

Βρουκέλλωση, Λεισμανίαση, Ελονοσία

3^ο έτος

Φωτεινή Ντζιώρα

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό





Εκπαιδευτικοί στόχοι

- Αναγνώριση διαγνωστικών στοιχείων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση ασθενών ενδεικτικών λοίμωξης από βρουκέλλα, λεϊσμανίαση ή ελονοσία συμπεριλαμβανομένου ιστορικού επιδημιολογικής έκθεσης και ταξιδιωτικού ιστορικού
- Αναγνώριση κλινικών σημείων και συμπτωμάτων
- Επιλογή κατάλληλων διαγνωστικών και απεικονιστικών μεθόδων
- Χορήγηση αντιμικροβιακών σε κατάλληλη δοσολογία και διάρκεια
- Αναγνώριση ασθενών με βαριά λοίμωξη που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν σε νοσοκομειακό περιβάλλον



Βρουκέλλωση

- Ορισμοί

Η βρουκέλλωση είναι ανθρωποζωνόσος με παγκόσμια γεωγραφική κατανομή.

- Αιτιολογία

Η νόσος προκαλείται από Gram αρνητικούς κοκκοβακίλλους του γένους *Brucella*. Τέσσερα είδη προσβάλλουν τον άνθρωπο, που παίρνουν το όνομά τους από την πηγή μόλυνσης: *B. melitensis* (αιγοπρόβατα), *B. abortus* (βοοειδή), *B. suis* (χοίροι) και *B. canis* (σκύλοι)

- Στην Ελλάδα, η νόσος προκαλείται σχεδόν κατά αποκλειστικότητα από την *B. melitensis*.



Brucella Genus

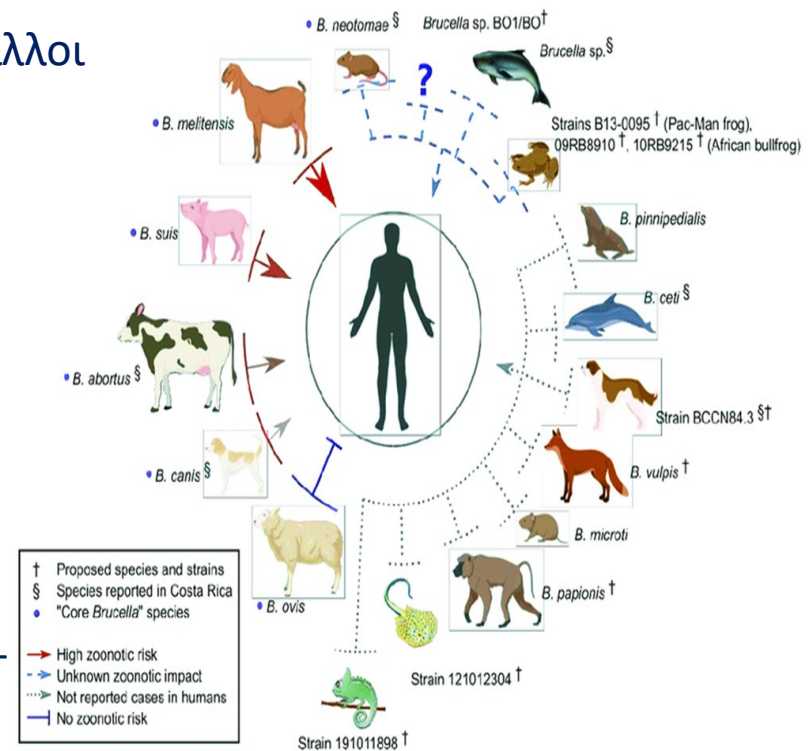
- Brucella melitensis* (αιγοπρόβατα)**

***Brucella abortus* (βοειδής)**

***Brucella suis* (χοίροι)**

***Brucella canis* (σκύλος)**

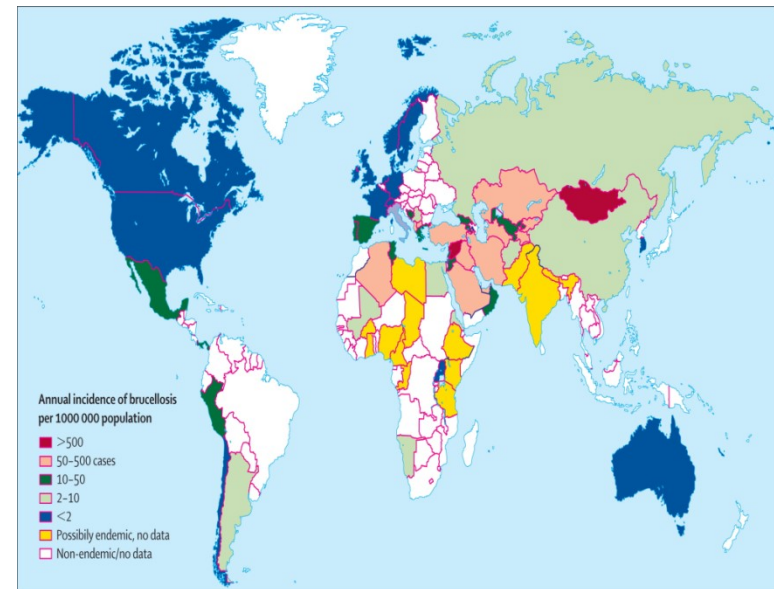
- **Αντοχή σε:** ξηρασία-χαμηλές θερμοκρασίες-υγρασία
- **Ευαισθησία:** θερμότητα-απολυμαντικά-παστερίωση





Εισαγωγή- Επιδημιολογικά Δεδομένα

- Η συχνότερη ανθρωποζωνόσος παγκοσμίως
- ~ 500.000 περιστατικά ετησίως
- Προσβολή όλων των ηλικιακών ομάδων
- Ενδημικές Περιοχές
- Σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας



The new global map of human brucellosis, The Lancet Infectious Diseases, February 2016



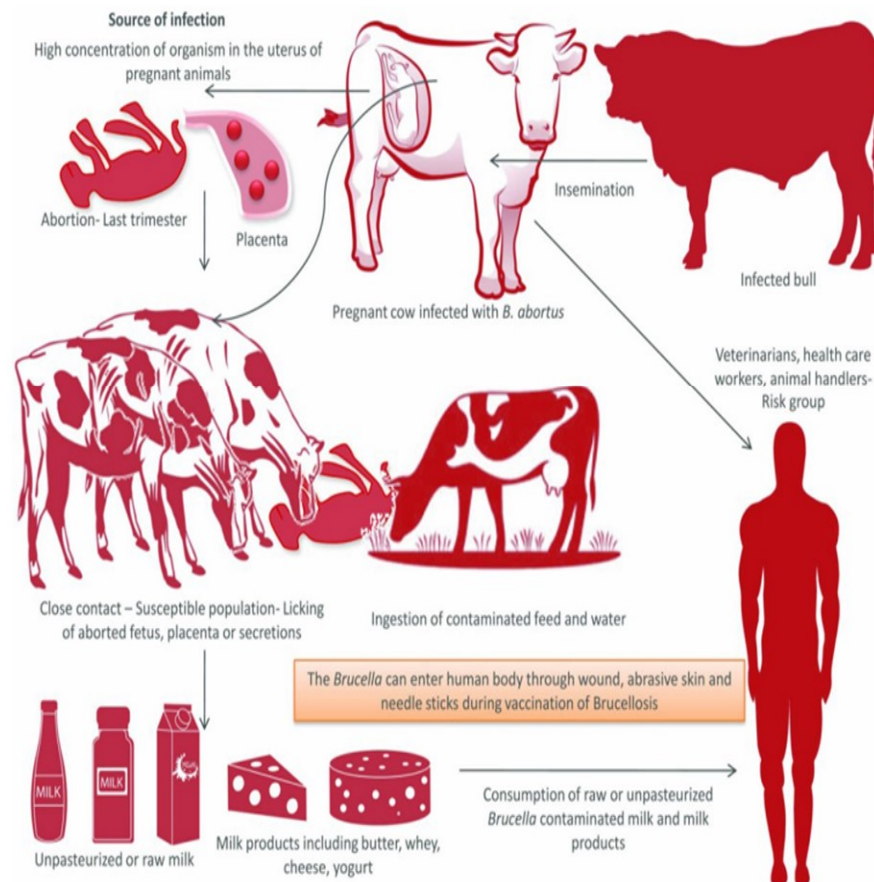
Βρουκέλλωση

Επιδημιολογία

- Οι βρουκέλλες αποβάλλονται από τα μολυσμένα ζώα με το γάλα, τα ούρα, τα κόπρανα, τα εκκρίματα από τη μήτρα
- Ο πλέον συνήθης τρόπος μετάδοσης στον άνθρωπο είναι μέσω της πεπτικής οδού κατόπιν κατανάλωσης γάλακτος ή προϊόντων γάλακτος μη παστεριωμένων
- Ο χρόνος επώασης ποικίλλει από μία εβδομάδα έως μερικούς μήνες



Μετάδοση στον άνθρωπο





Βρουκέλλωση

Παθογένεια

- Οι βρουκέλλες εισέρχονται στα μακροφάγα και εγκαθιστούν χρόνια ενδοκυττάρια λοίμωξη
- Αρχικά, πολλαπλασιάζονται ενδοκυτταρίως στους επιχώριους λεμφαδένες και στη συνέχεια διασπείρονται αιματογενώς σε άλλα όργανα κατά προτίμηση στο ΔΕΣ, μυοσκελετικό και ουροποιογεννητικό σύστημα



Βρουκέλλωση

Κλινική εικόνα

- Το 70% των ασθενών αναφέρει επαφή με ζώα ή κατανάλωση μη παστεριωμένων προϊόντων γάλακτος
- Προεξάρχον σύμπτωμα είναι ο πυρετός, ο οποίος είναι συνήθως κυματοειδής και συνοδεύεται από δύσοσμους ιδρώτες
- Στην κλινική εξέταση ανευρίσκονται ηπατοσπληνομεγαλία στο 25% και λεμφαδενοπάθεια στο 10 έως 20% των ασθενών
- Η νόσος είναι δυνατόν να εντοπιστεί σε οποιοδήποτε όργανο και να προκαλέσει αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις
- Η συχνότερη εντόπιση παρατηρείται στα οστά υπό μορφή οστεομυελίτιδας ή αρθρίτιδας
- Το ΚΝΣ προσβάλλεται στο 5% των περιπτώσεων
- Η ενδοκαρδίτιδα (2%) αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή βρουκέλλωσης και προκαλεί την υψηλότερη θνητότητα



Κλινικές Εκδηλώσεις-Επιπλοκές

Υπουλη εισβολή μη ειδικής συμπτωματολογίας

Χρόνος Επώασης: 2-4 εβδομάδες έως 3 μήνες

Πυρετός, καταβολή, νυχτερινή - δύσοσμη εφίδρωση, αρθραλγίες

**Ερειστικό Σύστημα
(70%)**

Προσβολή περιφερικών αρθρώσεων-
ιερολαγονίτιδα-σπονδυλίτιδα

**Ουρογεννητικό Σύστημα
(10%)**

Ορχίτιδα, επιδιδυμίτιδα, αυτόματη αποβολή (κύηση),
απόστημα νεφρού

Νευρικό Σύστημα (10%)

Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, απόστημα
εγκεφάλου, νευρίτιδα

**Καρδιοαγγειακό Σύστημα
(3%)**



Ενδοκαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, μυκωτικά
ανευρύσματα

Λοιπά όργανα

Πνευμονία, απόστημα ήπατος/σπληνός, ραγοειδίτιδα,
οζώδες ερύθημα



Βρουκέλλωση

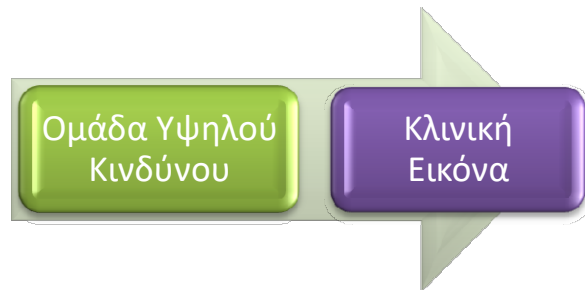
Εργαστηριακός έλεγχος

- Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την απομόνωση της βρουκέλλας από το αίμα, τον μυελό των οστών ή άλλο βιολογικό υλικό
- Η συγκολλητινοαντίδραση Wright παραμένει η κύρια ορολογική εξέταση για τη διάγνωση της βρουκέλλωσης
- Τίτλοι $\geq 1:160$ σε μη ενδημικές περιοχές και $\geq 1:320$ σε ενδημικές περιοχές σε συνδυασμό με τις κλινικές εκδηλώσεις θεωρούνται διαγνωστικοί της νόσου
- Η ανίχνευση αντι-βρουκελλικών αντισωμάτων με τη μέθοδο ELISA έχει τη δυνατότητα να διακρίνει τις τρεις κλάσεις αντισωμάτων IgG, IgM, IgA και να μας δώσει πληροφορίες εάν πρόκειται για παλαιά ή νέα λοίμωξη



Διαγνωστική Προσέγγιση

- Κλινική Υποψία → Ιστορικό:



Βρουκέλλωση;

- **Φυσική εξέταση:** ηπατομεγαλία (<20%), σπληνομεγαλία (<20%), λεμφαδενοπάθεια (<10%)
- **Εργαστηριακά Ευρήματα:** αναιμία-λευκοπενία-λεμφοκυττάρωση-τρανσαμινασαιμία, δείκτες φλεγμονής (CRP,TKE)
- **Εναλλακτικές Διαγνώσεις;** TB – Σπλαχνική λεισμανίαση – AIDS – Πυρετός Q – Ενδοκαρδίτιδα – Κακοήθεια
- **Ρόλος απεικονιστικών μεθόδων:** υποστηρικτικός (επί σπονδυλίτιδας → MRI, σημείο Pons)



Εργαστηριακή Προσέγγιση

❑ Απομόνωση του παθογόνου

σε αιμοκαλλιέργεια (ευαισθησία μεθόδου: 15 – 70%)

σε καλλιέργεια μυελού των οστών

σε καλλιέργεια έτερου βιολογικού υγρού(ούρα-αρθρικό/πλευριτικό υγρό, όχι ENY)

σε δείγμα ιστού (βιοψία ήπατος-OMB)



❑ Ορολογική ταυτοποίηση

Αντισώματα κατά πολυσακχαριδιτών (Δοκιμασία συγκολλητινών)

Αντισώματα κατά άλλων βακτηριακών αντιγόνων (Elisa)

❑ Ανίχνευση DNA Brucella σε κλινικό δείγμα με **μέθοδο PCR (πιθανή διάγνωση)**



Εργαστηριακή Προσέγγιση

Ορομετατροπή
Τετραπλάσια τιμή ή
μεγαλύτερη αύξηση
του τίτλου των
αντισωμάτων σε δύο
δείγματα με διαφορά 2-4
εβδομάδων

☐ Συγκολλητινοαντίδραση Wright

ανιχνεύει αντισώματα κατά του S-LPS (όχι για B. Canis)

θετικός τίτλος $> 1/160$ ($> 1/320$ σε ενδημικές περιοχές)

θετικοποίηση: 2-3 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη, μπορεί να παραμείνει θετικό εφ' όρου ζωής

αρνητικό αποτέλεσμα ΔΕΝ αποκλείει τη νόσο

☐ ELISA – IFA

IgM: θετικοποιείται την 1η εβδομάδα, μπορεί να παραμείνει θετική για χρόνια

IgG: θετική μετά από 2 εβδομάδες, παραμένει θετική για 2 χρόνια

☐ Δοκιμασία Coombs

Χρόνια νόσος (μη συγκολλητικά αντισώματα: IgG-IgA)

☐ Λοιπές τεχνικές: Brucellacapt - Δοκιμασία ανοσοχρωματογραφίας πλευρικής ροής, Rose Bengal

Εξέλιξη Νόσου

Μη επιπλεγμένη Βρουκέλλωση (70%)

απουσία προσβολής συγκεκριμένου οργάνου

Επιπλεγμένη Βρουκέλλωση (30%)

κυριαρχεί η προσβολή συγκεκριμένου οργάνου

Οξεία- υποξεία νόσος: συνήθως ανάκαμψη σε 2-4 εβδομάδες

Χρόνια νόσος

επιμονή συμπτωμάτων > 1 έτος (+/- μικροβιολογική απόδειξη λοίμωξης)

Υποτροπή

5-15% - εντός του 1^{ου} εξαμήνου (σπανιότερα εντός του 1^{ου} έτους)

Θεραπεία – Βασικές Αρχές

- Στόχος: έγκαιρος έλεγχος της νόσου – πρόληψη επιπλοκών και υποτροπής
- Αντιβιοτικά **δραστικά σε όξινο ενδοκυττάριο περιβάλλον** (δοξυκυκλίνη, ριφαμπικίνη)
- **Συνδυασμός αντιβιοτικών**
- **Παρατεταμένη θεραπεία** (> 6 εβδομάδες)
- Περιορισμένος ο ρόλος του ορολογικού ελέγχου στον καθορισμό της διάρκειας



Βρουκέλλωση

Πρόγνωση

Η πρόγνωση είναι συνήθως καλή και η νόσος σπάνια επιφέρει τον θάνατο

Δυσμενέστερη πρόγνωση από όλες τις μορφές της νόσου έχει η ενδοκαρδίτιδα



1η Κλινική περίπτωση

- Γυναίκα 35 ετών, κάτοικος Σπάτων Αττικής
- **Αιτία εισόδου:** Πυρετός από μηνός
- **Παρούσα νόσος:** Η ασθενής ήταν καλά μέχρι πριν έναν μήνα οπότε εμφάνισε πυρετό. Ο πυρετός εισβάλλει με ρίγος και φθάνει μέχρι 39,5οC. Την πρώτη εβδομάδα ο πυρετός ήταν συνεχής, ακολούθησε περίοδος απυρεξίας για 10 ημέρες και μετά επανεμφανίσθηκε με τους ίδιους χαρακτήρες. Τον τελευταίο μήνα, η ασθενής έχει χάσει βάρος (3 κιλά) και παραπονείται για εύκολη κόπωση



1η Κλινική περίπτωση

- Ατομικό αναμνηστικό: Πριν 3 χρόνια διεγνώσθη ρευματοειδής αρθρίτιδα και η νόσος της ελέγχεται με πρεδνιζόνη 5 mg/ημέρα και μεθοτρεξάτη δύο ημέρες/εβδομάδα
- Κληρονομικό ιστορικό: Ουδέν
- Συνήθειες-Τρόπος ζωής: Καπνίζει 40 τσιγάρα ημερησίως για 15 έτη. Η ασθενής αναφέρει ότι υπάρχουν αδέσποτοι σκύλοι στη γειτονιά της



1η Κλινική περίπτωση

- Ανασκόπηση συστημάτων: Δεν αναφέρονται άλλα συμπτώματα
- Κλινική εξέταση: Όψη μετρίως πάσχοντος. Σημειώνεται ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων
- Θ: 39°C, ΑΠ: 120/80 mmHg, σφύξεις: 96/min, αναπνοές: 24/min
- Κοιλία: μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη, το ήπαρ είναι ψηλαφητό περί τα 4 εκ. κάτωθεν του δεξιού πλευρικού τόξου, ομαλό με οξύ χείλος, και ο σπλήνας ψηλαφητός περί τα 7 εκ. κάτωθεν του αριστερού πλευρικού τόξου. Από την επίκρουση τα άνω όρια του ήπατος βρίσκονται κανονικά και διαπιστούται επέκταση της σπληνικής αμβλύτητας
- Λοιπή φυσική εξέταση κ.φ.



1η Κλινική περίπτωση

- Εργαστηριακός έλεγχος
- Ht: 22%, Hb: 7 g/dl, WBC: 2.500/mm³ (Π: 45, Λ: 50, ΜΜ: 3, Η: 2), ΔΕΚ: 1%. PLT: 50.000/mm³, TKE: 120mm, CRP: 150 mg/l
- Γενική ούρων: ΕΒ:1025, λεύκωμα: (-), σάκχαρο: (-), σπάνια πυοσφαίρια, σπάνια ερυθρά.
- Αλκαλική φωσφατάση: 38 U/l, LDH: 760U/l, χολερυθρίνη: 1,0 mg/dl (άμεση: 0,6, έμμεση: 0,4 mg/dl), κρεατινίνη: 0,9 mg/dl, SGOT: 30U/l., ουρικό οξύ: 4,6 mg/dl
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία
- Καλλιέργειες αίματος, ούρων και μυελού αρνητικές.



1η Κλινική περίπτωση

- Τρέχουσα διάγνωση;
- **Επιπρόσθετες εξετάσεις:** ANA (-). Αντισώματα έναντι EBV, CMV, Toxo αρνητικά. Wright (-), αντισώματα έναντι K39 (+), αντιλειτουργικά αντισώματα θετικά (IFA 1:1600)
- Μυελός των οστών: δεν ανευρέθησαν παράσιτα
- **Πορεία νόσου:** Η ασθενής ετέθη σε AmBisome και 3 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν απύρετη
- Ένα μήνα αργότερα η ασθενής ήταν καλά και η γενική αίματος φυσιολογική



Λεισμανίαση

- **Ορισμοί**

Η λεισμανίαση είναι ανθρωποζωνόσος με παγκόσμια γεωγραφική κατανομή

Στον όρο λεισμανίαση περιλαμβάνονται 3 μείζονα κλινικά σύνδρομα: η σπλαγχνική, η δερματική και η βλεννογονοδερματική λεισμανίαση.

Στην παθολογία ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η σπλαγχνική λεισμανίαση

- **Αιτιολογία**

Η σπλαγχνική λεισμανίαση προκαλείται από το σύμπλοκο της λεισμάνιας (*L.*) *donovani* το οποίο περιλαμβάνει τα είδη *L. (d.) donovani* που απαντάται στην Ινδία, Ασία και Αφρική και την *L. (d.) infantum/chagasi*, που απαντάται στη λεκάνη της Μεσογείου, στην Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική. Σπάνια η σπλαγχνική νόσος προκαλείται και από άλλα είδη λεισμάνιας όπως *L. (L.) tropica*

Λεισμανίαση

Στην Ευρώπη, την Αφρική και την Ασία οι λεισμάνιες **μεταδίδονται με** φλεβοτόμους, ενώ στην Αμερική με μύγες του γένους *Lutzomyia*



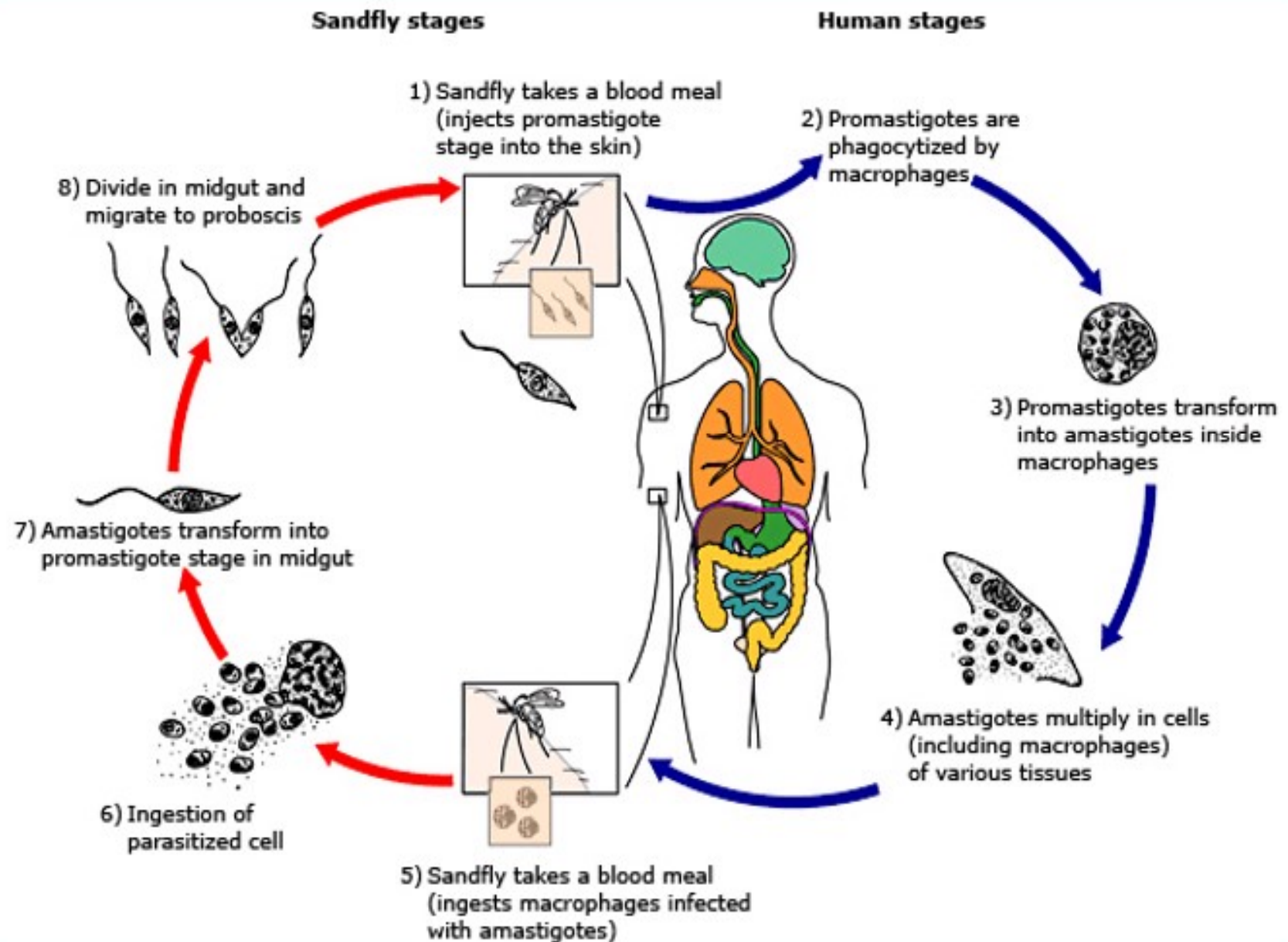
Λεισμανίαση

- Στο φλεβοτόμο, τα παράσιτα διαφοροποιούνται σε **προμαστιγωτές μορφές** με πυρήνα, κυτταρόπλασμα, κινετοπλάστη πλησίον του προσθίου άκρου από το οποίο εξέρχεται το μαστίγιο. Δεν υπάρχει κυματοειδής μεμβράνη
- Σε 7 περίπου ημέρες εξελίσσονται σε **λοιμογόνες μορφές**, οι οποίες φράζουν το φάρυγγα και το υποστόμιο του εντόμου και τις εμεί κατά την επόμενη λήψη αίματος
- Οι προμαστιγωτές μορφές που εισάγονται δια του δέρματος με το δήγμα του φλεβοτόμου φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα, μετατρέπονται σε **αμαστιγωτές μορφές** και πολλαπλασιάζονται ενδοκυττάρια με σχιζογονία

Λεϊσμανίαση

- Στη Λεκάνη της Μεσογείου ο σκύλος είναι ο κυριότερος ξενιστής του παρασίτου και η μετάδοσή του παρασίτου με φλεβοτόμους γίνεται από σκύλο σε σκύλο.
- **Ο άνθρωπος είναι τυχαίος ξενιστής**
- Η *L. infantum* δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο εκτός περιπτώσεων πχ IVDU με χρήση κοινής σύριγγας
- Τα είδη των φλεβοτόμων που ενοχοποιούνται για μετάδοση λεϊσμανιών στην Ελλάδα είναι κυρίως ο *Phlebotomus neglectus* και πιθανόν και ο *P. perfiliewi* και ο *P. tobbi*
- Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ανάλογες με τη νόσο που προκαλείται

Life cycle of Leishmania



Λεισμανίαση – Παθοφυσιολογία (I)

- Είσοδος λοιμογόνων **προμαστιγωτών** με δήγμα
- Τοπική φλεγμονώδης αντίδραση, συγκέντρωση μακροφάγων
- **Χημειοτακτική δράση** του σιέλου των φλεβοτόμων
- Τα προμαστιγωτά διεισδύουν γρήγορα στα μακροφάγα και πολλαπλασιάζονται ως **ενδοκυττάριας αμαστιγωτές μορφές**
- Η είσοδος των παρασίτων στα μακροφάγα και η επιβίωσή τους μέσα στα **φαγολυσσοσώματα** διευκολύνεται από την ικανότητα του παρασίτου να εξουδετερώνει τις λειτουργίες εκκαθάρισης των μακροφάγων

Λεϊσμανίαση – Παθοφυσιολογία (II)

Παράγοντες που σχετίζονται με την κλινική εκδήλωση και πορεία της λεϊσμανίασης είναι:

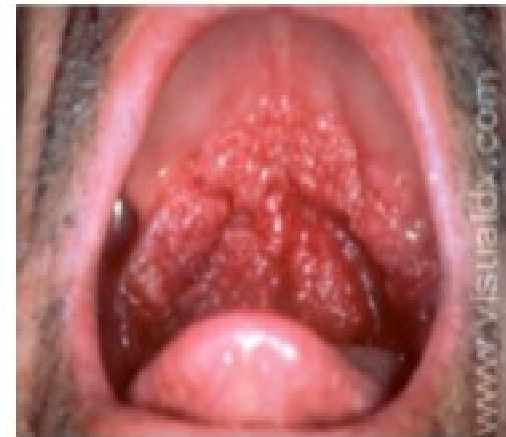
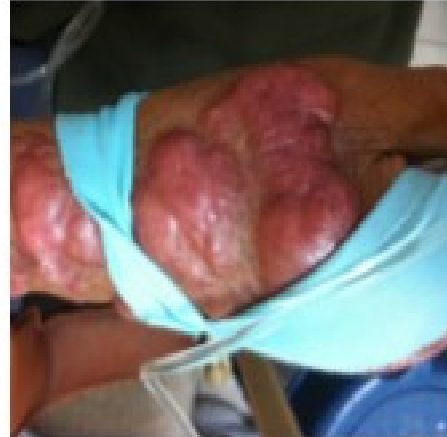
- Th1, Th2
- Διατροφή
- TNF
- GM-CSF
- IL-1, IL-6

Leishmania pathogenesis and the clinical spectrum of disease

Infesting species

Host response and
susceptibility

Diverse clinical manifestations





Λεισμανίαση

- Επιδημιολογία

Η κύρια δεξαμενή του παρασίτου είναι ο σκύλος

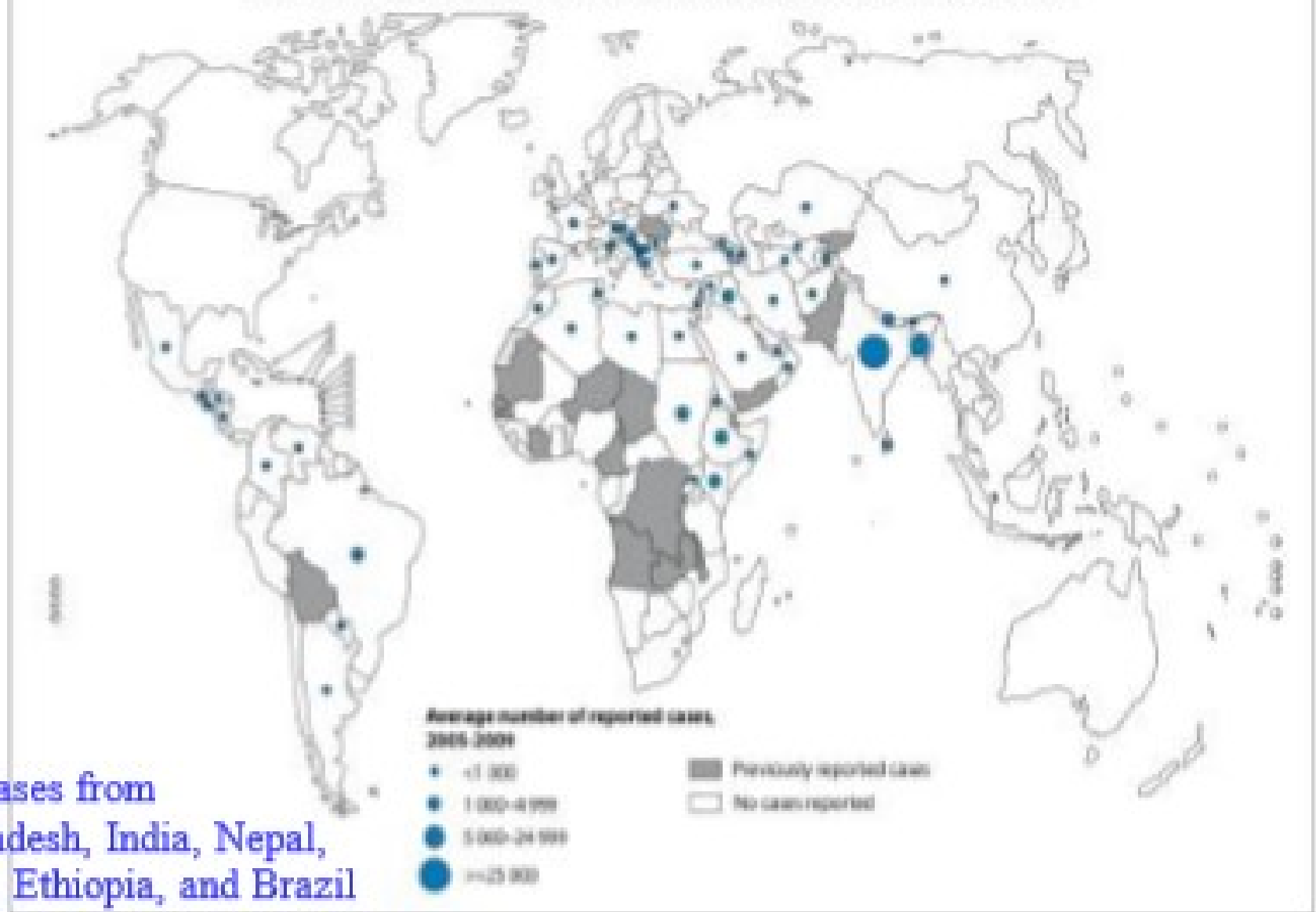
Στον άνθρωπο (τυχαίος ξενιστής) το παράσιτο μεταδίδεται από θηλυκά έντομα του γένους *Phlebotomus*

Υπολογίζεται ότι η επίπτωση της σπλαγχνικής λεισμανίασης παγκοσμίως είναι 500.000 νέες περιπτώσεις/έτος

Λεισμανίαση

- **Ενδημική σε 88 χώρες 4 ηπείρων, 350 εκατομμύρια άνθρωποι κινδυνεύουν να μολυνθούν**
- **Ετησίως εμφανίζονται 1.5-2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις (1-1,5 εκατομμύρια περιπτώσεις δερματικής λεισμανίασης, 500.000 περιπτώσεις σπλαγχνικής λεισμανίασης)**
- **Στην Ευρώπη έχουν περιγραφεί περιπτώσεις λεισμανίασης σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Γαλλίας, Ισπανίας, Πορτογαλίας και Μάλτας**
- **Στη χώρα μας καταγράφονται ετησίως 30-50 περιπτώσεις σπλαγχνικής λεισμανίασης και 2-3 περιπτώσεις δερματικής**

Distribution of visceral leishmaniasis, worldwide, 2009



90% cases from
Bangladesh, India, Nepal,
Sudan, Ethiopia, and Brazil

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © 2010 WHO. All rights reserved.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (CNTD)
World Health Organization





Λεισμανίαση

- Κλινική εικόνα

Τα περισσότερα άτομα μετά τη μόλυνση παραμένουν ασυμπτωματικά

Ένα ποσοστό θα νοσήσει, κυρίως παιδιά και ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι: πυρετός, ηπατοσπληνομεγαλία (επικρατεί η διόγκωση του σπληνός), λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία και υπεργαμμασφαιριναιμία

Επί σοβαρής ουδετεροπενίας η νόσος δύναται να επιπλακεί με βακτηριακές λοιμώξεις

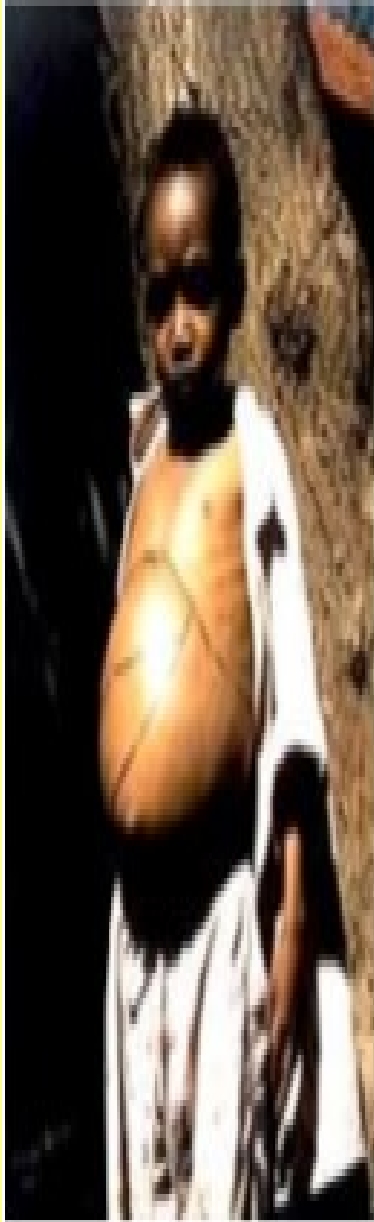
Σπλαγχνική Λεισμανίαση / Καλα-αζάρ

- Καλα-αζάρ = Μαύρος Πυρετός
- Σοβαρή συστηματική νόσος
- Προκαλείται από την ομάδα *L. donovani*
- Στη χώρα μας και στην ευρύτερη περιοχή της Μεσογείου αίτιο είναι η *L. infantum*
- Χρόνος επώασης: 2 εβδομάδες – 6 μήνες

Σπλαγχνική Λεισμανίαση / Καλα-αζάρ

Κλινικά:

- Πυρετός, ανώμαλος, αμφημερινός, ο οποίος αργότερα γίνεται διαλείπων (κάθε 3-4 ημέρες)
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Απώλεια βάρους (απίσχυση στο χρόνιο στάδιο)
- Αναιμία
- Πανκυτταροπενία
- +/- Λεμφαδενοπάθεια



Σπλαγχνική Λεισμανίαση / Καλα-αζάρ

Συλλοιμώσεις

- Ιλαρά
- Πνευμονία
- Δυσεντερία
- TB
- Βρουκέλλωση
- HIV

Επιπλοκές

- Υποσιτισμός
- Δυσαπορρόφηση
- Αιμορραγία
- Νεφρίτιδα
- Ραγοειδίτιδα
- **PKDL**

Θάνατος

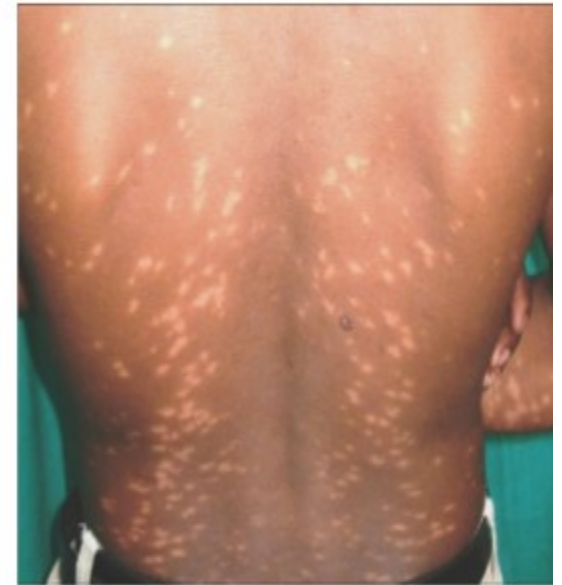
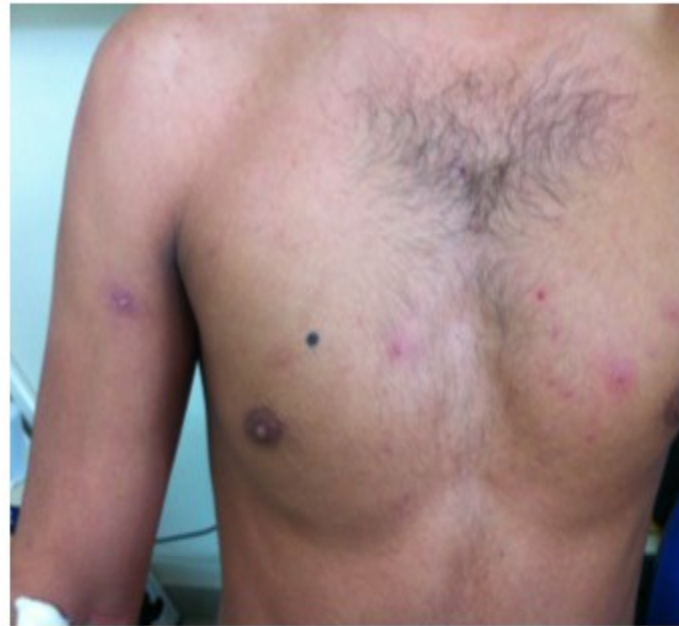
0-50% αν θεραπεία

85-90% αν όχι θεραπεία

Δερματική Λεισμανίαση

- Προκαλείται από *L. major*, *L. tropica* κα
- Η δερματική βλάβη είναι γνωστή και ως **φύμα της Ανατολής** (χανιώτικο στην Κρήτη)
- Τα φύματα εντοπίζονται **στα ακάλυπτα μέρη**, όπως πρόσωπο, βραχίονες, αντιβράχια, κνήμες
- Λόγω καταστροφής της βλαστικής στιβάδας του δέρματος προκαλείται **δυσμορφία**
- **Χρόνος επώασης**: λίγες ημέρες έως και 12 μήνες

Diverse spectrum of cutaneous lesions caused by Leishmaniasis

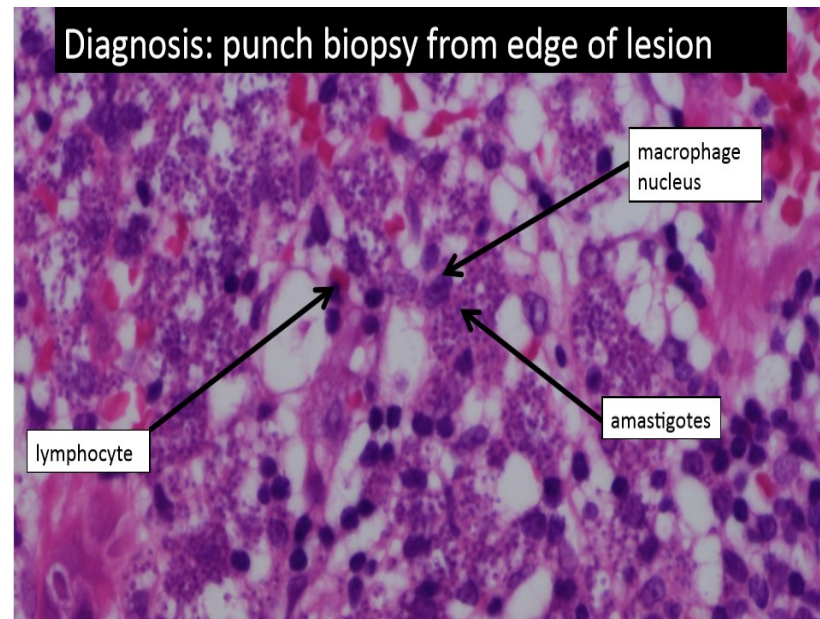


Βλεννοδερματική Λεισμανίαση

- Προκαλείται από *L. brasiliensis*
- Προσβάλλει τους βλεννογόνους ρινός, φάρυγγος, στόματος, ώτων
- Πρόκληση φαγαιδενικών ελκών
- Ακρωτηριασμοί ρινός και στόματος



Βλεννοδερματική Λεισμανίαση





Λεισμανίαση

- Εργαστηριακός έλεγχος

Η διάγνωση βασίζεται:

α) στην κλινική εικόνα

β) στην ανεύρεση των παρασίτων στον μυελό των οστών (άμεση μικροσκοπική εξέταση, αναζήτηση λεισμανιακού DNA με PCR ή καλλιέργεια του παρασίτου)

γ) στην ανίχνευση αντι-λεισμανιακών αντισωμάτων στον ορό του ασθενούς με ανοσοφθορισμό, ELISA ή ανοσοχρωματογραφία (ανίχνευση αντισώματων έναντι του αντιγόνου K39)

Treatment of visceral leishmaniasis in adults

	Preferred therapy and duration	Alternative therapy	Other options/issues
VL in previously immunocompetent patient	Liposomal amphotericin B 3 mg/kg IV on days 1 to 5, 14, and 21 to achieve total dose of 20 mg/kg*	Miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 28 days [¶]	Nutritional support, treatment of hemorrhagic or infectious complications Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM daily for 28 days or amphotericin B lipid complex injection (optimal regimen not established)
HIV-VL coinfection	Liposomal amphotericin B 4 mg/kg on days 1 to 5, 10, 17, 24, 31, and 38 to achieve total dose of 40 mg/kg	Combination of liposomal amphotericin B plus miltefosine (optimal regimen not established)	ART should be initiated or optimized Alternative regimens for treatment failure: miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 28 days [¶] or sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM daily for 28 days or amphotericin B lipid complex injection (optimal regimen not established)
	Secondary prophylaxis: Liposomal amphotericin B 4 mg/kg every two to four weeks	Secondary prophylaxis: Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM every four weeks	Secondary prophylaxis: pentamidine-isethionate 4 mg/kg IV in normal saline every four weeks [◇]
Post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL)	Miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 12 weeks ^{¶§}	Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg/day IV or IM for 30 to 120 days (for courses ≥60 days, usually given in 20-day courses with 10-day rest periods)	Liposomal amphotericin B (optimal regimen not established but most reports achieved total dose of ≥30 mg/kg)

Drug regimens for treatment of cutaneous leishmaniasis in adults^[1-3]

	Drug	Dose
Local therapy		
Pentavalent antimonials	Sodium stibogluconate*	0.5 to 2 mL of 100 mg/mL pentavalent antimony (Sb ⁵⁺) intralesionally every three to seven days until healed (treat up to 3 weeks)
	Meglumine antimoniate [†]	0.5 to 2 mL of 81 mg/mL pentavalent antimony (Sb ⁵⁺) intralesionally every three to seven days until healed (treat up to 3 weeks)
Paromomycin	Paromomycin ointment ^Δ	Apply topically to lesions twice daily for 10 days, rest for 10 days, then reapply for 10 days
	Paromomycin cream (15%) [◇] WR 279396 cream [§]	Apply topically to lesions once daily for 20 days
Oral systemic therapy		
Azoles	Fluconazole	200 mg orally once daily for six weeks
	Ketoconazole	600 mg orally once daily for 28 days
Miltefosine	Miltefosine [×]	2.5 mg/kg (maximum 150 mg) orally in three divided doses for 28 days; if weight is 30 to 44 kg, use 50 mg orally twice daily
Parenteral systemic therapy		
Pentavalent antimonials	Sodium stibogluconate	20 mg Sb ^V /kg/day intravenously or intramuscularly for 10 to 20 days [‡]
	Meglumine antimoniate	20 mg Sb ^V /kg/day intravenously or intramuscularly for 10 to 20 days [‡]
Amphotericin	Amphotericin B deoxycholate	0.5 to 1 mg/kg intravenously dosed daily or every other day for a cumulative total dose of 15 to 30 mg/kg
	Liposomal amphotericin B (AmBisome)	3 mg/kg intravenously daily for five to seven doses, such as days 1 to 5, 10
Pentamidine	Pentamidine isethionate	3 to 4 mg/kg intravenously or intramuscularly every other day for four to seven doses or until healed

Drug regimens for treatment of mucosal leishmaniasis in adults^[1-3]

Class	Drug	Dose
Pentavalent antimonials*	Sodium stibogluconate [¶]	20 mg Sb ^V /kg ^Δ intravenously or intramuscularly per day for 28 days
	Meglumine antimoniate ^{◇§}	20 mg Sb ^V /kg ^Δ intravenously or intramuscularly per day for 30 days
Amphotericin	Amphotericin B deoxycholate	0.5 to 1 mg/kg intravenously per day or every other day, up to total cumulative dose of 20 to 45 mg/kg
	Liposomal amphotericin B (AmBisome)	3 mg/kg intravenously once daily up to total cumulative dose of 20 to 60 mg/kg
Miltefosine	Miltefosine [¥]	2.5 mg/kg orally (maximum 150 mg) in three divided doses for 28 days; if weight is 30 to 44 kg, give 50 mg orally in divided doses twice daily for 28 days
Pentamidine	Pentamidine isethionate	2 to 4 mg/kg intravenously or intramuscularly every other day or three times per week, for 15 or more doses until healed (this is considered a lesser alternative)



Λεισμανίαση

- Πρόγνωση

Άνευ θεραπείας η νόσος οδηγεί στον θάνατο στο 90% των περιπτώσεων

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία ελαττώνουν τη θνητότητα στο 2-5%

Λεισμανίαση

- Προφύλαξη

Σημαντικό ρόλο παίζει η ανεύρεση υποδόχων, διαβιβαστών και εστιών ανάπτυξής τους

Περιοδική εφαρμογή εντομοκτονιών υπολειμματικής δράσης σε ενδημικές περιοχές

Πιθανές εστίες ανάπτυξης φλεβοτόμων: πέτρινοι τοίχοι, καταλύματα ζώων, σωροί χαλικιών

Χρήση σίτας στα καταλύματα πιθανών υποδόχων πχ σκύλος

Προστασία από δήγματα φλεβοτόμων ειδικά σε περιόδους που οι φλεβοτόμοι είναι πιο επιθετικοί (την αυγή και τη δύση του ηλίου)





2η Κλινική περίπτωση

- Ασθενής 40 ετών, ναυτικός από τον Πειραιά
- **Αιτία εισόδου:** Υψηλός πυρετός 40°C από 20ημέρου
- **Παρούσα νόσος:** Άρχισε προ 20ημέρου ενώ ο ασθενής ταξίδευε με εμπορικό πλοίο στην Άπω Ανατολή. Παρουσίασε υψηλό πυρετό (39-40°C) αρχικά ακανόνιστο, ο οποίος μετά 7ήμερο παρουσίαζε 48ωρη περιοδικότητα με απογευματινή εισβολή και συνοδευόταν από έντονο ρίγος. Μετά τη φάση του ρίγους, που διαρκούσε μισή ώρα περίπου, ο ασθενής παρουσίαζε έξαψη στο πρόσωπο, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία και ενίοτε παραλήρημα. Ο πυρετός διαρκούσε 4-8 ώρες και υποχωρούσε με έντονες εφιδρώσεις. Επειδή τα επεισόδια επαναλαμβάνονταν, ο ασθενής «ξεμπάρκαρε» στο πρώτο λιμάνι, επέστρεψε στην Ελλάδα με αεροπλάνο και προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας σε φάση απυρεξίας.



2η Κλινική περίπτωση

- Ατομικό αναμνηστικό: Εκτός των νόσων της παιδικής ηλικίας αναφέρει σκωληκοειδίτιδα σε ηλικία 27 ετών
- Κληρονομικό ιστορικό: Ουδέν
- Συνήθειες-Τρόπος ζωής: Καπνίζει περίπου 15 τσιγάρα ημερησίως για 20 χρόνια, δεν καταναλώνει οινόπνευματώδη και δεν λαμβάνει φάρμακα



2η Κλινική περίπτωση

- **Ανασκόπηση συστημάτων:** Δεν αναφέρονται άλλα συμπτώματα
- **Κλινική εξέταση:** Όψη μετρίως πάσχοντος, θρέψη καλή. Σημειώνεται ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων.

Θερμοκρασία 36° C, ΑΠ: 120/80 mmHg, σφύξεις: 76/min, αναπνοές: 18/min.

Κεφαλή-Τράχηλος: κ.φ.

Λεμφαδένες: Αψηλάφητοι.

Αναπνευστικό: Ουδέν το παθολογικό.

Κυκλοφορικό: Δεν ακούγονται φυσήματα.

Αγγεία: κ.φ.

Κοιλιά: φέρει λοξή ουλή 5 εκ. στο δέρμα του δεξιού λαγόνιου βόθρου. Από την ψηλάφηση η κοιλία είναι μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη, το ήπαρ είναι ψηλαφητό περί τα 2 εκ. κάτωθεν του δεξιού πλευρικού τόξου, ομαλό με οξύ χείλος και ο σπλήνας περί τα 3 εκ. κάτωθεν του αριστερού πλευρικού τόξου



2η Κλινική περίπτωση

- Εργαστηριακός έλεγχος

Ht: 31%, Hb: 9 g/dl, WBC: 4.000/mm³ (Π: 55, Λ: 40, ΜΜ: 3, Η: 2), ΔΕΚ: 2%. PLT: 100.000/mm³

Γενική ούρων: ΕΒ:1025, λεύκωμα: (-), σάκχαρο: (-), σπάνια πυοσφαίρια, σπάνια ερυθρά

Αλκαλική φωσφατάση: 38 U/l, LDH: 460U/l, χολερυθρίνη: 1,60 mg/dl (άμεση: 0,4, έμμεση: 1,20 mg/dl), κρεατινίνη: 0,9 mg/dl, SGOT: 30 U/l, ουρικό οξύ: 4,6 mg/dl

Καλλιέργεια ούρων και καλλιέργειες αίματος X 3 απέβησαν στείρες



2η Κλινική περίπτωση

- Τρέχουσα διάγνωση;
- Επιπρόσθετες εξετάσεις: Στην εξέταση παχείας και λεπτής σταγόνας αίματος με χρώση Giemsa βρέθηκαν διογκωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια με κοκκία Schuffner με χονδρούς δακτυλιοειδείς σχηματισμούς, που έθεσαν τη διάγνωση της ελονοσίας από ***Plasmodium vivax***
- Πορεία νόσου: Την επόμενη ημέρα της εισαγωγής του ο ασθενής εμφάνισε πάλι υψηλό πυρετό με τους χαρακτήρες και τα συνοδά συμπτώματα που περιγράφονται στην παρούσα νόσο. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με χλωροκίνη και πριμακίνη, ο πυρετός υποχώρησε, και εξήλθε του νοσοκομείου



Ελονοσία

- Η ελονοσία είναι η πιο διαδεδομένη παρασιτική νόσος
- Ενδημεί σε περισσότερες από 100 χώρες
- Προσβάλλει 300 εκατομμύρια ανθρώπους προκαλώντας 1-2 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος παγκοσμίως
- Πρόσφατα, εμφανίστηκαν περιστατικά αυτόχθονης ελονοσίας (χωρίς ιστορικό ταξιδιού) και στη χώρα μας



Ελονοσία

Τα είδη πλασμωδίων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο, είναι:

- i) *P. falciparum*
- ii) *P. vivax*
- iii) *P. ovale*
- iv) *P. malariae*
- v) *P. knowlesi*

Η ελονοσία μεταδίδεται στον άνθρωπο

- α) μέσω μολυσμένων θηλυκών ανωφελών κωνώπων
- β) με μετάγγιση μολυσμένου αίματος
- γ) με κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό



Ελονοσία

- Κύκλος ζωής του παρασίτου

Ο ανωφελής κώνωπας ενοφθαλμίζει **σποροζωίτες** στο αίμα του ξενιστή, οι οποίοι εισβάλλουν στα ηπατικά κύτταρα και σχηματίζουν τα πρωτοπαθή **σχιστά** των ιστών ή μετατρέπονται σε **υπνοζωίτες** (ηπατικούς υπνοζωίτες σχηματίζουν μόνο τα είδη *P. vivax*, *P. ovale*).

Από τα σχιστά των ιστών ελευθερώνονται στο περιφερικό αίμα **μεροζωίτες**

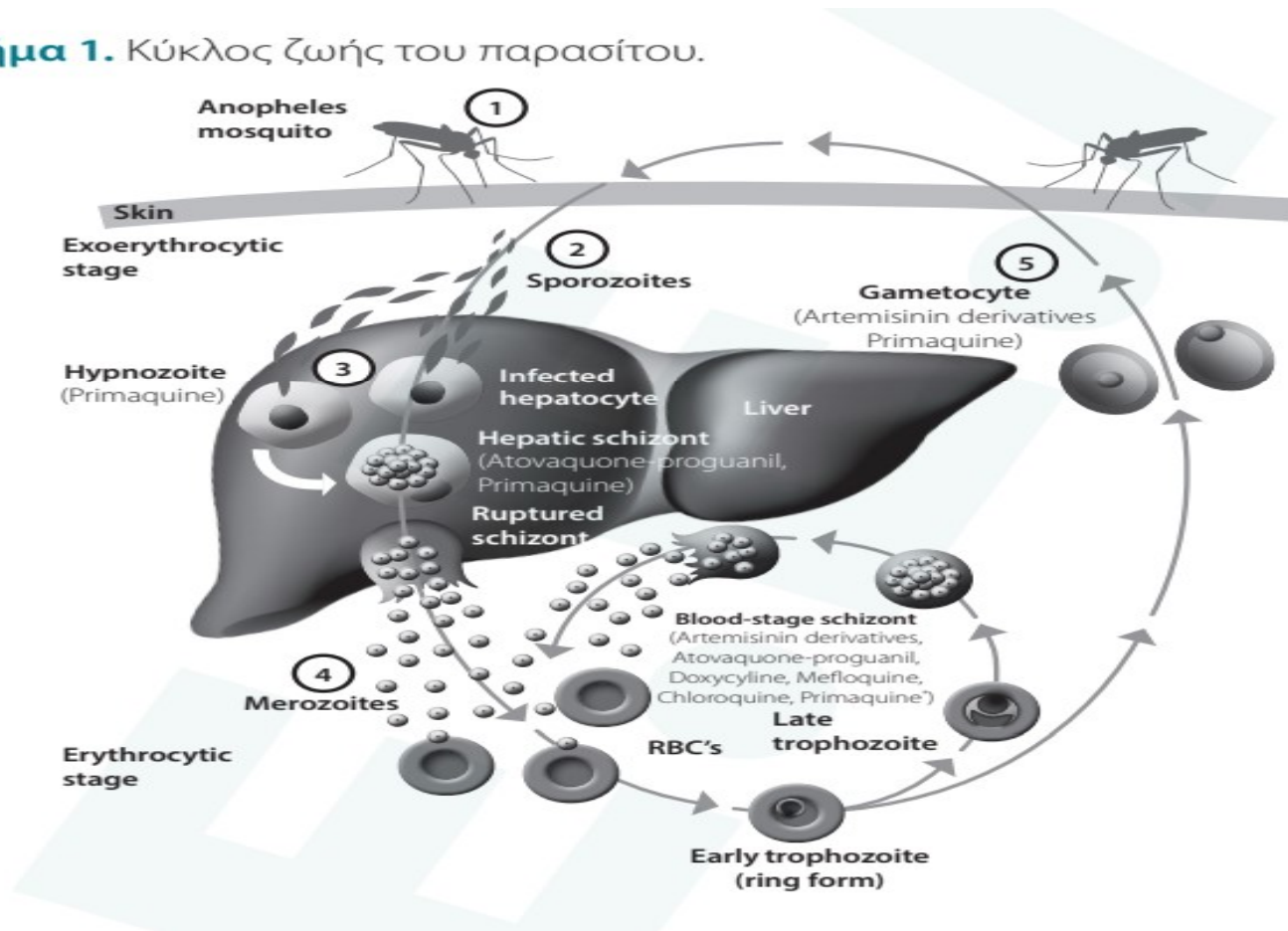
Ένας μεροζωίτης εισβάλλει σε ένα ερυθρό και ωριμάζει σε **τροφοζωίτη**, ο οποίος μετά από ερυθροκυτταρική σχιζογονία παράγει περισσότερους μεροζωίτες

Μερικοί τροφοζωίτες διαφοροποιούνται σε **γαμετοκύτταρα** (αρσενικό και θηλυκό) τα οποία, εάν παραληφθούν από τον ανωφελή κώνωπα και ενωθούν, παράγουν **σποροζωίτες**



Ελονοσία

Σχήμα 1. Κύκλος ζωής του παρασίτου.





Ελονοσία

Παθογένεση της νόσου

- α) η υπερπαραγωγή κυτταροκινών από τον ξενιστή
- β) η προσκόλληση των παρασιτούμενων ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων, προκαλώντας διαταραχή της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία



Ελονοσία

Κλινικές εκδηλώσεις

Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να εμφανιστούν 6 ημέρες έως και τρεις μήνες μετά την πιθανή έκθεση στο πλασμώδιο

Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία του ξενιστή, το επίπεδο της ανοσιακής προστασίας και το είδος του πλασμοδίου

Ο βαθμός της παρασιταϊμίας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη βαρύτητα της νόσου



Ελονοσία

Κλινικές εκδηλώσεις

Το *P. falciparum* το οποίο προσβάλλει τα ερυθροκύτταρα σε όλα τα στάδια ωρίμανσης, προκαλεί σημαντική παρασιταϊμία και κατά κανόνα σοβαρή νόσο

Σε αντιδιαστολή, τα *P. ovale*, *P. vivax* που προσβάλλουν κυρίως τα δικτυοερυθροκύτταρα και το *P. malariae* το οποίο προσβάλλει τα γηρασμένα ερυθρά, προκαλούν ηπιότερη νόσο

Ομάδες υψηλού κινδύνου για να εκδηλώσουν σοβαρή μορφή ελονοσίας είναι τα παιδιά, οι έγκυες γυναίκες και άτομα από μη ενδημικές περιοχές



Ελονοσία

- Η ελονοσία χαρακτηρίζεται από περιοδικούς πυρετικούς παροξυσμούς, που σχετίζονται με τη ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την είσοδο των μεροζωϊτών στο αίμα
- Ο πυρετός τόσο, στην αρχή μπορεί να είναι άτυπος. Ο τυπικός παροξυσμός εισβάλλει με ρίγος και αίσθημα έντονου ψύχους (**ψυχρή φάση**). Ακολουθεί υψηλός πυρετός (**θερμή φάση**), ο οποίος λύεται με έντονες εφιδρώσεις (**υγρή φάση**)
- Ανάλογα με τη διάρκεια του σχιζογονικού κύκλου του πλασμωδίου, οι πυρετικοί παροξυσμοί εμφανίζονται κάθε 48 ώρες για το *P. vivax* και *P. ovale* (**τριταίος πυρετός**) ή κάθε 72 ώρες για *P. malariae* (**τεταρταίος πυρετός**)
- Το *P. falciparum* προκαλεί κακοήθη τριταίο ή ακανόνιστο μη περιοδικό πυρετό



Ελονοσία

Επιπεπλεγμένη ελονοσία

Σοβαρές κλινικές μορφές ελονοσίας εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά 6-36 μηνών, σε έγκυες, σε ανοσοκατασταλμένους και σε μη άνοσους ταξιδιώτες

Οι σοβαρές μορφές της νόσου προκαλούνται κυρίως από *P. falciparum* και έχουν ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι χαρακτηριστικά:

1. Διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως ή σπασμούς
2. Υπογλυκαιμία
3. Παρασπαιμία $\geq 2\%$ (χαμηλότερα ποσοστά παρασπαιμίας δεν αποκλείουν σοβαρή ελονοσία)
4. Αιμοσφαιρίνη $< 8 \text{ g/dL}$
5. Αιμορραγία/διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
6. Αιμοσφαιρινουρία (χωρίς ανεπάρκεια G6PD)
7. Νεφρική ανεπάρκεια/οξεοβασικές διαταραχές ($\text{pH} < 7,3$)
8. Πνευμονικό οίδημα ή ARDS
9. Καταπληξία (ΑΠ $< 90/60 \text{ mmHg}$).



Ελονοσία

Διάγνωση

Η διάγνωση της ελονοσίας βασίζεται στη **μικροσκοπική εξέταση** του περιφερικού αίματος, στην **ανίχνευση αντιγόνων** του πλασμωδίου ή στην ανίχνευση **πλασμωδιακού DNA** με μοριακές τεχνικές. Η ανεύρεση των παρασίτων σε **εξέταση επιχρίσματος παχιάς ή λεπτής σταγόνας** αίματος με χρώση Giemsa είναι η βασική εξέταση για τη διάγνωση της ελονοσίας.



Ελονοσία

Διάγνωση

- Η **εξέταση της παχιάς σταγόνας** έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε χαμηλού βαθμού παρασιταμία (δυνατότητα ανίχνευσης 50 παρασίτων/μl)
- Με την **εξέταση της λεπτής σταγόνας** είναι δυνατή η ταυτοποίηση του είδους του πλασμωδίου, ο προσδιορισμός του ποσοστού των παρασιτουμένων ερυθροκυττάρων, καθώς και η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία
- Δεδομένης της κυκλικότητας της παρασιταμίας, πρέπει να αξιολογούνται **τρία επιχρίσματα περιφερικού αίματος κατά τις πρώτες 48-72 ώρες**
- Εάν δεν ανευρεθούν πλασμώδια σε τρία διαδοχικά επιχρίσματα περιφερικού αίματος, η πιθανότητα της ελονοσίας απομακρύνεται



Ελονοσία

Αντιμετώπιση

- Η ελονοσία θεωρείται νόσημα που χρήζει επείγουσας αντιμετώπισης
- Κάθε ασθενής με πυρετό και ταξιδιωτικό ιστορικό σε ενδημική περιοχή θα πρέπει να αξιολογείται άμεσα
- Η χώρα ταξιδιού, οι ενδιάμεσοι σταθμοί και η ημερομηνία επιστροφής αποτελούν σημαντικές και απαραίτητες πληροφορίες
- Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το είδος της προφυλακτικής αγωγής (φάρμακο, δόση, συμμόρφωση)



Ελονοσία

Αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ελονοσία καθορίζεται από:

- 1) τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης του ασθενούς
- 2) το είδος του πλασμωδίου
- 3) την αντοχή του πλασμωδίου στα ανθελενοσιακά φάρμακα

Όλοι οι ασθενείς με λοίμωξη από *P. falciparum* ή με επιπεπλεγμένη μορφή της νόσου ανεξαρτήτως πλασμωδίου, πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο



Ελονοσία

Θεραπεία

Σοβαρές περιπτώσεις ελονοσίας

Artesunate 2.4mg/kg IV για τις 3 πρώτες δόσεις (0,12,24) και μετά

- αν παρασιταιμία > 1% συνεχίζει με 2.4mg/kg IV την ημέρα έως παρασιταιμία < 1% (έως max 7 ημέρες)
- αν παρασιταιμία < 1% συνεχίζει με από του στόματος ανθελονοσιακή αγωγή (πλήρες σχήμα ανρξαρτήτως δόσεων IV αγωγής που έχει λάβει)

ΚΑΙ

από του στόματος ανθελονοσιακή αγωγή με

- Atovaquone-proguanil για 3 ημέρες
- Artemether-lumefantrine για 3 ημέρες
- Dihydroartemisinin/piperaquine για 3 ημέρες



Ελονοσία

Θεραπεία

Ελονοσία από *P. vivax*, *P. ovale*

- Χλωροκίνη
- Υδροξυχλωροκίνη
- Artemether-lumefantrine

ΚΑΙ

- Πριμακίνη 0,5mg/kg/ημέρα για 7 ημέρες (ηπατικοί υπνοζωΐτες)



Ελονοσία

Μέτρα πρόληψης

- Σε όλους τους ταξιδιώτες, πριν από το αναχώρησή τους σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία, θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές από οργανωμένα ιατρεία ταξιδιωτικής ιατρικής
- Οι περισσότερες περιπτώσεις ελονοσίας συμβαίνουν σε άτομα που δεν έλαβαν τα απαραίτητα μέτρα προστασίας για την αποφυγή δηγμάτων εντόμων ή δεν ακολούθησαν την προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη

Οι ταξιδιώτες μπορούν να αποφύγουν τα δήγματα εντόμων με διάφορα προστατευτικά μέτρα όπως:

- 1) αποφυγή υπαίθριας έκθεσης μεταξύ ανατολής και δύσης του ηλίου
- 2) χρήση προστατευτικής ένδυσης και εντομοαπωθητικών ουσιών
- 3) χρήση κουνουπιερών και σιτών



Ελονοσία

Χημειοπροφύλαξη

- Η χημειοπροφύλαξη καθορίζεται με βάση τον κίνδυνο ελονοσίας στην περιοχή προορισμού και τα κατά τόπους δεδομένα, που αφορούν στην αντοχή στα ανθελονοσιακά φάρμακα
- Οι ταξιδιώτες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι καμία ανθελονοσιακή αγωγή δεν παρέχει απόλυτη προστασία, αλλά η συμμόρφωση στην προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο



Ελονοσία

Χημειοπροφύλαξη

- Τα ανθελονοσιακά φάρμακα που χορηγούνται καθημερινά, θα πρέπει να αρχίζουν να λαμβάνονται 1-2 ημέρες πριν από την άφιξη στην επικίνδυνη περιοχή, ενώ η χλωροκίνη και η μεφλοκίνη 1-2 εβδομάδες πριν
- Η χημειοπροφύλαξη συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια του ταξιδιού και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή για τη χλωροκίνη, μεφλοκίνη, δοξυκυκλίνη και 7 ημέρες μετά την επιστροφή για την ατοβακόνη/προγουανίλη



Ερωτήσεις

1. Τρόποι μετάδοσης βρουκέλλας, λειϊσμάνιας και ελονοσίας. Περιγράψτε τον κύκλο ζωής της λειϊσμάνιας και του πλασμωδίου της ελονοσίας. Ποια κύτταρα προσβάλλει η βρουκέλλα, η λειϊσμάνια και το πλασμώδιο της ελονοσίας;
2. Αναφέρετε τα κύρια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της σπλαγχνικής λειϊσμανίασης και του μελιταίου πυρετού.
3. Αναφέρετε τα χαρακτηριστικά της σοβαρής μορφής της ελονοσίας. Για ποιον λόγο το *P. falciparum* προκαλεί σοβαρή μορφή ελονοσίας;
4. Πώς τίθεται η διάγνωση της βρουκέλλωσης, της σπλαγχνικής λειϊσμανίασης και της ελονοσίας;
5. Ποια είδη πλασμωδίων και για ποιο λόγο προκαλούν υποτροπές της ελονοσίας;



Ευχαριστώ