

Underliga sår och hudförändringar – tänk på leishmaniasis



ULF BRONNER, med dr, infektionsläkare, klinisk utredare, Läkemedelsverket, Uppsala
Ulf.Bronner@mpa.se

Leishmaniasis är fortfarande ett stort gissel för fattigare människor i många av världens länder [1]. Denna protozoosjukdom, som sprids av sandmyggor, kan anta olika skepnader – kutan, mukokutan eller visceral form. Gnagare, mindre däggdjur och människor är bärare och reservoar för parasiterna.

De aktuella utbredningsområdena för de olika varianterna av leishmaniasis framgår av WHO:s kartor (http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/). Såväl kutan som visceral leishmaniasis finns runt Medelhavet, där hundar bär på smittan.

Svenskar i allmänhet vistas dock inte så ofta i områden med endemisk förekomst, och om man ändå gör så, sker det under förhållanden som innebär avsevärt lägre risk för sandmyggebett nattetid än vad risken är för lokalbefolkningen. Antalet importfall diagnostiserade vid Smittskyddsinstitutet är lågt. Under den senaste 10-årsperioden har det rapporterats mellan 2 och 13 fall årligen, varav majoriteten gällt den kutana formen [2]. Det verkliga antalet är troligen något större, eftersom viss diagnostik bedrivs även på andra laboratorier.

Svenska militärer smittade

Invandring, rese mönster och tjänstgöringsplatser ändras dock, och i detta nummer av Lakartidningen presenterar Hedvig Glans och Leif Dotevall tre fall av kutan leishmaniasis hos svenska militärer som blivit smittade under arbete i Afghanistan. Två patienter behandlades komplikationsfritt med natriumstiboglukonat intralesionellt, medan såret hos den tredje läkte ut spontant under loppet av några månader.

Utbrott av leishmaniasis är starkt associerade med klimat – och miljöförändringar, urbanisering samt mi-

gration och flykt. Förändrade förutsättningar för sandmyggan liksom för värd djuren inträder. Icke-immuna populationer av människor förflyttas till endemiska områden och insjuknar där [3].

Det är därför ingen tillfällighet att de tre svenska fallen smittades i det svårt härjade Afghanistan. I Kabul hade man under 1990-talet ett utbrott av kutan leishmaniasis med 100 000-tals sjuka, och även flyktningförläggningar i Pakistan har drabbats [1].

Såren är ofta »torra«

Såren är ofta »torra« och upp till 10 cm i diameter. De kan vara multipla och sprida sig utefter lymfkärnen. Ibland är hudförändringarna inte ulcererande utan nodulära eller ter sig som hyperkeratotiska plack. Fula ärr blir resultatet när förändringarna så småningom läker.

Hos personer smittade i Syd- och Mellanamerika är såren mer vätskande till sin karaktär, och inte sällan sker spridning av protozoerna till mun- och näshåla där destruktion av slemhinnor och brosk uppkommer. Flera länder rapporterar ett ökat antal fall av leishmaniasis hos turister som besökt Sydamerika [4].

Den visceral formen, oftast dödliga formen, även kallad kala-azar, med en inkubationstid på några veckor upp till flera år, finns i alla världsdelar utom Nordamerika och Australien och karakteriseras av feber, diarré, lever- och mjälteförstoring, anemi, leukopeni och ibland trombocytopeni.

Den visceral formen är också associerad med ett utbrett engagemang av huden (där protozoerna finns), kallat »post-kala-azar dermal leishmaniasis« (PKDL), ett tillstånd som kan uppkomma efter utläkt sjukdom.

Resurskrävande tekniker för diagnos

Diagnostiken av importfall kan vara



Foto: CDC/Science Photo Library/IBL

Bett av sandmygga kan ge leishmaniasis, en protozoosjukdom som är en plåga för fattigare människor i stora delar av världen. Även svenskar kan drabbas vid vistelse i områden med endemisk förekomst, vilket illustreras av en fallbeskrivning på sidan 279.

förenad med svårigheter av flera slag. Ofta söker patienten initialt hos en läkare som inte är förtrogen med sjukdomen. Det till en början okarakteristiska såret missuppfattas som en stafylokokinfektion. Antibiotika förskrivs, ibland både en och två gånger utan bättring. Därefter provar man möjligen svampbehandling till ingen nytta, för att slutligen remittera patienten till rätt instans – infektionsklinikens mottagning.

Såret har då ofta antagit ett mer typiskt utseende med vallartad kant. Från denna kant bör biopsi tas, vilken stoppas i ett sterilt rör med sk RPMI-medium. Instillation av steril NaCl i sårkanten och aspiration av vävnadsvätska samt skrap från sårbotten bör också göras.

På laboratoriet sker därefter direkt-

Sammanfattat

Leishmaniasis orsakas av en protozo som sprids av sandmyggor och finns över stora delar av världen.

Parasiterna orsakar sår, hudförändringar, destruktion av slemhinnor och en dödlig febersjukdom. Inkubationstiden varierar från någon vecka till flera år.

Både diagnostik och terapi är komplicerade, varför misstänkta fall bör remitteras till infektionsklinik.

mikroskopi (förekomst av leishmania-amastigoter i makrofager analyseras), odling, artbestämning med indirekt immunfluorescens (IFL) och typning med PCR.

Vid visceral sjukdom analyseras benmärg och vävnader med mikroskopi, odling och PCR. Serologi utförd på Smittskyddsinstitutet är som regel positiv.

Alla dessa tekniker är dock resurskrävande, vilket inte lämpar sig särskilt väl för de miljöer där majoriteten av de sjuka lever.

Man har därför försökt finna nya och enklare diagnostiska hjälpmedel. En »dipsticka« som påvisar antikroppar mot antigenet rK 39 i serum har befunnits vara tillräckligt specifik och känslig för att användas vid diagnostik av visceral leishmaniasis på den indiska subkontinenten [5, 6], men både specificitet och sensitivitet är sämre i östra Afrika.

Immunsupprimerade drabbas hårdare

Ett välfungerande immunförsvar har stor betydelse vid leishmaniasis. Immunsupprimerade HIV-infekterade (och andra med nedsatt cellförmedlad immunitet) kan utveckla generaliserad sjukdom av arter som normalt ger upphov till enbart kutana lesioner. Vid infektion med *Leishmania donovani* och *L. infantum* – de viscerotropa formerna – kan i stort sett alla kroppens organ angripas hos HIV-smittade med nedsatt immunförsvar. I Spanien har man haft stora problem med injektionsmissbrukare som, genom att dela sprutor och nålar, smittats med både HIV och *L. infantum* [7].

En svensk man, i övrigt frisk, insjuknade med multipla icke-ulcererande hudförändringar, men diagnos ställdes först 15 år senare [8]! Han hade regelbundet besökt Medelhavsområdet och befanns vara infekterad i huden med *L. infantum*, som är förknippad med framför allt visceral sjukdom hos barn i södra Europa. Fallet illustrerar att en och samma typ av *Leishmania*-protozoer kan orsaka olika sjukdomsbilder även hos immunkompetenta individer.

Hopp om effektivt vaccin

Subklinisk sjukdom är vanlig, och reaktiveringar av till synes utläkta infektioner uppträder, varför leishmaniasis framstår som en komplex och variabel sjukdom där värdens immunsvaret har stor betydelse för förloppet efter bettet av sandmygga.

Man har länge hoppats på att finna ett effektivt vaccin, eftersom genomgång-

en sjukdom i de flesta fall ändå ger god immunitet. Lovande forskning pågår med både profylaktiska och terapeutiska vacciner [9], men ansträngningarna har ännu inte lett till något effektivt och väldokumenterat vaccin.

Terapin anpassas efter sjukdomsbilden

De kutana formerna självläker ofta, men den processen kan ta många månader, varför behandling rekommenderas för alla varianter av sjukdomen [10, 11], med undantag för *L. major*-infektion i självläkande fas. Olika typer av lokalbehandling används i områden med endemisk förekomst när de kutana lesionernas utbredning är begränsad, vilket framgår av Hedvig Glans och Leif Dotevalls fallrapport i detta nummer.

Men om patienten har större lesioner och/eller multipla sådana, måste intravenös terapi ges med ett gammalt och toxiskt läkemedel, natriumstibogluconat, som introducerades redan under 1950-talet.

Intravenös tillförsel av liposomalt amfotericin B är standardmedlet för den visceral formen och används även för de mukokutana formerna i Sydamerika. För de sydamerikanska formerna är natriumstibogluconat dock fortfarande förstahandsmedel.

Resistens mot natriumstibogluconat är sedan lång tid utbredd i Bihar i Indien [12], en region med högendemisk förekomst av visceral leishmaniasis. Resistens mot liposomalt amfotericin B finns rapporterad hos HIV-infekterade med visceral leishmaniasis [13] och vid terapi av *L. braziliensis*-infektion från Sydamerika [14].

Miltefosin är ett nytt peroralt, men dyrbart, medel, tillgängligt på licens i Sverige. Det har använts i framför allt Indien med framgång hos patienter med visceral sjukdom – preparatet ges under 4 veckor [15]. Miltefosin synes även fungera bra för terapi av kutan leishmaniasis (*L. major*), men dokumentationen är fortfarande sparsam [16, 17]. Behandlingseffekten på de olika typerna i Sydamerika har varit skiftande [18–20] men är jämförbar eller bättre än effekten av natriumstibogluconat på *L. braziliensis* i en nyligen publicerad studie [20].

Paromomycin är ytterligare ett medel som prövats både lokalt och intravenöst. Effekten har inte varit så övertygande, men högdosterapi intravenöst under 3–4 veckor vid visceral leishmaniasis gav ett behandlingssvar (parasiterna avdödade) på ca 80 procent vid uppföljning 6 månader efter avslutad behandling i en fas 2-studie i Sudan [21].

En »neglected tropical disease«

Leishmaniasis hör till den grupp av sjukdomar som Läkare utan gränser (MSF) och WHO kallar »neglected tropical diseases«, vilka uppskattas drabba 1 miljard människor [22]. För dessa sjukdomar, ett 20-tal, har forskning och tillgång till modern diagnostik och läkemedelsbehandling varit väldigt eftersatt.

Men den globala medvetenheten om de djupa orättvisorna har ökat. Satsningar från ett stort antal akademiska institutioner världen runt, MSF, WHO och forskningsfinansiärer såsom Wellcome Trust och Bill och Melinda Gates Foundation har under senare år lett till en betydligt mer optimistisk syn på möjligheterna att få fram nya, enkla diagnostiska metoder, och inte minst nya, effektiva och skonsamma läkemedel.

Olika kombinationer av läkemedel är intressanta att pröva för att reducera behandlingstidens längd, biverkningar och resistensutveckling. För närvarande pågår exempelvis studier av kombinationer av liposomalt amfotericin B, natriumstibogluconat och miltefosin för visceral sjukdom i östra Afrika [23].

Förhoppningsvis kommer många samlade krafter att inom en snar framtid bära frukt och miljoner medmänniskor befrias från den plåga som leishmaniasis är i dag.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Mer om diagnostik av leishmaniasis och andra parasitsjukdomar finns att läsa på <<http://parasitologi.se>> (webbplatsen för Svenska Läkaresällskapets referensgrupp för parasitologi) och på <<http://www.tropikmedicin.se>> (webbplatsen för Svensk förening för tropikmedicin och internationell hälsa).*

REFERENSER

1. WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. World Health Organ Tech Rep Ser. 2010; (949).
11. Moore EM, Lockwood DN. Leishmaniasis. Clin Med. 2011;11:492–7.
12. Haldar AK, Sen P, Roy S. Use of antimony in the treatment of leishmaniasis: current status and future directions. Mol Biol Int. 2011;2011: 571242.
20. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Vilasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(12):e912.
22. WHO. Neglected tropical diseases. 2011. http://www.who.int/neglected_diseases/en