες του εντέρου

Οι αμοιβάδες που μπορεί να βρεθούν στον πεπτικό σωλήνα του ανθρώπου είναι συνήθως έξι:

- *Entamoeba histolytica* (αμοιβάδωση)
- *Entamoeba dispar*
- *Entamoeba hartmanni*
- *Entamoeba coli*
- *Endolimax nana*
- *Iodamoeba butchlii*

Entamoeba histolytica

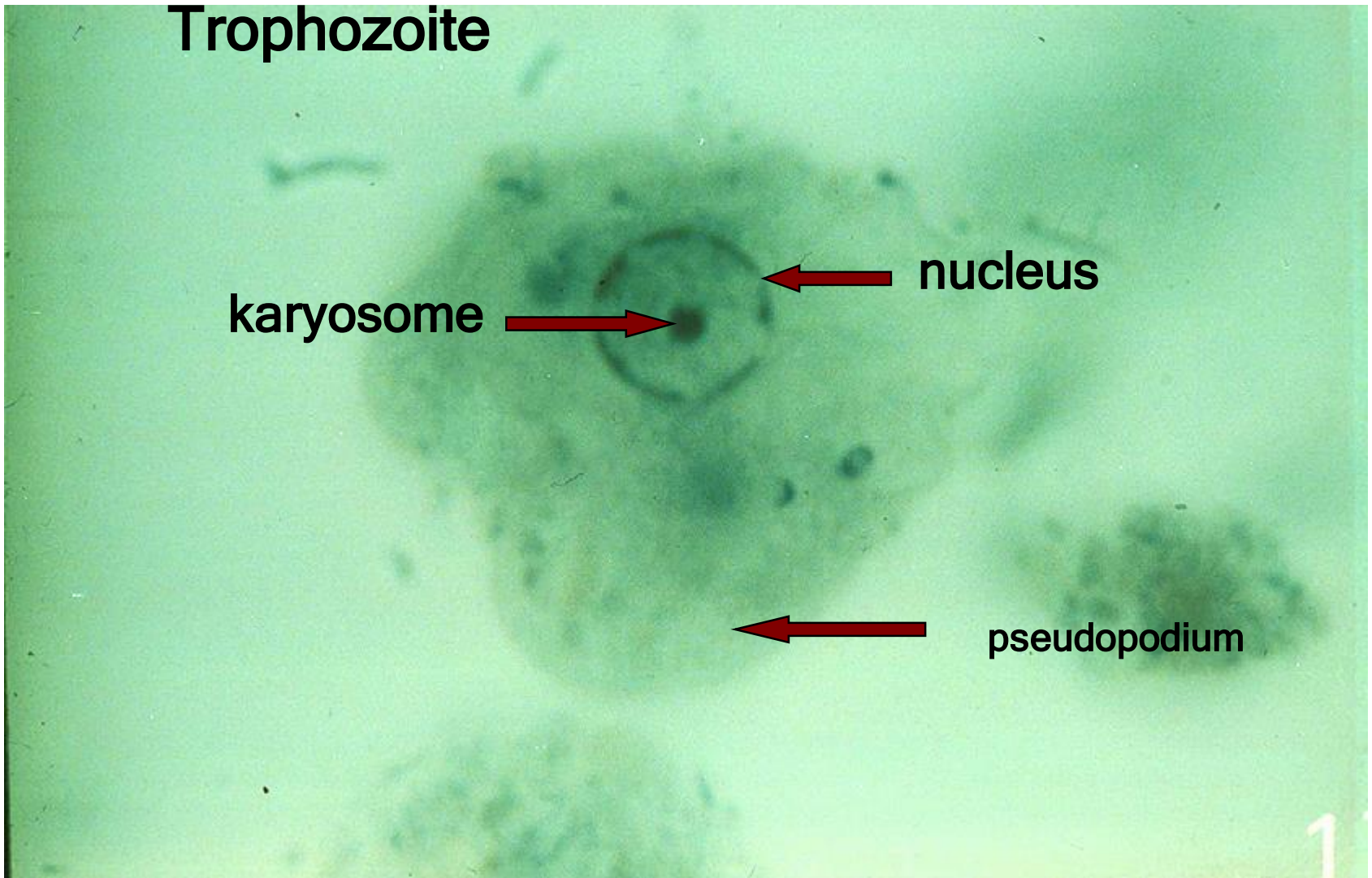
- Έχει ιατρική σημασία ως παθογόνο, καθώς προκαλεί την αμοιβάδωση
- Ο βιολογικός κύκλος περιλαμβάνει δύο στάδια: α) του τροφοζώιτη και β) της κύστης



Entamoeba histolytica

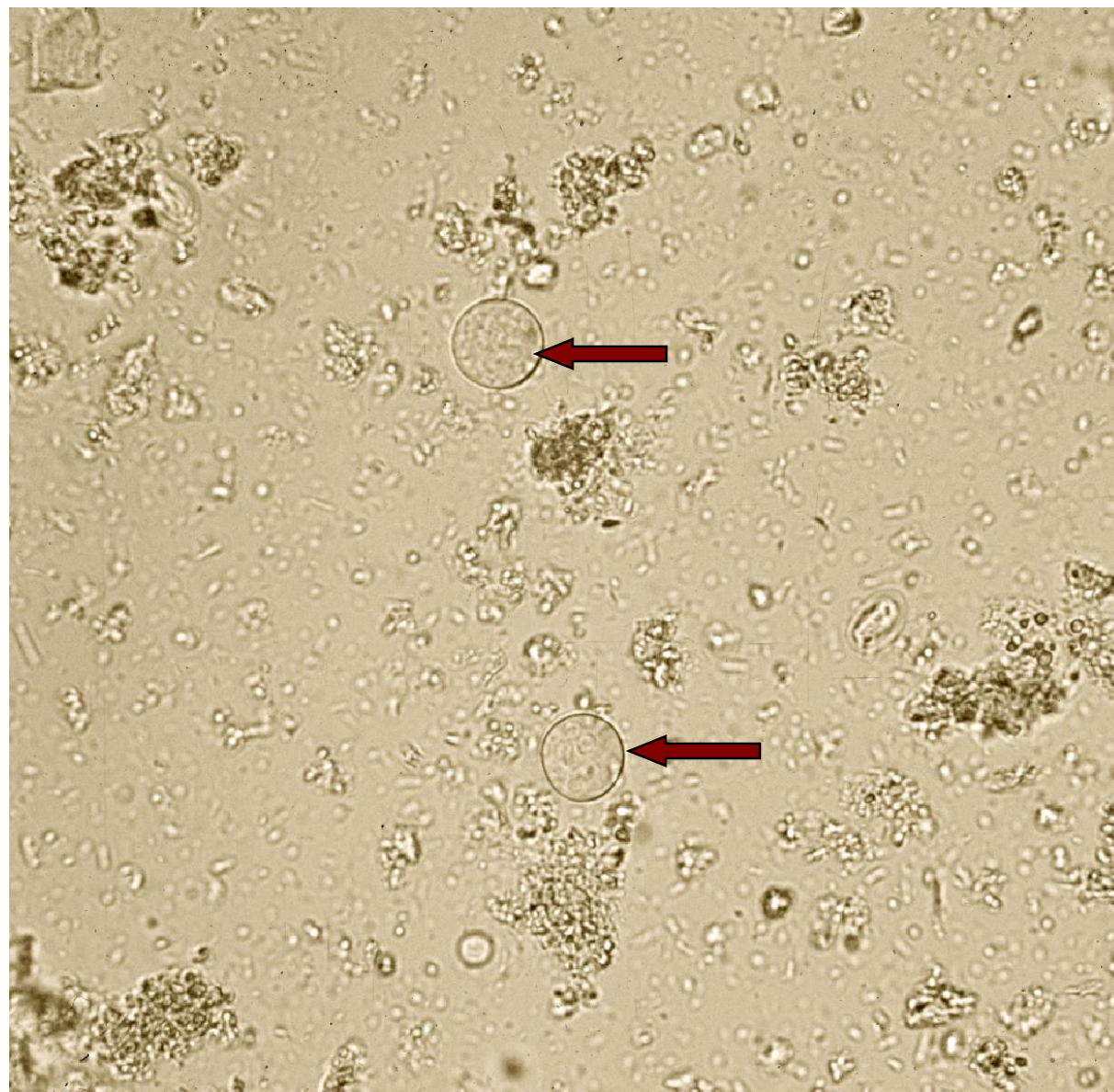
- **Τροφοζωΐτης:** διαστάσεις 18-40 μm , κινητή μορφή, κυτταρόπλασμα με ενδόπλασμα κοκκιώδες που περιέχει έγκλειστα και εξώπλασμα διαφανές και υαλώδες, κίνηση με ψευδοπόδια (προσεκβολές εξωπλάσματος, δίκην δακτυλίου)
- Η ανεύρεση τροφοζωΐτών με φαγοκυτταρωμένα RBC είναι χαρακτηριστική της μόλυνσης με παθογόνα στελέχη (σπάνιο εύρημα)
- **Κύστη:** σφαιρικό ή ελαφρά ωοειδές υαλώδες σωματίο, διαμέτρου 8-20 μm , έχει 1-4 πυρήνες και γλυκογόνο, στο κυτταρόπλασμα χρωματοειδή σωματίδια (συσσωρεύσεις ριβοσωμάτων)

Τροφοζώιτης *Entamoeba histolytica*



Αμοιβαδικές κύστεις (under low-power x10)



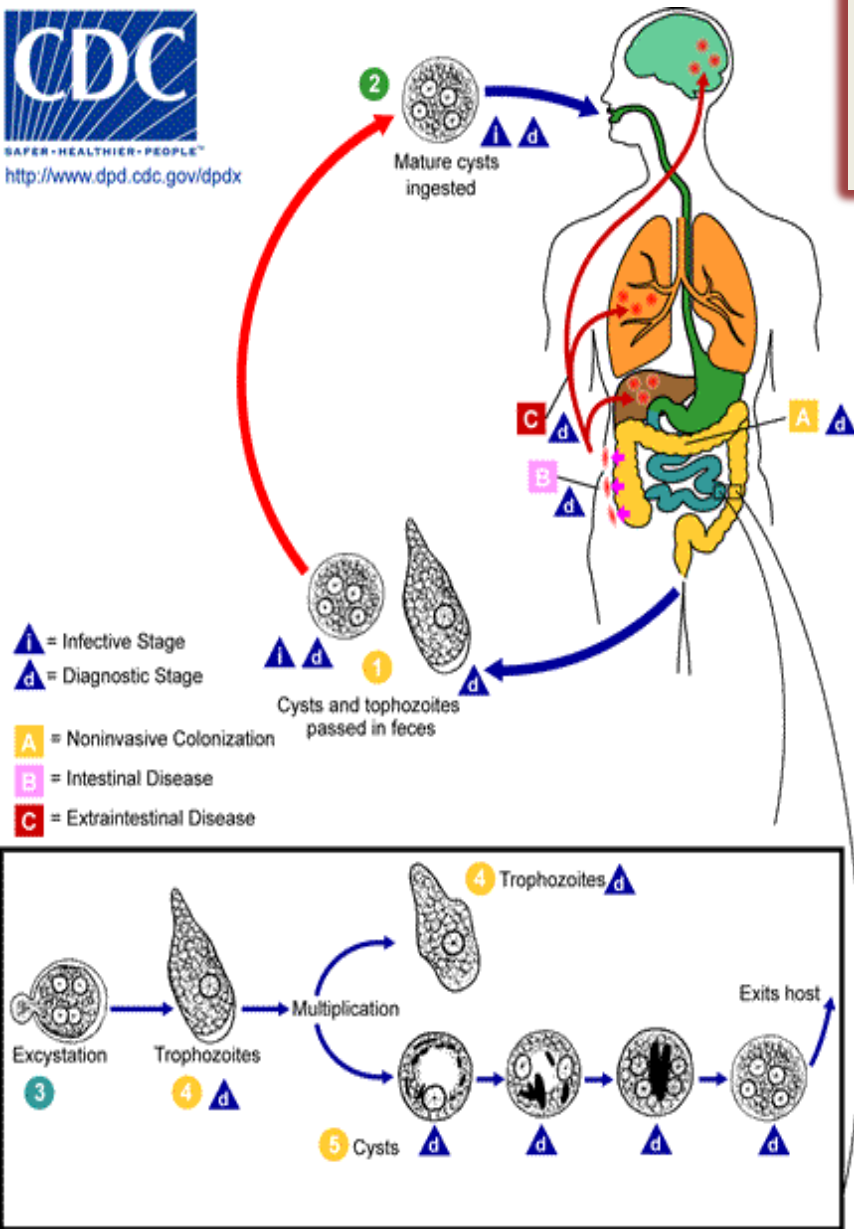


**Αμοιβαδικές
κύστεις (under
x 40 objective)**

Κύστη *E. histolytica* με χρωματοειδές σωμάτιο

Crystalline-like condensation of ribosomes
in immature cysts





Ο κύκλος ζωής της *Entamoeba histolytica*

pH changes are partly responsible for Excystation. Encystation cues are unknown



Trophs with RBCs confirms *E. histolytica* infection

Entamoeba histolytica

Βιολογικός κύκλος

- Ο άνθρωπος μολύνεται με κατάποση κύστεων
- Εκκύστωση στο λεπτό έντερο
- Εγκατάσταση τροφοζωιτών στο παχύ έντερο
- Εγκύστωση αμοιβάδων στο παχύ έντερο
- Κύστεις ή τροφοζώιτες αποβάλλονται με τα κόπρανα (οι τροφοζώιτες αποδομούνται γρήγορα)
- Άωρες κύστεις
- Ωρίμανση κύστεων
- Ωριμες κύστεις *E. histolytica* (λοιμογόνο στάδιο)

Entamoeba histolytica

Η μόλυνση με αμοιβάδα στον άνθρωπο μπορεί να είναι:

- **Ασυμπτωματική:** τα στελέχη της *E. histolytica* δεν είναι διεισδυτικά, τα άτομα δεν έκδηλώνουν συμπτώματα και αποβάλλουν κύστεις με τα κόπρανά τους
- **Εντερική:** διείσδυση των αμοιβάδων στον εντερικό βλεννογόνο με ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων
- **Εξωεντερική:** εντοπίσεις σε κάθε όργανο του σώματος με συνηθέστερες το ήπαρ, τον εγκέφαλο, τους πνεύμονες και το δέρμα. Η συχνότερη μορφή είναι το αμοιβαδικό ηπατικό απόστημα

Entamoeba histolytica

Χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις στην **εντερική μορφή αμοιβάδωσης**

- **Αμοιβαδική δυσεντερία:** 3-5 βλεννοαιματηρές κενώσεις την ημέρα, με συνοδό κοιλιακό άλγος, τεινισμό, χωρίς πυρετό (ή μόνο δεκατική πυρετική κίνηση), χωρίς άλλες συστηματικές εκδηλώσεις, μέτριας βαρύτητας, με θεραπεία καλή πρόγνωση

- **Οξεία αμοιβαδική κολίτιδα:** επηρεάζει όλο το τοίχωμα του εντέρου, > 20 βλεννοαιματηρές κενώσεις την ημέρα, υψηλός πυρετός (39-40°C), επιπλοκή περιτονίτιδα



Entamoeba histolytica

- **Αμοιβαδική σκωληκοειδίτιδα:** συμπτώματα όμοια με βακτηριακής αιτιολογίας σκωληκοειδίτιδα, 2/3 των ασθενών έχουν εξελκώσεις στο τυφλό
- **Αμοιβάδωμα:** αποτέλεσμα χρόνιας αμοιβαδικής μόλυνσης με συνυπάρχουσα τοπική φλεγμονή και οίδημα βλεννογόνου και υποβλεννογόνιου χιτώνα, εμφανίζεται στον αδρό ενδοσκοπικό έλεγχο με εικόνα χωροκατακτητικής εξεργασίας



Εικόνα 6. Το εντοπιζόμενο έλκος σε ομοιβαδική από αποκόλληση σίμου

Entamoeba histolytica

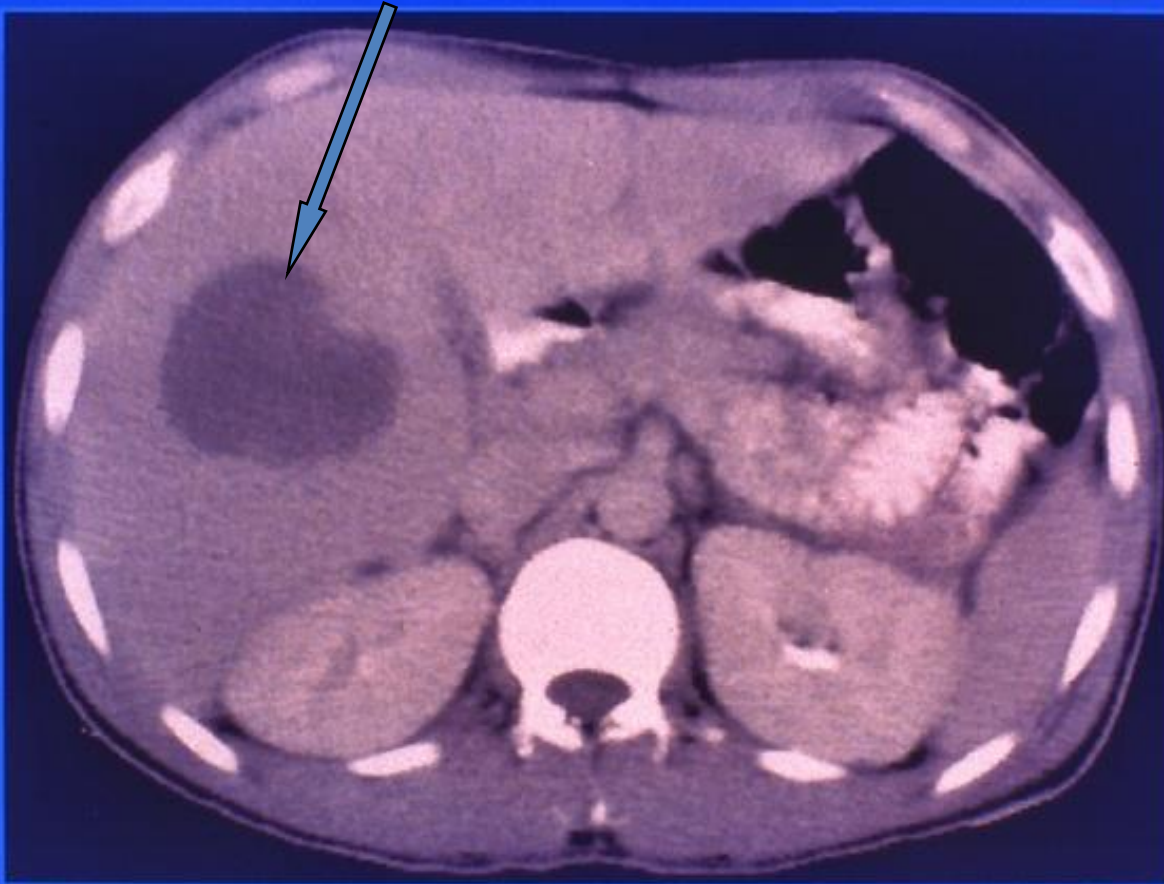
Εξωεντερικές εκδηλώσεις

Ηπατικό Αμοιβαδικό Απόστημα (ALA)

- Οι καλλιέργειες στα συνήθη καλλιεργητικά μέσα μπορεί να είναι στείρες
- Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζονται με σημεία και συμπτώματα ως επί πνευμονίας ΔΚΛ
- Οι ορολογικές δοκιμασίες μπορεί να είναι χρήσιμες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης
- Ο ενδοσκοπικός έλεγχος είναι συνήθως χωρίς ευρήματα
- Οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν χρόνια μετά την έκθεση σε αμοιβάδα

E. HISTOLYTICA

Liver Abscess



Trophozoites invade the liver via the hepatic portal vein. They occur around the periphery of the abscess.

Ηπατικό Αμοιβαδικό Απόστημα (Amoebic Liver Abscess, ALA)

Entamoeba histolytica

Ηπατικό Αμοιβαδικό Απόστημα

- 8M:1F
- Χωρίς κλινικές εκδηλώσεις για χρόνια
- 50% των ασθενών αναφέρουν ιστορικό δυσεντερίας τον προηγούμενο μήνα
- Κλινικά συνήθως εκδηλώνεται με δεκατική πυρετική κίνηση, ευαισθησία στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς

Entamoeba histolytica

Επιπλοκές (ALA)

- Ρήξη: πνεύμονες, υπεζωκότα, περικάρδιο, περιτόναιο
- Αιματογενής διασπορά: παντού π.χ. εγκέφαλος, μυς, νεφροί, σπλην

ΔΔ: απόστημα βακτηριακής αιτιολογίας, ηπάτωμα, υδατιδα κύστη, ηπατίτιδα, ΤΒ, σύφιλις, πνευμονικές παθήσεις

Entamoeba histolytica

Θεραπεία (ALA)

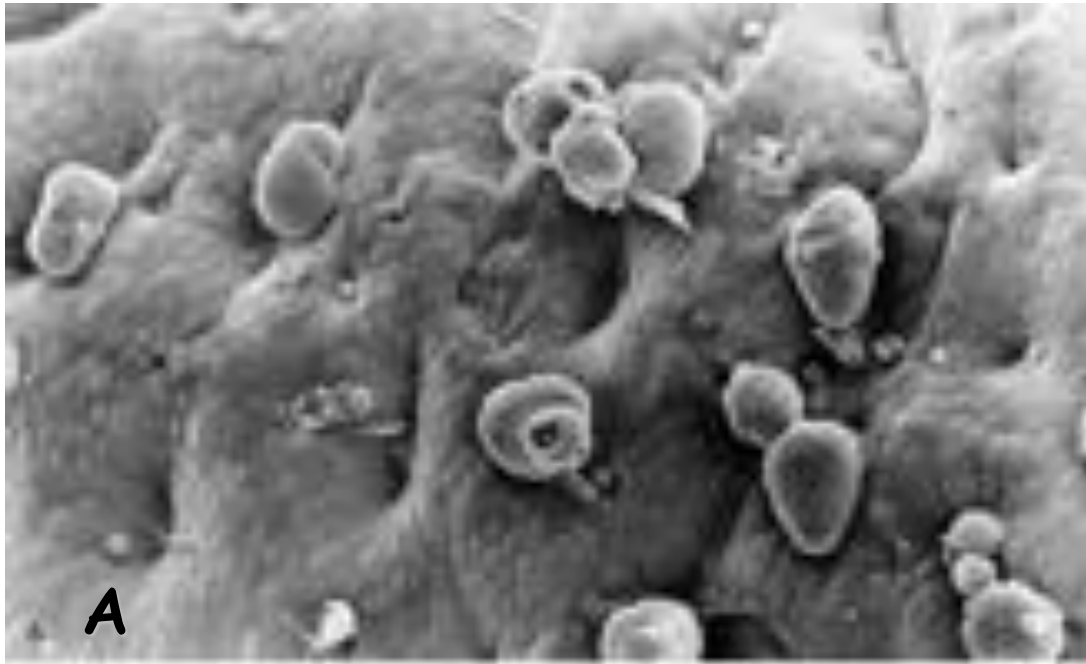
Αντιμικροβική αγωγή ως επί εντερικής αμοιβάδωσης

Ενδείξεις παρακέντησης και παροχέτευσης ALA:

- Αποτυχία αντιμικροβιακής αγωγής
- Επικείμενη ρήξη
- Υποψία βακτηριακής περιτονίτιδας
- Για διαγνωστικούς σκοπούς

Entamoeba histolytica

- Η λοιμογόνος δράση των στελεχών της *E. histolytica*, η διεισδυτικότητά τους και ο τρόπος ανάπτυξης της νόσου αποτέλεσαν θέματα έρευνας για πολλά χρόνια
- Η προσήλωση των αμοιβάδων στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου ρυθμίζεται από μια επιφανειακή **λεκτίνη** (γλυκοπρωτεΐνη) που αναστέλλεται από **γαλακτόζη** και **N-ακετυλο-γαλακτοζαμίνη**. Μετά την πρόσφυσή της η *E. histolytica* απελευθερώνει ένα δραστικό πεπτίδιο (**amoebapore**) που είναι ικανό να σχηματίζει διαύλους ιόντων στις μεμβράνες των κυττάρων στόχων προκαλώντας την εκπόλωση και το θάνατό τους



A

Εικόνες εντερικής αμοιβάδωσης σε πειραματικό μοντέλο ινδικού χοιριδίου
(A) Trophozoites of *E. histolytica* adhere preferentially to the elevated interglandular epithelium.



B

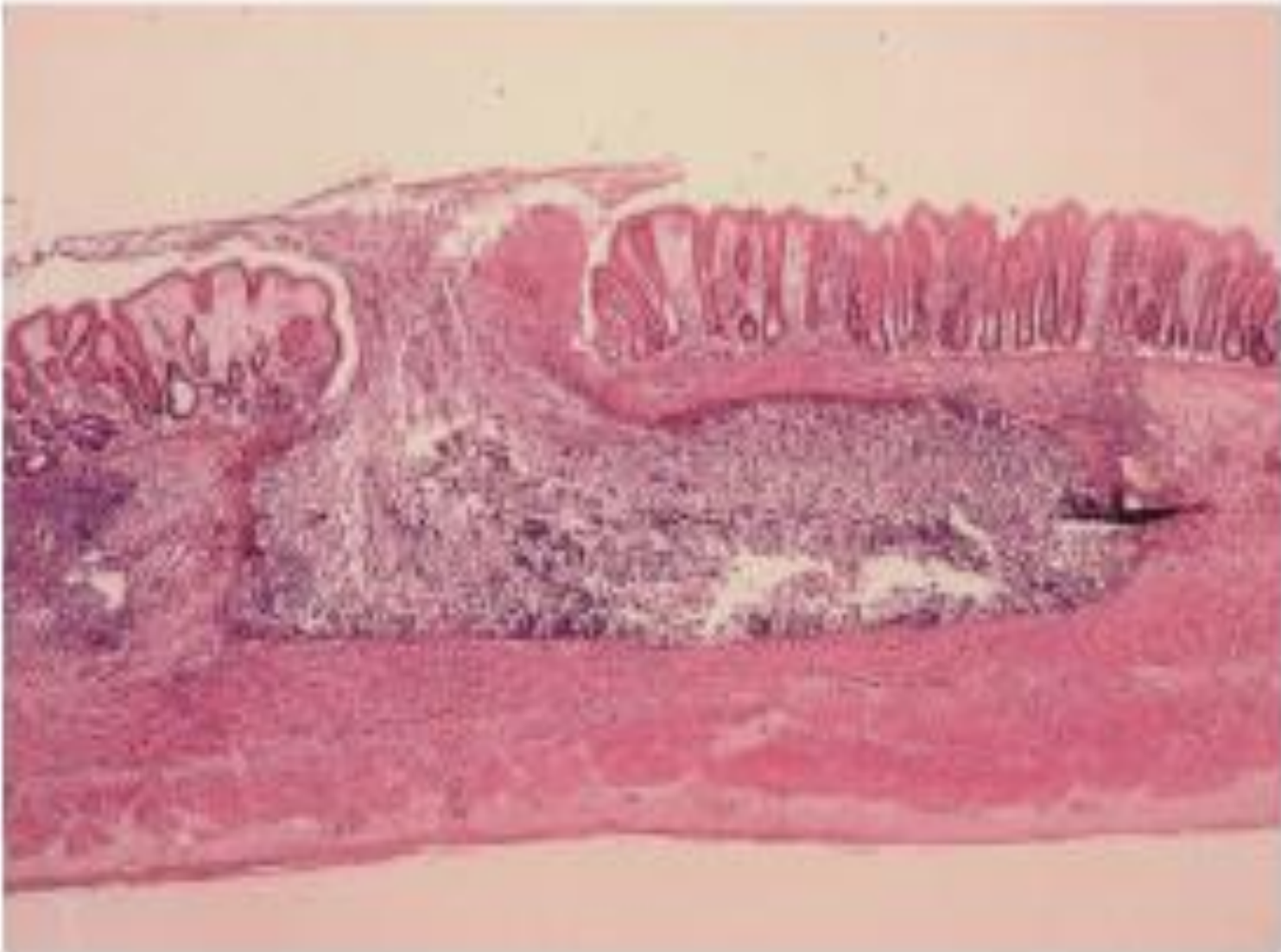
(B) A small interglandular region of microinvasion is observed in the early invasive lesion with superficial ulceration.



C

(C) In a more advanced stage of invasion, numerous trophozoites are seen penetrating a colonic ulcer.

Έλκη στο βλεννογόνο του εντέρου δίκην ασκού (flask-shaped)



Entamoeba histolytica

Διάγνωση

- Εξέταση πρόσφατων ή συντηρημένων σε 10% φορμαλίνης ή PVA κοπράνων, με άμεσα νωπά παρασκευάσματα και χρωματισμένα με τρίχρωμη χρώση
- Οι μέθοδοι εμπλουτισμού συμβάλλουν στη βελτίωση της ανίχνευσης των παρασίτων



Entamoeba histolytica



- Οι ορολογικές δοκιμασίες (EIA) μπορεί να καθυστερήσουν να θετικοποιηθούν 7-10 ημέρες, ενώ στη συνέχεια παραμένουν θετικές για χρόνια
- Η τυχόν ανεύρεση κύστεων αμοιβάδων σε ασθενείς με διάρροιες ή σε υγιή άτομα υπόκειται στους ίδιους περιορισμούς απάντησης, δηλαδή πάντοτε η απάντηση είναι «ανευρέθησαν κύστεις *E. histolytica*/ *E. dispar*»
- Διάκριση με τη βοήθεια μοριακών μεθόδων PCR

Entamoeba histolytica

Θεραπεία

Ασυμπτωματικοί φορείς: paromomycin 25-35mg/kg/day po διαιρεμένη σε 3 δόσεις για 7 ημέρες ή iodoquinol 650mg TID για 20 ημέρες

Εναλλακτικά: diloxanide furoate 500mg po TID για 10 ημέρες ή nitazoxanide 500mg po BID για 3 ημέρες

Διάρροια/ήπια δυσεντερία: metronidazole 500-750mg poTID για 7-10 ημέρες ή tinidazole 2g po την ημέρα για 3 ημέρες και στη συνέχεια paromomycin 25-35mg/kg/day po διαιρεμένη σε 3 δόσεις για 7 ημέρες ή iodoquinol 650mg TID για 20 ημέρες για εκρίζωση των εντερικών κύστεων

Entamoeba histolytica

Θεραπεία

Σοβαρή εντερική νόσος, ηπατικό απόστημα ή εξωεντερικές εκδηλώσεις: metronidazole 750mg IV ή po TID για 10 ημέρες ή tinidazole 2g την ημέρα για 5 ημέρες και στη συνέχεια paromomycin 25-35mg/kg/day po διαιρεμένη σε 3 δόσεις για 7 ημέρες ή iodoquinol 650mg TID για 20 ημέρες για εκρίζωση των εντερικών κύστεων

Entamoeba histolytica

Προφύλαξη

- Ενημέρωση του πληθυσμού σε θέματα ατομικής υγιεινής, σε ό,τι αφορά στην υγιεινή αποκομιδή αποχωρημάτων, την καθαριότητα, την προετοιμασία των τροφών και τις σεξουαλικές πρακτικές
- Προστασία των υδάτινων συλλογών από κοπρανώδη μόλυνση
- Οι κύστεις της αμοιβάδας είναι ανθεκτικές στη συνήθη χλωρίωση
- Άτομα που εργάζονται σε προετοιμασία ή διακίνηση τροφών πρέπει να ελέγχονται ότι τηρούν σχολαστικά τις απαραίτητες συνθήκες υγιεινής
- Οι κύστεις της αμοιβάδας καταστρέφονται με την ξηρασία και σε θερμοκρασίες $> 50^{\circ}\text{C}$, ενώ αντίθετα σε συνθήκες υγρασίας είναι βιώσιμες και λοιμογόνες για αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες

QUIZ

Ποιός είναι πιο πιθανό να μεταδίδει τη λοίμωξη σε άλλους;

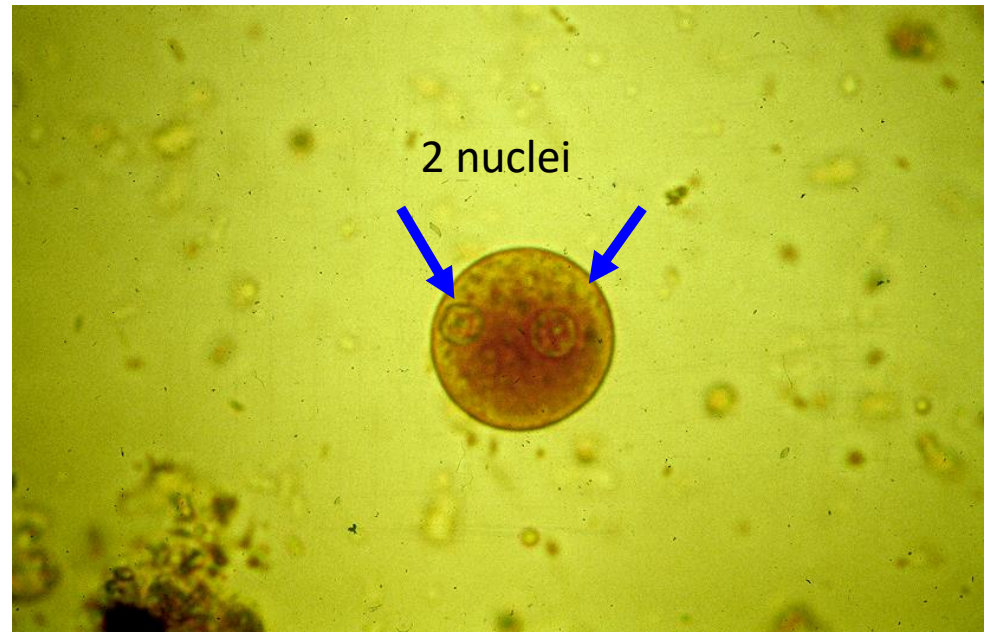
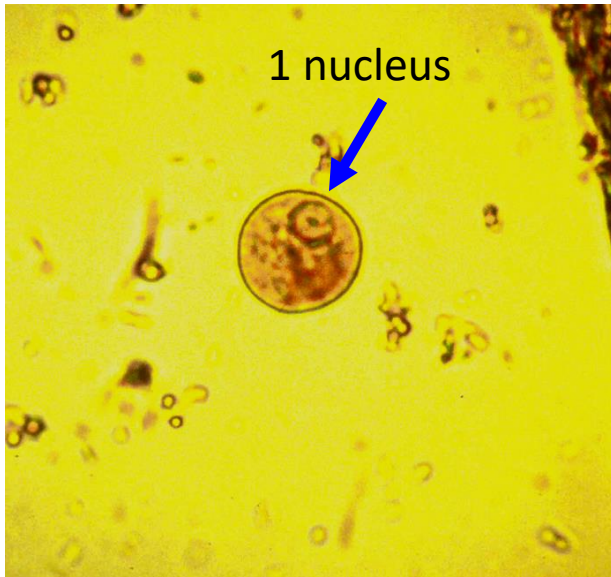
Ένας ασθενής με αμοιβαδική δυσεντερία ή ένας ασυμπτωματικός φορέας;

QUIZ

Ποιός είναι πιο πιθανό να μεταδίδει τη λοίμωξη σε άλλους;

Ένας ασθενής με αμοιβαδική δυσεντερία ή ένας ασυμπτωματικός φορέας;

Ο ασυμπτωματικός φορέας γιατί σε σχηματισμένα κόπρανα είναι πιθανότερο να απεκκρίνονται ώριμες λοιμογόνες κύστεις *E. histolytica*, ενώ στα κόπρανα ασθενούς με αμοιβαδική δυσεντερία είναι πιθανότερο να βρίσκονται τροφοζώιτες και ίσως κάποιες ανώριμες κύστεις



**Αμοιβαδική κύστη 10-15 μm
E. histolytica?**

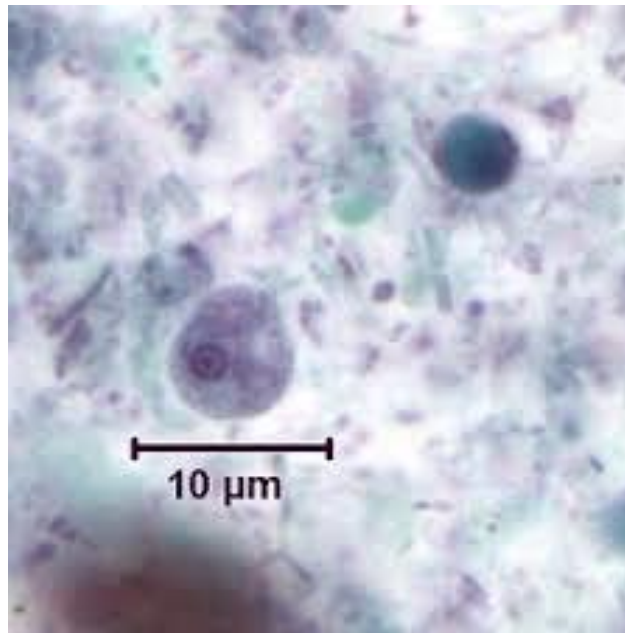


Entamoeba dispar

- **Μορφολογικά χαρακτηριστικά ίδια με την *E. histolytica***
- Αν και δεν αποτελεί παθογόνο για τον άνθρωπο η παρουσία της στα κόπρανα σχετίζεται με πτωχές συνθήκες υγιεινής
- Διάκριση με μοριακές μεθόδους PCR

Entamoeba hartmanni

- Η βασική μορφολογική διαφορά από την *E. histolytica* είναι η διάμετρος της που είναι **< 10μm**
- Δεν είναι παθογόνος

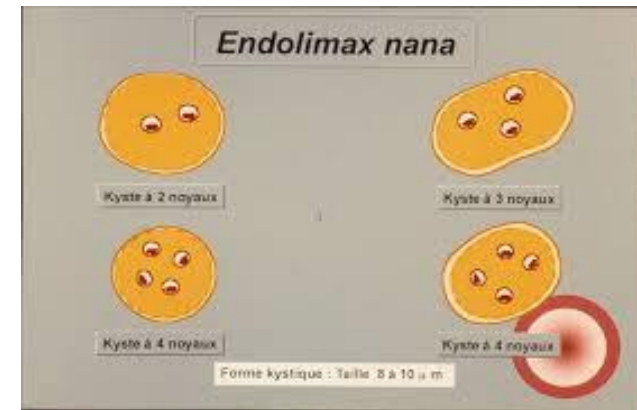


Entamoeba coli

- Δεν είναι παθογόνο παράσιτο για τον άνθρωπο
- Η ταυτοποίησή του έχει σημασία για να μην συγχέεται με την *E. histolytica* και υποβάλλεται ο εξεταζόμενος σε άσκοπη θεραπεία
- **Τροφοζωΐτης:** διάμετρος 20-40μm, ασαφής η διάκριση ενδο- εξω-πλάσματος, άνισα και αδρά κοκκία χρωματίνης, εμφανής πυρηνική μεμβράνη και σε άχρωμα παρασκευάσματα, αρκετά κενοτόπια με έγκλειστα (όχι όμως RBC), βραδεία κίνηση με μικρά και αμβλέα ψευδοπόδια
- **Κύστη:** διάμετρος 15-30μm, 2 ή περισσότεροι πυρήνες (η ώριμη κύστη έχει 8 πυρήνες), χρωματοειδή σωμάτια με αιχμηρά άκρα, κενοτόπιο γλυκογόνου, καρυόσωμα έκκεντρα

