



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ – ΑΘΗΝΑ

CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
FIRST DEPARTMENT ON INTERNAL MEDICINE
NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF MEDICINE – LAIKO GENERAL HOSPITAL –
ATHENS, GREECE

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής ΓΙΑΝΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ασθενής με χρόνια λήψη κορτικοειδών και παρατεινόμενο εμπύρετο νόσημα

Λέξεις ευρετηρίου:

Ανοσοκαταστολή
Κορτικοθεραπεία
Σπλαγγνική λείσμανίαση

Η σπλαγγνική λείσμανίαση ή καλααζάρ είναι λοιμώδης νόσος, η οποία οφείλεται σε μαστιγοφόρα πρωτόζωα που ανήκουν στο γένος *Leishmania*. Υπάρχει δυσκολία για τον καθορισμό των ειδών των λείσμανιών, επειδή όλα τα είδη έχουν παρόμοια μορφολογία. Σήμερα, η διάκριση των διαφορετικών ειδών γίνεται με διάφορα ισοένζυμα, με την πυκνότητα του DNA του κινετοπλάστη και με τη λεπτή υπομικροσκοπική κατασκευή του παρασίτου. Η συνηθισμένη διάκριση πρέπει να γίνεται με ορολογικές μεθόδους. Βασικά, έχουν διαπιστωθεί τέσσερα είδη λείσμανιών: (α) *L. donovani*, (β) *L. tropica* και (γ) *L. mexicana*. Άλλα τρία είδη, η *L. infantum*, η *L. pifanoi* και η *L. peruviana*, θεωρούνται ποικιλίες, η πρώτη της *L. donovani* και οι δύο άλλες της *L. braziliensis*.

Υπήρχαν αντιφατικές γνώμες αναφορικά με το εάν για τη νόσο είναι υπεύθυνο μόνο το είδος *L. donovani* ή η νόσος προκαλείται και από άλλα είδη λείσμανιών. Φαίνεται όμως ότι το είδος που προκαλεί τη νόσο αλλάζει ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος και σε ορισμένες περιοχές επικρατεί η *L. infantum*.^{1,2}

Η νόσος είναι γνωστή και ως καλααζάρ "Dum-dum fever", "death fever", εμπύρετη σπληνική αναιμία, καχεκτικός πυρετός, πόνος κ.λπ. Η ονομασία που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι το καλααζάρ, το οποίο στην ινδική γλώσσα σημαίνει μαύρος θάνατος ή πυρετός.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(1):119-127
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(1):119-127

Ε. Παπακώστας,
Μ. Μιχαήλ,
Α. Βαμβακούσης,
Ε. Χουλιάρα,
Ι.Β. Ασημακόπουλος,
Ν. Βύνιου,
Γ. Βαϊόπουλος,
Γ. Μελέτης

Α΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό»,
Αθήνα

Visceral leishmaniasis after
prolonged corticosteroid
administration

Παραμένει μια από τις κύριες μεταδιδόμενες νόσους των τροπικών και υποτροπικών περιοχών, ενώ σε μερικές περιπτώσεις λαμβάνει ενδημική μορφή. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χώρα και αποτελεί ένα από τα ονομαζόμενα νοσήματα της «εισαγόμενης παθολογίας» ή της «μεταφερόμενης παθολογίας».

Στην Ελλάδα η νόσος δεν είναι σπάνια και κάθε χρόνο σποραδικά περιστατικά νοσηλεύονται στις παθολογικές και τις παιδιατρικές κλινικές. Η σπλαγγνική λείσμανίαση δεν έχει τη συχνότητα που είχε πριν από 60 χρόνια, αλλά ορισμένες περιοχές εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση. Κάθε χρόνο τα περιστατικά κυμαίνονται από 60-110, ενώ οι περιοχές που θεωρούνται εστίες της νόσου φαίνεται ότι είναι η Αττική, ιδίως τα ανατολικά προάστια, ο νομός Πειραιώς, η νότια Ελλάδα και κυρίως η Αργολίδα και η Μεσσηνία, καθώς και ορισμένα νησιά του Αιγαίου και του Ιονίου.^{1,2}

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ασθενής 66 ετών από αγροτική περιοχή της Στερεάς Ελλάδας, με ατομικό αναμνηστικό υπερουριχαιμίας (χωρίς αγωγή), φυματιώδους (TB) λοίμωξης πριν από 20 έτη και ανοσοκαταστολή εξαιτίας παρατεταμένης λήψης κορτικοστεροειδών λόγω αδιευκρίνιστου δερματολογικού προ-

βλήματος από 12ετίας, παρουσίαζε για 20 ημέρες πυρετό έως 39 °C, ο οποίος υφίετο με κοινά αντιπυρετικά. Την 21η ημέρα εισήχθη στην παθολογική κλινική του νοσοκομείου της περιοχής του προς διερεύνηση του παρατείνόμενου εμπυρέτου. Από τον κλινικοεργαστηριακό και τον απεικονιστικό έλεγχο διαπιστώθηκε παγκυτταροπενία, διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, καθώς και ηπατοσπληνομεγαλία. Μετά από τριήμερη νοσηλεία και χορήγηση αντιβιοτικού σχήματος –επισημαίνεται ότι όλες οι αιμοκαλλιέργειες και οι ουροκαλλιέργειες ήταν αρνητικές– με πιπερακιλίνη-ταζομπακτάμη-αμικασίνη, λόγω μη υποχώρησης του πυρετού και επιδείνωσης των εργαστηριακών ευρημάτων, διακομίστηκε στην Κλινική μας.

Κατά την εισαγωγή του ο ασθενής παρουσίαζε όψη πάσχοντος, πυρετό 38,9 °C, σφύξεις 92/min, αναπνοές 28/min και αρτηριακή πίεση 160/110 mmHg. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ηπατομεγαλία (2 cm κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο) και σπληνομεγαλία (6 cm κάτω από το αριστερό πλευρικό τόξο) χωρίς άλλα ευρήματα. Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), διαταραχή της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και διαταραχές πήκτικότητας. Τα εργαστηριακά ευρήματα εισαγωγής του ασθενούς αναφέρονται στον πίνακα 1. Η ακτινογραφία θώρακα κατά την εισαγωγή ήταν φυσιολογική και το υπερηχογράφημα ήπατος-χοληφόρων-σπλήνα ανέδειξε ήπια ηπατομεγαλία χωρίς στοιχεία απόφραξης χοληφόρων και σπληνομεγαλία (20 cm). Το επίχρισμα αίματος επιβεβαίωσε τη θρομβοπενία και τη λευκοπενία, με φυσιολογική μορφολογία κυττάρων, χωρίς παρουσία βλαστών.

Ο ασθενής εισήχθη στην κλινική για περαιτέρω διερεύ-

Πίνακας 1. Εργαστηριακά ευρήματα κατά την είσοδο και την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο.

	Εισαγωγή	Έξοδος
Hct (%)	26,1	32
Hb (g/dL)	8,9	10,8
Λευκά (/μL)	1.800	7.060
Πολυμορφοπύρρηνα (/μL)	900	4.600
Αιμοπετάλια (/μL)	50.000	160.000
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,9	1,2
LDH (IU/L)	807	268
Λευκωματίνη (g/dL)	2,6	3,2
Χοληστερόλη (mg/dL)	55	
CRP (mg/L)	112	7
INR	1,77	1,05

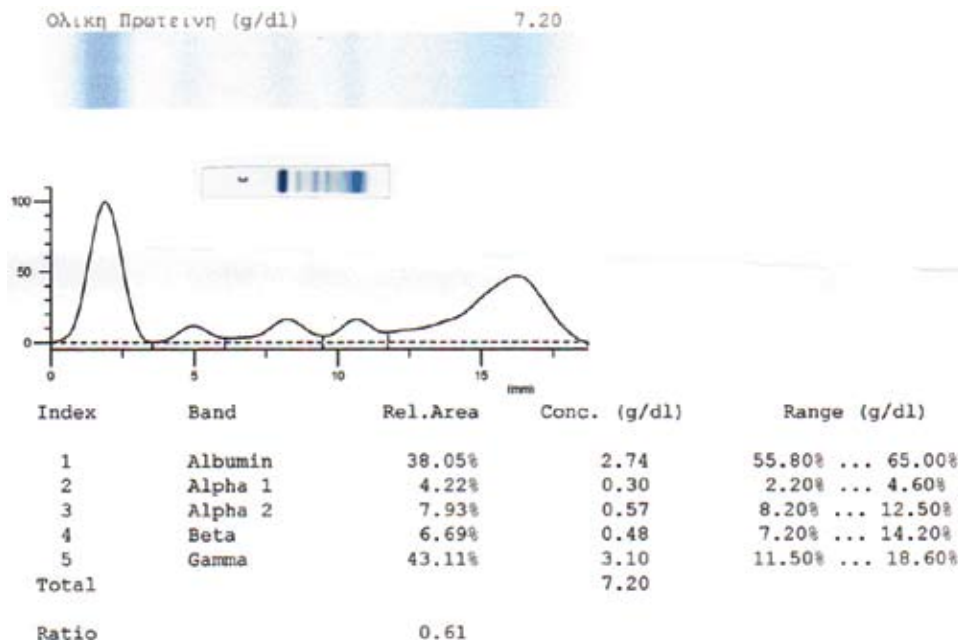
νηση. Συνεχίστηκε η αντιβιοτική αγωγή που ελάμβανε από το προηγούμενο νοσοκομείο, χωρίς ύφεση του πυρετού και με επιδείνωση των εργαστηριακών ευρημάτων. Οι συνεχείς καλλιέργειες αίματος, ούρων και βρογχικών εκκρίσεων –ο ασθενής παρουσίαζε ήπιο παραγωγικό βήχα– ήταν αρνητικές. Ελήφθη πλήρης εργαστηριακός έλεγχος (ιολογικός, ανοσολογικός, καρκινικοί δείκτες, έλεγχος για παράσιτα, δείκτες φλεγμονής). Όλα τα ευρήματα αναφέρονται στον πίνακα 2. Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων παρουσίαζε διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία (εικ. 1). Ο απεικονιστικός έλεγχος ολοκληρώθηκε με αξονική τομογραφία θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας, στις οποίες αναδείχθηκε σπληνομεγαλία χωρίς άλλα ευρήματα. Από το υπερηχογράφημα καρδιάς δεν υπήρξαν ευρήματα που να δικαιολογούν το εμπύρετο και το κλάσμα εξώθησης υπολογίστηκε σε 55%.

Την τέταρτη ημέρα νοσηλείας και ενώ ο ασθενής δεν παρουσίαζε ούτε κλινική ούτε εργαστηριακή βελτίωση, έγινε αναρρόφηση μυελού καθώς και οστεομυελική βιοψία. Η μελέτη του επιχρίσματος μυελού ανέδειξε μεγάλο βαθμού διήθηση του μυελού από λεισμανίες (εικόνες 2, 3, 4), ενώ η οστεομυελική βιοψία σε δεύτερο χρόνο ανέδειξε λεισμανίαση μυελού.

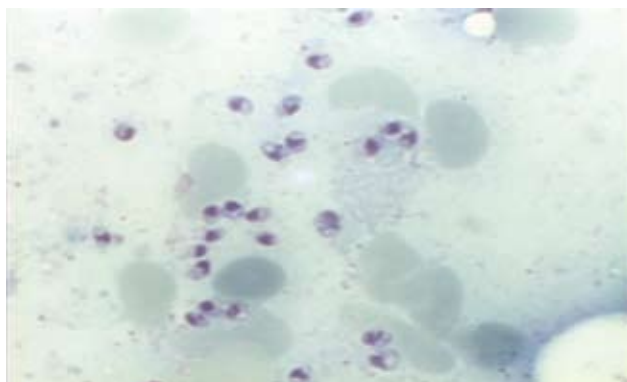
Με τη διάγνωση πλέον της σπλαγγινικής λεισμανίασης έγινε έναρξη αντιλεισμανιακής αγωγής με λιποσωματική αμφοτερικίνη Β. Τα δοσολογικά σχήμα που επιλέχθηκε ήταν αυτό των ασθενών υπό ανοσοκαταστολή λόγω της παρατεταμένης λήψης κορτικοστεροειδών. Από την πέμπτη ημέρα νοσηλείας χορηγήθηκαν 4 mg/kg λιποσωματικής αμφοτερικίνης Β για 5 ημέρες και ο ασθενής έλαβε επαναληπτικές δόσεις 4 mg/kg –σε εξωτερική πλέον βάση– τις ημέρες 10, 17, 24, 31 και 38 από την έναρξη της αγωγής. Από την τρίτη ημέρα χορήγησης σημειώθηκε ύφεση του πυρετού (δεκατική πυρετική κίνηση) και βελτίωση των αιματολογικών ευρημάτων με αύξηση των τιμών και στις

Πίνακας 2. Ειδικός εργαστηριακός έλεγχος.

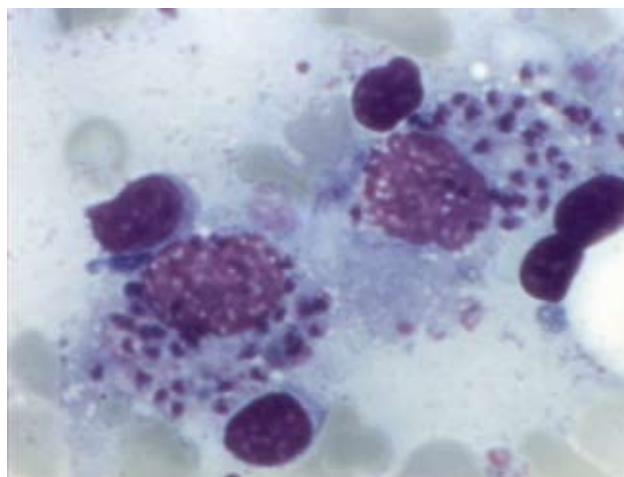
Σίδηρος (μg/dL)	20
Φερίτινη (ng/mL)	6.685
Άμεση αντίδραση Coombs	Θετική (IgG +++)
HBsAg, HBsAb, HBeAb	Αρνητικά
Αντι-HCV, αντι-HIV	Αρνητικά
Αντίδραση Wright	Αρνητική
Ιολογικός έλεγχος	HSV, EBV, VZ, Τοξο: IgG (+), IgM (-)
Αντι-εχινοκοκκικά Ab	Αρνητικά
Ανοσολογικός έλεγχος	RF, ANA, ANCA, ENA, αντικαρδιολιπίνη: (-)
Καρκινικοί δείκτες	CEA, AFP, Ca19-9, fPSA: (-)
Αντι-λεισμανιακά Ab (IF)	Θετικά (1/1600)



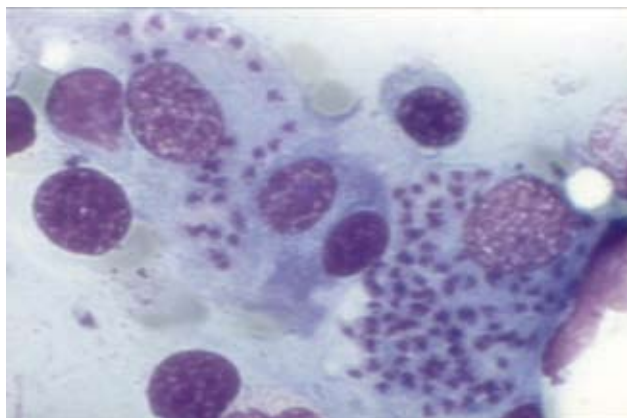
Εικόνα 1. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων με εμφανή διάχυτη υπεργαμμασφαιριναμία.



Εικόνα 2. Επιχρίσματα μυελού των οστών. Διάσπαρτη ύπαρξη εξωκυτταρικών λείσμανιών (διακρίνεται ο πυρήνας και ο κινετοπλάστης του παρασίτου).



Εικόνα 4. Επιχρίσματα μυελού των οστών. Μακροφάγα με ενδοκυττάρειες λείσμανίες.



Εικόνα 3. Επιχρίσματα μυελού των οστών. Μακροφάγα με ενδοκυττάρειες λείσμανίες.

τρεις σειρές του αίματος, καθώς και βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας και της νεφρικής λειτουργίας (τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 1).

Με τη λήξη της αγωγής έγινε νέα αναρρόφηση μυελού, το επίχρισμα της οποίας ήταν αρνητικό όσον αφορά στην παρουσία λείσμανιών. Ο ασθενής έλαβε εξιτήριο μετά από 14 ημέρες νοσηλείας σε πολύ καλή κατάσταση, απύρετος από 5ημέρου και με σαφή βελτίωση των αιματολογικών του παραμέτρων. Ένα μήνα μετά από την έξοδό του υποβλήθηκε σε νέο έλεγχο. Το επίχρισμα μυελού ήταν αρνητικό για λείσμανίες, το υπερηχογράφημα ήπατος-σπλήνα έδειξε φυσιολογικές διαστάσεις ήπατος και σαφή μείωση των δι-

αστάσεων του σπλήνα, ενώ η γενική αίματος, ο βιοχημικός έλεγχος καθώς και ο έλεγχος πηκτικότητας κυμαίνονταν σε φυσιολογικές τιμές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κλινικοί τύποι^{1,2}

Οι εκδηλώσεις της νόσου σε όλες τις περιοχές, ενδημικές και μη, είναι περίπου ίδιες. Εντούτοις, κατά μεγάλες περιοχές υπάρχουν σαφείς ιδιομορφίες, οι οποίες καθιστούν αναγκαία τη διάκριση του καλααζάρ σε επιμέρους τύπους. Έτσι, διακρίνουμε τουλάχιστον τρεις κύριους τύπους: το μεσογειακό, τον ινδικό, και το σουδανικό ή αιγυπτιακό τύπο.

Στη λεκάνη της Μεσογείου, η σπλαγγνική λείσμανίαση αποτελεί βασικά μια ανθρωπο-ζωονόσο, παρακαταθήκη της οποίας είναι ο σκύλος. Πρόκειται για νόσο κυρίως (90%) της παιδικής ηλικίας (1–4 ετών), αλλά προσβάλλει και τους ενήλικες.

Η νόσος μεταδίδεται από το πάσχον ζώο ή τον άνθρωπο σε άλλο άνθρωπο διαμέσου των θηλυκών πολυάριθμων ειδών φλεβοτόμων (σκνιπών), που είναι διαδεδομένα σε όλες τις τροπικές και υποτροπικές περιοχές, καθώς και στις θερμές περιοχές των εύκρατων ζωνών, και φαίνεται ότι σε κάθε ενδημική περιοχή υπάρχουν και διάφορα είδη φλεβοτόμων που μεταφέρουν τη νόσο.

Στις ενδημικές περιοχές, οι νέες περιπτώσεις της νόσου εμφανίζονται περίπου 3 μήνες μετά από τις θερινές βροχές, όταν οι φλεβοτόμοι είναι άφθονοι. Ο φλεβοτόμος προσλαμβάνει το παράσιτο καθώς απομυζά αίμα από το πάσχον ζώο ή τον άνθρωπο. Τα παράσιτα στο στόμαχο του φλεβοτόμου λαμβάνουν τη μορφή λεπτομονάδας, πολλαπλασιάζονται και την 5η ημέρα φθάνουν στο φάρυγγα του εντόμου, για να ενοφθαλιστούν με κάθε δήγμα στο δέρμα ενός νέου ανθρώπου ή ζώου. Ο μικροοργανισμός φαγοκυτταρώνεται από μακροφάγα και μετατρέπεται πάλι σε μορφή αμαστίγωτης λείσμανίας. Στο στάδιο αυτό, οι μικροοργανισμοί πολλαπλασιάζονται αργά και παραμένουν ήρεμοι για εβδομάδες ή μήνες. Όταν τα παράσιτα απελευθερωθούν στο αίμα, μεταφέρονται στα σπλάγχνα, όπου παρουσιάζουν ταχεία ανάπτυξη. Τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) του οργανισμού εμφανίζουν μια έντονη προσπάθεια φαγοκυττάρωσης, που έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική παραγωγή μακροφάγων. Αυτό έχει ως συνέπεια την καταπίεση των λοιπών σειρών του μυελού των οστών, με επακόλουθο την αύξηση των μονοκυττάρων και τη μείωση των κοκκιοκυττάρων και των ερυθρών.

Εκτός από τους φλεβοτόμους, φαίνεται ότι η μετάδοση της νόσου είναι δυνατή και με αρθρώποδα, όπως είναι η

ψείρα του σκύλου κ.ά. Αφού μεταφερθεί με κάποιον από αυτούς τους τρόπους, το παράσιτο εμφανίζεται μέσα στα μακροφάγα ως αμαστίγωτη μορφή, τα γνωστά σωματίδια Leishman-Donovan, τα οποία αποτελούνται από στρογγυλό ή ωοειδές πρωτόπλασμα, διαμέτρου περίπου 1–4 μm, με έναν κινετοπλάστη και ριζοπλάστη.

Η περίοδος επώασης της νόσου κυμαίνεται κατά μέσον όρο από 3–4 μήνες. Οι ακραίες αναφερόμενες περιπτώσεις είχαν χρόνο επώασης 1 εβδομάδα έως 9 χρόνια. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι οι μορφές χωρίς μαστίγιο μπορούν να παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας για αρκετό καιρό προτού δώσουν κλινικά συμπτώματα.

Σε κάθε περίπτωση καλααζάρ, είναι αρκετά δύσκολο να προσδιοριστεί ο ακριβής χρόνος επώασης, επειδή τα αρχικά συμπτώματα της νόσου είναι αρκετά κοινά, όπως χαμηλή πυρετική κίνηση, καταβολή, εύκολη κόπωση και απώλεια βάρους. Αυτή η μακρά περίοδος επώασης συχνά καθυστερεί την ακριβή διάγνωση, επειδή είναι πιθανό να διαφύγουν τα σημαντικά διαγνωστικά στοιχεία της γεωγραφικής μετακίνησης του ατόμου σε περιοχές όπου η νόσος έχει ενδημική μορφή.

Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν εμφανίζεται βλάβη στο σημείο ενοφθαλισμού του παρασίτου. Όμως, στις περιπτώσεις σπλαγγνικής λείσμανίασης της Αφρικής και της Κεντρικής Ασίας συχνά αναπτύσσεται, μετά από μερικές μέρες, ένα δερματικό οζίδιο στο σημείο ενοφθαλισμού, το οποίο μπορεί να παραμείνει επί μήνες.

Κατά την περίοδο ακμής της νόσου, τα κύρια συμπτώματα είναι τα ακόλουθα:

Πυρετός: Έχει μακρά διάρκεια και κάπως ακανόνιστο τύπο. Συνήθως εμφανίζει μικρές εξάρσεις μέσα στο ίδιο 24ωρο, ενώ στο 80% των περιπτώσεων λαμβάνει τον τύπο του διπλού αμφημερινού πυρετού, με μία έξαρση το πρωί και μία αργά το βράδυ. Ο πυρετός δεν έχει πάντα την ανωτέρω μορφή. Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδεχομένως να είναι συνεχής, ενώ σε άλλες απουσιάζει ή είναι ελάχιστος ή έχει χαρακτήρες τριπλού αμφημερινού πυρετού. Κατά την εξέλιξη της νόσου, πολύ συχνά οι περίοδοι με πυρετό ακολουθούνται από περιόδους πλήρους απυρεξίας ή μη, ενώ κατά τις υφέσεις εμφανίζονται άφθονες εφιδρώσεις. Στις πολύ οξείες καταστάσεις και κατά την εξέλιξη της νόσου ο πυρετός γίνεται συνεχής και υψηλός, ενώ συχνά υπερβαίνει τους 40 °C. Η κατάσταση αυτή διαρκεί 1–6 εβδομάδες περίπου και στη συνέχεια ο πυρετός υποχωρεί για να εμφανιστεί ξανά, σε ακανόνιστα διαστήματα, λαμβάνοντας έτσι κάποια μορφή κυματοειδούς πυρετού.

Ηπατομεγαλία: Παρατηρείται συνήθως σε όλες τις περιπτώσεις καλααζάρ. Η διόγκωση του ήπατος είναι μικρή, χωρίς ιδιαίτερους χαρακτήρες, ενώ το ήπαρ ψηλαφάται

μαλακό και ελαφρώς επώδυνο.

Σπληνομεγαλία: Η διόγκωση του σπλήνα είναι το πλέον σταθερό και εντυπωσιακό εύρημα της νόσου, ιδίως στο ασιατικό και το μεσογειακό καλααζάρ, και ειδικότερα στα παιδιά. Το όργανο μπορεί να προσλάβει τεράστιες διαστάσεις, φέρεται και προς τα δεξιά μέχρι τη δεξιά λαγόνιο ακρολοφία, ενώ έχει καταλάβει όλο το αριστερό ήμισυ της κοιλίας και ευθύνεται για την προοδευτικά παρατηρούμενη διόγκωσή της. Κατά την ψηλάφηση είναι μαλθακός ή υπόσκληρος, επώδυνος, έχει χείλος συνήθως οξύ και τα όρια του καθορίζονται σαφώς.

Συνήθως, ο σπλήνας δεν αλγεί αυτόματα, αλλά συχνά εμφανίζονται επεισόδια κοιλιακού πόνου λόγω των εμφράκτων που αναπτύσσονται στον έντονα διογκωμένο σπλήνα. Κατά την περίοδο του πόνου είναι συχνή η εμφάνιση σπληνικής τριβής. Σε μεγάλωσυμα άτομα πιθανόν να μην ψηλαφάται ο σπλήνας, καθώς και σε περίπτωση απόφραξης της σπληνικής αρτηρίας λόγω θρόμβωσης από παράσιτα. Αρκετά συχνά η διόγκωση του σπλήνα δεν είναι πολύ μεγάλη και η νόσος εκδηλώνεται με μέτρια ή ακόμα και πολύ μικρή σπληνομεγαλία.

Διόγκωση λεμφαδένων: Στη νόσο μπορεί να ανευρεθεί γενικευμένη διόγκωση των λεμφαδένων. Η γενικευμένη αυτή λεμφαδενοπάθεια δεν είναι σταθερή και συνήθως παρατηρείται σε περιοχές όπου η νόσος είναι ενδημική, όπως στην Αφρική, τα παράλια της Μεσογείου και την Κίνα. Συχνότερα εμφανίζεται διόγκωση των τραχηλικών και των βουβωνικών λεμφαδένων και οι διογκωμένοι λεμφαδένες είναι μικροί, κινητοί και υπόσκληροι, ενώ δεν είναι συνηθισμένη η μεγάλη διόγκωση. Αρκετά συχνά η λεμφαδενοπάθεια παρουσιάζεται ως το πρωιμότερο και πλέον ενδιαφέρον σύμπτωμα, ενώ μερικές φορές οι διογκωμένοι λεμφαδένες αποτελούν εντοπισμένη μορφή λοίμωξης.

Ωχρότητα: Αποτελεί ιδιαίτερο συνοδό εύρημα της νόσου και οφείλεται στην αναιμία (ιδιαίτερα στα παιδιά). Αρκετές φορές γίνεται πολύ έντονη και λαμβάνει τη χαρακτηριστικά αναφερόμενη «ωχρότητα πορσελάνης». Η ωχρότητα γίνεται εντονότερη, και μάλιστα στους ενήλικες, εξαιτίας του συνυπάρχοντος ικτέρου και του οιδήματος, το οποίο είναι αποτέλεσμα της μείωσης της κολοειδωσμητικής πίεσης του πλάσματος λόγω διαταραχής των λευκωμάτων και της πιθανής λευκωματουρίας.

Εκτός από τα πιο πάνω γενικά συμπτώματα, συχνά εντοπίζονται πόνοι στα άκρα, οι οποίοι μερικές φορές δημιουργούν την εντύπωση ότι πρόκειται περί αρθρίτιδας. Ως γνωστό, όλες οι λοιμώξεις που οφείλονται σε βακτηρίδια, σπειροχαιτές ή μυκοπλάσματα προκαλούν ιστική καταστροφή και οδηγούν σε χρόνιες αλλοιώσεις από τα οστά και τις αρθρώσεις, οι οποίες συνήθως δεν καταλείπουν αναπηρία. Οι αρθραλγίες στο καλααζάρ συνδυάζονται με

τον πυρετό και τη σπληνομεγαλία.

Κατά την πορεία της νόσου, συχνά εμφανίζονται αιμορραγίες, επιστάξεις και πορφύρα, ενώ οι σοβαρές αιμορραγίες είναι σπάνιες.

Στις οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνονται αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή, μερικές φορές χωρίς την παρουσία θρομβοπενίας, θρόμβωση της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, ενώ ενδέχεται να προσβληθεί η ίριδα και ο κερατοειδής, που εμφανίζουν λευκάζουσες περιοχές.

Στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αναφέρεται επίσης η εμφάνιση σοβαρής εντερίτιδας, η οποία είναι επακόλουθο της προσβολής του εντέρου από το παράσιτο. Συχνά αναφέρεται διαρροϊκό σύνδρομο ήπιας ή μέσης βαρύτητας.

Ως σπάνια επιπλοκή θεωρείται η μυοκαρδιακή βλάβη, αν και είναι συχνές οι ιστολογικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου, όπως εκφύλιση των μυϊκών ινών, διήθηση από ιστιοκύτταρα που περιέχουν λείσμανιες, από λεμφοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνια στον ενδιάμεσο ιστό, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα τη διάσπαση των μυϊκών ινιδίων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις προσβάλλονται οι νεφροί, ενώ η λευκωματουρία αποτελεί συχνό εύρημα της νόσου. Η νεφρική βλάβη οφείλεται σε προσβολή των ουροφόρων σωληναρίων από λείσμανιες ή σε βλάβη της μεμβράνης από τη δράση των σφαιρινών του πλάσματος ή σπάνια στην ανάπτυξη αμυλοείδωσης, που αποτελεί επιπλοκή χρονίου νοσήματος, οπότε το νεφρωσικό σύνδρομο κυριαρχεί στην κλινική εικόνα. Ιστολογικά, παρατηρείται αύξηση της ουσίας του μεσαγγείου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης και αύξηση του συνδετικού ιστού κυρίως γύρω από τα σπειράματα, με το κοινό και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ενώ με μεθόδους ανοσοφθορισμού έχει βρεθεί καθήλωση ανοσοσφαιρινών IgA και IgM, καθώς και συμπληρώματος και ινωδογόνου, στα διαστήματα μεταξύ των αγγείων.

Αναφέρεται πάντως ότι τα τελευταία χρόνια η κλινική εκδήλωση της νόσου δεν είναι τυπική, ενώ φαίνεται ότι η φυσική της ιστορία έχει αλλάξει κάπως και η νόσος εμφανίζεται και διατρέχει με διαφορετικό τρόπο.

Όσο εξελίσσεται η νόσος, είτε επειδή δεν διαγνώστηκε, είτε επειδή είναι πολύ ανθεκτική στη θεραπεία, η αδυναμία, η καταβολή, η ανορεξία και η απώλεια βάρους αποτελούν σταθερά ευρήματα και μπορεί να εμφανιστεί ασκίτης. Στα παιδιά, τα πολύ αδύνατα άκρα τους, η τεράστια κοιλιά λόγω του υπερβολικά μεγάλου σπλήνα, το πορσελανοειδές χρώμα του δέρματος, καθώς και η κόπωση και η αδυναμία που ζωγραφίζονται στο πρόσωπο του μικρού ασθενούς, δημιουργούν την εντύπωση του «μικρού Κινέζου Βούδα», που μερικές φορές θέτει τη διάγνωση της νόσου. Στους

ενήλικες ασθενείς, η μεγάλη κοιλιά (μεγαλοσπληνία-ασκίτης) έρχεται σε αντίθεση με τα λεπτά, ωχρά και ισχνά άκρα και ολόκληρη η εικόνα θυμίζει «σκελετό σε κατάσταση εγκυμοσύνης».

Η εξέλιξη της σπλαγγχνικής λείσμανίασης ποικίλλει, ανάλογα με τις αμυντικές ικανότητες του οργανισμού, την ποιότητα της τροφής, την ηλικία, το βιοτικό επίπεδο των ασθενών και το χρόνο έναρξης της θεραπείας. Στον ενήλικα, σε αντίθεση με τα παιδιά, η νόσος εξελίσσεται βραδύτερα και μπορεί να εμφανίζονται υφέσεις, μερικές φορές αρκετά μακρές, ακόμη και χωρίς θεραπεία, κατά τις οποίες η γενική κατάσταση του ασθενούς είναι πολύ καλή, μέχρι τη στιγμή που ένα νέο πυρετικό κύμα υπενθυμίζει ότι η νόσος εξακολουθεί να υφίσταται και μάλιστα εντονότερη.

Σε σπάνιες περιπτώσεις η νόσος είναι ολιγο-συμπτωματική και διαρκεί λίγο, ενώ οι περίοδοι ύφεσης είναι μακρές και τα επεισόδια είναι ήπια και περνούν σχεδόν απαρατήρητα, μέχρι και την εμφάνιση αυτόματης ίασης. Στις τροπικές και τις υποτροπικές χώρες η νόσος χωρίς θεραπεία διαρκεί 2–3 έτη και, τελικά, καταλήγει σε θάνατο. Οι αιτίες θανάτου συνήθως είναι επιπλέκουσες βαριές λοιμώξεις, όπως λοβώδης πνευμονία, νεφρίτιδα, σηψαιμία, εγκεφαλική αιμορραγία, εκφύλιση του μυοκαρδίου, αμοιβαδική ή μικροβιακή δυσεντερία, γαγγραινώδης στοματίτιδα, οι οποίες ευνουούνται από την πτώση της άμυνας του οργανισμού, τη λευκοπενία, την αναιμία, την καχεξία και τον αποκλεισμό του ΔΕΣ από τις λείσμανιες. Στις βαριές περιπτώσεις ο θάνατος επέρχεται σε μερικές εβδομάδες. Στα παιδιά, η διάρκεια της λοίμωξης ποικίλλει από 1–2 μήνες μέχρι 2–3 έτη και αρκετά συχνά εμφανίζεται αυτόματη ίαση.

Αιματολογικές ανωμαλίες^{1,2}

Αναιμία. Η αναιμία σε συνδυασμό με τη λευκοπενία είναι από πολύ παλιά γνωστές και αποτελούν πάντοτε μέρος της κλινικής εικόνας της σπλαγγχνικής λείσμανίασης.

Στις πρόσφατες λοιμώξεις η αναιμία είναι ήπια, ενώ όσο η νόσος χρονίζει η αναιμία καθίσταται πιο έκδηλη. Βέβαια, στις περιοχές όπου ενδημεί η νόσος, όπως στην Ινδία, στην Αφρική κ.λπ., υπάρχουν και άλλες αιτίες αναιμίας, όπως χρόνια ελονοσία, κακή διατροφή κ.ά., που επηρεάζουν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης.

Τύπος αναιμίας. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική ή ελαφρά υπόχρωμη αναιμία, ενώ μπορεί να παρουσιαστεί μικροκυτταρική ή και μακροκυτταρική αναιμία. Η ύπαρξη ορθόχρωμης και ορθοκυτταρικής αναιμίας, καθώς και η αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ), υποδηλώνει ότι η αναιμία είναι αιμολυτική. Επίσης, έχουν βρεθεί αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα ή ψυχο-

συγκολλητίνες ή θετική δοκιμασία Coombs.

Εκτός από τους ανωτέρω μηχανισμούς, ο μεγάλος σπλήνας φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της αναιμίας καταστρέφοντας πρόωρα τα ερυθρά, ενώ αντίθετα η σπληνεκτομή βοηθά πολύ στη διόρθωση της αναιμίας. Ο χαρακτήρας της αναιμίας, όπως προαναφέρθηκε, είναι κατά ένα ποσοστό αιμολυτικός και εκδηλώνεται με αύξηση των ΔΕΚ, υπερπλασία της ερυθράς σειράς στο μυελό, υπερούριχαιμία και μικρή αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης, όπως παρατηρείται και σε άλλες χρόνιες λοιμώξεις.

Λευκοπενία. Η λευκοπενία και η ουδετεροπενία δεν συνοδεύουν υποχρεωτικά τη νόσο, αποτελούν όμως συχνό εύρημα. Πολλές φορές διαρκούν επί μακρό διάστημα και θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες για τη διάγνωση της νόσου. Η λευκοπενία είτε οφείλεται αποκλειστικά στη μείωση της κοκκιώδους σειράς, είτε παρατηρείται σε συνδυασμό με ουδετεροπενία και λεμφοπενία, γεγονός που έχει εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση. Πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπ' όψιν ότι ο αριθμός των λευκών ενδέχεται να είναι φυσιολογικός στις αρχικές εξετάσεις, ιδιαίτερα σε ενήλικες, οπότε δεν θα πρέπει να αποκλείεται η νόσος επειδή απουσιάζει η λευκοπενία στη συνήθη εξέταση. Η λευκοπενία είναι κατά ένα μέρος αυτοανοσολογική και έχουν ανευρεθεί λευκοσυγκολλητίνες. Η λευκή σειρά στο μυελό μπορεί είτε να είναι φυσιολογική είτε να εμφανίζει αναστολή ωρίμανσης. Από διάφορους ερευνητές γίνονται δεκτοί τρεις βασικοί μηχανισμοί: (α) Ανεπάρκεια παραγωγής και απελευθέρωσης πολυμορφοκυττάρων, (β) αύξηση της τοιχωματικής δεξαμενής σε βάρος των κυκλοφορούντων πολυμορφοκυττάρων και (γ) μείωση του χρόνου επιβίωσης των κοκκιοκυττάρων με ανάλογο μηχανισμό, όπως στην αναιμία και τη θρομβοπενία, λόγω συγκέντρωσης και καταστροφής στο σπλήνα και το ήπαρ.

Θρομβοπενία. Η θρομβοπενία καθώς και η παράταση του χρόνου ροής και πήξης και του χρόνου προθρομβίνης είναι συνηθισμένα ευρήματα στο καλααζάρ. Από τις ανωτέρω διαταραχές ερμηνεύονται οι επιστάξεις, οι ουλορραγίες και τα πορφυρικά εξανθήματα που παρατηρούνται στη νόσο, ενώ οι μεγάλες αιμορραγίες είναι σπάνιες, καθώς και η εγκεφαλική αιμορραγία. Από τις διαταραχές αυτές, συχνότερη είναι η θρομβοπενία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι συνήθως <100.000/μL. Ωστόσο, φαίνεται ότι δεν υπάρχει σαφής σχέση ανάμεσα στην εμφάνιση των αιμορραγικών εκδηλώσεων κατά τη διάρκεια του καλααζάρ και στη βαρύτητα της θρομβοπενίας ή στη μείωση των παραγόντων της πήξης. Μερικοί ασθενείς αιμορραγούν χωρίς θρομβοπενία και χωρίς μείωση των παραγόντων της πήξης, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη

αγγειακή ευθραυστότητα και στις ποιοτικές ανωμαλίες της αιμοπεταλιακής λειτουργίας.

Βιοχημικές ανωμαλίες. Η σπλαγγχνική λείσμανίαση, ως νόσος του ΔΕΣ, συνοδεύεται από ανωμαλίες των πρωτεϊνών του ορού και κυρίως των ανοσοσφαιρινών, οι οποίες βοηθούν διαγνωστικά στην αναζήτηση της νόσου. Η κύρια διαταραχή είναι η αύξηση των γ-σφαιρινών, που μπορεί να υπερβούν το 50% των πρωτεϊνών του ορού. Αρκετά συχνά εμφανίζεται και μείωση των λευκωματινών. Πολλές φορές, τα ολικά λευκώματα είναι φυσιολογικά ή αυξημένα λόγω της υπεργαμμασφαιριναιμίας.

Διάγνωση^{1,2}

Είναι προφανές ότι η νόσος πρέπει λαμβάνεται υπ' όψιν σε κάθε άτομο που παρουσιάζει πυρετό, αναιμία, λευκοπενία και σπληνομεγαλία, αν μάλιστα ζει σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος. Συχνά υπάρχουν δυσκολίες στη διάγνωση, που έχουν ως αποτέλεσμα άλλοτε απλά θεραπευτική καθυστέρηση και άλλοτε άστοχες θεραπευτικές προσπάθειες.

Λανθασμένη κατεύθυνση μπορεί να ακολουθηθεί λόγω ανεπάρκειας του ιστορικού, όταν μάλιστα το μυελόγραμμα δεν είναι διαγνωστικό, ή λόγω έλλειψης ενδεικτικών σημείων της νόσου, τα οποία θα προσανατολίσουν προς τη σωστή διάγνωση. Η αναζήτηση της νόσου σε ενδημικές περιοχές γίνεται ευκολότερα παρά σε χώρες όπου η νόσος εμφανίζεται σποραδικά και σχεδόν πάντοτε λόγω ειδικών συνθηκών (ταξίδι σε ενδημικές περιοχές κ.λπ.).

Τα συμπτώματα που θέτουν την υποψία της νόσου είναι ο παρατεινόμενος πυρετός, η προοδευτική αναιμία, η σπληνομεγαλία, η λευκοπενία, η θρομβοπενία, η υπεργαμμασφαιριναιμία, καθώς και η παραμονή σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος, ακόμη και αν έχει παρέλθει αρκετός χρόνος από την εκεί εγκατάσταση. Η απόλυτη διάγνωση βασίζεται, όπως σε όλες τις παρασιτώσεις, στην ανεύρεση της *L. donovani*. Οι υποψίες για τη διάγνωση επιβεβαιώνονται με την ανεύρεση του παρασίτου στα κύτταρα του ΔΕΣ. Έτσι, η *L. donovani* αναζητείται στο περιφερικό αίμα, στο σπληνικό πολφό, στο υλικό από τους λεμφαδένες, στη βιοψία ήπατος, στο μυελό των οστών ή σε καλλιέργειες αυτών των υλικών σε ειδικά θρεπτικά υγρά ή και με ανοσοφθορισμό σε πειραματόζωα.

Η μέθοδος εκλογής είναι η σπληνική παρακέντηση και η παρακέντηση του μυελού των οστών. Η παρακέντηση του μυελού, στερνική ή λαγόνια στους ενήλικες και στην κνήμη σε παιδιά, είναι αρκετά εύκολη και ακίνδυνη μέθοδος, αν και κατά ένα βαθμό είναι μικρότερης αποτελεσματικότητας από την παρακέντηση του σπλήνα. Ωστόσο, αποτελεί τη

συνθέστερη μέθοδο διάγνωσης της νόσου. Η παρακέντηση λεμφαδένων παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στην παιδική λείσμανίαση, ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματική στους ενήλικες. Μερικές φορές, η διάγνωση εντοπισμένης λείσμανίασης τίθεται μόνο από την παρακέντηση του λεμφαδένα.

Η ηπατική παρακέντηση είναι σχετικά επικίνδυνη λόγω του κινδύνου αιμορραγίας και παρέχει λιγότερο συχνά θετικά ευρήματα.

Για τη διάγνωση, σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως η ανίχνευση αντιγόνων λείσμανιών με αιμοσυγκόλληση και ανοσοφθορισμό, καθώς και με ανοσοηλεκτροφόρηση, χρησιμοποιώντας ειδικούς αντιορούς.²

Μερικές φορές η διάγνωση του καλααζάρ δεν είναι τόσο απλή όσο φαίνεται. Πρέπει να τη σκεπτόμαστε ακόμα και επί απουσίας αρκετών τυπικών ευρημάτων και στοιχείων, καθώς και όταν η γεωγραφία την καθιστά αδύνατη και ο σπλήνας δεν είναι πολύ διογκωμένος. Η εμφάνιση της αύξησης των γ-σφαιρινών μπορεί να είναι όψιμη, ο μυελός αρνητικός για παράσιτα και ο ανοσολογικός έλεγχος επίσης αρνητικός.

Στη διαφορική διάγνωση της νόσου περιλαμβάνονται νοσήματα που εμφανίζουν σταθερά ή κατά σύμπτωση παρατεταμένο πυρετό, αναιμία, λευκοπενία και σπληνομεγαλία. Στους ενήλικες, τέτοια νοσήματα είναι ο τυφοειδής πυρετός και οι παρατυφικές λοιμώξεις, οι βρουκελώσεις, η ιστοπλάσμωση, η ελονοσία, όπου παρατηρείται ουδετεροπενία στο τέλος της πυρεξίας και ιδίως στη χρόνια ελονοσία, η εντερική βιλαρζίαση από σχιστόσωμα, οι ρικετσιώσεις και κυρίως ο εξανθηματικός τύφος, καθώς και η αφρικανική τρυπανοσωμίαση, η οποία όμως δεν προκαλεί λευκοπενία ούτε αιμορραγική διάθεση. Επίσης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαφόρων λοιμώξεων από πυογόνους κόκκους, σηψαιμία, αλευχαιμικών μορφών λευχαιμίας, συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ), νόσου Hodgkin, γενικευμένης φυματίωσης, σαρκοείδωσης, φυματίωσης του σπλήνα, συνδρόμου Felty, σπλαγγχνικής σύφιλης, παγκυτταροπενιών ποικίλης αιτιολογίας, λοιμώδους μονοπυρήνωσης, τοξοπλάσμωσης, πολλαπλής κυστικής εχινοκοκκίασης, καθώς και εμπυρέτων νοσημάτων με σπληνομεγαλία, λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Οι κλινικές εικόνες αυτών των νόσων, σε συνδυασμό με τα παρακλινικά ευρήματα, βοηθούν πολλές φορές σε περιπτώσεις δύσκολης διαφορικής διάγνωσης.

Η αμφοτερική Β (λιποσωμική ή μη) φαίνεται ότι είναι η θεραπεία εκλογής, καθώς και οι πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου.

Η κλινική εικόνα της σπλαγγχνικής λείσμανίασης εξαρ-

τάται από αρκετές αλληλεπιδράσεις μεταξύ παρασίτου και ξενιστή, ενώ τα κλασικά συμπτώματα της νόσου είναι πυρετός, ιδρώτες, απώλεια βάρους, ηπατοσπληνομεγαλία και παγκυτταροπενία.

Στην περίπτωση του συγκεκριμένου ασθενούς, όσον αφορά στην αλληλεπίδραση παρασίτου-ξενιστή, ο ίδιος δεν διέθετε κατοικίδια αλλά βρισκόταν σε επαφή με κατοικίδια (σκύλους) γειτονικών σπιτιών και επίσης ανέφερε μεγάλο αριθμό αδέσποτων σκύλων στην περιοχή. Δεν ανέφερε ταξίδια στο εξωτερικό αλλά ούτε και εκτός του νομού του τα τελευταία 20 χρόνια. Όσον αφορά στη λήψη κορτικοειδών, είχε λάβει πριν από 12 έτη μεγάλες δόσεις για ένα εξάμηνο λόγω εκτεταμένου εξανθήματος καθώς και δερματικής λοίμωξης μετά από ατύχημα με έκθεση σε εντομοκτόνα. Έκτοτε, ελάμβανε σε μικρότερες δόσεις κορτικοειδή σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα χωρίς να είναι σαφής ο λόγος λήψης τους.

Όσον αφορά στις κλινικές εκδηλώσεις του συγκεκριμένου ασθενούς, δεν παρουσίαζε τον τυπικό αμνημερινό πυρετό –συνήθως εμφανίζε πυρετό τις νυκτερινές ώρες– ούτε άλλη συμπτωματολογία. Ο ασθενής δεν ήταν σε θέση να προσδιορίσει αν υπήρξαν πρόδρομα συμπτώματα, δεν σημειώθηκε απώλεια βάρους ούτε υπήρχε ιδιαίτερη καταβολή, ενώ ο ίδιος αποφάσισε να απευθυνθεί σε νοσοκομείο μόνον όταν διαπίστωσε εμμονή του πυρετού. Ο ασθενής δεν ανέφερε κοιλιακά άλγη, η διόγκωση του σπλήνα δεν ήταν ιδιαίτερα σημαντική, υπήρχε ήπια ηπατομεγαλία αλλά όχι λεμφαδενικές διογκώσεις. Δεν παρουσίασε αιμορραγικές εκδηλώσεις ούτε ευκαιριακές λοιμώξεις λόγω της λευκοπενίας.

Τα αιματολογικά ευρήματα ήταν τυπικά της νόσου, με παγκυτταροπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Ο ασθενής παρουσίαζε διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία, καθώς και διαταραχές ηπατικής βιοχημείας, διαταραχές ηκτικότητας και διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Η αιματολογική εικόνα του ασθενούς καθώς και οι λοιπές εργαστηριακές διαταραχές παρουσίασαν σαφή βελτίωση μετά από τη χορήγηση αμφοτερικίνης.

Ανάλογα με την ανοσολογική κατάσταση και τον έλεγχο της λοίμωξης από τα ειδικά CD4 T-λεμφοκύτταρα (Th1), καθώς και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, εξαρτάται αν η νόσος είναι ασυμπτωματική ή oligοσυμπτωματική. Η εμφάνιση ή η επανενεργοποίηση της νόσου μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία δημιουργεί ιδιαίτερα διαγνωστικά ή και θεραπευτικά προβλήματα. Το AIDS είναι συχνός παράγοντας κινδύνου για συμπτωματική εμφάνιση της νόσου, ενώ ευθύνονται σημαντικά λιγότερο γνωστοί παράγοντες, όπως είναι τα

κακοήθη νοσήματα, οι υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, η ακτινοβολήση ή και τα στεροειδή.

Η σπλαγχνική λείσμανίαση μπορεί να είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη σε ασθενείς με υποθρεψία και ανοσοκαταστολή,³ αφού η κλινική πορεία και η έκβαση της νόσου καθορίζονται σε σημαντικό βαθμό από την κατάσταση της κυτταρικής ανοσίας με τη μεσολάβηση Th1 ή Th2 λεμφοκυττάρων.⁴ Η ανάπτυξη και η εξάπλωση της νόσου εξαρτώνται σημαντικά από την απάντηση των ενεργοποιημένων μακροφάγων στη θανάτωση των ενδοκυττάρων παρασίτων, με τη μεσολάβηση διαφόρων κυτταροκινών όπως της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α), των διαφόρων ιντερλευκινών (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12) και του NO.⁵

Ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου είναι πολλαπλάσιος σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, μετά από μεταμοσχεύσεις,⁶⁻⁸ σε κακοήθη νοσήματα, σπανιότερα σε νοσήματα του συνδετικού ιστού, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και ιδιαίτερα σε αυτούς που λαμβάνουν εκλεκτικά φάρμακα έναντι διαφόρων λεμφοκινών, και ειδικότερα κατά του TNF.⁶⁻¹²

Η μακροχρόνια χορήγηση κορτικοειδών διαταράσσει τους πληθυσμούς των βοηθητικών, κατασταλτικών και κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, καθώς και την αναστολή της έκφρασης διαφόρων λεμφοκινών που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση έναντι των παρασίτων¹³ και ιδιαίτερα καταστολή της παραγωγής IL-2, IFN-γ, IL-4, TNF-α και IL-12, που ευθύνεται για διαταραχή της δράσης των Th1 και Th2 λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα ευόδωση της ανάπτυξης της λείσμανίασης.^{14,15}

Λόγω των κλινικών εκδηλώσεων, της παγκυτταροπενίας και της συχνής ανεύρεσης αντισωμάτων που χαρακτηρίζουν νοσήματα του συνδετικού ιστού (ANA, αντι-dsDNA, RF, αντι-CCP κ.ά.), η νόσος θα πρέπει συχνά να διαφοροδιαγιγνώσκεται από νοσήματα όπως ο ΣΕΛ, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ρευματική πολυμυαλγία κ.ά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με βάση τα προαναφερθέντα, απαιτείται προσεκτική κλινική αξιολόγηση των ανοσοκατασταλμένων ασθενών, ιδιαίτερα στις ενδημικές περιοχές, και πιθανότατα –κατά διαστήματα– έλεγχος για αντισώματα λείσμανίας στους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και, πιο συγκεκριμένα, όταν το οποιοδήποτε εμπύρετο επεισόδιο συνοδεύεται από αναιμία, παγκυτταροπενία, λεμφοπενία ή υπεργαμμασφαιριναιμία ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή μη ηπατοσπληνομεγαλίας.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis after prolonged corticosteroid administration

E. PARAKOSTAS, M. MICHAEL, A. VANVACOUSIS, E. HOULIARA, N. VINIOU, G. VAIPOULOS, J. MELETIS
*First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine,
 "Laiko" General Hospital of Athens, Athens, Greece*

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(1):119–127

Key words: Corticosteroids, Immunosuppression, Visceral leishmaniasis

Βιβλιογραφία

1. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. Σπλαχνική λείσμανίαση. *Ιατρική* 1979, 36:217–231
2. ΤΖΑΝΕΤΟΥ Κ. Λείσμανίαση: Τρέχουσες απόψεις για την επιδημιολογία, τα κλινικά σύνδρομα, τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:239–253
3. CLERI DJ, RICKETTI AJ, VERNALEO JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007, 21:963–996
4. ANTINORI S, CASCIO A, PARRAVICINI C, BIANCHI R, CORBELLINO M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis* 2008, 8:191–199
5. ROBERTS MT. Current understandings on the immunology of leishmaniasis and recent developments in prevention and treatment. *Br Med Bull* 2006, 75-76:115–130
6. DEUTSCH M, ΜΟΥΣΑΤΟΒΑ Ε, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Α, ΜΙΧΑΣ Δ, ΜΑΤΣΗΣ Κ, ΚΩΣΤΑΚΗΣ Π. Άτυπη εκδήλωση σπλαγχνικής λείσμανίασης σε ανοσοκατασταλαμένη ασθενή. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:647–648
7. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ ΜΓ, ΣΚΟΡΟΥΛΙ ΦΝ. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: Reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol* 2008, 27:541–542
8. BAGALAS V, ΚΙΟΥΜΙΣ Ι, ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ Ρ, ΡΑΤΑΚΑΣ Δ. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol* 2007, 26:1344–1345
9. VENIZELOS I, ΤΑΤΣΙΟΥ Ζ, ΡΑΠΑΘΟΜΑΣ ΤΓ, ΟΡΑΖΙ Α. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int J Infect Dis* 2009, 13:e169–e172
10. SAKKAS LI, ΒΟΥΛΒΟΥ Μ, ΚΥΡΙΑΚΟΥ Δ, ΜΑΚΡΙ Ι, ΣΙΝΑΝΙ C, GERME-NIS A ET AL. Immunological features of visceral leishmaniasis may mimic systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem* 2008, 41:65–68
11. MALIK AN, JOHN L, BRUCESON AD, LOCKWOOD DN. Changing pattern of visceral leishmaniasis, United Kingdom, 1985–2004. *Emerg Infect Dis* 2006, 12:1257–1259
12. WEISSER M, KHANLARI B, TERRACIANNI L, ARBER C, GRATWOHL A, BASSETTI S ET AL. Visceral leishmaniasis: A threat to immunocompromised patients in non-endemic areas? *Clin Microbiol Infect* 2007, 13:751–753
13. BOUMPAS DT, CHROUSOS GP, WILDER RL, CUPPS TR, BALLOU JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993, 119:1198–1208
14. DEKRUYFF RH, FANG Y, UMETSU DT. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4+ lymphocytes by inhibiting IL-12 production. *J Immunol* 1998, 160:2231–2237
15. PITTALIS S, NICASTRI E, SPINAZZOLA F, GHIRGA P, DE MARCO M, PAGLIA MG ET AL. *Leishmania infantum* leishmaniasis in corticosteroid-treated patients. *BMC Infect Dis* 2006, 6:177

Corresponding author:

J. Meletis, First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Laiko" General Hospital of Athens, Athens, Greece
 e-mail: imeletis@cc.uoa.gr

LETTER TO THE EDITOR ΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(1):128-130
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(1):128-130

Το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο ως παράγοντας κινδύνου οδικών τροχαίων ατυχημάτων

Διαβάσαμε με προσοχή την ανασκόπηση των Καρδάρά και συν, με θέμα την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου και τα μέτρα πρόληψης των οδικών τροχαίων ατυχημάτων.¹ Στην ανασκόπηση αυτή, ως αίτια των οδικών τροχαίων ατυχημάτων αναφέρονται παράγοντες που αφορούν στο *όχημα*, στην *κατάσταση των δρόμων* ή στον *οδηγό*. Παρά το γεγονός ότι αναλύθηκαν οι συνθήκες εκείνες που αναφέρονται στον παράγοντα *οδηγό*, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης τροχαίου ατυχήματος, διαπιστώσαμε ότι δεν γίνεται μεία στην παρουσία διαταραχών που προκαλούν υπνηλία και ιδιαίτερα στην πιο συχνή μεταξύ των διαταραχών αυτών, το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο (ΣΑΥ).

Το ΣΑΥ είναι μια κοινή νόσος που αφορά στο 5% του γενικού πληθυσμού,² γεγονός που είναι ήδη γνωστό από τη δεκαετία του 1980. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία διακοπών της αναπνοής (άπνοιες/υπόπνοιες), αποκορεσμών της οξυαιμοσφαιρίνης και αφυπνίσεων από τον ύπνο, ενώ κατά τη διάρκεια της ημέρας συνοδεύεται από ημερήσια υπνηλία, γνωσιακές διαταραχές, αλλά και από καρδιαγγειακές διαταραχές, συστηματική φλεγμονή, καθώς και διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης.³

Το ΣΑΥ φαίνεται όμως να σχετίζεται ισχυρά και με την πρόκληση εργατικών και τροχαίων ατυχημάτων. Πράγματι, πρόσφατη μεταανάλυση, που χρησιμοποίησε επτά βάσεις δεδομένων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ΣΑΥ, όταν μένει αθεράπευτο, αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης τροχαίου ατυχήματος κατά 2,43 φορές (95% CI: 1,21-4,89).⁴ Οι επιμέρους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο

για τροχαίο ατύχημα είναι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών ύπνου, καθώς και ο νυκτερινός κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης. Από μια άλλη πρόσφατη έρευνα φάνηκε ακόμη ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ είναι περισσότερο ευάλωτοι σε σχέση με ομάδα ελέγχου σε δύο σημαντικούς παράγοντες που επίσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ατυχημάτων, τη λήψη οινοπνεύματος και τη στέρηση ύπνου.⁵

Συμπερασματικά, η παρουσία ΣΑΥ και η υπνηλία που το συνοδεύει συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ατυχημάτων. Η έγκαιρη διάγνωση πρέπει να αποτελεί στόχο για κάθε γιατρό της πρωτοβάθμιας φροντίδας, ώστε να αναγνωρίζει έγκαιρα τα συμπτώματα και να παραπέμπει τους ασθενείς στα εξειδικευμένα κέντρα (εργαστήρια ύπνου) για τη διάγνωση και την εφαρμογή θεραπείας, η οποία τις περισσότερες φορές συνίσταται σε εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (continuous positive airway pressure, CPAP). Με τον τρόπο αυτόν, τα οφέλη δεν θα αφορούν μόνο στον ίδιο τον ασθενή, αλλά και στο κοινωνικό σύνολο. Η σημασία του εν λόγω γεγονότος καταδεικνύεται από τις προσπάθειες που εφαρμόζονται στο πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την υιοθέτηση κοινής διαδικασίας έκδοσης επαγγελματικής άδειας οδήγησης, στα κριτήρια της οποίας θα είναι και ο έλεγχος για ημερήσια υπνηλία και τυχόν παρουσία ΣΑΥ.

Ε. Νένα, Π. Στειρόπουλος, Β. Τσάρα
Μονάδα Ύπνου, Β΄ Πνευμονολογική Κλινική,
ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη