

Δερματική Λείσμανίαση

Πολίτη Ε.

Κοντοχριστόπουλος Γ.

*Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων
“Α. Συγγρός”, Αθήνα*

Περίληψη

Η Λείσμανίαση αποτελεί μια παρασιτική λοίμωξη που προκαλείται από ενδοκυττάρια πρωτόζωα του γένους Λείσμάνια. Ανάλογα με το είδος του παρασίτου και την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή η νόσος μπορεί να παρουσιάζεται και με μια από τις παρακάτω κλινικές μορφές: (1) Δερματική λείσμανίαση (Παλαιού και Νέου Κόσμου), (2) Διάχυτη δερματική λείσμανίαση, (3) Δερματοβλεννογονίος λείσμανίαση, και (4) Σπληαγκνική λείσμανίαση. Σπανιότερες μορφές αποτελούν η υποτροπιάζουσα λείσμανίαση και η μετά καθαράζαρ δερματική λείσμανίαση. Η λείσμανίαση σήμερα εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας. Ο συνολικός αριθμός των πασχόντων από όλες τις μορφές της νόσου παγκόσμια φθάνει τα 12.000.000, ενώ κάθε χρόνο καταγράφονται 1-1,5 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις δερματικής λείσμανίασης.

Η μετάδοση της νόσου στον άνθρωπο γίνεται μετά από δήγμα θήλεος φλεβοτόμου που έχει μολυνθεί με παράσιτα λείσμανίας. Το παράσιτο απαντά σε δύο μορφές, την προμαστιγωτή ή της λεπτομονάδας στο έντερο του φλεβοτόμου και τη μη μαστιγωτή στα μακροφάγα του ανθρώπου.

Η δερματική λείσμανίαση κλινικά χαρακτηρίζεται από μια ή περισσότερες εξέρυθρες βλατίδες, στα ακάλυπτα συνήθως μέρη του σώματος, που εξελίσσονται για να σχηματίσουν πλάκες ή οζίδια. Οι βλάβες συχνά εξελκλώνονται για να επουλωθούν αυτόματα μετά περίοδο 6-24 μηνών καταλείποντας ελαφρά εμβυσισμένες ουλές.

Η εργαστηριακή διάγνωση της δερματικής λείσμανίασης βασίζεται στην ανεύρεση του παρασίτου σε επιχρίσματα δέρματος και στην ιστολογική εξέταση. Άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η καλλιέργεια υλικού αναρρόφησης από τις βλάβες, η ενδοδερμική δοκιμασία λείσμανίνης, η ανίχνευση κυκλοφορούντων αντισωμάτων και η αιμοσυδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

Οι μονήρεις ή ολιγάριθμες βλάβες αντιμετωπίζονται με τοπική ή ενδοβηθική θεραπεία. Στις λοιπές περιπτώσεις επιβάλλεται συστηματική θεραπεία με έναν ή περισσότερους θεραπευτικούς παράγοντες. Συνήθως χορηγούνται άλατα του πεντασθενούς αντιμονίου, πενταμιδίνη, αζόλης, αλληπουρινόλη, αμφοτερικίνη-B και παρομομυκίνη. Έχουν επίσης εφαρμοσθεί υγρό άζωτο, θερμότητα, ηλεκτρικό ρεύμα, Lasers και χειρουργική αφαίρεση. Η ανοσοθεραπεία και ο εμβολιασμός βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

Leishmaniasis

Politi E., Kontochristopoulos G.

Summary

Leishmaniasis is an infection caused by intracellular protozoan parasites belonging to the genus *Leishmania*. The infection causes a wide spectrum of clinical changes that divide Leishmaniasis into four broad divisions based on the extent and severity of involvement in the human host: cutaneous leishmaniasis (CL), diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL), mucocutaneous leishmaniasis (MCL), and visceral leishmaniasis (VL). The prevalence of all forms worldwide exceeds the 12 million cases. The incidence of cutaneous leishmaniasis is estimated at 1 to 1,5 million new cases annually. The cutaneous lesions occur at the site of the *Phlebotomus* sandfly bite and within a few months develop from small erythematous papules to larger dusky granulomatous lesions, often with ulcerated centers and raised indurated borders. The lesions may heal spontaneously over months to years, often leaving disfiguring, slightly depressed scars.

The diagnosis of CL rests on finding parasites in a tissue smear from a lesion. Parasites can also be cultured from tissue fluid obtained from a lesion. Useful may also be the enzymelinked immynosorbents assays for circulating antibodies, the leishmanin (Montenegro) skin test and polymerase chain reaction. Solitary lesions require only topical or intralesional therapy. For all the other forms systemic therapy is necessary. Other measures include freezing, local heat, lasers, surgical excision. Vaccines-induced immunity are still in experimental stage.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Λείσμανίαση, επιδημιολογία, κλινικές μορφές, θεραπεία

KEY WORDS • Leishmaniasis, epidemiology, clinical forms, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Λείσμανίαση είναι το αποτέλεσμα λοίμωξης από ενδοκυττάρια πρωτόζωα του γένους *Leishmania* και αφορά το δέρμα, τους βλεννογόνους και τα σπλάγχνα. Χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων ανάλογα με το είδος του παρασίτου και την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.¹⁻⁴

Η νόσος είναι γνωστή από το παρελθόν με διάφορες εξωτικές ονομασίες οι οποίες συνήθως αντανakλούν τη γεωγραφική της κατανομή όπως: Έκφυμα της ανατολής, νόσος της Χαλέπας, έλκος της Βαγδάτης, ρόδο της Ιερικούς, γιούτα, εσπούντια, καλααζάρ, πυρετός dumdum, μαύρος πυρετός, χανιώτικο, λουμπίνι, μούρο.

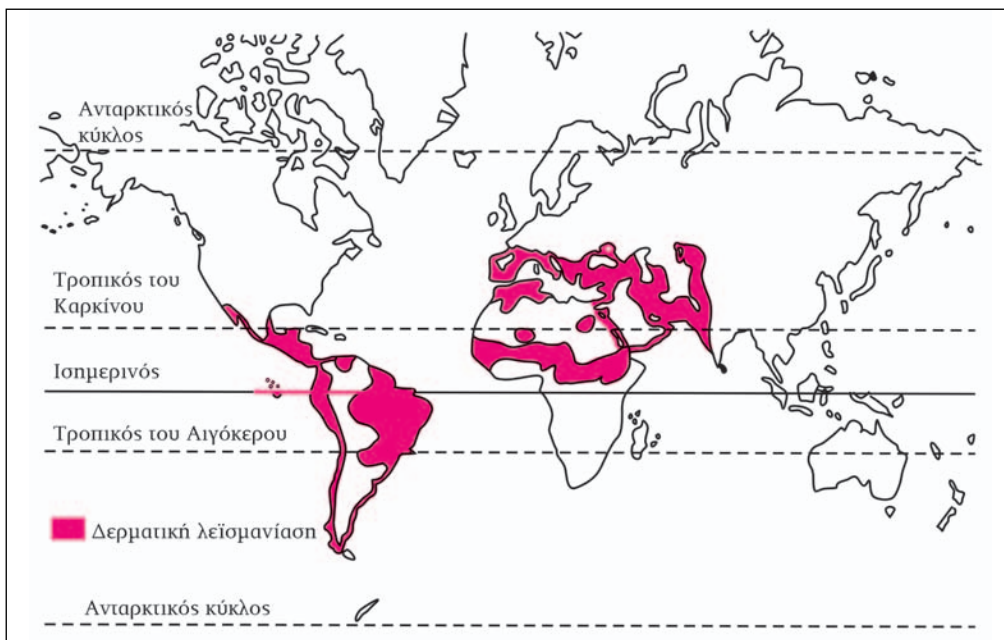
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος ενδημεί σε 88 χώρες: 66 του Παλαιού Κόσμου και 22 του Νέου Κόσμου. Ετησίως καταγράφονται 1.000.000 έως 1.500.000 νέες περιπτώσεις δερματικής και 500.000 νέες περιπτώσεις σπλαχνικής λείσμανίασης.⁵⁻⁷ Ο συνολικός αριθμός των πασχόντων από όλες τις μορφές της νόσου πριν από λίγα χρόνια έφθανε τα 12.000.000. Περίπου 350.000.000 άτομα ζουν σε περιοχές με αυξημένο κίνδυνο προσβολής από τη νόσο. Η συχνότητα της νόσου, όπως παρουσιάζεται στα επίσημα στοιχεία της WHO, θεωρείται βέβαιο ότι υποεκτιμάται, αφού η λείσμανίαση δε δηλώνεται υποχρεωτικά σε όλες τις ενδημικές χώρες, ένας μεγάλος αριθμός περιπτώσεων δε διαγιγνώσκονται ή διαγιγνώσκονται λάθος λόγω ανεπάρκειας ή απουσίας των κατάλληλων διαγνωστικών μέσων, πολλά από τα επίσημα δεδομένα λαμβάνονται μέσω παθητικής αποκάλυψης των περιπτώσεων, ενώ τέλος ο αριθμός των ε-

κτεθειμένων ή μολυσμένων ατόμων χωρίς εμφανή κλινικά συμπτώματα είναι σημαντικότερος από τον αριθμό των θορυβωδών σπλαχνικών μορφών της νόσου. Σε 8 τουλάχιστον χώρες, Αφγανιστάν, Ιράν, Ιράκ, Αλγερία, Συρία, Σαουδική Αραβία, Βραζιλία και Περού απαντώνται οι περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων δερματικής λείσμανίασης (Εικόνα 1). Ποσοστό που φθάνει το 9% των υγιών ατόμων που ζουν σε ενδημικές περιοχές παρουσιάζει θετική δοκιμασία λείσμανίνης που υποδηλώνει πρόωμη, συνήθως ασυμπτωματική μόλυνση από το παράσιτο. Επίσης σε υπερενδημικές χώρες (π.χ. Ιράν) 70-80% του πληθυσμού παρουσιάζει ουλές από παλαιές βλάβες λείσμανίασης, καθώς επίσης και θετική δοκιμασία λείσμανίνης. Ευκολότερα και συχνότερα προσβάλλονται τα παιδιά. Η νόσος απαντά σε όλες τις φυλές και στα δύο φύλα. Η λείσμανίαση αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, με διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση που διευκολύνεται από τη μεγάλη και συνεχή διακίνηση ομάδων πληθυσμού. Στα αίτια της αυξημένης επίπτωσης της νόσου συνυπολογίζεται η αύξηση του τουρισμού σε "εξωτικές χώρες", η εξάπλωση της HIV λοίμωξης, οι πόλεμοι, η μείωση της χρήσης εντομοκτόνων, η κακή διαχείριση των σκουπιδιών, η αύξηση της θερμοκρασίας του πλανήτη και η βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων.

Η δερματική λείσμανίαση ενδημεί σε χώρες με τροπικό και υποτροπικό κλίμα. Στη χώρα μας η νόσος ενδημεί κυρίως στην Κρήτη, τα Ιόνια νησιά και τη Δυτική Ελλάδα. Φορείς της νόσου αποτελούν στην Ελλάδα οι φλεβοτόμοι *Paratasi* και *Sergentii*.⁷ Η υψηλότερη συγκέντρωση φλεβοτόμων παρατηρείται τους μήνες Ιούνιο και Οκτώβριο. Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι περίπου 6 μήνες και αυτό εξηγεί γιατί η πρώτη εμφάνιση των βλαβών παρατηρείται συνήθως τους μήνες Ιανουάριο και Φεβρουάριο. Στο 80% περίπου των περιπτώσεων εμφανίζονται μόνο στα ακάλυπτα μέρη του

Εικόνα 1 – Γεωγραφική κατανομή της δερματικής λείσμανιάσης.⁶



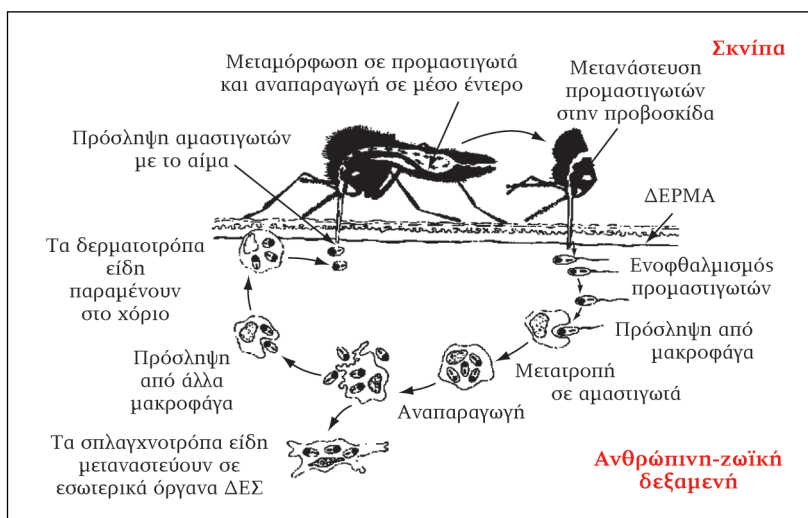
σώματος, με το πρόσωπο και τη μύτη να αποτελούν τη συχνότερη θέση εντόπισης, με ποσοστό 75%.⁸

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η Λείσμανια είναι ένα παρασιτικό πρωτόζωο της οικογένειας των Τρυπανοσωματιδών με περισσότερα από 25 είδη. Φορείς του παρασίτου είναι οι θηλυκές σκνίπες του γένους *Phlebotomus* (στον Παλιό Κόσμο) και *Lutzomyia* (στο Νέο Κόσμο).^{6,7} Τα έντομα αυτά ζουν σε σκοτεινά και υγρά σημεία, ενώ το φάσμα πτήσης τους δεν υπερβαίνει τα 50 μέτρα από το σημείο πολλαπλασιασμού τους. Είναι περισσότερο δραστήρια το βράδυ ή τη νύχτα και αντίθετα με τα

κουνούπια το μικρό τους μέγεθος (2-5 μm) τους επιτρέπει να περνούν μέσα από τα προστατευτικά πλέγματα. Ο αριθμός τους σχετίζεται άμεσα με φυσικούς παράγοντες, όπως οι βροχοπτώσεις και η αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος.

Η λείσμανιαση του δέρματος βασικά θεωρείται ζωννόσος και σε μικρότερο βαθμό ανθρωπονόσος. Δεξαμενές του παρασίτου αποτελούν τα ζώα (σκύλοι, αλεπούδες, άγρια τρωκτικά), ενώ ο άνθρωπος είναι τυχαίος ξενιστής. Η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται, μέσω των φλεβοτόμων που προηγουμένως μολύνθηκαν από τα ζώα-δεξαμενές, με νυγμό. Οι μολυσμένες σκνίπες ενοφθαλμίζουν το δέρμα του ανθρώπου με προμαστιγωτές μορφές του παρασίτου (Εικόνα 2). Σε κάθε δήγμα ενοφθαλμίζονται από 10



Εικόνα 2 – Κύκλος ζωής της λείσμανίας.⁶

έως 200 παράσιτα. Οι προμασιγώτες μορφές που εισήλθαν φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, στο εσωτερικό των οποίων χάνουν το μαστίγιό τους, μετατρέπονται σε αμασίγωτες μορφές και αναπαράγονται με διχοτόμηση. Στη συνέχεια τα μολυσμένα μακροφάγα ρήγνυται και απελευθερώνουν τις αμασίγωτες μορφές του παρασίτου που προσλαμβάνονται από άλλα μακροφάγα.^{6,7} Τα σπλαγχνοτρόπα είδη του παρασίτου, όπως η *L. donovani*, μεταναστεύουν μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος στα εσωτερικά όργανα, για να προκύψει η σπλαχνική λεισμανίαση, ενώ τα δερματοτρόπα είδη, όπως η *L. major*, παραμένουν κοντά στο σημείο ενοφθαλμισμού, προκαλώντας δερματική νόσο. Αμασίγωτες μορφές του παρασίτου, μπορεί διά του νυγμού να μεταφέρουν εκ νέου στις σκνίπες-φορείς. Εκεί αναπαράγονται στο έντερο των φλεβοτόμων και μετατρέπονται στις προμασιγώτες μορφές τους. Οι προμασιγώτες αυτές μορφές μέσω της προβοσκίδας της σκνίπας-φορέα μπορεί εκ νέου να ενοφθαλμισθούν στο δέρμα άλλων ανθρώπων ή και ζώων. Έτσι ο κύκλος επαναλαμβάνεται. Έχει επίσης αναφερθεί άμεση μετάδοση της νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο με απλή επαφή, με μετάγγιση αίματος, συγγενώς και με σεξουαλική επαφή.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ ΣΤΗ ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗ

Βασικό ρόλο στην κλινική έκφραση και πορεία της νόσου διαδραματίζει η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Παρότι αντιλεισμανικά αντισώματα (χυμική ανοσία) παράγονται κατά τη λοίμωξη, εντούτοις δεν παρουσιάζουν καμιά προστατευτική αξία και δε συνδέονται με την αποθεραπεία της νόσου. Αντίθετα, σημαντικό ρόλο είναι ο ρόλος της κυτταρικής ανοσίας. Η αύξηση των Th1 λεμφοκυττάρων οδηγεί σε παραγωγή IL-2, INF- γ , IL-12 ενεργοποιώντας τα μακροφάγα που καταστρέφουν τα ενδοκυττάρια παράσιτα παρέχοντας προστατευτική ανοσία. Ο μηχανισμός αυτός επικρατεί στις εντοπισμένες μορφές λεισμανίασης με τάση για αυτοϊαση. Από την άλλη πλευρά η αύξηση των Th2 λεμφοκυττάρων και η παραγωγή IL-4, IL-5, IL-10 μπορεί να ερμηνεύσει την αδυναμία καταστροφής των παρασίτων και διευκολύνει την ανάπτυξη των χρόνιων διάσπαρτων ή ανθεκτικών μορφών της νόσου.² Έχει ακόμα παρατηρηθεί αύξηση των γ/δ υποδοχέων των T λεμφοκυττάρων στις πρώιμες μορφές της νόσου (30%)^{9,10} και μείωση στις όψιμες (5%). Ισόβια ανο-

σία παρατηρείται κατά κύριο λόγο στο συγκεκριμένο είδος του παρασίτου και σπάνια στα υπόλοιπα είδη.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗΣ (Πίνακας 1)¹⁻³

1. Εντοπισμένη δερματική λεισμανίαση

Μετά από χρόνο επώασης 1-12 εβδομάδων παρατηρούνται μία ή περισσότερες ερυθρηματώδεις βλατίδες στα ακάλυπτα τμήματα του σώματος (πρόσωπο 75%, άκρα 25%) που εξελίσσονται σε οζίδια ή πλάκες, οι οποίες στη συνέχεια εξελκώνονται (Εικόνα 3). Οι βλάβες συνήθως είναι ανώδυνες. Στο 90% των περιπτώσεων παρατηρείται αυτόματη επούλωση μετά από 6-12 μήνες με παραμονή ατροφικής ουλής.

Έχουν περιγραφεί δύο μορφές: (α) Η Υγρή μορφή, (αγροτικός τύπος, ζωνόσος). Οφείλεται στην *L. major*, προσβάλλει κυρίως άγρια ζώα, τρωκτικά, και συμπτωματικά μόνο τον άνθρωπο. Στην περίπτωση αυτή σπάνια συναντούμε δορυφόρες βλατιδώδεις βλάβες, υποδερματικά οζίδια, ή βλάβες που διηθούν τους υποκείμενους μύες. (β) Η Ξηρή μορφή (αστικός τύπος, ανθρωπονόσος) οφείλεται στην *L. tropica* και χαρακτηρίζεται από μικρό αριθμό βλαβών που είναι περισσότερο φλεγμονώδεις, μεγαλύτερης διάρκειας και ανθεκτικές στη θεραπεία. Η *L. infantum* προκαλεί επίσης δερματική μορφή της νόσου. Τα άγρια σκυλιά αποτελούν δεξαμενή του παρασίτου αυτού και η εικόνα της μοιάζει με εκείνη της *L. major*. Η *L. aethiopyca* απαντά συχνότερα σε περιοχές όπως η Κένυα, το Σουδάν και η Αιθιοπία. Κλινικά ομοιάζει με την *L. major* συχνά όμως οι ασθενείς αναπτύσσουν εικόνα που θυμίζει λεπρωματώδη λέπρα. Στο Νέο Κόσμο δερματική μορφή της νόσου προκαλούν η *L. mexicana complex* και η *L. brasiliensis complex*. Ιστολογικά η δερματική λεισμανίαση χαρακτηρίζεται από διάχυτη κυτταρική διήθηση. Τα παράσιτα ανευρίσκονται εύκολα στις πρώιμες βλάβες και σπάνια στις όψιμες. Η δοκιμασία λεισμανίνης (δοκιμασία Montenegro) είναι θετική στο 90% των περιπτώσεων.

2. Διάχυτη δερματική λεισμανίαση

Χαρακτηρίζεται από πολυάριθμα μη εξελκωμένα οζίδια στο πρόσωπο και στον κορμό. Ακολουθεί χρόνια πορεία, έχει την τάση να υποτροπάζει και είναι ανθεκτική στη θεραπεία. Η *L. aethiopyca*, η οποία προσβάλλει το 20% των ασθενών στην Αιθιοπία και

Πίνακας 1	Ταξινόμηση της λείσμανιάσης	
	I. Εντοπισμένη δερματική λείσμανιάση (cutaneous leishmaniasis/CL)	
	α) Παλαιού Κόσμου	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.major	Μέση Ανατολή, Βόρεια Αφρική, Ινδία
	L.tropica	Μεσόγειος, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία
	L.aethiopica	Αιθιοπία, Σουδάν, Κένυα (Ανατολική Αφρική)
	L.infantum	Μεσόγειος, Μέση Ανατολή, Κίνα
	β) Νέου Κόσμου	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.mexicana	Μεξικό, Γουατεμάλα, Belize
	L.brasiliensis	Βραζιλία, Κεντρική-Νότια Αμερική
	L.amazonensis	Βραζιλία, Τροπικά δάση Νότιας Αμερικής
	II. Διάχυτη (ανεργική) δερματική λείσμανιάση (diffuse anergic cutaneous leishmaniasis/DCL)	
	α) Παλαιού Κόσμου	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.aethiopica	Αιθιοπία, Σουδάν, Κένυα
	β) Νέου Κόσμου	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L. mexicana	Μεξικό, Κεντρική Αμερική
	L. amazonensis	Βραζιλία, Νότια Αμερική
	III. Υποτροπιάζουσα λείσμανιάση (leishmaniasis recidivans/ LR)	
	α) Παλαιού Κόσμου	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.tropica	Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία
	β) Νέου Κόσμου	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.brasiliensis	Βραζιλία, Νότια Αμερική
	IV. Δερματοβλεννογόνιος λείσμανιάση (mucocutaneous leishmaniasis/MCL)	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.brasiliensis	Τροπικά δάση Νότιας Αμερικής
	L. panamensis	Παναμάς, Κόστα Ρίκα, Κολομβία
	V. Σπλαγχνική λείσμανιάση (visceral leishmaniasis/VL)	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.donovani	Μπαγκλαντές, Ινδία, Ανατολική Αφρική
	L.infantum	Μεσόγειος, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία
	VI. Μετά kalaazar δερματική λείσμανιάση (post kalaazar dermal leishmaniasis/PKADL)	
	Είδος παρασίτου	Κυριότερες γεωγραφικές εντοπίσεις
	L.donovani	Μπαγκλαντές, Ινδία, Ανατολική Αφρική

το Σουδάν, καθώς και η *L. brasiliensis* complex είναι υπεύθυνες για τη μορφή αυτή. Ιστολογικά παρατηρείται διάχυτη κυτταρική διήθηση. Η ανεύρεση των παρασίτων είναι εύκολη, ενώ η δοκιμασία λείσμανίνης είναι αρνητική. Πρόκειται για ανεργική μορφή της νόσου παρόμοια με τη λεπρωματώδη λέπρα.

3. Υποτροπιάζουσα δερματική λείσμανιάση

Κλινικά ο ασθενής εμφανίζει ερυθροκύανες ψω-

ριασιόμορφες βλατίδες και πλάκες με ενεργά χείλη και κεντρική ίαση που αναπτύσσονται πάνω σε παλαιότερες επούλωθεισες βλάβες (Εικόνα 4). Οι εντοπίσεις στο πρόσωπο προκαλούν δυσμορφίες. Οφείλεται, είτε σε επαναδραστηριοποίηση των παρασίτων λόγω μεταβολής της ανοσολογικής κατάστασης του ξενιστή, είτε σε επαναμόλυνση. Η νόσος προκαλείται κυρίως από τη *L. tropica* και τη *L. brasiliensis*. Ιστολογικά παρατηρούνται καλά οργανωμένα κοκκιώματα. Η ανεύρεση των παρασίτων είναι εφικτή και η δο-



Εικόνα 3 – Εντοπισμένη δερματική λείσημανίαση.

κιμασία λείσημανίνης αποβαίνει θετική στο 98% των περιπτώσεων.

4. Δερματοβλεννογόνιος λείσημανίαση (Espundia)

Αρχικά εκδηλώνεται όπως η εντοπισμένη δερματική λείσημανίαση. Στη συνέχεια όμως, εξαπλώνεται στους βλεννογόνους, κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού, προκαλώντας σημαντική φλεγμονή με συνο-

δό οίδημα και καταστροφή των χόνδρων. Επιστάξεις, κόρυζα και δυσμορφίες είναι συχνές στους ασθενείς που πάσχουν από τη μορφή αυτή, και οι οποίοι καταλήγουν τελικά από επιμολύνσεις, αναπνευστική δυσχέρεια και ασιτία. Η *L. brasiliensis* complex (5-75%) και η *L. aethiops* απαντώνται στη μορφή αυτή. Ιστολογικά παρατηρείται διάχυτη διήθηση, κυρίως από πλασματοκύτταρα. Η ανεύρεση των παρασίτων είναι εύκολη και η δοκιμασία λείσημανίνης αποβαίνει θετική στο 97% των περιπτώσεων.



Εικόνα 4 – Υποτροπιάζουσα δερματική λείσημανίαση.

5. Σπλαγχνική λείσμανίαση ή καλααζάρ

Θεωρείται συστηματική νόσος, υπεύθυνη για την οποία είναι οι: *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi* και *L. tropica*. Κλινικά εκδηλώνεται με πυρετό, καχεξία και λεμφαδενοπάθεια. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ηπατο-σπληνομεγαλία, υπέρχρωση, ξηρότητα και τραχύτητα του δέρματος, ευθραυστότητα των τριχών και αλωπεκία. Η πρωτοπαθής δερματική βλάβη είναι μια μικρή ερυθριματώδης βλατίδα με χαμηλή ικανότητα επούλωσης. Λόγω πανκυτταροπενίας και πτώσης της κυτταρικής ανοσίας, ο θάνατος μπορεί να επέλθει από εξάντληση ή συνοδό λοίμωξη. Η νόσος ανταποκρίνεται πολύ καλά στη θεραπεία (95-98%). Στη σπλαγχνική λείσμανίαση ιστολογικά παρατηρείται έντονη κυτταρική διήθηση και η απομόνωση των παρασίτων γίνεται εύκολα. Η δοκιμασία λείσμανίνης στους περισσότερους ασθενείς, 3-12 μήνες μετά τη θεραπεία, αποβαίνει θετική.

6. Δερματική λείσμανίαση μετά καλααζάρ

Οι βλάβες στο δέρμα εμφανίζονται 1-2 χρόνια μετά από την αποδρομή της σπλαγχνικής λείσμανίας. Ερυθριματώδεις ή υπερχρωματικές κηλίδες, βλατίδες, πλάκες και εξελκούμενα οζίδια παρατηρούνται στο πρόσωπο, τον κορμό και τα άκρα και παρουσιάζουν συμμετρική κατανομή. Απαντά σε ποσοστό 5% στην Ανατολική Αφρική και 20% στην Ινδία. Συχνά αυτοϊάται. Ιστολογικά παρατηρούνται καλά οργανωμένα κοκκιώματα. Η αντίδραση λείσμανίνης στην αρχή αποβαίνει αρνητική, θε-

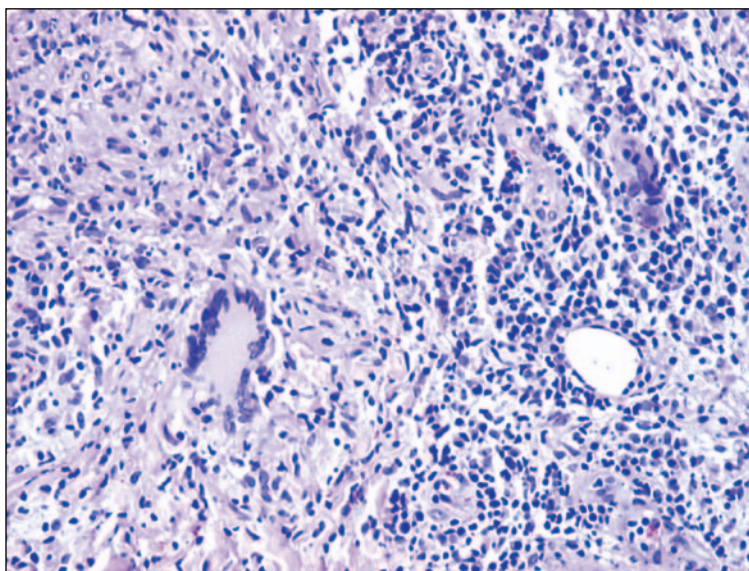
τικοποιείται όμως μετά τη θεραπεία ιδίως σε πάσχοντες από την αφρικανική μορφή της νόσου. Η παρουσία των παρασίτων στο δέρμα ποικίλλει. Η ανίχνευση είναι λιγότερο εφικτή στις υποχρωματικές βλάβες και ευκολότερη στις αντίστοιχες ερυθριματώδεις και τα οζίδια.

7. Σπλαγχοτροπική λείσμανίαση

Αποτελεί σπλαγχνική νόσο από είδη των παρασίτων που παλαιότερα εθεωρούντο αποκλειστικά δερματότροπα, όπως η *L. tropica*. Δεν παρατηρούνται δερματικές βλάβες και πρωτοπεριγράφηκε σε βετεράνους του πολέμου του Κόλπου.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗΣ

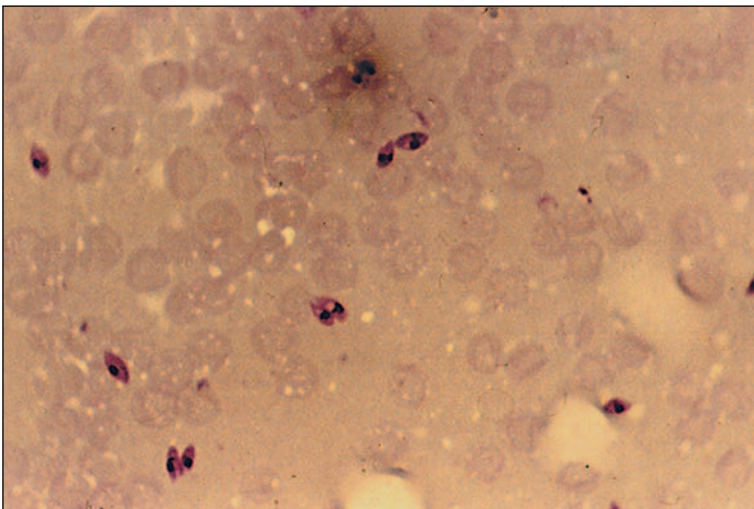
Σημαντικό στοιχείο είναι η παρουσία αμαστιγωτών μορφών του παρασίτου στα μακροφάγα του χορίου. Στην επιδερμίδα μπορεί να παρατηρηθεί υπερκεράτωση, παρακεράτωση, ακάνθωση, ατροφία, εξέλκωση ή ψευδοεπιθηλιοματώδης υπερπλασία. Στο χόριο, στις πρώιμες βλάβες κυριαρχεί μια φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση κυρίως από ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα μακροφάγα μπορεί να είναι πλήρη από σωματίδια Λείσμανίας (σωμάτια *Leishman-Donovan*). Στις όψιμες βλάβες συναντούμε εικόνα φυματιοειδούς κοκκιώματος επιθηλιοειδούς τύπου που μιμείται τη σαρκοείδωση (Εικόνα 5). Εδώ η ανεύρεση των παρασίτων είναι σπάνια έως αδύνατη.^{6,11}



Εικόνα 5 – Ιστολογική εικόνα δερματικής λείσμανίας. Εκτεταμένη διήθηση του χορίου από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα τύπου Langerhans. Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη x 160 (συλλογή Ε. Χατζηπόλου).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗΣ

Ιδιαίτερη σημασία έχει η λεπτομερής κλινική εξέταση του ασθενούς για την ανεύρεση τυπικών δερματικών βλαβών, σε συνδυασμό με ιστορικό έκθεσης, ιδιαίτερα σε ενδημικές περιοχές. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, απαραίτητη είναι η άμεση αναζήτηση των αμαστίγωντων μορφών παρασίτου σε επιφανειακά επιχρίσματα, υλικό βιοψίας ή υλικό αναρρόφησης με λεπτή βελόνη από τις βλάβες με χρώση Giemsa ή αιματοξυλίνη-πωσίνη (Εικόνα 6). Η καλλιέργεια του υλικού σε Novy-Nicolle-McNeal (NNN) αιματούχο άγαρ είναι σχετικά εύκολη και αναδεικνύει τις προμαστιγώτες μορφές της λείσμανιας.² Η ιστολογική εξέταση μιας δερματικής βλάβης επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Οι ορολογικές δοκιμασίες (ELISA, έμμεσος ανοσοφθορισμός, δοκιμασία άμεσης συγκόλλησης) δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διάγνωση της δερματικής νόσου, αφού οι τίτλοι των αντισωμάτων ανευρίσκονται πολύ χαμηλοί ή αρνητικοί. Εξάιρεση αποτελεί η δερματοβλεννογόνος μορφή. Η ενδοδερμική δοκιμασία λείσμανίνης (Montenegro test) που παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά τυπικής αντίδρασης υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου αντίστοιχης με τη φυματινοαντίδραση Mantoux, ανάλογα με τη μορφή και το στάδιο της νόσου μπορεί να αποβεί θετική ή αρνητική και χρησιμοποιείται κυρίως για επιδημιολογικούς σκοπούς χωρίς να μπορεί να διακρίνει ενεργό ή παλαιά λοίμωξη. Νεώτερες μέθοδοι ταυτοποίησης, όπως μονοκλωνικά αντισώματα¹² ισοενζυμική ανάλυση,¹³ DNA υβριδισμός¹⁴⁻¹⁵ και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR),¹⁶⁻¹⁸ αποτελούν πολύτιμα εργαλεία για τη διάγνωση της λείσμανιασης και μπορεί να συνδυασθούν με τις κλασικές εργαστηριακές μεθόδους.



Εικόνα 6 – Λείσμανιες σε άμεσο παρασκεύασμα. Χρώση Giemsa x 1000 (συλλογή Α. Φλεμεντάκη).

Η διαφορική διάγνωση της δερματικής λείσμανιασης περιλαμβάνει: αντιδράσεις από δήγματα εντόμων, βακτηριδιακές, μυκητιασικές, ιογενείς λοιμώξεις, λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, τρεπονηματώσεις, μυΐαση, ελονοσία, σαρκοείδωση, κοκκίωμα από ξένο σώμα, κοκκίωμα του προσώπου, κακοήθη έλκη, δερματικό Τ-λέμφωμα, ψωρίαση, χρόνιο διασκοειδή ερυθρηματώδη λύκο, νόσο Jessner-Kanof, καλόπθες λεμφοκύττωμα και πυογόνο κοκκίωμα.^{3,4}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει κάποια ιδανική θεραπεία, η οποία να ενδείκνυται για όλες τις μορφές της νόσου. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος καθορίζεται από το είδος του παρασίτου και την κλινική εικόνα.^{4,6} Η δερματική λείσμανιαση του Νέου Κόσμου θεωρείται περισσότερο ανθεκτική σε σχέση με αυτή του Παλαιού Κόσμου. Λόγω του φαινομένου της αυτοΐασης συχνά δεν απαιτείται θεραπεία για εντοπισμένη δερματική λείσμανιαση. Αντίθετα η θεραπεία είναι απαραίτητη στη δερματοβλεννογόνια, τη διάχυτη, την υποτροπιάζουσα και τη σπλαγχνική μορφή της νόσου, σε συνδυό λεμφαγγειίτιδα, σε ασθενείς HIV(+), καθώς επίσης και σε περιπτώσεις δερματικής νόσου που εντοπίζεται σε αισθητικά ή λειτουργικά σημαντικές περιοχές του σώματος (πρόσωπο, χέρια). Η λείσμανιαση από *L. brasiliensis* απαιτεί πάντοτε συστηματική θεραπεία με σιλβoglυκονικό νάτριο. Η τοπική και η ενδοβλαβική θεραπεία προτιμάται σε μορφές με ολιγάριθμες βλάβες ενώ η συστηματική στις υπόλοιπες.

Βάση της συστηματικής θεραπείας αποτελούν τα άλατα του πεντασθενούς αντιμονίου, με κυριότερους εκπροσώπους την **αντιμονιακή μεγλουμίνη (Glucan-**

time) και το **συλβογλυκονικό νάτριο (Pentostam)** σε δόση 20mg/Kgr/24h IM ή IV για 20 ημέρες.^{4,19} Ενδείκνυνται για όλες τις μορφές της νόσου παρουσιάζοντας ποσοστά ίασης >90%. Τα φάρμακα αυτά παρεμβαίνουν στη μεταβολική δραστηριότητα του παρασίτου καταστέλλοντας τη γλυκόλυση και την οξειδωση των λιπαρών οξέων. Απαραίτητος είναι ο αιματολογικός, βιοχημικός και ΗΚΓκός έλεγχος πριν, καθώς και ανά εβδομάδα ή συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για τον έλεγχο αναιμίας, λευκοπενίας,²⁰ θρομβοπενίας, αύξησης των ηπατικών και παγκρεατικών ενζύμων²¹ και την πρόληψη νεφροτοξικότητας που αποτελούν τις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των αλάτων του πεντασθενούς αντιμονίου. Στο ΗΚΓ, επιπέδωση του T, ανύψωση ή πτώση του ST και επιμήκυνση του διαστήματος QT επιβάλλουν διακοπή της αγωγής.²² Το ίδιο συμβαίνει σε εμφάνιση βραδυκαρδίας ή σε αύξηση των ηπατικών ενζύμων 5 φορές πάνω από το φυσιολογικό. Κακουχία, ανορεξία, μυαλγίες, αρθραλγίες και κοιλιακά άλγη αναφέρονται συχνά από τη χρήση των φαρμάκων αυτών.²³

Η **αμφοτερικίνη Β (Fungizone)** αποτελεί αντιμυκητιασικό παράγοντα με ταχύτερη δράση σε σχέση με τα άλατα του αντιμονίου και ιδιαίτερα δραστική, τόσο στη σπλαγχνική, όσο και τη δερματική λείσμανιαση.²⁴ Χορηγείται σε δόση 1mg/Kgr/48h IV για 20 ημέρες.⁴ Δρα στοχεύοντας την εργοστερόλη της παρασιτικής μεμβράνης έχει όμως και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Η νεφροτοξικότητα αποτελεί σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που περιορίζει σε μεγάλο βαθμό την εφαρμογή της. Τα νεότερα ανθεκτικά παράγωγα της αμφοτερικίνης-Β έχουν χαμηλότερη τοξικότητα και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αφού δρουν εκλεκτικά στα μολυσμένα μακροφάγα λόγω αυξημένης φαγοκυτταρικής πρόσληψης και δύνανται να χορηγηθούν σε υψηλότερες δόσεις.^{7,25,26} Η λιποσωμιακή αμφοτερικίνη-Β χορηγείται σε δόση 3mg/Kgr/24h IV τις ημέρες 1-5, 14 και 21 (συνολική δόση 21 mg/kg) και σύμφωνα με τον WHO θα αποτελέσει φάρμακο πρώτης επιλογής. Δυστυχώς όμως, το υψηλό κόστος καθιστά δύσκολη τη χρήση της στις οικονομικά ασθενείς χώρες του Τρίτου Κόσμου. Άλλα λιπιδιακά σκευάσματα αμφοτερικίνης είναι η amphotericin B lipid complex και η amphotericin B cholestyr-sulfate. Η **πενταμιδίνη** παρεμποδίζει το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των νουκλεϊνικών οξέων και των φωσφολιπιδίων του παρασίτου. Χορηγείται σε δόση 4mg/Kgr IM 3 φορές την εβδομάδα για 6 εβδομάδες και υπερέρχει των αλάτων αντιμονίου στην αντιμετώπιση των υποτροπών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της περιορίζονται σε μυαλ-

γίες, υπόταση και υπογλυκαιμία.²⁶ Στη συστηματική θεραπεία περιλαμβάνεται η **αλλοπουρινόλη**, σε δοσολογία 20mg/Kgr/24h per os για τουλάχιστον 1 μήνα, η οποία μπορεί να χορηγηθεί και ως μονοθεραπεία. Η εύκολη per os χορήγησή της, οι ήπιες και παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες (κεφαλαλγία, μυαλγίες, αύξηση των ηπατικών ενζύμων) και το χαμηλό της κόστος αποτελούν σημαντικά πλεονεκτήματα.²⁷ Είναι αποτελεσματική σε ποσοστό 67-80% των ασθενών με εντοπισμένη δερματική λείσμανιαση.²⁸ Μεταβολίζεται από το παράσιτο σε νουκλεοτίδια τοξικά για το ίδιο μέσω αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης και διάσπασης του RNA.²⁹ Οι **αζόλες** αναστέλλουν τη σύνθεση της εργοστερόλης του παρασίτου, παρεμποδίζουν την οξυγόνωσή του και τροποποιούν τη διαβατότητα της κυτταρικής του μεμβράνης.^{26,30-32} Η κετοконаζόλη δίδεται per os σε δόση 600mg/24h για 1 μήνα, η ιτρακοναζόλη σε δόση 4-7mg/24h για 1-2 μήνες και η φλουκοναζόλη σε δόση 200mg/24h για 6 εβδομάδες. Τα ποσοστά ίασης κυμαίνονται μεταξύ 30-90%. Μειονέκτημά αποτελεί η ηπατοτοξικότητα. Μεταξύ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συστηματικά στη θεραπεία της δερματικής λείσμανιασης, είναι και η **παρομομοικίνη**. Πρόκειται για μια αμινογλυκοσίδη που δρα στα ριβοσώματα του παρασίτου και διαταράσσει την κυτταρική αναπνοή.³³ Χορηγείται σε δοσολογία 14-16mg/24h IM για 2 μήνες και συνήθως συνδυάζεται με άλατα αντιμονίου, αφού ως μονοθεραπεία παρουσιάζει πενιχρά αποτελέσματα. Τέλος, ο θειικός Zn έχει χορηγηθεί συστηματικά σε δόση 5-10mg/Kgr/24 h per os για 4-6 εβδομάδες με ποσοστά ίασης >90%.³⁴ Έχει αντιλειτουργικές, ανοσοτροποποιητικές και επουλωτικές ιδιότητες και στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε μεμονωμένες βλάβες μπορούν να χορηγηθούν ενδοβλαβικά άλατα πεντασθενούς αντιμονίου 0.2-3 ml/48h, σε τουλάχιστον 15 εγχύσεις, υπέρτονο διάλυμα NaCl 7%, 1 έγχυση την εβδομάδα για 2-6 εβδομάδες, διάλυμα θεικού Zn 2%, εμετίνη και φωσφορική χλωροκίνη.^{4,35-38} Η τοπική χρήση παρομομοικίνης υπό μορφή αλοιφής 2 φορές την ημέρα για 10-20 ημέρες, αλλά και κετοконаζόλης δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα.^{38,39} Φυσικοί παράγοντες, όπως ψύξη (εφαρμογή υγρού αζώτου σε βλάβες <1 cm, 2 κύκλοι 20'' και επανάληψη μετά 3 εβδομάδες), θερμότητα, ηλεκτρικό ρεύμα, Lasers καθώς και χειρουργική αφαίρεση των βλαβών έχουν χρησιμοποιηθεί με διάφορα ποσοστά επιτυχίας.^{4,40-43} Τελευταία η φωτοδυναμική θεραπεία έχει δοκιμασθεί με καλά αποτελέσματα την αντιμετώπιση της δερματικής λείσμανιασης.⁴⁴ Υδατικό διάλυμα 10% αμινολε-

βουλινικού οξέος εφαρμόζεται τοπικά για 4 ώρες και ακτινοβολείται με ορατό φως (570-670nm) ισχύος 100J/cm², κάθε εβδομάδα για 3-6 μήνες. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η εκρίζωση των αμασιγωτών μορφών λόγω διαταραχής της κυτταρικής αναπνοής του παρασίτου.

Από τις νεότερες ή σε πειραματικό στάδιο θεραπείες ξεχωρίζει η μιλετεφοσίνη (hexadecylphosphocholine HPC, miltefocine),^{45,46} ένα παράγωγο της φωσφοχολίνης που ήδη εφαρμόζεται στην Ινδία στη θεραπεία της σπλαγχνικής λεισμανίασης. Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα (2,5 mg/kg/24h για 28 ημέρες), έχει υψηλή αποτελεσματικότητα (94-97%) και είναι φθηνότερο από τη λιπώσνιακή αμφοτερικίνη Β. Η σιταμακίνη (WR-6026), δραστικό ανάλογο της 8-αμινοκινολίνης,⁴⁷ επίσης χορηγείται πειραματικά από το στόμα για τη σπλαγχνική λεισμανίαση και πιστεύεται ότι θα χρησιμοποιηθεί τα επόμενα χρόνια και στις δερματικές μορφές της νόσου. Η τοπική εφαρμογή ιμικουϊμόδης,⁴⁸ γνωστού ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική (>90%) όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλατα αντιμονίου. Ο μηχανισμός δράσης της συνίσταται στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου, με αποτέλεσμα την καταστροφή των ενδοκυττάρων αμασιγωτών μορφών του παρασίτου. Η παρασκευή δραστικών εμβολίων που προάγουν την Th1 προστατευτική απάντηση του ξενιστή έναντι του παρασίτου της λεισμανίας βρίσκεται ήδη υπό μελέτη και αποτελεί ελπίδα για το μέλλον.^{49,50}

Τέλος, στις περιοχές όπου η λεισμανίαση ενδημεί, σημαντικός είναι ο ρόλος της αγωγής υγείας του πληθυσμού, καθώς και η λήψη μέτρων ελέγχου των φορέων και των ξενιστών που ευθύνονται για τη μετάδοση της νόσου.

Σε όλες τις θεραπείες απαιτείται τακτικός έλεγχος των ασθενών μέχρι την πλήρη επούλωση και υποχώρηση της διήθησης. Οι ασθενείς πρέπει να επανεξετάζονται σε 6 μήνες^{6,51} και να ενημερώνονται για την πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Στις περιπτώσεις υποτροπής, θεραπεία εκλογής αποτελούν τα άλατα πεντασθενούς αντιμονίου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bryceson A, Hay R. Parasitic worms and protozoa. In: Rook A, Wilkinson DS, Edling FC (eds). Textbook of Dermatology. 6th ed. Blackwell Scientific Publications, United Kingdom 1998: pp 1410-1421.
- Klaus SN, Frankenburg S. Leishmaniasis and other protozoan infections. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ (eds). Dermatology in General Medicine. 6th ed. Mc Graw-Hill, New York 2003: pp 2609- 2615.
- Grevelink MD, Suzanne A, Lerner EA. Leishmaniasis. J Am Acad Dermatol 1996, 34:257-272.
- Onder M, Gurer MA. Leishmaniasis. In: Katsambas AD, Lotti TM. European Handbook of Dermatological Treatments. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin 2003: pp 271-274.
- Giamarellou H. Aids and the skin: Parasitic diseases. Clin Dermatol 2000; 18:433-439.
- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25:363-370.
- Τζανέτου Κ, Λεισμανίαση. Τρέχουσες απόψεις για την επιδημιολογία, τα κλινικά σύνδρομα, τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2005; 22:239-253.
- Stratigos J, Tosca A, Nicolis G et al. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Greece. Int J Dermatol 1980; 19:86-88.
- Lima H, Wasconceles W, David IR, et al. American cutaneous leishmaniasis: in situ characterization of the cellular immune response over time. Am J Trop Meg Hyg 1994; 50:543-547.
- Modlin RL, Pirmez C, Hofman FM, et al. Lymphocytes bearing antigen specific γδ T-cell receptors accumulate in human infectious disease lesions. Nature 1989; 339:544-548.
- Zina G, Carlesimo O. Elementi di Dermatologia é Venereologia. 5th ed. Minerva Medica, Torino 1991.
- Mc Mahon-Pratt D, Benett E, David IR. Monoclonal antibodies that distinguish subspecies of Leishmaniasis braziliensis. J Immunol 1982; 129:926-927.
- Kilgour V, Gardener PI, Godfrey DI, et al. Demonstration of electrophoretic variation of two aminotransferases in Leishmania. Ann Trop Med Parasitol 1974; 68:307-316.
- Wirth DF, Pratt DM. Rapid identification of Leishmania species by specific hybridization of kinetoplast DNA in cutaneous lesions. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 38:6999-7003.
- Barker DC, Butcher I. Molecular approaches to DNA diagnosis. Parasitology 1989; 99(Suppl. 1):S 125-46.
- Gogneux IP, Menotti I, Lorenzo F, et al. Prospective value of PCR amplification and sequencing for diagnosis and typing of old world Leishmania infections in an area of non endemicity. J Clin Microbiol 2003; 41:1419-1422.
- Marfurt I, Nasereddin A, Niederwieser I, et al. Identification and differentiation of leishmania species in clinical samples by PCR amplification of the miniex-on sequence and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol 2003; 41:3147-3153.
- Bossolasco S, Goriera G, Olchini D, et al. Real time PCR assay for clinical management of human immunodeficiency virus- infected patients with visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol 2003; 41:5080-5084.
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. Lancet 1999; 354:1991-1999.
- Ballou WR, Mc Clain IB, Gordon DM, et al. Safety and efficacy of high-dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis. Lancet 1987; 2:13-16.

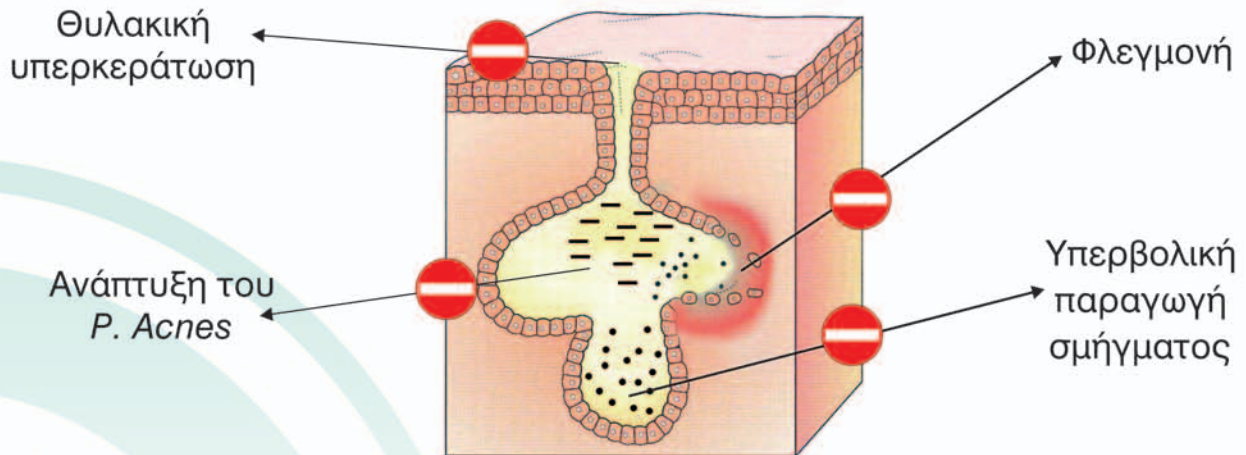
21. Gasser RA, Magill AI, Oster CN, et al. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:83-90.
22. Hepburn NC, Nolan I, Fenn L, et al. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Q J Med* 1994; 87:465-472.
23. Palmer RA, Tran D, Hepburn NC, et al. The management of cutaneous leishmaniasis from Belize. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:16-20.
24. Sampaio SAP, Castro RM, Dillon NL, et al. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with amphotericin B: report of 70 cases. *Int J Dermatol* 1971; 10:179-181.
25. Συριοπούλου Β, Δαϊκος ΓΛ, Θεοδωρίδου Μ, και συν. Βραχεία θεραπεία σπλαγχνικής λείσμανιάσης με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β στα παιδιά. *Ιατρική* 2004; 86:229-235.
26. Γαλανού Ε, Ρηγόπουλος Δ. Θεραπευτική αντιμετώπιση της δερματικής λείσμανιάσης. *Ελλ. Επιθ. Δερμ. Αφρ.* 2000; 11:250-257.
27. Ghanem BM, Shazly AM, Fawzy M et al. Allopurinol in the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis. *J Egypt Soc Parasitol* 1996; 26:619-628.
28. Baum KF, Berens RL. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol after failure of treatment with ketoconazole. *Clin Infect Dis* 1994; 18:813-815.
29. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis* 1998; 10:560-586.
30. Μπνός Α. Δερματική λείσμανιάση. *Ελλ. Επιθ. Δερματ Αφροδ* 1990; 1:139-143.
31. Navin TR, Arana BA, Arana Fe et al. Placebo- controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992; 165:528-534.
32. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB et al. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002; 346(suppl 12):891-895.
33. Maarouf M, de Kouchkovsky Y, Brown S et al. In vivo interference of paromomycin with mitochondrial activity of *Leishmania*. *Exp Cell Res* 1997; 232:339-348.
34. Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB et al. Oral Zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:21-26.
35. Sharquie KE, AL-Talib K, Chu AC. Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Br J Dermatol* 1988; 199:53-57.
36. Sharquie KE. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. *J Dermatol* 1995; 22:732-737.
37. Sharquie KE, AL-Azzavi KE. Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with 2% zinc sulfate solution. *J Pan Arab League Dermatologists* 1996; 7:41-46.
38. El On J, Cawich F, Evans DA et al. Topical treatment of cutaneous leishmaniasis in Belize: in vitro and in vivo studies with *Leishmania mexicana*. *Int J Parasitol* 1993; 23:121-127.
39. Abahusein A, Larbi EB, al Khawajah et al. Evaluation of topical ketoconazole in cutaneous leishmaniasis. *East Afr Med* 1992; 69:14-17.
40. Stavropoulos PG, Papakonstantinou AM, Petropoulou H, et al. Cryotherapy as an adjunct to systemic antimonials for cutaneous leishmaniasis in children. *J EADV* 2006; 20, 765-766.
41. Uzun S, Uslular G, Yucel A et al. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the Cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol* 1999; 140:347-350.
42. Sharquie KE, al Harmany, el Yassin D. Treatment of cutaneous leishmaniasis by current electrotherapy. *J Dermatol* 1998; 25:234-237.
43. Asilian A, Sharif A, Faghihi G et al. Evaluation of CO₂ Laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004; 43 (Suppl 10):736-738.
44. Enk CD, Fritsh C, Jonas F et al. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2003; 139:432-434.
45. Prasad R, Kumar R, Jouswal BP et al. Miltefosine: on oral drug for visceral leishmaniasis. *Indian J Pediatr* 2004; 71 (Suppl 2):143-144.
46. Dupony CJ. New drugs for the treatment of human parasitic protozoa. *Parasitologia* 2004; 46:81-84.
47. Yeates C. Sitamaquine. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002; 3 (Suppl 10):1446-1452.
48. Arevalo I, Ward B, Miller R et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in human by use of imiquimod an immunomodulator. *Clin Infect Din* 2001; 33:1847-1851.
49. Melby PC. Vaccination against cutaneous leishmaniasis: current status. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (Suppl 8):557-570.
50. Sukumaran B, Madhubala R. Leishmaniasis: current status of vaccine development. *Curr Mol Med* 2004; 4 (Suppl 6):667-679.
51. Hepburn NC, Tidman MJ, Hunter JAA. Cutaneous leishmaniasis in British troops from Belize. *Br J Dermatol* 1993; 128:63-68.

Αλληλογραφία: Κοντοχριστόπουλος Γ.

Κοσμά Αιτωλίου 5, 11471, Αθήνα

E-mail: gkontochris@gmail.com

Η πρώτη σμηγματορρυθμιστική κρέμα για πολυδύναμη αντιμετώπιση των **4 παθογενετικών** παραγόντων της φλεγμονώδους ακμής...



**...με ταυτόχρονη αντιμετώπιση
της δυσανεξίας**

που προκαλείται λόγω
των **συστηματικών αγωγών**
με **ισοτρετινοΐνη** σε πιο σοβαρές
μορφές ακμής