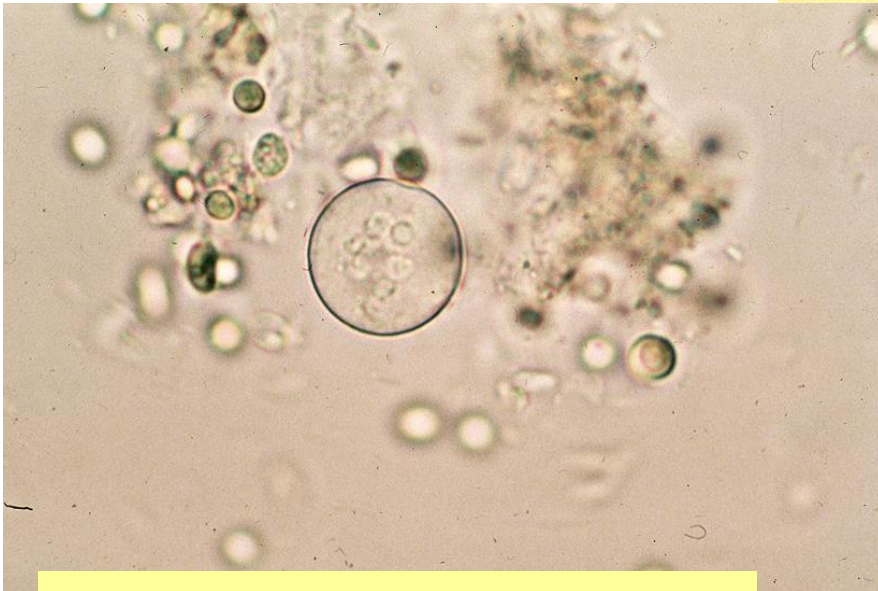
Endolimax nana

- Κοσμοπολίτικη κατανομή
- Δεν είναι παθογόνο
- Αποικίζει το έντερο του ανθρώπου, πιθηκοειδών και χοίρων
- **Τροφοζωΐτης:** διάμετρος 6-15 μ m, στον πυρήνα υπάρχει ένα καρυόσωμα ογκώδες και σφαιρικό και σαφής πυρηνική μεμβράνη, χωρίς περιφερική χρωματίνη
- **Κύστεις:** διάμετρος 8-10 μ m, με 4 πυρήνες, δεν έχει χρωματοειδή σωμάτια

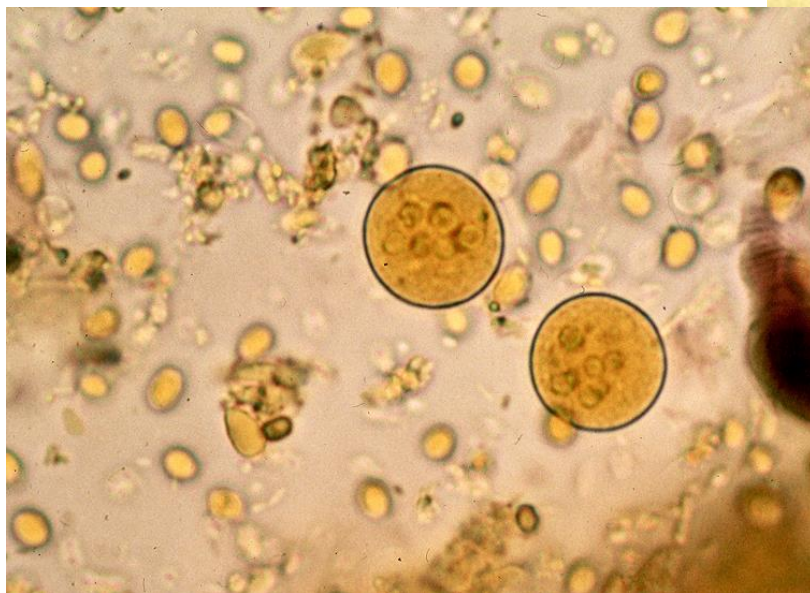


Iodamoeba butchlii

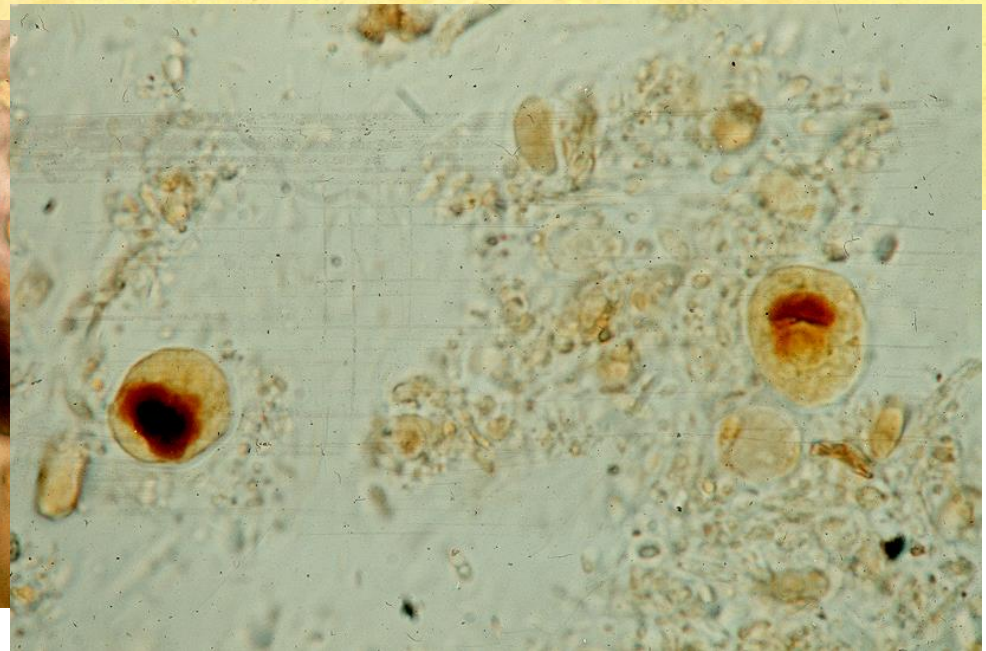
- Συνήθως αμοιβάδα του χοίρου
- Μπορεί όμως να βρεθεί σε ανθρώπους ή πιθήκους
- **Τροφοζωΐτης:** διάμετρος 6-20 μm (συνήθως 15-20 μm), ψευδοπόδια μόλις ορατά, κίνηση νωθρή, κυτταρόπλασμα με αρκετά κενοτόπια
- **Κύστεις:** ωοειδείς ή σφαιρικές διαμέτρου 8-15 μm , παρουσία μεγάλου με σαφές περίγραμμα κενοτοπίου γλυκογόνου
- Δεν είναι παθογόνο για τον άνθρωπο



***Entamoeba coli* 15-25 μm**



***Endolimax nana* 7-9 μm**



***Iodamoeba büetschlii* 9-15 μm**

Αμοιβάδες του περιβάλλοντος

- *Naegleria fowleri*
- *Acanthamoeba*
- *Balamuthia*



Ενοχοποιούνται για πρόκληση μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, κοκκιωματώδους εγκεφαλίτιδος και κερατίτιδος

Έχουν βρεθεί σε υδάτινες συλλογές, ορισμένα είδη σε χώμα ή λάσπη, σε ειδικές συσκευές, όπως υγραποποιητές και σε μονάδες αιμοδιύλησης

Περίληψη για τα εντερικά πρωτόζωα

1. **Σημαντικά παθογόνα** – *Entamoeba histolytica*, *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium hominis*, *C. parvum*
2. **Σπάνια παθογόνα ή με μικρή λοιμογονικότητα** – *Blastocystis hominis*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Balantidium coli*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Dientamoeba fragilis*
3. **Μη παθογόνα** – *Entamoeba dispar*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Trichomonas hominis*, *Chilomastix mesnili*

Λείσμανίαση

Λεισμανίαση

- Τα παράσιτα του είδους *Leishmania* πήραν το όνομά τους από τον **W.B. Leishman** που ταυτοποίησε ένα από τα πρώιμα στελέχη του τύπου αυτού το 1901
- 30 συνολικά είδη *Leishmania* μολύνουν τα θηλαστικά
- **21 είδη προκαλούν λοίμωξη στον άνθρωπο**
- Λεισμανίαση σπλαγχνική (καλά-αζάρ), δερματική και βλεννοδερματική



Leishmania found in humans

Subgenus	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Viannia)</i>	<i>L. (Viannia)</i>
Old World	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i> ^a <i>L. aethiopica</i> <i>L. infantum</i>		
New World	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. pifanoi</i> ^a <i>L. venezuelensis</i> <i>L. garnhami</i> ^a <i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. lindenbergi</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. colombiensis</i> ^b	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>
Principal tropism	Viscerotropic	Dermotropic	Dermotropic	Mucotropic

^a Species status is under discussion

^b Taxonomic position is under discussion

Λεισμανίαση

- Οι κύριες **μορφές** του παρασίτου είναι η αμαστιγωτή (στον άνθρωπο) και η προμαστιγωτή (στο έντομο διαβιβαστή)
- Ο άνθρωπος μολύνεται με δήγμα μολυσμένου θήλεος φλεβοτόμου
- Οι φλεβοτόμοι μολύνονται όταν προσλαμβάνουν γεύμα αίματος από μολυσμένο ξενιστή με την κατάποση μακροφάγων μολυσμένων με αμαστιγωτές μορφές
- **Ξενιστές** του παρασίτου είναι οικιακά ή άγρια ζώα, ακόμη και ο άνθρωπος

Λεισμανίαση

Στην Ευρώπη, την Αφρική και την Ασία οι λεισμάνιες μεταδίδονται με φλεβοτόμους, ενώ στην Αμερική με μύγες του γένους *Lutzomyia*



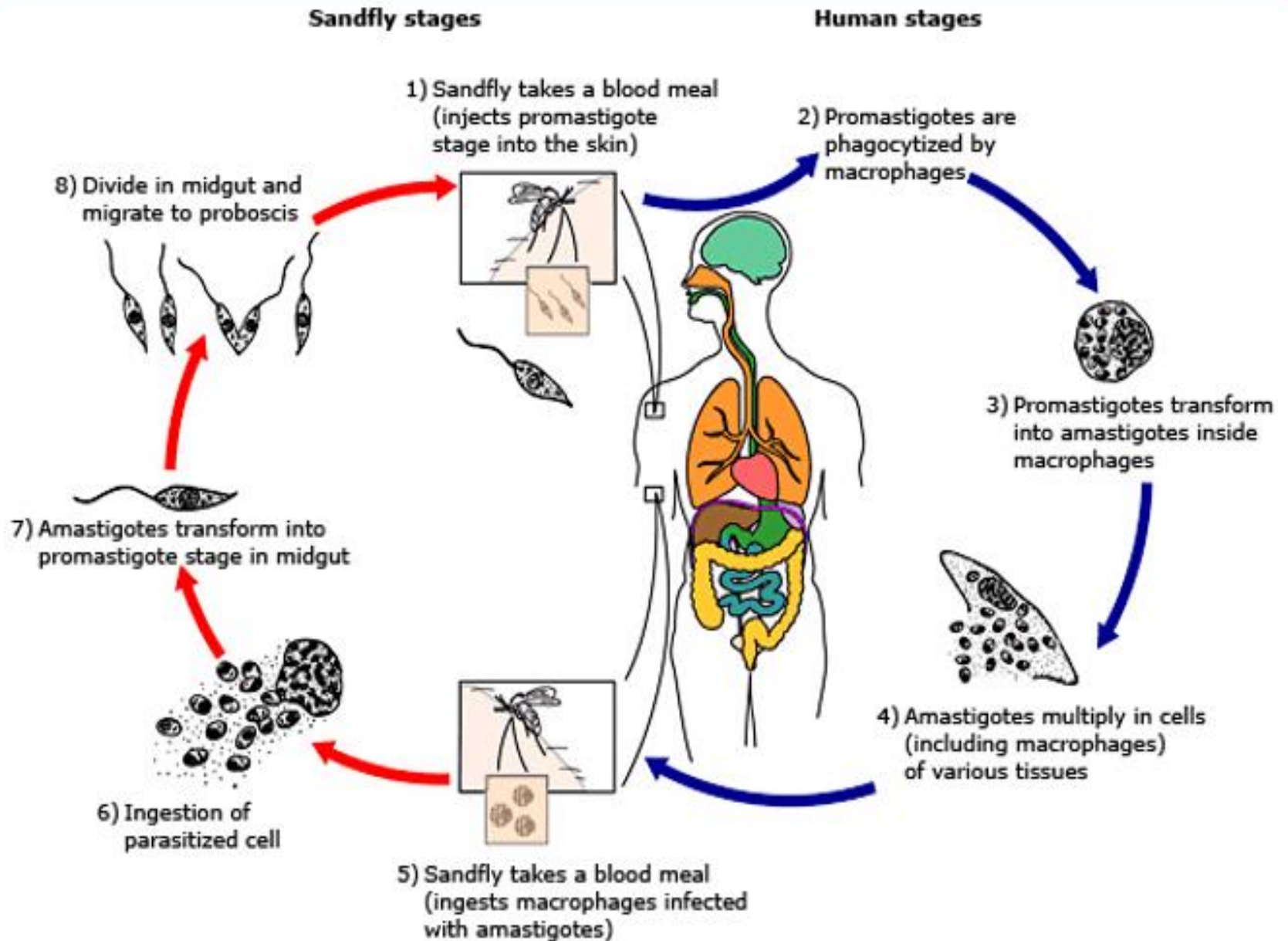
Λεισμανίαση

- Στο φλεβοτόμο, τα παράσιτα διαφοροποιούνται σε προμαστιγωτές μορφές με πυρήνα, κυτταρόπλασμα, κινετοπλάστη πλησίον του προσθίου άκρου από το οποίο εξέρχεται το μαστίγιο. Δεν υπάρχει κυματοειδής μεμβράνη
- Σε 7 περίπου ημέρες εξελίσσονται σε λοιμογόνες μορφές, οι οποίες φράζουν το φάρυγγα και το υποστόμιο του εντόμου και τις εμεί κατά την επόμενη λήψη αίματος
- Οι προμαστιγωτές μορφές που εισάγονται δια του δέρματος με το δήγμα του φλεβοτόμου φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα, μετατρέπονται σε αμαστιγωτές μορφές και πολλαπλασιάζονται ενδοκυττάρια με σχιζογονία

Λεισμανίαση

- Στη Λεκάνη της Μεσογείου ο σκύλος είναι ο κυριότερος ξενιστής του παρασίτου και η μετάδοσή του παρασίτου με φλεβοτόμους γίνεται από σκύλο σε σκύλο.
- **Ο άνθρωπος είναι τυχαίος ξενιστής**
- Η *L. infantum* δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο εκτός περιπτώσεων πχ IVDU με χρήση κοινής σύριγγας
- Τα είδη των φλεβοτόμων που ενοχοποιούνται για μετάδοση λεισμανιών στην Ελλάδα είναι κυρίως ο *Phlebotomus neglectus* και πιθανόν και ο *P. perfiliewi* και ο *P. tobbi*
- Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ανάλογες με τη νόσο που προκαλείται

Life cycle of Leishmania



Λεισμανίαση

- Ενδημική σε 88 χώρες 4 ηπείρων, 350 εκατομμύρια άνθρωποι κινδυνεύουν να μολυνθούν
- Ετησίως εμφανίζονται 1.5-2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις (1-1,5 εκατομμύρια περιπτώσεις δερματικής λεισμανίασης, 500.000 περιπτώσεις σπλαγχνικής λεισμανίασης)
- Στην Ευρώπη έχουν περιγραφεί περιπτώσεις λεισμανίασης σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Γαλλίας, Ισπανίας, Πορτογαλίας και Μάλτας
- Στη χώρα μας καταγράφονται ετησίως 30-50 περιπτώσεις σπλαγχνικής λεισμανίασης και 2-3 περιπτώσεις δερματικής

Distribution of visceral leishmaniasis, worldwide, 2009



90% cases from
Bangladesh, India, Nepal,
Sudan, Ethiopia, and Brazil

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © 2010 WHO. All rights reserved.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Center of Neglected
Tropical Diseases (CNTD)
World Health Organization



Λεισμανίαση

- 90% των νέων περιπτώσεων **σπλαχνικής λεισμανίασης** που δηλώνονται ετησίως απαντώνται σε 5 χώρες:
Βραζιλία
Ινδία
Μπαγκλαντές
Νεπάλ
Σουδάν
- Η **δερματική λεισμανίαση** απαντάται συχνότερα σε: Αφγανιστάν, Σαουδική Αραβία, Συρία, Ιράν, Βραζιλία, Περού
- Η **βλεννοδερματική λεισμανίαση** απαντάται συχνότερα σε: Βολιβία, Περού, Βραζιλία

Σπλαγχνική Λειψμανίαση / Καλα-αζάρ

- Καλα-αζάρ = Μαύρος Πυρετός
- Σοβαρή συστηματική νόσος
- Προκαλείται από την ομάδα *L. donovani*
- Στη χώρα μας και στην ευρύτερη περιοχή της Μεσογείου αίτιο είναι η *L. infantum*
- Χρόνος επώασης: 2 εβδομάδες – 6 μήνες

Σπλαγχνική Λεισμανίαση / Καλα-αζάρ

Κλινικά:

- Πυρετός, ανώμαλος, αμφημερινός, ο οποίος αργότερα γίνεται διαλείπων (κάθε 3-4 ημέρες)
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Απώλεια βάρους (απίσχυση στο χρόνιο στάδιο)
- Αναιμία
- Πανκυτταροπενία
- +/- Λεμφαδενοπάθεια



Σπλαγχνική Λεισημανίαση / Καλα-αζάρ

Συλλοιμώσεις

- Ιλαρά
- Πνευμονία
- Δυσεντερία
- TB
- Βρουκέλλωση
- HIV

Επιπλοκές

- Υποσιτισμός
- Δυσαπορρόφηση
- Αιμορραγία
- Νεφρίτιδα
- Ραγοειδίτιδα
- **PKDL**

Θάνατος

0-50% αν θεραπεία

85-90% αν όχι θεραπεία

Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)

- Maculopapular, nodular, hypopigmented
- Grading systems in East Africa:



Figure 1: Post-kala-azar dermal leishmaniasis, macular rash, grade 1

Grade 1: Scattered MP or nodular rash on face +/- upper arms/chest



Figure 2: Papular rash, grade 1

Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)

- Maculopapular, nodular, hypopigmented
- Grading systems in East Africa:



Figure 4: Papular rash, grade 2

Grade 2: Dense MP or nodular rash covering face and extending to chest, back, upper arms and legs. Scattered lesions on forearms and legs.

Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)

- Maculopapular, nodular, hypopigmented
- Grading systems in East Africa:



Figure 5: Papular rash, grade 3

Grade 3: Dense MP or nodular rash covering most of body, including hands and feet. Mucosa/palate may be involved

Σπλαγχνική Λεισμανίαση / Καλα-αζάρ

Εργαστηριακή διάγνωση

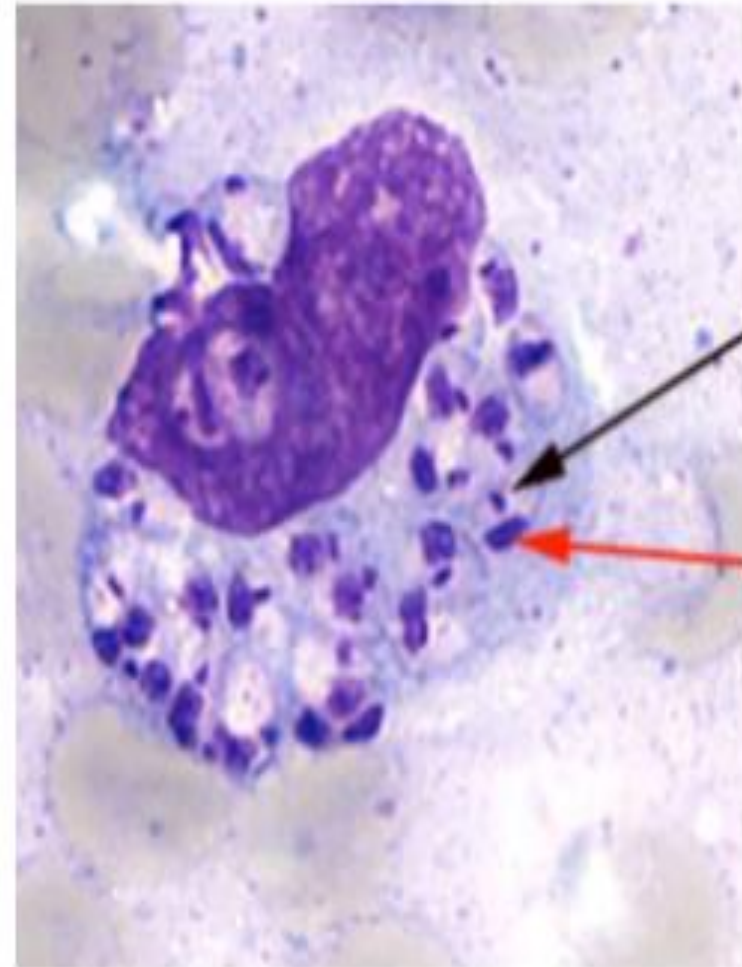
1. Παρασιτολογική επιβεβαίωση με άμεση ανεύρεση των παρασίτων σε ΟΜΒ

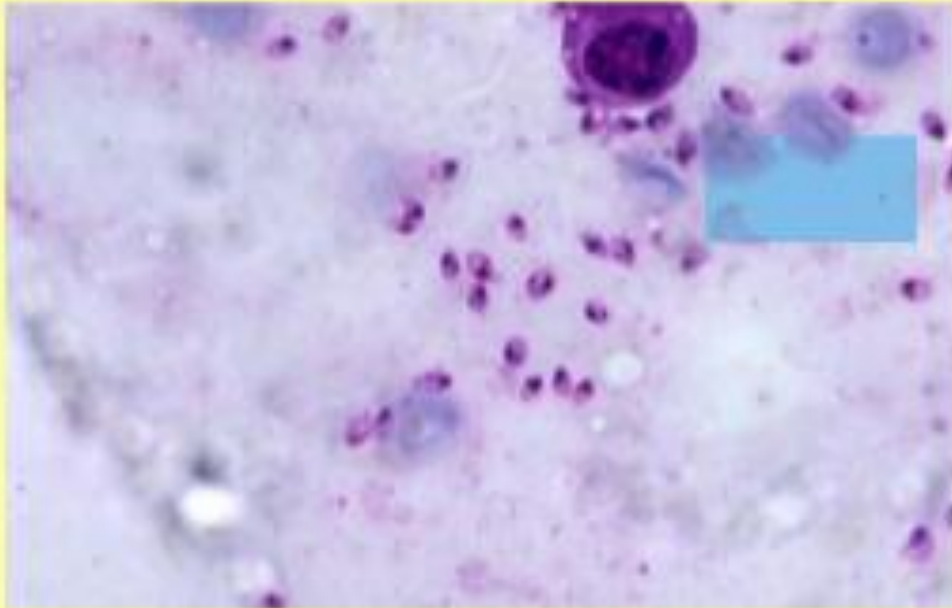
χρώση Giemsa

αναζητούνται οι αμαστιγωτές μορφές στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος

σε επίχρισμα περιφερικού αίματος ανοσοεπαρκών ασθενών είναι απίθανη η ανεύρεση παρασίτων

σε ασθενείς με HIV μπορεί να βρεθούν παράσιτα σε επίχρισμα περιφερικού αίματος σε ποσοστό 50-53%





The finding of amastigotes in the stained Smear is still the best confirmatory test.

Problems:

- amastigotes are difficult to find, when level of infection low (i.e. at early stages of disease)
- highly skilled microscopist is needed



Σπλαγχνική Λειψμανίαση / Καλα-αζάρ

Εργαστηριακή διάγνωση

2. Απομόνωση με καλλιέργεια του παρασίτου από δείγμα αίματος ή μυελού των οστών σε ειδικά θρεπτικά υλικά (NNN, Schneider's drosophila medium)

3. Ορολογικές μέθοδοι με ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των λειψμανιών (πχ recombinant kinesis rk39 antigen)

Προσοχή στην αξιολόγηση του αποτελέσματος γιατί θετικό αποτέλεσμα σε υποκλινική μορφή δεν σημαίνει ότι ο ασθενής έχει ενεργό νόσο, οι τίτλοι αντισωμάτων παραμένουν θετικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά από τη θεραπεία επομένως δεν μπορούν να αξιολογηθούν σε σχέση με την επίδραση της θεραπείας και ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τα αντιγόνα που χρησιμοποιούνται παρατηρούνται μερικές διασταυρούμενες αντιδράσεις.

Σπλαγγχνική Λειψμανίαση / Καλα-αζάρ

Εργαστηριακή διάγνωση

4. Νέες τεχνικές – PCR

Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να γίνει και από περιφερικό αίμα και έτσι μπορεί να αποφευχθεί η ΟΜΒ

Η ανίχνευση γενετικού υλικού μετά από θεραπεία και πάροδο λίγων μηνών είναι ενδεικτική υποτροπής

- Leishmanin skin test (Montenegro):
 - Delayed type hypersensitivity
 - Develops 2 – 24 months after clinical recovery (so NO role in diagnosis)

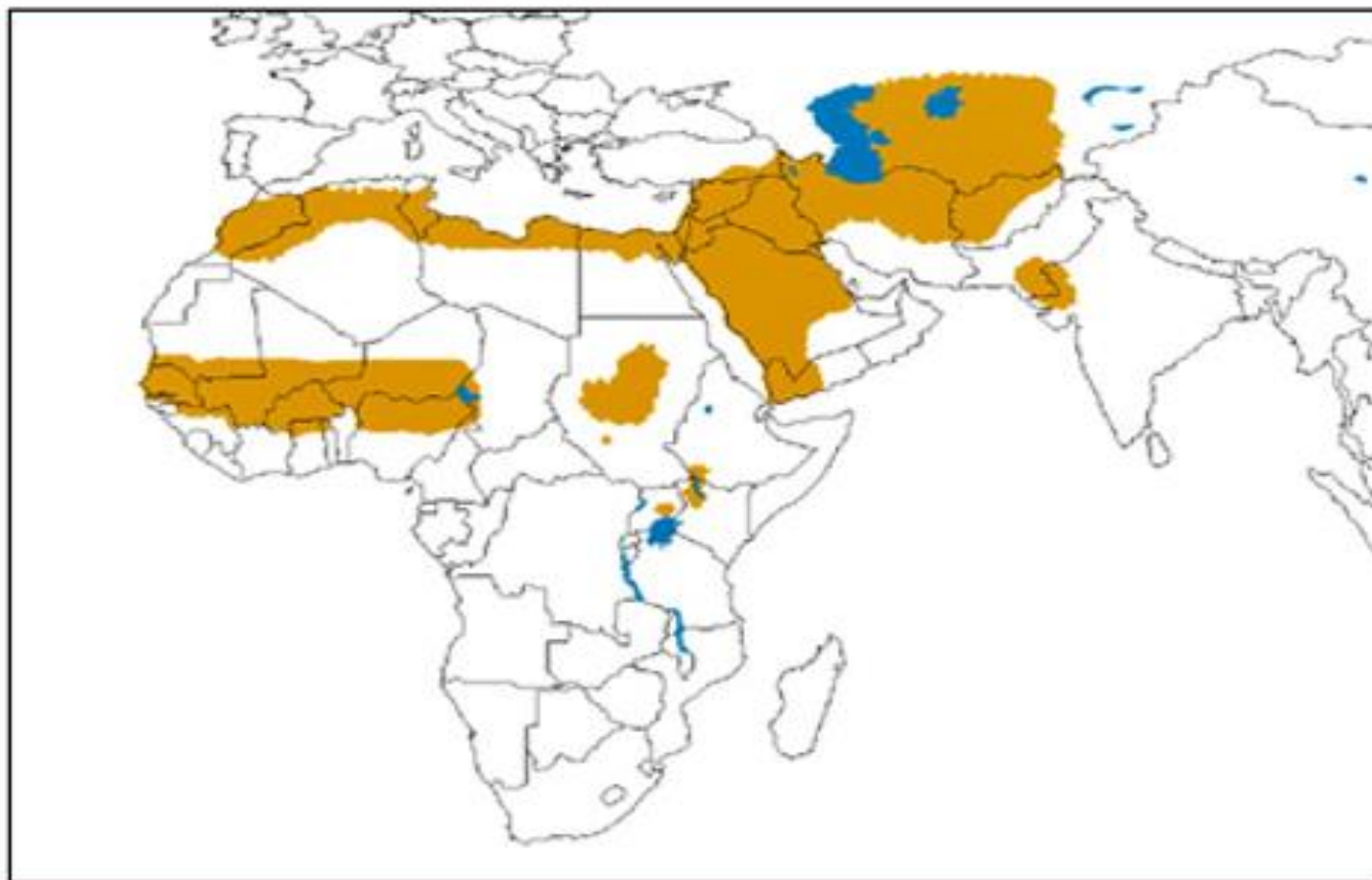
Δερματική Λεισμανίαση

- Προκαλείται από *L. major*, *L. tropica* και
- Η δερματική βλάβη είναι γνωστή και ως **φύμα της Ανατολής** (χανιώτικο στην Κρήτη)
- Τα φύματα εντοπίζονται **στα ακάλυπτα μέρη**, όπως πρόσωπο, βραχίονες, αντιβράχια, κνήμες
- Λόγω καταστροφής της βλαστικής στιβάδας του δέρματος προκαλείται **δυσμορφία**
- **Χρόνος επώασης:** λίγες ημέρες έως και 12 μήνες

Leishmania sp. causing cutaneous disease – OLD WORLD

Subgenus	Complex	Species	Main geographic locations	Main clinical manifestations	Other
Old World					
Leishmania	L.L. major	L.L. major	India, Pakistan, Central and Southwest Asia, Turkey, Areas in Africa, Middle East	Cutaneous leishmaniasis	
	L.L. tropica	L.L. tropica	Central and Southwest Asia, Middle East, Turkey, Greece, India, Pakistan, Yemen, Northern Africa, Ethiopia, Kenya	Cutaneous leishmaniasis	Leishmaniasis recidivans (LR), occasionally viscerotropic leishmaniasis
	L.L. aethiopica	L.L. aethiopica	Ethiopia, Kenya, Uganda	Cutaneous leishmaniasis	Diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL)
	L.L. infantum-chagasi	L.L. infantum-chagasi	Mediterranean, Northern Africa, Middle East, Central and Southwest Asia, Balkans, China, Central and South America, sporadic in sub-Saharan Africa	Visceral leishmaniasis	Localized cutaneous leishmaniasis (LCL)
	L.L. donovani	L.L. donovani	India, China, Pakistan, Southwest Asia, Horn of Africa (Ethiopia, Kenya, Somalia, Sudan, Kenya, Uganda)	Visceral leishmaniasis	Post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL), occasional localized cutaneous leishmaniasis

Geographical distribution of Old World cutaneous leishmaniasis due to *L. major*

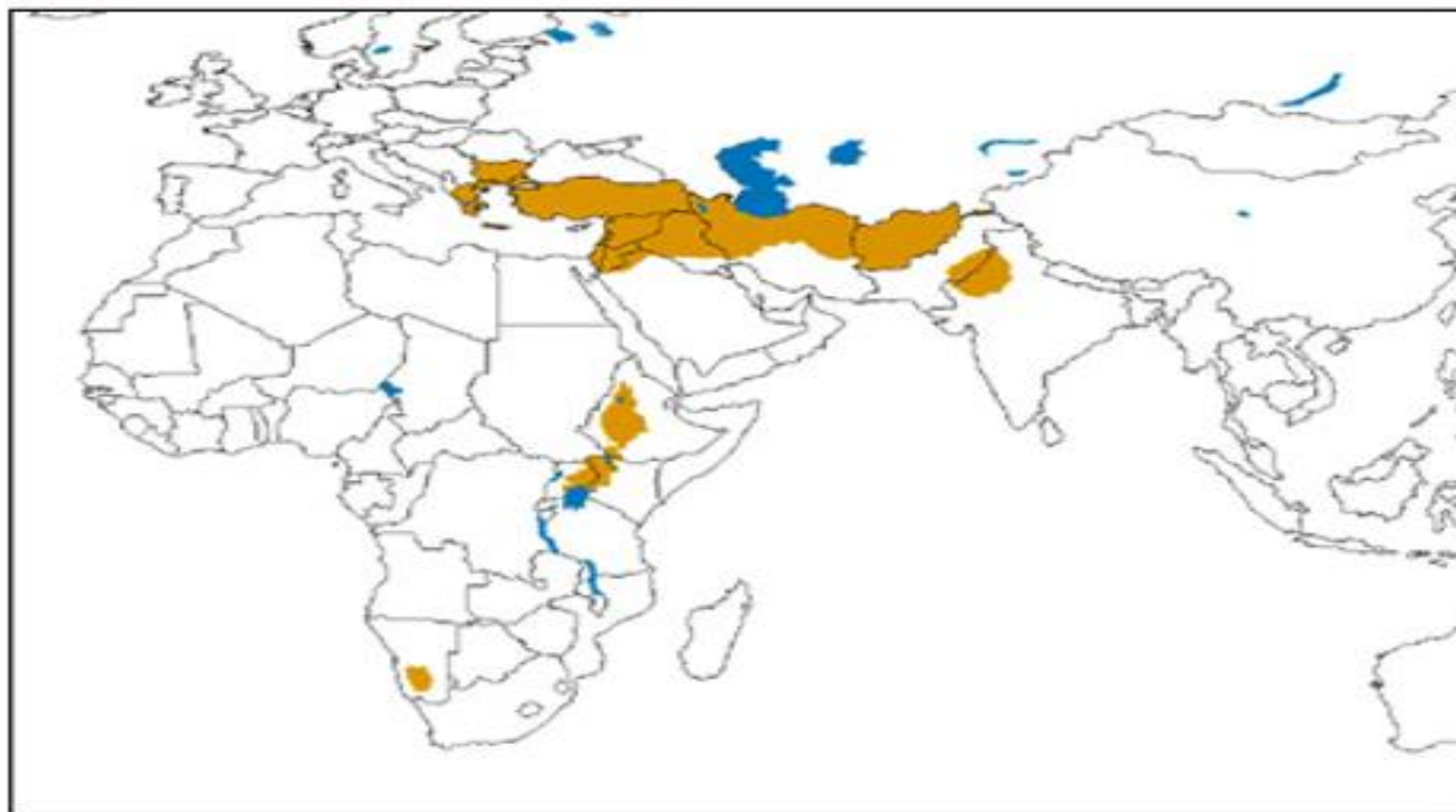


Geographical distribution of Old World cutaneous leishmaniasis due to L. major. Leishmaniasis: Essential leishmaniasis maps. WHO/NTD/IDM HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria (HTM) World Health Organization, October 2010.

http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html

(Accessed November 28, 2012).

Geographical distribution of Old World cutaneous leishmaniasis due to *L. tropica* and related species and *L. aethiops*



*Geographical distribution of Old World cutaneous leishmaniasis due to *L. tropica* and related species and *L. aethiops*. Leishmaniasis: Essential leishmaniasis maps. WHO/NTD/IDM HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria (HTM) World Health Organization. October 2010.*

http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html

(Accessed November 28, 2012).

Leishmania sp. causing cutaneous disease – NEW WORLD

New World					
Leishmania	L.L. mexicana	L.L. mexicana	Central and South America, Mexico, sporadic Texas and Oklahoma, United States	Cutaneous leishmaniasis	DCL
		L.L. venezuelensis	Venezuela	Cutaneous leishmaniasis	
	L.L. amazonensis	Panama, South America (esp. Amazon Basin)	Cutaneous leishmaniasis	DCL, occasionally visceral or mucosal leishmaniasis	
	L.L. donovani	L.L. infantum-chagasi	Central and South America	Visceral leishmaniasis	Occasional cutaneous leishmaniasis
Viannia	L.V. braziliensis	L.V. braziliensis	Central and South America	Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis	Mucosal leishmaniasis esp. Bolivia, Brazil, Peru
		L.V. peruviana	Peru and Argentina (western Andes slope)	Cutaneous leishmaniasis	Occasional mucosal leishmaniasis
	L.V. guyanensis	L.V. guyanensis	South America (esp. Northern Amazon Basin, Guyana, French Guiana)	Cutaneous leishmaniasis	Mucosal leishmaniasis
		L.V. panamensis	Panama, Costa Rica, Colombia, Ecuador, Peru, Venezuela	Cutaneous leishmaniasis	Occasional mucosal leishmaniasis

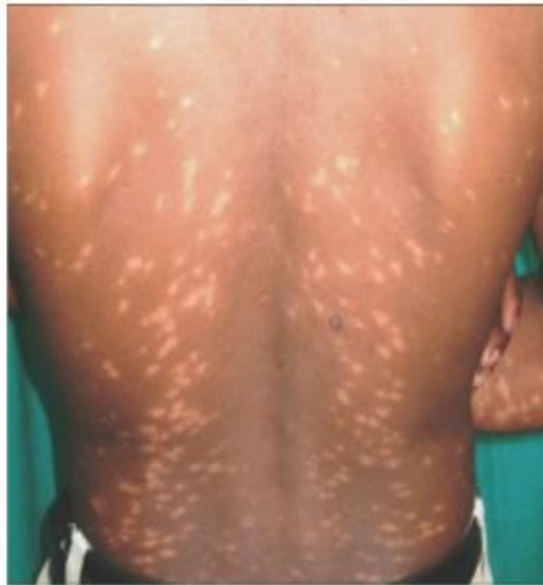
Geographical distribution of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in the New World



Geopgraphical distribution of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in the New World. Leishmaniasis: Essential leishmaniasis maps. WHO/NTD/IDM HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria (HTM) World Health Organization. October 2010.

http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html

Diverse spectrum of cutaneous lesions caused by Leishmaniasis



Spectrum of CL

Cell mediated immunity



Number of parasites

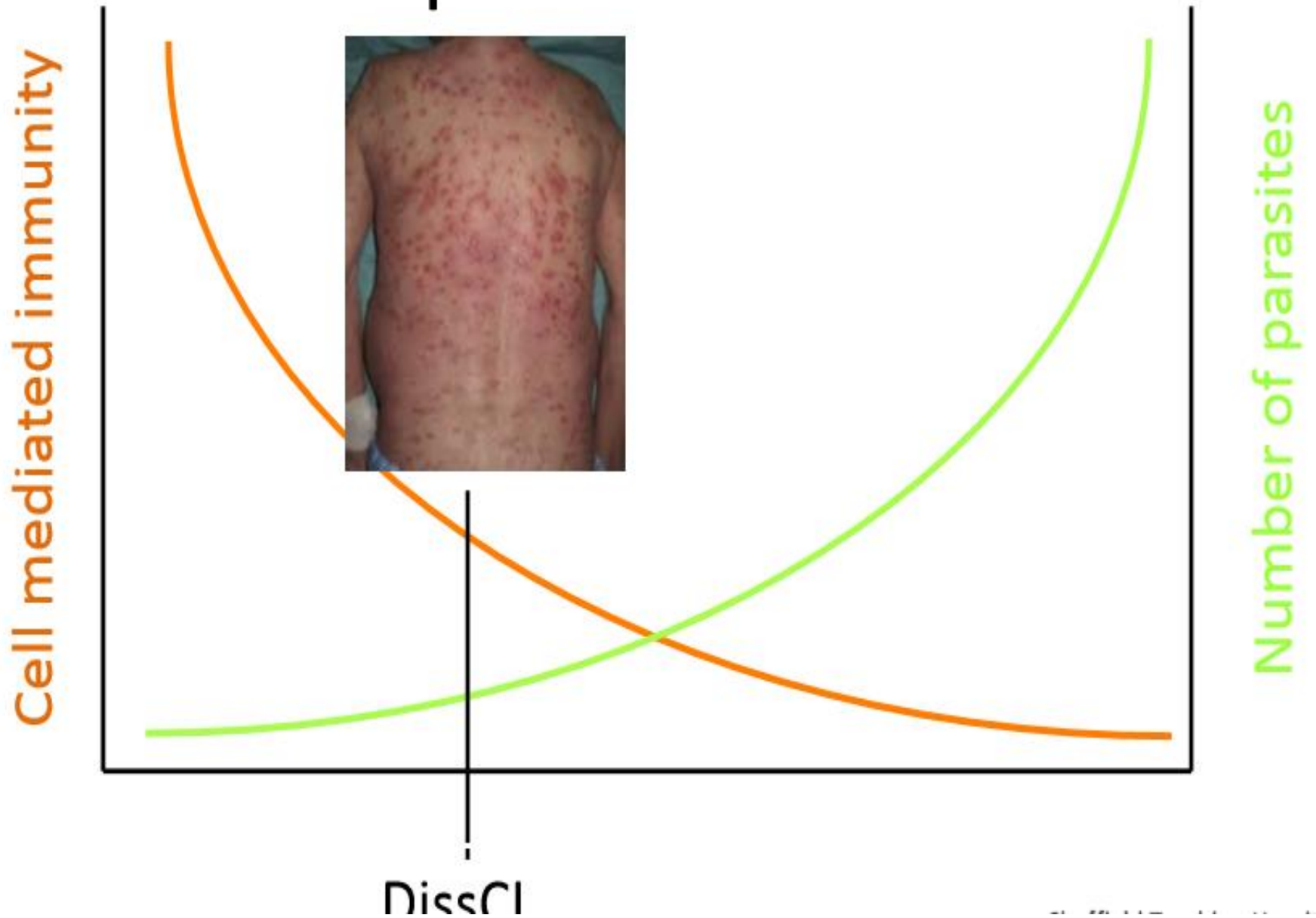
LCL





Fig. 5 Sporotrichoid lymphatic spread due to *L major* from Afghanistan.

Spectrum of CL

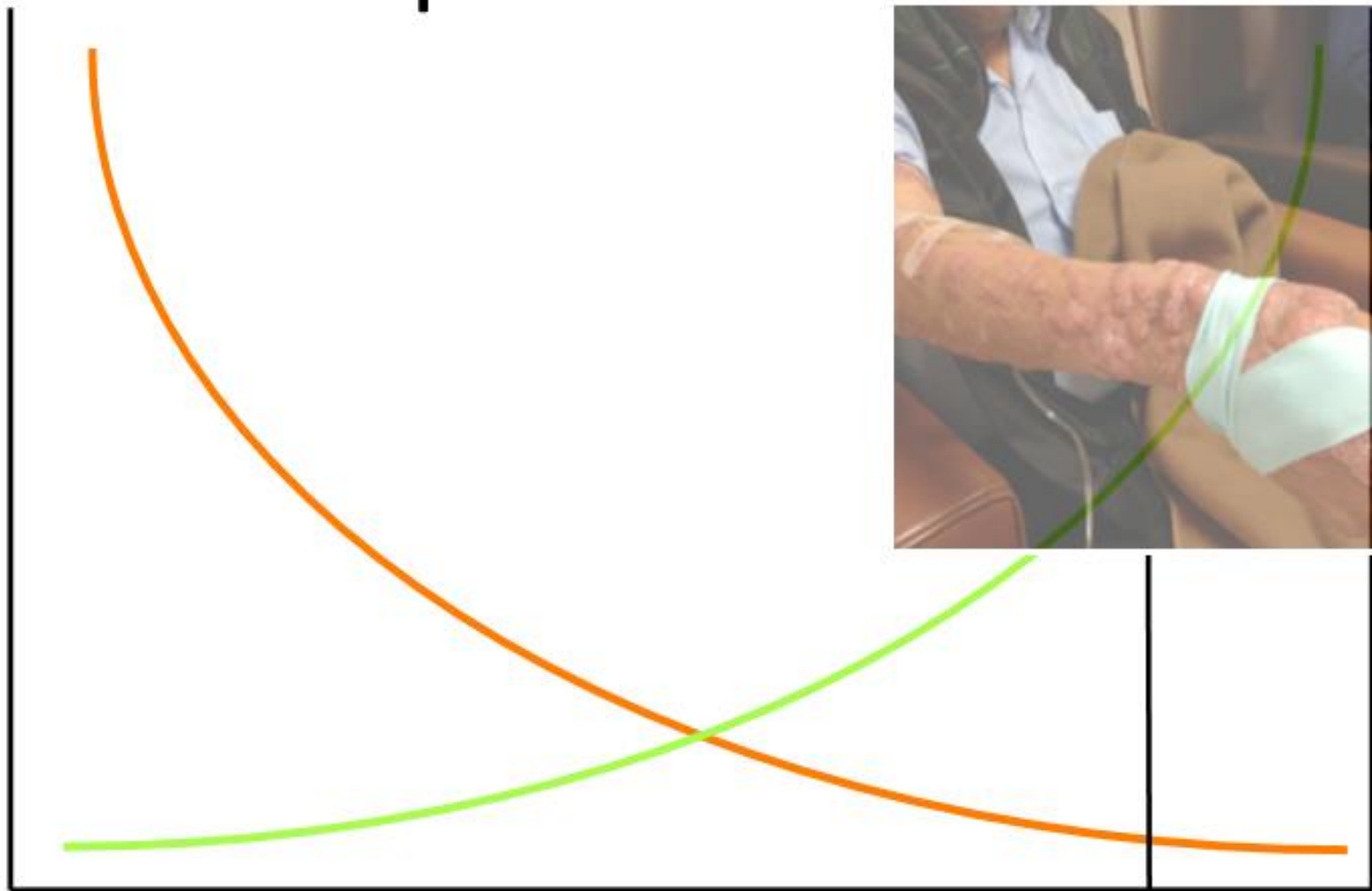


Disseminated Cutaneous Leishmaniasis



Spectrum of CL

Cell mediated immunity



Number of parasites

DCI

Diffuse Cutaneous Leishmaniasis



Δερματική Λεισμανίαση

Εργαστηριακή διάγνωση

- 1. Αναζήτηση παρασίτων από τις δερματικές βλάβες σε άμεσο παρασκεύασμα (χρώση Giemsa)**
- 2. Καλλιέργεια**
ο συνδυασμός των δύο αυξάνει την πιθανότητα ανίχνευσης λεισμανιών
- 3. PCR**
- 4. Ορολογικές δοκιμασίες (χαμηλά ποσοστά ευαισθησίας: IFA 56%, ELISA 60%, DAT 50-67%)**



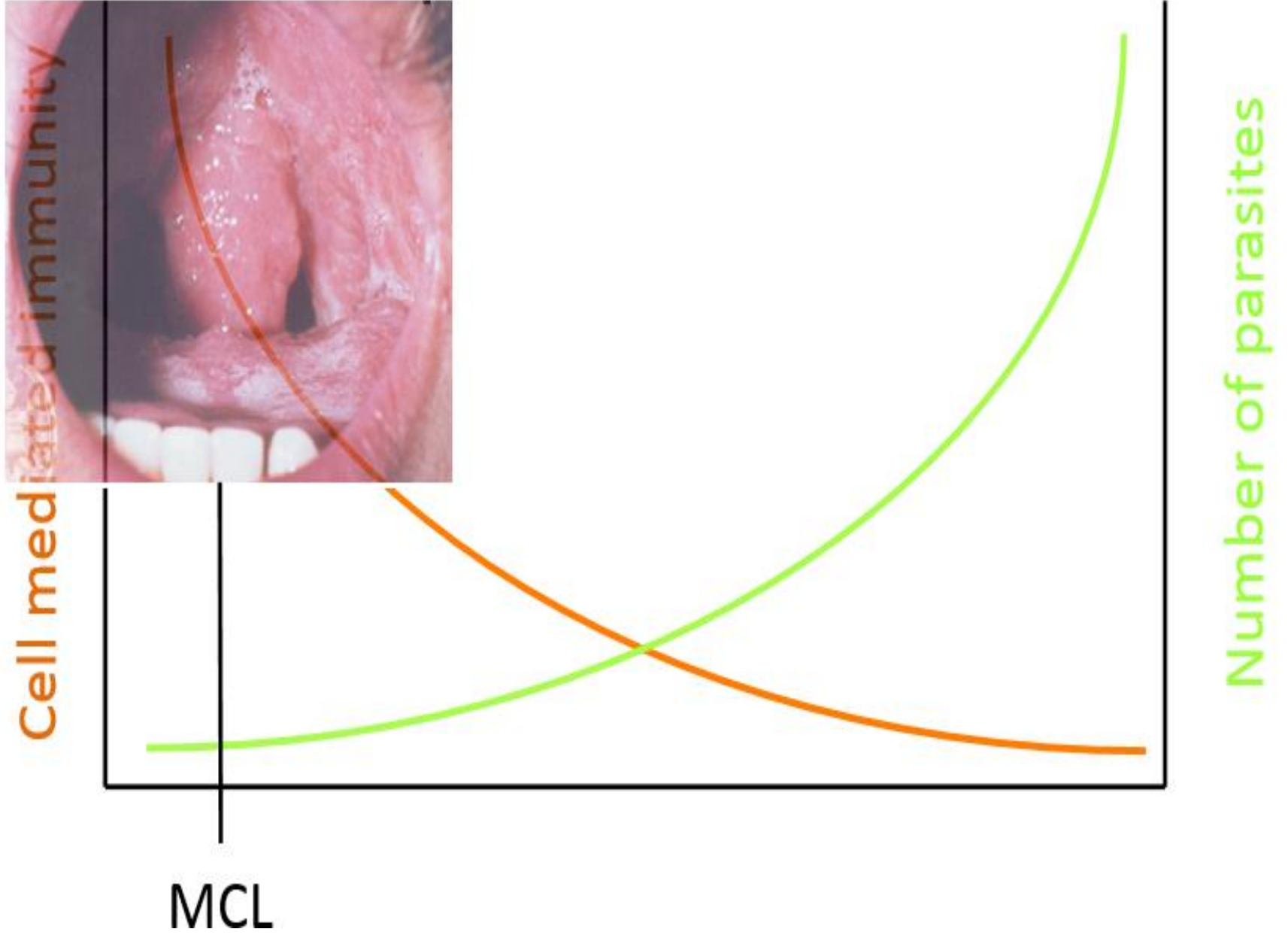
Diagnosis

- Biopsy edge of ulcer +/- scrape centre
- Impression smear -> geimsa
- Histology
- PCR
- Culture

Βλεννοδερματική Λεισμανίαση

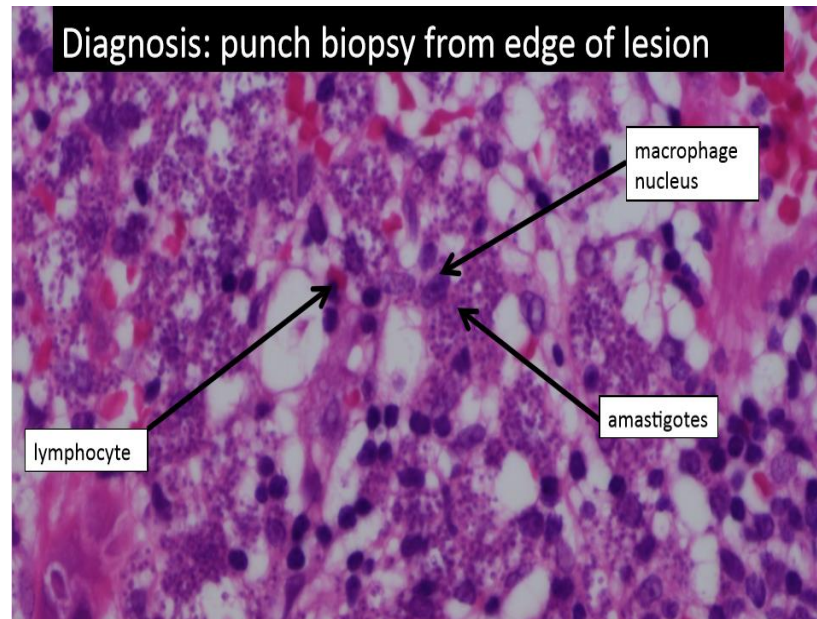
- Προκαλείται από *L. brasiliensis*
- Προσβάλλει τους βλεννογόνους ρινός, φάρυγγος, στόματος, ώτων
- Πρόκληση φαγαιδενικών ελκών
- Ακρωτηριασμοί ρινός και στόματος

Spectrum of CL





Βλεννοδερματική Λεισμανίαση



Λεισμανίαση – Παθοφυσιολογία (I)

- Είσοδος λοιμογόνων **προμαστιγωτών** με δήγμα
- Τοπική φλεγμονώδης αντίδραση, συγκέντρωση μακροφάγων
- **Χημειοτακτική δράση** του σιέλου των φλεβοτόμων
- Τα προμαστιγωτά διεισδύουν γρήγορα στα μακροφάγα και πολλαπλασιάζονται ως **ενδοκυττάριας αμαστιγωτές μορφές**
- Η είσοδος των παρασίτων στα μακροφάγα και η επιβίωσή τους μέσα στα **φαγολυσσοσώματα** διευκολύνεται από την ικανότητα του παρασίτου να εξουδετερώνει τις λειτουργίες εκκαθάρισης των μακροφάγων

Λεϊσμανίαση – Παθοφυσιολογία (II)

Παράγοντες που σχετίζονται με την κλινική εκδήλωση και πορεία της λεϊσμανίασης είναι:

- Th1, Th2
- Διατροφή
- TNF
- GM-CSF
- IL-1, IL-6

Leishmania pathogenesis and the clinical spectrum of disease

Infesting species

Host response and
susceptibility

Diverse clinical manifestations



Σπλαχνική Λεισμανίαση – Θεραπεία

- Liposomal amphotericin B (total dose 20 to 21 mg/kg)
- Pentavalent antimonial drugs (sodium stibogluconate (SSG) and meglumine antimoniate)
- Paromomycin
- Miltefosine
- Pentamidine isethionate (no longer in use)

India



Map of antimony resistance levels in the Bihar focus of VL, India.

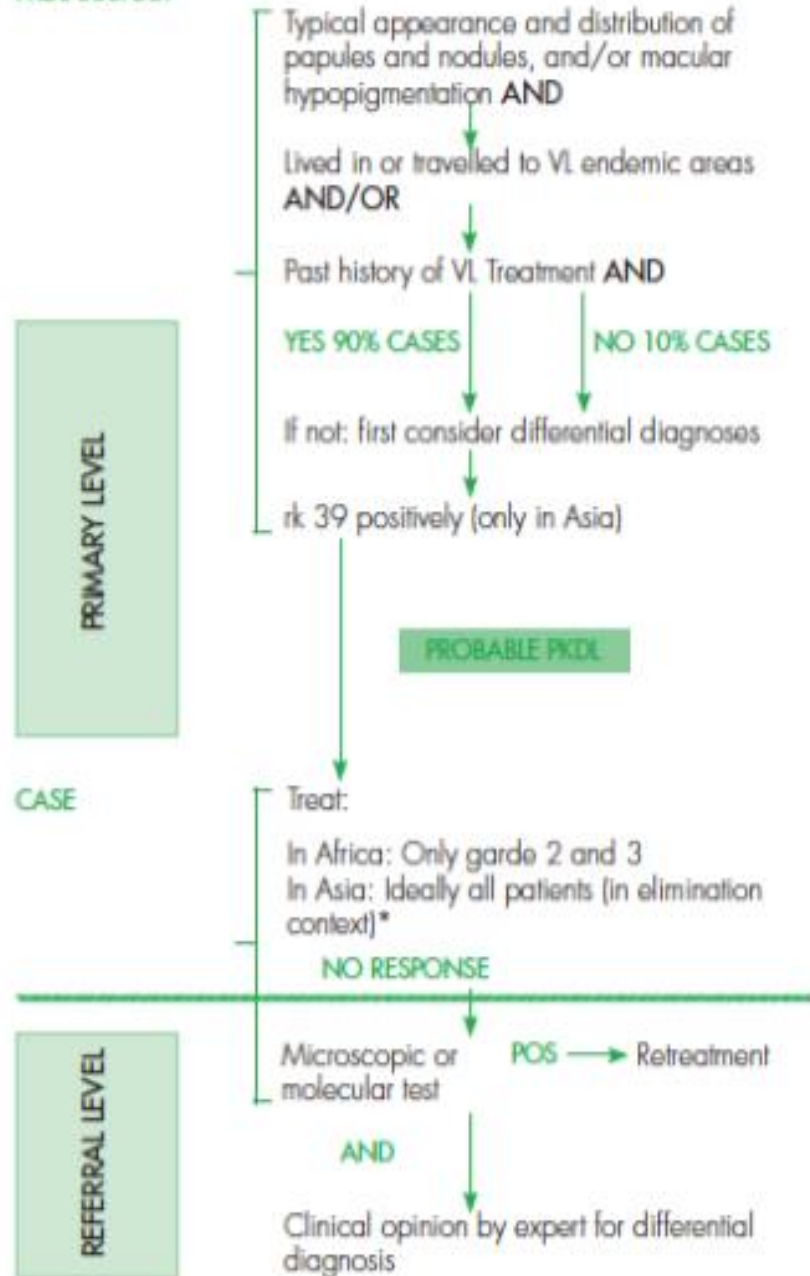
Trop Med Int Health 2002; 7: 293.

Treatment of visceral leishmaniasis in adults

	Preferred therapy and duration	Alternative therapy	Other options/issues
VL in previously immunocompetent patient	Liposomal amphotericin B 3 mg/kg IV on days 1 to 5, 14, and 21 to achieve total dose of 20 mg/kg*	Miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 28 days [¶]	Nutritional support, treatment of hemorrhagic or infectious complications Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM daily for 28 days or amphotericin B lipid complex injection (optimal regimen not established)
HIV-VL coinfection	Liposomal amphotericin B 4 mg/kg on days 1 to 5, 10, 17, 24, 31, and 38 to achieve total dose of 40 mg/kg	Combination of liposomal amphotericin B plus miltefosine (optimal regimen not established)	ART should be initiated or optimized Alternative regimens for treatment failure: miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 28 days [¶] or sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM daily for 28 days or amphotericin B lipid complex injection (optimal regimen not established)
	Secondary prophylaxis: Liposomal amphotericin B 4 mg/kg every two to four weeks	Secondary prophylaxis: Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM every four weeks	Secondary prophylaxis: pentamidine-isethionate 4 mg/kg IV in normal saline every four weeks [◇]
Post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL)	Miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 12 weeks ^{¶§}	Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg/day IV or IM for 30 to 120 days (for courses ≥60 days, usually given in 20-day courses with 10-day rest periods)	Liposomal amphotericin B (optimal regimen not established but most reports achieved total dose of ≥30 mg/kg)

Treatment – PKDL

PKDL SUSPECT



*As soon as an effective and safe regimen is identified

Δερματική Λεισμανίαση – Θεραπεία

Ανεπίπλεκτη

- Λοίμωξη από είδη που δεν σχετίζονται με βλεννοδερματική λεισμανίαση
- Μη συμμετοχή βλεννογόνων
- Μία ή λίγες βλάβες
- Μικρό μέγεθος βλαβών (<1cm)
- Ανοσοεπαρκής ασθενής

Summary of recommended first-line treatment for CL

Species	Clinical presentation	
	“Simple”	“Complex”
Old World	Intralesional, topical, physical or appropriate oral treatment.	SSG 20 mg/kg iv for 10-20 days
L.mexicana complex	As above	SSG 20 mg/kg iv for 20 days (28 days for patients with ML)
L.Viannia sub-genus or unidentified New World species	SSG 20 mg/kg iv for 20 days	

Note: Clinical presentation “Complex” if > 2-3 lesions; > 40 mm diameter; lymphatic / lymph node spread; cosmetic problems; functional problems; failure to respond to treatment as a “simple” lesion.

SSG = sodium stibogluconate

Δερματική Λεισμανίαση – Θεραπεία

Επιπελεγμένη

- Λοίμωξη από είδη που σχετίζονται με βλεννοδερματική λεισμανίαση (*Viannia* subgenus, κυρίως σε Βολιβία, Περού και Βραζιλία)
- Περισσότερες από 4 βλάβες μεγέθους > 1cm
- Μία βλάβη ≥ 5 cm
- Υποδόρια οζίδια
- Λεμφαδενοπάθεια
- Μέγεθος ή θέση βλάβης που δεν επιτρέπει την τοπική θεραπεία
- Βλάβες σε πρόσωπο, δάκτυλα χεριών και ποδιών, γεννητικά όργανα
- Ανοσοκαταστολή
- Κλινική αποτυχία μετά από 2-3 μήνες θεραπείας

Δερματική Λεισμανίαση – Θεραπεία

Αντιμετωπίζεται επίσης ως επιπεπλεγμένη εάν:

- Λεισμανίαση από *L.L. tropica*
- Λεισμανίαση από *L.V. braziliensis*
- Λεισμανίαση από *L.L. mexicana* ή *L.L. amazonensis*
- Λεισμανίαση από *L.L. aethiopica*

Treatment of cutaneous leishmaniasis

Complicated?

(size, distribution, species, host immunity)

No

Local therapy
- Intralesional SSG
(unless healing spontaneously)

Yes

SSG 20mg/kg/day for 10 – 20 days

Failure or intolerance

Liposomal Amphotericin B

- 3mg/kg IV OD 5 – 7 doses
- 4mg/kg OD for ≥ 10 days if immunocompromised

Miltefosine, azoles in some circumstances

Drug regimens for treatment of cutaneous leishmaniasis in adults^[1-3]

	Drug	Dose
Local therapy		
Pentavalent antimonials	Sodium stibogluconate*	0.5 to 2 mL of 100 mg/mL pentavalent antimony (Sb ⁵⁺) intralesionally every three to seven days until healed (treat up to 3 weeks)
	Meglumine antimoniate [†]	0.5 to 2 mL of 81 mg/mL pentavalent antimony (Sb ⁵⁺) intralesionally every three to seven days until healed (treat up to 3 weeks)
Paromomycin	Paromomycin ointment ^Δ	Apply topically to lesions twice daily for 10 days, rest for 10 days, then reapply for 10 days
	Paromomycin cream (15%) [◇] WR 279396 cream [§]	Apply topically to lesions once daily for 20 days
Oral systemic therapy		
Azoles	Fluconazole	200 mg orally once daily for six weeks
	Ketoconazole	600 mg orally once daily for 28 days
Miltefosine	Miltefosine [ⓧ]	2.5 mg/kg (maximum 150 mg) orally in three divided doses for 28 days; if weight is 30 to 44 kg, use 50 mg orally twice daily
Parenteral systemic therapy		
Pentavalent antimonials	Sodium stibogluconate	20 mg Sb ^V /kg/day intravenously or intramuscularly for 10 to 20 days [‡]
	Meglumine antimoniate	20 mg Sb ^V /kg/day intravenously or intramuscularly for 10 to 20 days [‡]
Amphotericin	Amphotericin B deoxycholate	0.5 to 1 mg/kg intravenously dosed daily or every other day for a cumulative total dose of 15 to 30 mg/kg
	Liposomal amphotericin B (AmBisome)	3 mg/kg intravenously daily for five to seven doses, such as days 1 to 5, 10
Pentamidine	Pentamidine isethionate	3 to 4 mg/kg intravenously or intramuscularly every other day for four to seven doses or until healed

Βλεννοδερματική Λεισμανίαση – Θεραπεία

- Η θεραπεία είναι δύσκολη εκτός εάν η διάγνωση τεθεί έγκαιρα όταν η λοίμωξη είναι ακόμα ήπια
- Ο σκοπός της θεραπείας είναι να μειώσει τη νοσηρότητα (πχ παραμόρφωση) και τη θνητότητα (πχ από πνευμονία εξ εισροφήσεως ή λόγω απόφραξης αεραγωγών)
- Η διάρκεια της θεραπείας είναι μεγάλη
- Υποτροπή της λοίμωξης συμβαίνει συχνά

Βλεννοδερματική Λεισμανίαση – Θεραπεία

- Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει εξέταση ρινός και λάρυγγα κάθε τρεις μήνες για ένα ή περισσότερα χρόνια εάν δεν εξαλειφθεί πλήρως η λοίμωξη
- Διάρρηση του διαφράγματος και παρουσία κοκκιωματωδών αλλοιώσεων είναι συχνές
- Μετά μια αρχική απάντηση στη θεραπεία συνήθως υποτροπή
- Μπορεί να χρειαστεί χειρουργική αποκατάσταση των παραμορφωτικών αλλοιώσεων. Προτείνεται τοποθέτηση δερματικού κρημνού τουλάχιστον ένα χρόνο μετά επιτυχή θεραπεία

Drug regimens for treatment of mucosal leishmaniasis in adults^[1-3]

Class	Drug	Dose
Pentavalent antimonials*	Sodium stibogluconate [¶]	20 mg Sb ^V /kg ^Δ intravenously or intramuscularly per day for 28 days
	Meglumine antimoniate ^{◇§}	20 mg Sb ^V /kg ^Δ intravenously or intramuscularly per day for 30 days
Amphotericin	Amphotericin B deoxycholate	0.5 to 1 mg/kg intravenously per day or every other day, up to total cumulative dose of 20 to 45 mg/kg
	Liposomal amphotericin B (AmBisome)	3 mg/kg intravenously once daily up to total cumulative dose of 20 to 60 mg/kg
Miltefosine	Miltefosine [≠]	2.5 mg/kg orally (maximum 150 mg) in three divided doses for 28 days; if weight is 30 to 44 kg, give 50 mg orally in divided doses twice daily for 28 days
Pentamidine	Pentamidine isethionate	2 to 4 mg/kg intravenously or intramuscularly every other day or three times per week, for 15 or more doses until healed (this is considered a lesser alternative)

Λεισμανίαση – Προφύλαξη

- Σημαντικό ρόλο παίζει η ανεύρεση υποδόχων, διαβιβαστών και εστιών ανάπτυξής τους
- Περιοδική εφαρμογή εντομοκτονιών υπολειμματικής δράσης σε ενδημικές περιοχές
- Πιθανές εστίες ανάπτυξης φλεβοτόμων: πέτρινοι τοίχοι, καταλύματα ζώων, σωροί χαλικιών
- Χρήση σίτας στα καταλύματα πιθανών υποδόχων πχ σκύλος
- Προστασία από δήγματα φλεβοτόμων ειδικά σε περιόδους που οι φλεβοτόμοι είναι πιο επιθετικοί (την αυγή και τη δύση του ηλίου)



Ευχαριστώ

