

*Jerzy Stefaniak, Małgorzata Paul, Elżbieta Kacprzak, Barbara Skoryna-Karcz*

## LEISZMANIOZA TRZEWNA

Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Akademii  
Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik: Jerzy Stefaniak

*W pracy przedstawiono aktualne dane epidemiologiczne dotyczące występowania leiszmaniozy trzewnej (choroby kala-azar) na świecie, w świetle zagrożeń związanych z importowaniem tej jednostki chorobowej do kraju. Opisano ciężki przypadek zarażenia *Leishmania infantum* u 22-letniego pacjenta pracującego sezonowo przy zbiorach owoców we Włoszech, leczonego w Klinice związką 5-wartościowego antymonu z pozytywnym efektem terapeutycznym.*

*Słowa kluczowe: leiszmanioza trzewna, choroby importowane, gorączka u powracających z tropiku*

*Key words: visceral leishmaniasis, imported diseases, fever in travelers returning from the tropics*

### WSTĘP

Leiszmaniozę wywołuje kilkanaście gatunków pierwotniaków z rodzaju *Leishmania*, patogennych dla człowieka i odpowiedzialnych za 3 podstawowe postacie kliniczne zarażenia: leiszmaniozę trzewną (choroba kala-azar), leiszmaniozę skórą oraz skórno-słuzówkową. Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia, leiszmanioza występuje endemicznie w 88 krajach, w tym także w niektórych krajach Europy Południowej (Francja, Hiszpania, Włochy, Grecja, Turcja i południowa część Rosji). Liczbę ludzi żyjących na terenach endemicznych dla leiszmaniozy ocenia się na 350 mln, natomiast chorych na 12 mln. Każdego roku odnotowuje się około 2 mln nowych zachorowań, z czego zdecydowaną przewagę stanowią przypadki leiszmaniozy skóry (około 1,5 mln), a tylko 1/4 przypadków przypada na leiszmaniozę trzewną. Leiszmanioza trzewna (*leishmaniasis visceralis*) jest wywołana przez co najmniej 3 gatunki wiciowców: *L. donovani* (najczęściej występująca we wschodniej Afryce, Iranie, Indiach i Chinach), *L. infantum* (leiszmanioza dziecięca występująca w północnej Afryce i w południowej Europie) oraz *L. chagasi* (ogniska w Ameryce Południowej i Środkowej) (ryc. 1) (1-4). Rocznie kilkanaścioro dzieci z zachodniej Europy zachorowuje na leiszmaniozę trzewną w czasie wakacji we Włoszech lub w Hiszpanii (5). Leiszmanioza skóry i błon śluzowych (*leishmaniasis cutis et mucosae*) jest wywołana między innymi przez *L. maior*

(w Afryce Północnej i Równikowej, na środkowym Wschodzie i w południowej Azji), *L. tropica* (na Bliskim Wschodzie i w południowej Azji), *L. aethiopica* (we wschodniej Afryce), *L. mexicana* (południowe stany USA, Ameryka Środkowa, południowa część Ameryki Południowej) oraz *L. brasiliensis* (Ameryka Południowa i Środkowa). Na terenach endemicznych znaczna część populacji jest odporna na zarażenie. Nabyta odporność pozwala na likwidację postaci inwazyjnych pierwotniaka (promastigota) zanim wnikną one do makrofagów. W Polsce leiszmaniozę skórą stwierdza się najczęściej u turystów (także u dzieci) oraz u kierowców ciężarówek powracających z Bliskiego Wschodu lub osób, które spędzały wakacje nad Morzem Śródziemnym oraz brały udział w pracach terenowych w Indiach i w Sudanie.

Pasożyt jest przenoszony przez ukłucie moskitów z rodzaju *Phlebotomus* i *Lutzomyia*. Do zarażenia dochodzi poprzez bezpośrednie ukłucie lub rozgniecenie owada i wtrącenie wiciowca do rany. Na terenach endemicznych choroba dotyczy przede wszystkim ludzi ubogich, źle odżywionych, częściej dzieci, ze względu na ich delikatną skórę i zwiększone narażenie na ukłucia moskitów. Rezerwuara zarażenia stanowią zwierzęta dzikie (gryznie, małpy, leniwce, oposy, mrówkojady) oraz domowe (najczęściej psy). U pacjentów z immunosupresją (zakażenie HIV, transplantacje narządów) może dojść do aktywizacji istniejącego przez wiele lat, bezobjawowego zarażenia (6, 7). Ocenia się, że 1,5% pacjentów z AIDS na południu Francji choruje na leiszmaniozę trzewną (8, 9).

Pierwotniaki *Leishmania spp.* wykazują powinowactwo do komórek układu retikularno-histiocytarnego, powodując ich przerost i rozpad. Drogą naczyń krwionośnych dostają się do śledziony, wątroby i szpiku kostnego. Wokół zarażonych komórek powstają liczne ziarniniaki z przewagą histiocytoz. Stopniowo doprowadzają one do zaniku miąższu śledziony, jej zwłóknienia i przerostu. Postacie wewnątrzkomórkowe amastigota z łatwością namnażają się w makrofagach, ponieważ proteazy znajdujące się na powierzchni pasożyta ułatwiają mu naturalną oporność na trawienie, a po ich pęknięciu wnikają do innych makrofagów lub komórek układu retikularno-histiocytarnego. Ponadto, pierwotniaki posiadają odporność na działanie układu dopełniacza, poprzez trwałe łączenie się antygenów powierzchniowych z komplemtem, z następnym odrzuceniem utworzonego kompleksu, dzięki czemu pasożyt unika lizy. Podobne zmiany pojawiają się w wątrobie, w której dominuje jednak stłuszczenie, a rzadziej zwłóknienie. Pasożyty umiejscowione w kosmkach jelitowych powodują owrzodzenia błony śluzowej jelita, następstwem których są luźne wypróżnienia, natomiast uszkodzenie szpiku kostnego prowadzi do niedokrwistości, trombocytopenii i leukopenii. W warstwie podstawnej skóry dochodzi do zaniku barwnika, powstają nacieki komórkowe, obejmujące naczynia chłonne z towarzyszącym powiększeniem okolicznych węzłów chłonnych.

*Leishmania* występuje u człowieka w postaci bezwiciowej (amastigota), głównie wewnątrz makrofagów, komórek układu retikularno-histiocytarnego wątroby, śledziony i szpiku kostnego, doprowadzając do umiarkowanej hepatomegalii, znacznej splenomegalii i uszkodzenia szpiku kostnego. Zarażenia mogą przebiegać bezobjawowo, ale intensywne inwazje u pacjentów nieodpornych są najczęściej objawowe i nierzadko śmiertelne. Po 3-4 miesiącach choroby, śledziona znacznie powiększa się, staje się miękka, a w przypadkach przewlekłych może sięgać nawet do spojenia łonowego

(splenomegalia tropikalna). W badaniach obrazowych o dużej rozdzielczości można uwidocznnić zmiany ogniskowe o charakterze ziarniniaków (10). Duża i twarda śledziona przemawia przeciwko leiszmaniozie trzewnej. Choroba przebiega podstępnie, cechuje się długim okresem wylęgania, od dwóch do kilkunastu miesięcy, czasem trwającym nawet 24 miesiące. Objawy rozwijają się stopniowo w postaci długotrwałej, dwubarbnej gorączki do 40°C, charakteryzującej się dwoma szczytami gorączki w ciągu doby (objaw patognomiczny); tor gorączki może być ciągły, zwalniający lub przerywany. Typowe są wzrosty ciepłoty ciała około południa i przed północą. Dodatkowo występuje nadmierne pocenie się, osłabienie, a następnie spadek masy ciała, objawy wyniszczenia, hiperpigmentacja skóry, obrzęki tkanek miękkich, wodobrzusze, krwawienia z nosa i z dziąseł. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, hypoalbuminemię oraz hipergammaglobulinemię. Zmiany na skórze, szczególnie twarzy i rąk są charakterystyczne. Obejmują one złuszczenie naskórka, zwiększoną łamliwość paznokci i włosów, ciemne zabarwienie skóry wokół ust, na policzkach, rękach, stopach i w linii środkowej brzucha (kala - azar w języku arabskim oznacza „czarną chorobę”). Proces chorobowy jest na ogół przewlekły, ale niekiedy przebiega ostro. Narastające wyniszczenie chorego i dalsze obniżenie odporności sprzyja infekcjom bakteryjnym. Najczęstszą przyczyną zgonu jest współistniejąca gruźlica oraz wtórne zakażenia bakteryjne płuc lub przewodu pokarmowego (11).

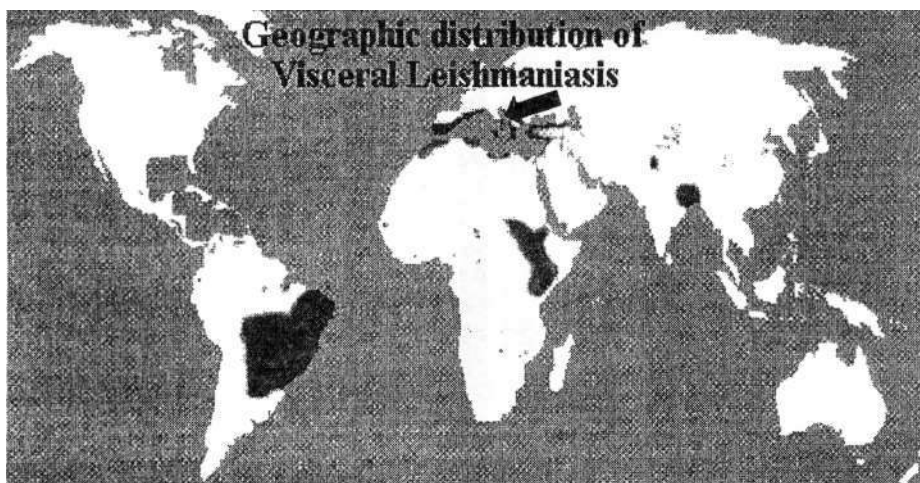
U dzieci w wieku od 4 miesięcy do dwóch lat (głównie w rejonie basenu Morza Śródziemnego) obserwuje się dziecięcą postać choroby kala-azar, przypominającą klinicznie zespół Bantiego, a zmiany dotyczą głównie szpiku i węzłów chłonnych (12).

Zarówno pierwotna inwazja *Leishmania* nabyta podczas ciąży jak i reaktywacja przebytej w przeszłości, utajonej leiszmaniozy, mogą wywoływać pełnoobjawową postać wrodzonego zarażenia u noworodków i niemowląt, przebiegającą z wysoką gorączką, hepatosplenomegalią, uogólnioną limfadenopatią, objawami pancytopenii, hipergammaglobulinemii i podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych. Objawy kliniczne rozwijają się zwykle po upływie kilku-kilkunastu miesięcy po urodzeniu, utrudniając rozpoznanie wrodzonej etiologii zarażenia (13, 14). Ryzyko przełożyskowej transmisji zarażenia matka-płód nie zależy od stopnia ciężkości objawów klinicznych u kobiety ciężarnej i może wystąpić nawet w przypadkach bezobjawowej inwazji u matki, dlatego dobrze zebrany wywiad epidemiologiczny może być pomocny w ustaleniu rozpoznania. Meinecke i wsp. (1999) opisali przypadek wrodzonej leiszmaniozy trzewnej u 16-miesięcznego chłopca, powstałej w następstwie przełożyskowej transmisji bezobjawowej inwazji *L. infantum* u kobiety ciężarnej, wielokrotnie podróżującej przed ciążą do krajów basenu Morza Śródziemnego. Zarażenie wrodzone potwierdzono na podstawie obecności form rozwojowych wiciowca w hodowli *in vitro* materiału biopsyjnego wątroby i szpiku oraz wykrycia swoistych przeciwciał przeciwko antygenom *Leishmania* we krwi obwodowej (15). W obszarze basenu Morza Śródziemnego leiszmanioza trzewna nabyta podczas ciąży była opisywana przez wielu autorów. Przypadki wrodzonej leiszmaniozy obserwowano również podczas epidemii choroby w Sudanie. Ciężkie objawy kliniczne zarażenia pojawiały się dopiero w okresie 5-7 miesięcy po porodzie, wskazując na konieczność długotrwałej obserwacji klinicznej dzieci urodzonych przez matki z dodatnimi wynikami testów serologicznych w kierunku *Leishmania spp.* (16).

W celu potwierdzenia rozpoznania etiologicznego choroby, pobiera się bioptaty ze szpiku kostnego, wątroby (rzadziej śledziony), węzłów chłonnych oraz rozmazy krwi obwodowej barwione metodą Giemsy lub Wrighta dla uwidocznienia pierwotniaków. Makrofagi wypełnione są typowymi formami amastigota, wielkości poniżej 2 mm, posiadającymi jądro z charakterystycznym kinetoplastem wyraźnie widocznym po barwieniu metodą Giemsy. Postacie amastigota są widoczne w 80% bioptatów szpiku kostnego, w 60% bioptatów wątroby oraz w 98% bioptatów śledziony, jednak biopsja śledziony obciążona jest wysokim ryzykiem (5). W przypadkach wątpliwych, wykonuje się posiew uzyskanego materiału *in vitro* na agarze z krwią w temperaturze 2–22°C lub próbę biologiczną; wynik dodatni uzyskuje się po upływie 1–4 tygodni (17). Badania wykonane przy pomocy technik biologii molekularnej potwierdzają podejrzenie (18). Odczyn hemaglutynacji biernej, immunofluorescencji pośredniej oraz techniki immunoenzymatyczne są stosowane jako pomocnicze badania uzupełniające (2, 4).

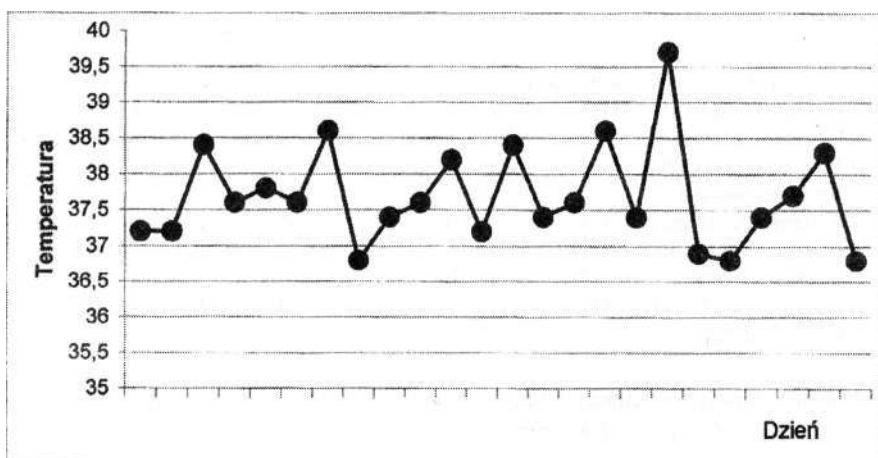
We wszystkich formach klinicznych leiszmaniozy, skuteczne są związki pięciwartościowego antymonu (Pentostam, Glucantime, Glucontim) (19). W powikłaniach bakteryjnych dodatkowo stosuje się swoistą antybiotykoterapię (11). W wybranych przypadkach może być wskazane wykonanie splenektomii.

**Opis przypadku.** Pacjent AK (nr hist. chor. 333/02), lat 22, został przekazany w trybie pilnym do Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych AM w Poznaniu z Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego w Dębicy z podejrzeniem leiszmaniozy trzewnej. W wywiadzie: w ciągu ostatnich 3 lat, chory przebywał 2-krotnie przez kilka miesięcy w południowej części Włoch, pracując sezonowo przy zbiorach owoców (ryc. 1). Podczas pobytu pacjent nie stosował profilaktyki mechanicznej oraz był wielokrotnie kłuty przez owady. W obrazie klinicznym choroby dominowała dwugarbna gorączka do 39,7°C poprzedzona dreszczami (ryc. 2), znaczne osłabienie ogólne, utrata masy ciała, wzmożona potliwość, bóle brzucha i nudności. W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych w Klinice stwierdzono leukopenię, trombocytopenię, względną limfocytozę, niedokrwistość z niedoboru żelaza, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, przyspieszony odczyn Biernackiego, a także hipergammaglobulinemię z wysokim poziomem całkowitej immunoglobuliny IgG. Liczba limfocytów pomocniczych i cytotoksycznych we krwi obwodowej, oznaczona metodą cytometrii przepływowej była obniżona, sugerując osłabienie odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Podobnie, wynik próby tuberkulinowej był ujemny. Współistniejąca kandydoza układu moczowego wskazywała na upośledzenie czynności układu odpornościowego. Badania obrazowe wykazały znaczną splenomegalię (długość śledziony 23 cm) oraz umiarkowaną hepatomegalię (2–3 cm poniżej łuku żebrowego). Zaobserwowano nieznaczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podżuchwowych. W badaniu immunodiagnostycznym wykonanym w Klinice referencyjną techniką Western blot potwierdzono obecność swoistych przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom form rozwojowych promastigota *Leishmania infantum* szczepu MON 497 o masie 14 i 16 kDa (ryc. 3). W dostarczonych preparatach szpiku kostnego stwierdzono postacie amastigota *Leishmania spp.* leżące wewnątrz i na zewnątrz makrofagów (Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Poznań). Ostateczne rozpoznanie leiszmaniozy trzewnej potwierdzono po konsultacji z Zakładem Parazytologii Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni. U pacjenta zastosowano 2-tygodniowe leczenie parenteralne związkiem



Ryc. 1. Rozmieszczenie geograficzne leiszmaniozy trzewnej na świecie (wg Światowej Organizacji Zdrowia, 2000)

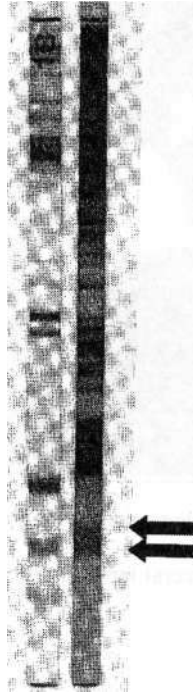
Fig. 1. Geographic distribution of visceral leishmaniosis in the world (according to the World Health Organization, 2000)



Ryc. 2. Pacjent AK z leiszmaniozą trzewną importowaną z Włoch. Wykres temperatury w ciągu 5 dni przed rozpoczęciem leczenia (°C)

Fig. 2. Patient AK with visceral leishmaniosis imported from Italy. Graphs shows body temperature during 5 days before the treatment (°C)

5-wartościowego antymonu (Glucantime) pod ścisłą kontrolą parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi i stałym monitorowaniem elektrokardiograficznym. Tolerancja leku przeciw pasożytniczego była dobra; w 8 dobie podawania leku wystąpiła



Ryc. 3. Pacjent AK, lat 22. Analiza profilu immunologicznego swoistych przeciwciał *anti-Leishmania* w surowicy krwi obwodowej referencyjną techniką immunoblotingu (Western blot). Strzałki wskazują prążki przeciwciał w kierunku antygenów postaci promastigota *L. infantum* o masie 14 i 16 kDa. 13 - kontrolna surowica dodatnia (14 kDa), 14 - surowica badana

Fig. 3. Patient AK, 22 years old. The immunological profile analysis of specific serum antibodies *anti-Leishmania* in peripheral blood by reference immunoblotting (Western blot technique). Arrows show bands of specific IgG antibodies against *L. infantum* promastigotes antigens of 14 and 16 kDa. 13 - positive control (14 kDa band), 14 - analysed serum of the patient

umiarkowana hipertransaminazemia. Po zakończeniu leczenia, pacjenta wypisano do domu w stanie ogólnym wyrównanym.

*J Stefaniak, M Paul, E Kacprzak, B Skoryna-Karcz*

#### VISCERAL LEISHMANIOSIS

#### SUMMARY

Leishmanioses are widespread in 88 countries of the tropical and subtropical zone, including regions of the Mediterranean Sea basin of Southern Europe. Actually, approximately 350 million of people live in *Leishmania* endemic areas and about 12 million of individuals are infected. Visceral leishmaniosis (kala-azar disease, tropical splenomegaly) is caused by at least 3 species of *Leishmania* protozoa: *L. donovani*, *L. infantum* and *L. chagasi*. The incidence of the disease

is estimated at 500,000 new cases annually. The infection is transmitted by *Phlebotomus* or *Lutzomyia* mosquito bites, in which intestines forms invasive to humans are developed. *Leishmania* spp. have a predilection to the reticulo-histiocytary system cells, leading to their proliferation and disruption, and after spreading to the circulation they invade spleen, liver and bone marrow. Visceral leishmaniasis should be suspected in travelers returning from tropical and subtropical areas with signs of splenomegaly and twice temperature spikes in a day.

We reported a case of the kala-azar disease in the 22 year-old Polish patient seasonally working in Italy. The clinical picture was expressed by two daily pikes of fever proceeded by chills, excessive sweat, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, general weakness, abdominal pain and nausea. The *Leishmania* infection was complicated by candidiasis. Laboratory tests showed anaemia, thrombocytopenia, leucopenia, hypergammaglobulinaemia and a suppression of immunological cellular response. The diagnosis was confirmed by a presence of amastigote forms in macrophages of the bone marrow aspirate and a detection of specific antibodies to *L. infantum* by Westernblotting. The patient was successfully treated with Glucantime.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Werneck GL, Rodrigues L, Santos MV, i in. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. *Acta Trop* 2002;83(1):13-8.
2. El-Safi SH, Bucheton B, Kheir MM, i in. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Atbara River area, eastern Sudan: the outbreak of Barbar El Fugara village (1996-1997). *Microbes Infect* 2002;4(14):1439-47.
3. Khalil EA, Zijlstra EE, Kager PA, i in. Epidemiology and clinical manifestations of *Leishmania donovani* infection in two villages in an endemic area in eastern Sudan. *Trop Med Int Health* 2002;7(1):35-44.
4. Iqbal J, Hira PR, Saroj G, i in. Imported visceral leishmaniasis: diagnostic dilemmas and comparative analysis of three assays. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):475-9.
5. Cascio A, Colomba C, Antinori S, i in. Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(4):277-82.
6. Rajaram KG, Sud K, Kohli HS, i in. Visceral leishmaniasis: a rare cause of post-transplant fever and pancytopenia. *J Assoc Physicians India* 2002;50:979-80.
7. Sah SP, Rijal S, Bhadani PP, i in. Visceral leishmaniasis in two cases of leukemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33(1):25-7.
8. Bosch RJ, Rodrigo AB, Sanchez P, i in. Presence of *Leishmania* organisms in specific and non-specific skin lesions in HIV-infected individuals with visceral leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2002;41(10):670-5.
9. Pintado V, Lopez-Velez R. HIV-associated visceral leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(6):291-300.
10. Fretzayas A, Moustaki M, Kitsiou S, i in. Splenic granulomatous lesions in immunocompetent pediatric patients with visceral leishmaniasis. *Scand J Infect Dis* 2001;33(11):865-7.
11. Kadivar MR, Kajbaf TZ, Karimi A, i in. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. *East Mediterr Health J* 2000;6(5-6):879-83.
12. Kafetzis DA, Maltezos HC. Visceral leishmaniasis in paediatrics. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(3):289-94.
13. Nyakundi PM, Muigai R, Were JB, i in. Congenital visceral leishmaniasis: case report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988;82:564.
14. Bitnun A, Giladi M, Efrat M. Leishmaniasis in pregnancy. W: Kurjak A, red. *Textbook of Perinatal Medicine*. London: The Parthenon Publishing Group; 1998:1663-7.
15. Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, i in. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics* 1999; 104:65.

16. Eltoun IA, Zijlstra EE, Ali MS, i in. Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:57-62.
17. Belhadj S, Toumi NH, Dakhli H, i in. Peripheral blood culture as a diagnostic modality for visceral leishmaniasis: apropos of 61 cases. *Med Trop* 2002;62(2): 155-7.
18. Martin-Sanchez J, Lopez-Lopez MC, Acedo-Sanchez C, i in. Diagnosis of infections with *Leishmania infantum* using PCR-ELISA. *Parasitology* 2001;122:607-15.
19. Marty P, Rosenthal E. Treatment of visceral leishmaniasis: a review of current treatment practices. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(8): 1101-8.

**Adres autorów:**

Jerzy Stefaniak

Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych AM  
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań