

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗΣ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗΣ

Συντονιστής:

Μάριος Κ. Λαζανάς: Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Παθολογικής
Λοιμωξιολογικής Κλινικής ΙΑΣΩ, Λοιμωξιολόγος Ομίλου ΙΑΣΩ.

Ομάδα Εργασίας:

Βρουκέλλωση: Γεώργιος Τσεκές: Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γ'
Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. "Κοργιαλένιο-Μπενάκειο" Ε.Ε.Σ.

Λείσμανίαση: Μαρκέλα-Παγωνίτσα Ζώρζου: Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια
ΕΣΥ, Γενικό Νοσοκομείο Χίου "Σκυλίτσειο".

Τελική επεξεργασία κειμένων: Άγγελος Πεφάνης, Μαρία Χίνη

Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων: Ιούνιος 2024

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

1. Εισαγωγή

Η βρουκέλλωση είναι ανθρωποζωνόσος με παγκόσμια κατανομή που προκαλείται από Gram αρνητικούς κοκκοβάκιλλους του γένους *Brucella*. Τέσσερα είδη βρουκέλλας έχουν ταυτοποιηθεί ως παθογόνα για τον άνθρωπο: *Brucella melitensis* (αιγοπρόβατα), *B. abortus* (βοοειδή), *B. canis* (σκύλος), *B. suis* (χοίρος). Επιπλέον είδη βρουκέλλας έχουν απομονωθεί από ζώα και ενίοτε προκαλούν νόσηση στον άνθρωπο: *B. ceti* και *B. pinipedialis* (θαλάσσια θηλαστικά), *B. onis* (πρόβατα), *B. neotomae* (αρουραίος), *B. microti* (άγρια ζώα), *B. vulpilis* (κόκκινη αλεπού). Στην Ελλάδα, όλες σχεδόν οι νοσήσεις οφείλονται στην *B. melitensis*, με σποραδικές αναφορές *B. abortus* και *B. suis*, ενώ δεν υπάρχουν αναφορές για *B. canis*.

Η οξεία βρουκέλλωση εκδηλώνεται 5 ημέρες μέχρι 6 μήνες μετά την μόλυνση (κατά μέσο όρο σε 2-4 εβδομάδες) με διαλείποντα ή συνεχή πυρετό και συνοδό κεφαλαλγία, κακουχία, ανορεξία, νυχτερινές εφιδρώσεις, αρθραλγίες και ενίοτε ήπατο/σπληνομεγαλία (20-30%) και λεμφαδενοπάθεια (10-20%). Αν μεταπέσει σε χρονιότητα (κυρίως στους ενήλικους) μπορεί να επιπλακεί με εντοπισμένες προσβολές, κυρίως σε οστά, ουρογεννητικό, ΚΝΣ, καρδιά ή αγγεία.

2. Επιδημιολογία

Η βρουκέλλωση παραμένει η συχνότερη ανθρωποζωνόσος παγκοσμίως αν και η επίπτωσή της μειώνεται σταθερά τα τελευταία έτη. Η νόσος ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου, Βαλκανική χερσόνησο (ιδίως Αλβανία και Βόρεια Μακεδονία), Μέση Ανατολή (ιδίως Συρία, Τουρκία, Ιράν, Ιράκ, Αφγανιστάν, αλλά και τις χώρες της Αραβικής Χερσονήσου), Κεντρική Ασία (πρώην Σοβιετικές Δημοκρατίες), Κίνα, Ινδία, Μεξικό και Ν. Αμερική και στην υποσαχάρια Αφρική. Η Ελλάδα εμφανίζει την υψηλότερη επίπτωση στην Ευρώπη και μέχρι το 2006 βρισκόταν στη λίστα των 25 χωρών με την υψηλότερη επίπτωση παγκοσμίως.

Η δηλούμενη ετήσια επίπτωση στη χώρα μας παρουσίασε πτωτική τάση από το 2005 έως σήμερα και υπολογίζεται στις 1,3 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού. Είναι όμως βέβαιο ότι υπάρχει σημαντικό ποσοστό υποδήλωσης, ειδικά την περίοδο 2020-2021, το οποίο μπορεί να αποδοθεί στις ιδιαιτερότητες της περιόδου της πανδημίας COVID-19.

Η νόσος αποτελεί κυρίως επαγγελματικό νόσημα στην Ελλάδα, προσβάλλει δηλαδή άτομα που απασχολούνται στην κτηνοτροφία ή έρχονται σε επαφή με ζωντανά ή νεκρά ζώα (κρεοπώλες, εκδοροσφαγείς, κτηνίατροι). Σε μικρότερο ποσοστό προσβάλλει άτομα που καταναλώνουν μολυσμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σπανιότατα έχουν αναφερθεί μολύνσεις από παράγωγα αίματος και μεταμόσχευση οργάνων. Η μόλυνση μέσω μολυσμένων προϊόντων έχει βαρύνουσα σημασία για την Δημόσια Υγεία λόγω του κινδύνου εμφάνισης συρροής κρουσμάτων.

Η νόσος έχει μεγαλύτερη επίπτωση τους ανοιξιάτικους και τους καλοκαιρινούς μήνες, περίοδο που αντιστοιχεί στην περίοδο τοκετών των αιγοπροβάτων, της αυξημένης παραγωγής γάλακτος, αλλά και της διασταυρούμενης μετάδοσης μεταξύ των κοπαδιών λόγω της μετακίνησής τους σε κοινά βοσκοτόπια. Η υψηλότερη επίπτωση της νόσου καταγράφεται στη Θεσσαλία και η χαμηλότερη στα νησιά του Αιγαίου και την Κρήτη.

3. Διάγνωση

Η διάγνωση τεκμηριώνεται:

α) με την απομόνωση της βρουκέλλας σε καλλιέργεια αίματος ή άλλου υλικού (μυελός οστών, ENY, ήπαρ, οστό)

β) με ορολογικές μεθόδους και

γ) με μοριακές τεχνικές.

Η καλλιέργεια αίματος παραμένει το “gold standard”: η ευαισθησία της κυμαίνεται από 15 έως 94% και είναι συνήθως αρνητική σε εντοπισμένη νόσο και σε χρόνιες μορφές. Με τα ημιαυτόματα και αυτόματα συστήματα καλλιέργειας αίματος (BACTEC, BACTALERT) ο χρόνος επώασης βραχύνεται σημαντικά και τα περισσότερα στελέχη αναπτύσσονται σε μία εβδομάδα. Ως εκ τούτου η επώαση των καλλιεργειών αίματος για το συγκεκριμένο παθογόνο δεν χρειάζεται να ξεπερνά τις 2 εβδομάδες. Για άλλα υγρά ή ιστούς η επώαση χρειάζεται μέχρι 3 εβδομάδες.

Για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται επίσης ορολογικές (Wright, Elisa, Rose-Bengal, Wright-Coombs, καθήλωση συμπληρώματος) και μοριακές μέθοδοι (κλασική και real time PCR). Η συγκολλητινοαντίδραση Wright είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη ορολογική μέθοδος με ευαισθησία που κυμαίνεται από 77 έως 92%. Τίτλοι >1:160 σε μη ενδημικές περιοχές ή 1:320 σε ενδημικές θεωρούνται διαγνωστικοί, όπως επίσης και τετραπλασιασμός των τίτλων σε δύο δείγματα με διάστημα >2 εβδομάδων. Η μέθοδος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αναζήτηση λοίμωξης από *B. canis*. Η Elisa προσδιορίζει IgG, IgA, IgM ανοσοσφαιρίνες. Ο συνδυασμός IgM και IgG είναι ισάξιος της Wright για την διάγνωση της νόσου και χρησιμοποιείται για την διάκριση των ψευδώς θετικών της αντίδρασης Wright. Αποτελεί επίσης χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση νευροβρουκέλλωσης και την παρακολούθηση των ασθενών, δεδομένου ότι παρατηρείται πτώση του τίτλου των IgG μετά τη θεραπεία και άνοδος επί υποτροπής της νόσου.

Η δοκιμασία Rose Bengal και η ανοσοχρωματογραφία (quantum dot) χρησιμοποιούνται ως point-of-care screening test. Οι δοκιμασίες Brucellacapt και η έμμεση δοκιμασία Coombs είναι χρήσιμες για την διάγνωση των χρόνιων ή επιπλεγμένων μορφών. Ο συνδυασμός καλλιέργειας και ορολογικών μεθόδων αυξάνει τα ποσοστά ευαισθησίας για τη διάγνωση της νόσου στο 96%.

Οι μοριακές μέθοδοι, παρότι με υψηλή ευαισθησία (88-100%) και ειδικότητα (92-100%), δεν αποτελούν προς το παρόν εργαλείο ρουτίνας για την διάγνωση της βρουκέλλωσης και χρήζουν περαιτέρω συγκριτικής αξιολόγησης.

4. Θεραπεία

Για τη θεραπεία της βρουκέλλωσης απαιτείται η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων για παρατεταμένο χρονικό διάστημα με αντιμικροβιακά που επιτυγχάνουν καλές ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις και είναι δραστικά στο όξινο ενδοκυττάριο pH (Πίνακας 1). Τα ποσοστά υποτροπής σε μη επιπλεγμένη νόσο κυμαίνονται από 5 έως 15%, ανάλογα με

το θεραπευτικό σχήμα. Υποτροπή συνήθως συμβαίνει μέσα σε 6 μήνες αλλά και μέχρι ένα έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας, επί υποτροπής πρέπει να γίνεται έλεγχος για εντοπισμένη νόσο. Σπάνια οι υποτροπές οφείλονται σε ανάπτυξη αντοχής. Οι περισσότερες υποτροπές αντιμετωπίζονται επιτυχώς με επανάληψη του σχήματος πρώτης επιλογής για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Εάν διαπιστωθεί αντοχή στο σχήμα πρώτης επιλογής ή συμβεί δεύτερη ή τρίτη υποτροπή επιλέγεται ένα εναλλακτικό σχήμα.

Στο 15% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο απαιτείται και χειρουργική επέμβαση. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης αποτελούν η ενδοκαρδίτιδα, τα παρασπονδυλικά ή επισκληρίδια αποστήματα και η παρουσία ξένου σώματος (καλώδια βηματοδότη, προσθετική άρθρωση).

Πίνακας 1. Θεραπευτικά σχήματα βρουκέλλωσης

<p>Ανεπίπλεκτη βρουκέλλωση Ενήλικες, παιδιά >8 ετών</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη, για 7-10 ημέρες. • Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + στρεπτομυκίνη για 2-3 εβδομάδες. • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες. <p>Συνδυασμός θεραπείας για την μείωση των υποτροπών.</p> <p>Ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης + γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη υπερτερεί του συνδυασμού δοξυκυκλίνης + ριφαμπικίνη σε σχέση με το ποσοστό των υποτροπών και της θεραπευτικής αποτυχίας.</p> <p>Η χρήση ριφαμπικίνης σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση φυματίωσης μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή του μυκοβακτηριδίου. Επιπλέον η συγχορήγηση με δοξυκυκλίνη μειώνει τα επίπεδα της δοξυκυκλίνης στον ορό. Παρόλα αυτά η χορήγησή της την καθιστά ελκυστική τόσο στους γιατρούς όσο και στους ασθενείς.</p>
<p>Ανεπίπλεκτη βρουκέλλωση Παιδιά < 8 ετών</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX + ριφαμπικίνη, για 6 εβδομάδες. <p>Αντενδείκνυται η δοξυκυκλίνη.</p>
<p>Ανεπίπλεκτη βρουκέλλωση Έγκυες</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες <p>Αντενδείκνυται η δοξυκυκλίνη. Σε κύηση >36 εβδομάδων να παραλείπεται η TMP/SMX λόγω κινδύνου ανάπτυξης πυρηνικού ικτέρου.</p>
<p>Οστεομυελίτιδα Ενήλικες, παιδιά >8 ετών</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για 12 εβδομάδες (3 μήνες) + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες, • Οφλοξασίνη ή σιπροφλοξασίνη σε περίπτωση δυσανεξίας, σε συνδυασμό με δύο ακόμα αντιμικροβιακά
<p>Οστεομυελίτιδα Παιδιά <8 ετών</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX + ριφαμπικίνη, για 12 εβδομάδες (3 μήνες) + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες
<p>Οστεομυελίτιδα Έγκυες</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX + ριφαμπικίνη, για 12 εβδομάδες (3 μήνες) + κεφτριαξόνη τις 4-6 πρώτες εβδομάδες. • Σε κύηση > 36 εβδομάδων να παραλείπεται η TMP/SMX λόγω κινδύνου ανάπτυξης πυρηνικού ικτέρου.

Νευροβρουκέλλωση Ενήλικες, παιδιά >8 ετών	<ul style="list-style-type: none"> • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για 3-6 μήνες + κεφτριαξόνη, για 4-6 εβδομάδες. • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη + TMP/SMX, για τουλάχιστον 3 μήνες ως εναλλακτικό σχήμα. • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για τουλάχιστον 3 μήνες + λεβοφλοξασίνη, για 4-6 εβδομάδες, σε αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες.
Νευροβρουκέλλωση Παιδιά < 8 ετών	<ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 3-6 μήνες + κεφτριαξόνη για 4-6 εβδομάδες.
Νευροβρουκέλλωση Έγκυες	<ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 3-6 μήνες + κεφτριαξόνη για 4-6 εβδομάδες. <p>Σε κύηση > 36 εβδομάδων να παραλείπεται η TMP/SMX λόγω κινδύνου ανάπτυξης πυρηνικού ικτέρου.</p>
Ενδοκαρδίτιδα- αρτηρίτιδα (μυκωτικό ανεύρυσμα)	<ul style="list-style-type: none"> • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 4-6 μήνες + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες. • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 4-6 μήνες + κεφτριαξόνη τις πρώτες 14 ημέρες. • TMP/SMX + ριφαμπικίνη για 4-6 μήνες + γενταμικίνη τις πρώτες 14 ημέρες.
Προφύλαξη μετά έκθεση (PEP)	<ul style="list-style-type: none"> • Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη, για 3-6 εβδομάδες. • TMP/SMX + ριφαμπικίνη (σε αντένδειξη στην δοξυκυκλίνη) (μειωμένη αποτελεσματικότητα). • Δοξυκυκλίνη + γενταμικίνη σε επαφή με στέλεχος RB-51. • Βλ. Πρωτόκολλο αντιμετώπισης έκθεσης ΕΟΔΥ

έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας, επί υποτροπής πρέπει να γίνεται έλεγχος για εντοπισμένη νόσο. Σπάνια οι υποτροπές οφείλονται σε ανάπτυξη αντοχής. Οι περισσότερες υποτροπές αντιμετωπίζονται επιτυχώς με επανάληψη του σχήματος πρώτης επιλογής για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Εάν διαπιστωθεί αντοχή στο σχήμα πρώτης επιλογής ή συμβεί δεύτερη ή τρίτη υποτροπή επιλέγεται ένα εναλλακτικό σχήμα.

Στο 15% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο απαιτείται και χειρουργική επέμβαση. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης αποτελούν η ενδοκαρδίτιδα, τα παρασπονδυλικά ή επισκληρίδια αποστήματα και η παρουσία ξένου σώματος (καλώδια βηματοδότη, προσθετική άρθρωση).

4.1. Επιπλεγμένη νόσος

4.1.1. Οστική νόσος

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή εντοπισμένης νόσου, με κύρια εντόπιση την ιερολαγόνια άρθρωση σε οξεία νόσηση και τη σπονδυλική στήλη σε ηλικιωμένους και χρόνιες μορφές (35-50% των οστεοαρθρικών επιπλοκών αφορούν σπονδυλίτιδα).

Θεραπεία εκλογής αποτελεί ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης, ριφαμπικίνης για τουλάχιστον 12 εβδομάδες και γενταμικίνης για τις πρώτες 14 ημέρες. Στα παιδιά η δοξυκυκλίνη αντικαθίσταται από τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Στις εγκύους προτείνεται

κεφτριαζόνη για 4-6 εβδομάδες με ριφαμπικίνη και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Σε κύηση >36 εβδομάδων παραλείπουμε την TMP-SMX. Σε οστική νόσο τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται από 0 έως 14%, ενώ χειρουργική παρέμβαση απαιτείται σε ποσοστό 3-33%, ειδικά σε περίπτωση εν τω βάθει αποστήματος.

4.1.2. Νευροβρουκέλλωση

Προσβολή του ΚΝΣ παρατηρείται στο 3 έως 5% των ασθενών με βρουκέλλωση. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην ανίχνευση της βρουκέλλας με απευθείας καλλιέργεια ή με την βοήθεια μοριακών τεχνικών (PCR) ή αντισωμάτων έναντι της βρουκέλλας στο ENY.

Σε ενηλίκους και παιδιά > 8 ετών προτείνεται σχήμα με κεφτριαζόνη για 4-6 εβδομάδες σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη και δοξυκυκλίνη για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μέχρι και 6 μήνες. Εναλλακτικά, προτείνεται η χορήγηση δοξυκυκλίνης, ριφαμπικίνης, TMP/SMX για τουλάχιστον 12 εβδομάδες.

Σε παιδιά η δοξυκυκλίνη αντικαθίσταται από TMP/SMX. Σε εγκύους προτείνεται κεφτριαζόνη για 4-6 εβδομάδες με ριφαμπικίνη και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Σε κύηση >36 εβδομάδων παραλείπουμε την TMP-SMX. Η θεραπεία μπορεί να παρατείνεται μέχρι και 6 μήνες αναλόγως των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων και της ανταπόκρισης. Ο ρόλος των κορτικοειδών δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η θνητότητα της νόσου κυμαίνεται από 0 έως 5,5%, ενώ οι νευρολογικές επιπλοκές είναι συχνές, με συχνότερη την νευροαισθητήριο βαρηκοΐα στους ενηλίκους, τον υδροκέφαλο, το απόστημα εγκεφάλου και την πάρεση του απαγωγού στα παιδιά.

4.1.3. Ενδοκαρδίτιδα - Αρτηρίτιδα

Η ενδοκαρδίτιδα αποτελεί σπάνια επιπλοκή με μεγάλη θνητότητα. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από βρουκέλλωση. Η θεραπευτική της αντιμετώπιση απαιτεί άμεση χειρουργική επέμβαση και αντιμικροβιακή αγωγή. Βασικό κορμό της θεραπείας αποτελεί η δοξυκυκλίνη με ριφαμπικίνη σε συνδυασμό με στρεπτομυκίνη ή γενταμικίνη για τις πρώτες 14 ημέρες. Σε περίπτωση αντένδειξης, στην θέση της δοξυκυκλίνης χορηγείται τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Η προσθήκη ριφαμπικίνης προτείνεται για την μείωση της πιθανότητας υποτροπής. Η θεραπεία παρατείνεται για 4-6 μήνες. Εναλλακτικά η αμινογλυκοσίδη μπορεί να αντικατασταθεί από κεφτριαζόνη.

Στην βιβλιογραφία περιγράφεται, επίσης, και η προσβολή της αορτής (ανιούσης, κατιούσης ή κοιλιακής αορτής) με δημιουργία μυκωτικών ανευρυσμάτων. Παρότι σπάνια επιπλοκή, χρήζει αναφοράς λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας και της δυσκολίας ταυτοποίησης του μικροοργανισμού. Η τρέχουσα βιβλιογραφία προτείνει τριπλό συνδυασμό αντιμικροβιακών ως επί ενδοκαρδίτιδας και αγγειοχειρουργική αντιμετώπιση. Την τελευταία δεκαετία η ενδοαγγειακή χειρουργική κερδίζει έδαφος ως γέφυρα πριν την οριστική θεραπεία, παρά την υπαρκτή πιθανότητα προσβολής του μοσχεύματος. Η χρόνια, δια βίου κατασταλτική αγωγή μετά την τοποθέτηση ενδοαγγειακού μοσχεύματος μπορεί ενδεχομένως να έχει θέση σε ασθενείς μη υποψήφιους για ανοικτή χειρουργική επέμβαση.

4.2. Ειδικές Ομάδες

4.2.1. Έγκυες

Δεν υπάρχουν μελέτες ασφάλειας αναφορικά με τη θεραπεία της βρουκέλλωσης στην κύηση. Η πιο διαδεδομένη θεραπεία είναι η μονοθεραπεία με ριφαμπικίνη 15-20mg/kg/ημέρα (maximum 600-900mg) για 6 εβδομάδες (κατηγορία C). Στην βιβλιογραφία προτείνεται επίσης η χορήγηση κοτριμοξαζόλης 160mg/800mg PO bid και ριφαμπικίνης 600-900 mg PO qd για 6 εβδομάδες. Απαιτείται προσοχή για τον κίνδυνο εμφάνισης πυρηνικού ικτέρου στο νεογνό όταν η κοτριμοξαζόλη δίδεται τον τελευταίο μήνα της κύησης.

4.2.2. Παιδιά

Στα παιδιά ηλικίας <8 ετών αντενδείκνυται η χορήγηση τετρακυκλινών ενώ οι κινολόνες χορηγούνται μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή.

5. Προφύλαξη μετά έκθεση - Εμβολιασμός

Επαφή βλεννογόνου (ιδιαίτερα οφθαλμικού), ανοιχτών πληγών ή λύσεων της συνεχείας του δέρματος με περιεχόμενο εμβολίου που φέρει ζωντανό μικροοργανισμό *Brucella spp* αποτελεί ιδιαίτερα επικίνδυνο τρόπο μετάδοσης του παθογόνου και χρήζει χημειοπροφύλαξης εντός 24 ωρών με δοξυκυκλίνη 100mg δις ημερησίως per os και ριφαμπικίνη 600mg άπαξ ημερησίως για 3-6 εβδομάδες. Σε αντένδειξη χορήγησης δοξυκυκλίνης, προτείνεται η χορήγηση τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης 160mg/800mg δις ημερησίως για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα. Σε επαφή με στέλεχος του εμβολίου RB-51, το οποίο είναι ανθεκτικό στην ριφαμπικίνη, συνιστάται στρεπτομυκίνη 1g ημερησίως ενδομυϊκά για 14-21 ημέρες ή γενταμικίνη 5mg/kg ημερησίως ενδομυϊκά για 7-10 ημέρες. Η παρακολούθηση μετά έκθεση γίνεται με την δοκιμασία Wright σε χρόνο 0 και μετά στις 6, 12, 18 και 24 εβδομάδες ή όποτε εμφανιστούν συμπτώματα. Η δοκιμασία Wright δεν ανιχνεύει αντισώματα κατά του στελέχους RB-51. Για περισσότερες λεπτομέρειες αναζητείστε οδηγίες στο Πρωτόκολλο αντιμετώπισης έκθεσης σε εμβολιαστικό στέλεχος *Brucella spp* του ΕΟΔΥ. Προφύλαξη μετά έκθεση συστήνεται και σε προσωπικό εργαστηρίων που εκτέθηκε σε δείγμα βρουκέλλας αλλά και σε άτομα που ήταν παρόντα σε χειρισμό δειγμάτων υπό συνθήκες δημιουργίας αερολύματος, εφόσον δεν τηρούνταν τα Μέτρα Ατομικής Προστασίας ή ο χειρισμός των δειγμάτων έγινε εκτός καμπίνας βιοασφάλειας.

Παρόλο που έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για ανάπτυξη εμβολίου με ζώντα εξασθενημένα στελέχη, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ασφαλή εμβόλια για τους ανθρώπους.

Ευχαριστίες: Προς τον ιατρό Μιχάλη Μιχαηλίδη για την βοήθειά του στην επισκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗΣ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗΣ

1. Εισαγωγή – Επιδημιολογία

Η σπλαγχνική λείσμανίαση (ΣΛ) είναι συστηματική νόσος που προσβάλλει το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Η νόσος προκαλείται από τα είδη *Leishmania donovani* (Νότια Ασία και Ανατολική Αφρική) και *Leishmania infantum/chagasi* (λεκάνη Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική). Σπάνια, σπλαγχνική νόσος μπορεί να προκληθεί και από άλλα είδη λεισμάνιας, όπως η *Leishmania tropica* (σπλαγχνοτρόπος λείσμανίαση).

Η νόσος θεωρείται σήμερα ενδημική σε 83 χώρες, μεταξύ των οποίων και οι χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, και εκτιμάται (WHO) ότι προσβάλλει 50.000-90.000 άτομα/έτος, παγκοσμίως. Ανοσοεπαρκή άτομα μπορούν να εκδηλώσουν τη νόσο, ωστόσο η υποθρεψία και καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας από HIV λοίμωξη, ανοσοκατασταλτική αγωγή για αυτοάνοσα νοσήματα ή μεταμόσχευση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης.

2. Κύκλος του παρασίτου - Τρόποι μετάδοσης

Υποδόχα του πρωτοζώου θεωρούνται ο σκύλος (ο κύριος ξενιστής στη λεκάνη της Μεσογείου και στο Νέο Κόσμο), άλλα κυνοειδή και τρωκτικά ενώ, σε ορισμένες περιοχές δεν έχει βρεθεί ζωική δεξαμενή και το παράσιτο διατηρείται από τον κύκλο άνθρωπος-έντομο-άνθρωπος. Η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται με το τσίμπημα ειδών φλεβοτόμου (*Phlebotomus* και *Lutzomyia* spp.), που μολύνονται προσλαμβάνοντας μολυσμένα μακροφάγα από το αίμα του παρασιτούμενου θηλαστικού. Το έντομο λαμβάνει τη μη μαστιγοφόρο μορφή του παρασίτου από το μολυσμένο θηλαστικό, η οποία μετατρέπεται στην προμαστιγοφόρο μορφή στο πρόσθιο και μέσο τμήμα του εντέρου του. Άλλοι, σπανιότεροι τρόποι μετάδοσης, είναι με μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση οργάνου, κοινή χρήση σύριγγας σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, η συγγενής λοίμωξη και το επαγγελματικό ατύχημα στο εργαστήριο.

3. Κλινική εικόνα - Διάγνωση

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λοίμωξης είναι ευρύ και εξαρτάται από το είδος του παρασίτου και την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Οι περισσότεροι μολυνθέντες παραμένουν ασυμπτωματικοί ή εκδηλώνουν ήπια συμπτώματα. Η κλασική μορφή της ΣΛ, γνωστή και ως kala-azar, χαρακτηρίζεται από κακουχία, πυρετό, σπληνομεγαλία, πανκυτταροπενία, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας και πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία. Σε ασθενείς με AIDS και σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή η νόσος συχνά παρουσιάζει άτυπες κλινικές εκδηλώσεις (προσβολή γαστρεντερικού συστήματος, περιτοναίου, πνευμόνων, υπεζωκότα, δέρματος). Η σπλαγχνοτρόπος λείσμανίαση, που οφείλεται στην *L. tropica* και περιεγράφηκε το 1991 σε Αμερικανούς στρατιώτες στον πόλεμο του Περσικού Κόλπου, προκαλεί ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με: (α) την ανεύρεση του παρασίτου με άμεση μικροσκοπική εξέταση ή καλλιέργεια σε ειδικά θρεπτικά υλικά σε μυελικά επιχρίσματα ή ιστούς (ήπαρ, λεμφαδένες, σπλήνας σε εξαιρετικές περιπτώσεις), (β) μοριακές μεθόδους (αναζήτηση του

DNA του παρασίτου με PCR στο αίμα, μυελό ή ιστούς) και (γ) ορολογικές μεθόδους για ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό με ανοσοφθορισμό, ELISA ή ανοσοχρωματογραφία (ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου rk39). Επισημαίνεται ότι οι ορολογικές μέθοδοι έχουν μικρότερη ευαισθησία σε άτομα με HIV λοίμωξη.

4. Θεραπεία

Η ΣΛ χωρίς θεραπεία οδηγεί στο θάνατο σε >90% των περιπτώσεων. Υποστηρικτική αγωγή είναι απαραίτητη, με ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπιση βακτηριακών επιλομώξεων. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΣΛ θα πρέπει να ελέγχονται για HIV λοίμωξη. Παλαιότερα, οι **πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου** (meglumine antimonate και sodium stibogluconate) αποτελούσαν την κύρια θεραπεία έναντι της ΣΛ όμως πλέον χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά λόγω αντοχής (60% στην Ινδία), αυξημένων υποτροπών και τοξικότητας (ηπατοτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα). Επίσης, δεν συνιστώνται σε ανοσοκατεσταλμένους. Στην Ελλάδα διατίθενται ως Glucantime® (αντιμονιακή μεγλουμίνη), όπου 1,5g περιέχουν 405mg πεντασθενούς αντιμονίου ανά 5mL.

Σήμερα, θεραπεία εκλογής για τα περισσότερα μέρη του κόσμου αποτελεί η **λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β** (Ambisome®), μειονέκτημα της οποίας αποτελεί το αυξημένο κόστος. Οι **λοιπές μορφές αμφοτερικίνης Β (δεοξυχολική και λιπιδικά συμπλέγματα)** αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες, λόγω μεγαλύτερης τοξικότητας σε σχέση με τη λιποσωμακή ή έλλειψης κλινικών δεδομένων. Απαραίτητη είναι η επαρκής ενυδάτωση προ της έγχυσης ενώ, σε περίπτωση ανόδου της κρεατινίνης, τα παράγωγα της αμφοτερικίνης μπορούν να χορηγηθούν με μεσοδιάστημα >24 ωρών.

Πλην της λιποσωμακής αμφοτερικίνης Β, χρησιμοποιούνται επίσης **μλτεφοσίνη ΡΟ** (φάρμακο με περιορισμένη δραστηριότητα έναντι της *L. infantum* και με απόλυτη αντένδειξη για χρήση σε εγκυμοσύνη) και **παρομομυκίνη ΙΜ**. Η **πενταμιδίνη** χρησιμοποιείται πλέον σπάνια λόγω τοξικότητας και μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Η ευαισθησία στα αντιλειτουργικά φάρμακα διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και είδος παρασίτου. Αυτό έχει ως συνέπεια να διαφέρει η συνιστώμενη θεραπεία, αλλά και η διάρκειά της, από περιοχή σε περιοχή. Συγκεκριμένα, στην Ινδία και το Νεπάλ παρατηρείται υψηλή αντοχή στα άλατα του αντιμονίου και για το λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται πλέον στις περιοχές αυτές. Στη Ν. Ασία η *L. donovani* απαντά σε χαμηλότερες δόσεις λιποσωμακής αμφοτερικίνης Β απ' ό,τι η *L. infantum* που ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου και τη Ν. Αμερική. Η λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τη ΣΛ από το FDA (δοσολογία σε ανοσοεπαρκή άτομα: 3mg/kg ΒΣ τις ημέρες 1-5, 14 και 21) και θεωρείται φάρμακο εκλογής για το Δυτικό κόσμο. Ο WHO συνιστά τη λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β ως πρώτη επιλογής φάρμακο τόσο για τις περιοχές του Μπαγκλαντές, Μπουτάν, Ινδία και Νεπάλ, όσο και για τις χώρες στη λεκάνη της Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική, ενώ για τις περιοχές της Ανατολικής Αφρικής και την Υεμένη προτείνει ως πρώτη επιλογή τα πεντασθενή άλατα του αντιμονίου σε συνδυασμό με την παρομομυκίνη. Υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα για τη χορήγηση της λιποσωμακής αμφοτερικίνης Β (**Πίνακας 1**). Αυτό που φαίνεται ότι έχει σημασία είναι η συνολική δόση του φαρμάκου (18 - 21mg/kg σε ανοσοεπαρκείς και 40mg/kg σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς), και όχι ο αριθμός και τα μεσοδιαστήματα

των δόσεων. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και επί εγκυμοσύνης (κατηγορία B κατά FDA). Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται κλινικά (υποχώρηση του πυρετού εντός 1-2 εβδομάδων, βελτίωση της γενικής αίματος, μείωση του μεγέθους του σπλήνα εντός μηνός και ανάκτηση βάρους).

Πίνακας 1. Θεραπεία της σπλαγγνικής λεισμανίασης

I. Ανοσοεπαρκή άτομα			
Προέλευση	Θεραπεία εκλογής	Εναλλακτική θεραπεία	Άλλες θεραπείες και σχόλια
Ευρώπη - Αμερική	L-AmB: 3mg/kg/d, IV, τις ημέρες 1-5, 14 & 21, ή 3mg/kg/d IV για 7 ημέρες (συνολική δόση 21 mg/kg) Καλά αποτελέσματα σε παιδιά με 10mg/kg/d, IV, για 2 ημέρες.	ABLC ή Δεοξυχολική Ampho B: 1mg/kg/d, για 14-21 ημέρες (μέγιστη δόση 50mg/d).	SSb: 20mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες. Δεν συνιστάται η μιλτεφοσίνη λόγω πτωχής δραστηριότητας έναντι της <i>L. infantum</i> .
Ανατολική Αφρική	SSb: 20mg/kg/d, IV/IM, + Παρομομυκίνη: 15mg/kg/d, IM, για 17 ημέρες.	L-AmB: 3mg/kg/d, IV, για 10 ημέρες, ή Μιλτεφοσίνη: 2,5mg/kg/d ή 50mg x 3 (εάν ΒΣ ≥45 kg), PO + Παρομομυκίνη: 20mg/kg/d, IM, για 14 ημέρες	SSb: 20mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες ή ABLC ή Δεοξυχολική Ampho B
Νότια Ασία	L-AmB: 3mg/kg/d, IV, ημέρες 1-5, 14 & 21.	Μιλτεφοσίνη: 2,5mg/kg/d ή 50mg x 3 (εάν ΒΣ ≥45 kg), PO, για 28 ημέρες	
II. Άτομα με HIV συλλοίμωξη ή ανοσοκαταστολή			
Ευρώπη - Αμερική	L-AmB: 4mg/kg/d, IV, ημέρες: 1-5, 10, 17, 24, 31 & 38 (συνολική δόση 40mg/kg).	Δεοξυχολική Ampho B: 0,7-1mg/kg/d για 28 ημέρες (μέγιστη δόση 50mg/d).	Έναρξη ή βελτιστοποίηση ART. Πιθανότητα για IRIS. Αν είναι δυνατόν, μείωση των ανοσοκατασταλατικών. Στην Ευρώπη και την Αμερική δεν συνιστώνται τα άλατα αντιμονίου. Επί θεραπευτικής αποτυχίας σε Ανατολική Αφρική και Νότια Ασία: SSb: 20mg/kg/d, IV/IM, για 28 ημέρες ή ABLC .
Ανατολική Αφρική	L-AmB: 5mg/kg/d, IV, ημέρες 1, 3, 5, 7, 9 & 11 + Μιλτεφοσίνη: 100mg/d για 28 ημέρες, PO.	L-AmB: 5mg/kg/d, IV, ημέρες 1-5, 10, 17 & 24.	
Νότια Ασία	L-AmB: 5mg/kg/d, IV, ημέρες 1, 3, 5, 7, 9 & 11 + Μιλτεφοσίνη: 100mg/d για 14 ημέρες, PO.	L-AmB: 5mg/kg/d, IV, ημέρες 1-4, 8, 10, 17 & 24.	

L-AmB: Λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β (Ambisome®), **ABLC:** Λιπιδικό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β, **SSb:** Sodium stibogluconate, άλας πεντασθενούς αντιμονίου, **ART:** Αντιρετροϊκή αγωγή.

Οι ανοσοεπαρκείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υποτροπή για ένα τουλάχιστον έτος, ενώ άτομα με ανοσοκαταστολή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Υποτροπές παρατηρούνται σε περίπου 5% των ανοσοεπαρκών ασθενών και σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή HIV λοίμωξη. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να χορηγηθεί επαναληπτική θεραπεία με λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β, ενδεχομένως σε μεγαλύτερες δόσεις (30 - 40mg/kg) ή/και για μακρότερο χρονικό διάστημα. Εναλλακτικά, μπορεί να

χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων (λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β σε συνδυασμό με μιλτεφοσίνη ή παρομομυκίνη ή, εναλλακτικά, μιλτεφοσίνη + παρομομυκίνη). Σε άτομα με HIV λοίμωξη (όχι όμως και για τους λοιπούς ασθενείς με ανοσοκαταστολή – εκτός επί υποτροπής) συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη, κατά προτίμηση με λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β (4mg/kg ΒΣ κάθε 2-4 εβδομάδες). Αξιολόγηση για διακοπή της προφύλαξης μπορεί να γίνει εφόσον διατηρούνται τα CD4+ >200-350 κύτταρα/μL και το HIV ιικό φορτίο είναι μη ανιχνεύσιμο για τουλάχιστον 3-6 μήνες, δεν υπάρχουν ενδείξεις υποτροπής επί τουλάχιστον 6 μήνες και η PCR για λειψιμάνια στο αίμα παραμένει αρνητική.

Ενδεικτική βιβλιογραφία - Βρουκέλλωση

1. Επιδημιολογικά στοιχεία για τη βρουκέλλωση στην Ελλάδα (2004-2022) Διεύθυνση Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης για Λοιμώδη Νοσήματα, Τμήμα Ζωοανθρωπονόσων, ΕΟΔΥ.
2. Πρωτόκολλα αντιμετώπισης έκθεσης σε εμβολιακό στέλεχος *Brucella spp*, ΕΟΔΥ.
3. Annual Epidemiological Report for 2021, ECDC.
4. Brucellosis in humans and animals WHO/CDS/EPR, 2006.
5. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing, and Prevention, CDC. Updated February 2017.
6. Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations and diagnosis M. Bosilkovski *UpToDate*, 2022.
7. Willems SA, Brouwers JJWM, Eefting D. Aortic and iliac involvement in Brucellosis - A rare but life threatening manifestation: A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:743-50.
8. Kurmanov B, Zincke D, Su W et al. Assays for identification and differentiation of *Brucella* species: a review. *Microorganisms* 2022;10:1584.
9. Taamallah K, Hammami F, Gharsallah H, Koubaa M, Ben Jemaa M, Fehri W. *Brucella* prosthetic valve endocarditis: A Systematic Review. *J Saudi Heart Assoc* 2021;33:198-212.
10. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(10):e1865.
11. Patra S, Kalwaje Eshwara V, Pai AR, Varma M, Mukhopadhyay C. Evaluation of clinical, diagnostic features and therapeutic outcome of neurobrucellosis: a case series and review of literature. *Int J Neurosci* 2022;132:1080-90.
12. Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological laboratory diagnosis of human Brucellosis: An Overview. *Pathogens* 2021;10:1623.

13. Bouferraa Y, Bou Zerdan M, Hamouche R, Azar E, Afif C, Jabbour R. Neurobrucellosis: Brief Review. *Neurologist* 2021;26):48-252.
14. Tajerian A, Sofian M, Zarinfar N, Ramezani A. Manifestations, complications, and treatment of neurobrucellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci* 2024;134:256-66.
15. Soares CN, da Silva MTT, Lima MA. Neurobrucellosis. *Curr Opin Infect Dis* 2023;36:192-7.
16. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A et al; International Society of Chemotherapy; Institute of Continuing Medical Education of Ioannina. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med* 2007;4:e317.
17. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:91-9.
18. Li X, Wang T, Wang Y, Xie S, Tan W, Li P. Short- and long-term follow-up outcomes of patients with Brucella endocarditis: a systematic review of 207 Brucella endocarditis cases. *Bioengineered* 2021;12:5162-72.

Ενδεικτική βιβλιογραφία – Σπλαγγχνική Λείσμανίαση

1. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* 2016;63:e202–e264.
2. Guideline for the Treatment of Leishmaniasis in the Americas. Second Edition. Pan American Health Organization, 2022.
3. UpToDate. Available at: www.uptodate.com (Accessed on April 21, 2023).
4. WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia. World Health Organization, Geneva 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294> (Accessed on April 21, 2023).
5. EACS Guidelines, version 11.1, October 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf