

## Zagrożenie leiszmaniozą trzewną na terenach krajów nieendemicznych

### Visceral leishmaniasis as a threat for non-endemic countries

Stanisław Górski<sup>1</sup>, Alicja Wiercińska-Drapało<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Szpitalny Oddział Ratunkowy, Szpital św. Anny w Miechowie, ul. Szpitalna 3, 32-200 Miechów

<sup>2</sup> Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

Adres do korespondencji: Stanisław Górski; E-mail: kaspian10@yahoo.com

**ABSTRACT.** Global warming, globalisation, and constantly increasing number of people involved in long-distance tourism and travel to exotic destinations are likely to increase the number of cases of exotic diseases „imported” to non-endemic countries. One of the often forgotten and neglected diseases has been visceral leishmaniasis (VL or kala-azar). The disease is endemic to 62 countries, with India and Sudan accounting for the majority of the cases. It is typically fatal if left untreated. Each year about 500 000 new cases are reported worldwide, and 50 000 die as a result of the disease. Kala-azar is present in the Mediterranean Europe and 70% of cases are imported to non-endemic countries of European Union from that area. Immunocompromised status of patients, like HIV carriers are the principal prospective target for kala-azar. HIV/VL-coinfected patients have significantly higher relapse rates and decreased life expectancy. There is no formal system of reporting imported cases in Europe, except from Germany. In non-endemic countries, including Poland, there is usually the substantial delay between the onset of symptoms and the final diagnosis, with an average exceeding 3 months. This fact suggests that physicians are not familiar with leishmania infections. Despite progress in vaccine development, the only way to prevent the infection is avoiding sandfly bites. Mosquito nets, wearing appropriate clothes and repellents containing DEET (diethyl toluamide) can reduce number of bites and protect also from the other vector-borne diseases like malaria or dengue. Education concerning kala-azar risk and ways of the disease prevention is a needed for tourists and the other travelers.

**Key words:** visceral leishmaniasis, travel medicine, tropical medicine

Ocieplenie klimatu i globalizacja, obejmująca również choroby zakaźne, sprzyja pojawieniu się chorób uznanych za typowo tropikalne na terenach nieendemicznych, czego niedawnym przykładem było pojawienie się lokalnej epidemii wirusa chikungunya w 2007 roku w prowincji Ravenna we Włoszech [1]. Rosnący z każdym rokiem ruch turystyczny oraz migracja do naszego kraju osób pochodzących ze strefy tropikalnej i subtropikalnej stwarza konieczność pogłębienia wiedzy oraz zwiększenia czujności dotyczącej chorób tropikalnych dotychczas sporadycznie importowanych do naszego kraju. Jedną nich jest niewątpliwie leiszmanio-

za trzewna. Występuje ona dość powszechnie w wielu krajach strefy tropikalnej i subtropikalnej, które są celem podróży turystycznych, a niekiedy miejscem pracy obywateli naszego kraju w organizacjach pozarządowych, wojskach pokojowych, wielu przedsiębiorstwach i ich agendach. Leiszmanioza trzewna występuje również endemicznie w Basenie Morza Śródziemnego [2,3]. Chociaż nie jest częstą „pamiątką” z podróży, wydaje się konieczne przypomnienie wiadomości o tej jednostce, aby zarówno lekarze, jak i podróżujący do krajów endemicznych mieli wystarczającą wiedzę o tej śmiertelnej bez prawidłowego leczenia chorobie

oraz o sposobach jej zapobiegania.

Leiszmaniozy są grupą chorób wywoływanych przez pierwotniaka z rodzaju *Leishmania*, których prawie 20 gatunków wywołuje choroby u ludzi. Pasożyty te należą do pięciu grup, w skład których wchodzi grupa gatunków *L. donovani*, do której należą wywołujące leiszmaniozę trzewną *L. donovani*, *L. infantum* i *L. chagasi*, grupa gatunków *L. major*, grupa gatunków *L. aethiopica*, grupa gatunków *L. braziliensis* oraz grupa gatunków *L. mexicana* [4–6].

W zależności od gatunku pasożyta i odpowiedzi immunologicznej gospodarza, po zarażeniu może rozwinąć się jedna z 3 głównych form klinicznych choroby [5,7]

1. leiszmanioza skórna, powszechna na Środkowym Wschodzie; w południowej Europie; w południowej, zachodniej, centralnej i wschodniej Azji, głównie w Indiach, Nepalu, Bangladeszu i Pakistanie oraz w części północnej, zachodniej, wschodniej i południowo-zachodniej Afryki. Nie zagrażające życiu zmiany skórne występują pod postacią przewlekłych guzków i/lub owrzodzeń, które najczęściej goją się samoczynnie, nierzadko jednak pozostawiają szpecące blizny. Rocznie na świecie występuje ponad 10 milionów zachorowań.

2. leiszmanioza skórno-słuzówkowa, występująca głównie w Ameryce Łacińskiej, ale niekiedy również w Afryce Wschodniej, głównie w Etiopii i Sudanie. Bez leczenia choroba stale postępuje, prowadząc do deformacji i destrukcji zajętych tkanek. Na tę postać leiszmaniozy zapada kilkaset osób rocznie.

3. leiszmanioza trzewna, występuje endemicznie w 62 krajach świata, głównie we wschodniej, północnej i zachodniej Afryce, w południowej, zachodniej, środkowej i wschodniej Azji, zwłaszcza w Indiach, Pakistanie, Bangladeszu, Nepalu, Chinach oraz w Ameryce Południowej, głównie w Brazylii. W Europie choroba ta występuje endemicznie w basenie Morza Śródziemnego.

Leiszmanioza trzewna (ang. visceral leishmaniasis, VL) znana jest również pod nazwą kala-azar (KA), co oznacza w języku hindi „czarna choroba”. Leiszmaniozę trzewną wywołują pierwotniaki z grupy gatunków *L. donovani*. W Europie najczęściej jest to *L. infantum*, w Ameryce Łacińskiej – *L. chagasi*, a w Afryce Wschodniej i Indiach – *L. donovani* [5,7]. Rocznie na leiszmaniozę trzewną zapada ponad 500 tysięcy osób. Zdecydowana większość, bo aż 90% zachorowań, występuje w 6 krajach – Indiach, Sudanie, Brazylii, Banglade-

szu, Nepalu i Etiopii. Jest drugą po zimnicy przyczyną zgonów powodowaną zarażeniem pierwotniakami. Rocznie z powodu kala-azar umiera ponad 50 tysięcy chorych [8].

Wektorem przenoszącym leiszmaniozę trzewną jest ponad 30 gatunków muchówek z rodzaju *Phlebotomus* w Afryce, Europie i na subkontynencie Indyjskim oraz *Lutzomyia* w Ameryce Południowej. Muchówki nie tolerują silnego światła i skrajnych temperatur. Żywią się krwią zwierząt i ludzi. Podczas pobierania krwi samice muchy piaskowej mogą zarazić się bezwiciowymi formami pasożyta – amastigota – ze skóry lub krwi zainfekowanego zwierzęcia lub człowieka. W cyklu życiowym wyróżnia się 2 formy rozwojowe: posiadające wici – promastigota, które występują w jelicie wektora oraz amastigota, które rozwijają się wewnątrzkomórkowo w makrofagach ssaków [9].

*L. donovani* jest przenoszona przez muchówkę z człowieka na człowieka. W Brazylii i Europie, gdzie leiszmaniozę trzewną powoduje *L. infantum*, głównym rezerwuarem inwazji są psy. Liczba zarażonych psów jest ponad tysiąc razy większa niż ludzi [10]. Pośrednie dowody na istnienie rezerwuaru zwierzęcego istnieją w Afryce Wschodniej. Dotychczas nie ma dowodów na zwierzęcy rezerwuar KA na subkontynencie indyjskim. Możliwa jest również transmisja przezłożyskowa od symptomatycznej lub asymptomatycznej matki na dziecko; parenteralnie w czasie transfuzji krwi, a także przez zanieczyszczone igły, głównie w Europie wśród osób zażywających narkotyki drogą dożylną [11,12].

W Europie, w obszarze basenu Morza Śródziemnego notuje się kilkaset rodzimych zachorowań rocznie. W ostatnich latach duży wpływ na epidemiologię kala-azar na Starym Kontynencie ma pandemia HIV [13,14]. Najczęściej choroba występuje we Włoszech, Hiszpanii, Francji, Portugalii oraz Turcji [15]. W ostatnich latach, prawdopodobnie w związku z ociepleniem klimatu, występowanie leiszmaniozy rozszerza się na północ Europy [16]. W południowych Niemczech opisano zachorowanie dziecka, które nigdy nie przebywało na terenach uznanych za endemiczne [17]. Oprócz leiszmaniozy rodzimej w Europie występują również inwazje importowane przez turystów i pracujących na terenach endemicznych. Sprawiają one z reguły duże trudności diagnostyczne.

Głównymi objawami KA są przewlekła gorączka, niedokrwistość, osłabienie, chudnięcie i powiększenie śledziony [5,18–22]. Bardzo częstym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych. Gorącz-

ka pojawia się zazwyczaj wieczorami, nierzadko z towarzyszącymi dreszczami. Często występuje suchy kaszel. Powszechnie występuje wodnista biegunka [23]. Choroba może przebiegać nietypowo, zajmując inne narządy, np. nerki [24]. U wielu pacjentów występuje krwawienie z nosa. W późniejszej fazie choroby chorzy są zwykle skrajnie niedożywieni i osłabieni. W badaniach dodatkowych zwraca uwagę postępująca pancytopenia i hypergammaglobulinemia [25,26]. Nieleczona choroba stale postępuje, prowadząc do śmierci. Wczesne rozpoznanie choroby nie tylko zmniejsza ryzyko zgonu, ale pozwala na stosowanie prostszych metod leczenia [27]. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniami laboratoryjnym. „Złotym standardem” jest uwidocznienie pasożyta w biopatach pobranych ze szpiku kostnego, węzłów chłonnych, bądź śledziony. Istnieje kilka rodzajów testów wykrywających przeciwciała przeciwko *L. donovani*: testy immunofluorescencyjne, ELISA, Western blot, test bezpośredniej aglutynacji (direct agglutination test, DAT), immunochromatograficzny test paskowy (rK39). Duże znaczenie w diagnostyce kala-azar mają również techniki PCR [28,29].

Od lat 40. XX wieku w leczeniu leiszmaniozy trzewnej stosuje się pięciowalentne związki antymonu. Niestety, są one bardzo toksyczne i coraz częściej występuje na nie oporność pasożyta. Najskuteczniejszym lekiem w leczeniu leiszmaniozy jest liposomalna Amfoterycyna B, jednak szerokie jej stosowanie jest często niemożliwe ze względu na bardzo wysoką cenę. W ostatnich latach wprowadzono pierwszy doustny lek skuteczny w terapii kala-azar – Miltefosine [30].

Leiszmanioza trzewna zarówno na terenach swojego endemicznego występowania, jak i na terenie Europy budzi zdecydowanie zbyt mało zainteresowania naukowców i specjalistów zdrowia publicznego. Dane odnośnie prawdziwej liczby zachorowań na świecie są jedynie szacunkowe i w rzeczywistości kilkakrotnie większe niż oficjalnie zgłaszane w krajach endemicznych. Sytuacja taka ma miejsce również w Europie – np. w Portugalii liczba oficjalnie zgłaszanych przypadków jest dwa razy mniejsza niż rzeczywistość leczonych wg statystyk szpitalnych [31]. European Centre for Disease Prevention and Control w swoim rocznym raporcie na temat chorób zakaźnych za 2008 rok nie włącza do statystyk żadnej postaci leiszmaniozy [32]. Nie jest również na liście obowiązkowo zgłaszanych chorób w Polsce, stąd brak dokładnej wiedzy na temat liczby przypadków w naszym kraju. Wyjątkiem

są tu Niemcy. We wrześniu 2000 roku utworzono w Berlińskim Instytucie Medycyny Tropikalnej referencyjne centrum, mające na celu monitorowanie częstości, rodzaju i kraju pochodzenia leiszmaniozy stwierdzanej w Niemczech. Centrum to służy również jako miejsce informacji, konsultacji oraz szkoleń lekarzy [33]. Z tego źródła pochodzą najbardziej wiarygodne dane dotyczące leiszmaniozy trzewnej na nieendemicznych terenach Unii Europejskiej. Dla Polaków jest to o tyle cenne, że jest to nasz kraj sąsiedni, o zbliżonym klimacie, a zwyczaje i kierunki celów turystycznych u naszych obywateli z wolą się upodabniają.

W latach 2000–2002 stwierdzono w Niemczech 18 przypadków leiszmaniozy trzewnej. Zdecydowana większość byli to turyści powracający z krajów endemicznych, 3 chorych było emigrantami z krajów strefy tropikalnej i subtropikalnej, a 2 pacjentów było gośćmi z Włoch i Portugalii – endemicznych krajów dla *L. infantum*. Średni czas od pojawienia się objawów do postawienia diagnozy wyniósł 4 miesiące [33,34]. Z kolei w analizie 39 pacjentów leczonych w Hospital for Tropical Medicine w Londynie w latach 1985–2004 stwierdzono, że do 2000 roku 54% chorych było turystami wracającymi z terenów endemicznych, a pozostali byli imigrantami bądź uchodźcami, zaś po 2000 roku zarejestrowano jedynie chorych turystów. W obu krajach istotny odsetek stanowili pacjenci zakażeni HIV; 33% z nich leczonych było w Londynie i 26% w Niemczech. Koinfekcja z HIV utrudniała rozpoznanie, powodowała wydłużenie leczenia, zwiększała ryzyko nawrotu i niekiedy prowadziła do zgonu. Wszystkie 3 przypadki śmiertelne w Londynie miały związek z koinfekcją HIV. W Wielkiej Brytanii leczono również chorych u których wystąpił deficyt immunologiczny z innego niż HIV powodu. Były to białaczka limfatyczna oraz indukowana immunosupresja po przeszczepieniu nerki [35].

Mimo, że 90% przypadków leiszmaniozy trzewnej występuje w Afryce Wschodniej oraz Indiach, Nepalu i Bangladeszu i Brazylii, ponad 70% chorych leczonych zarówno w Berlinie, jak i w Wielkiej Brytanii zostało zarażonych w rejonie Morza Śródziemnego. Wynika to z faktu, że ogromna część turystów europejskich wyjeżdżająca na wakacje kieruje się właśnie w tym kierunku. Jeżeli nawet wybiera cele bardziej egzotyczne, to leiszmanioza trzewna z reguły występuje na terenach wiejskich, z dala od turystycznych atrakcji, bądź na terenach niestabilnych politycznie, jak np. w Sudanie. Powoduje to dodatkowe trudności diagno-

styczne – tropikalna kala-azar nie kojarzy się ani pacjentom, ani lekarzom ze słoneczną Grecją czy romantyczną Francją.

Polacy leczeni z powodu leiszmaniozy trzewnej ulegają najczęściej zarażeniu również w rejonie basenu Morza Śródziemnego – w ostatnich latach zanotowano kilka przypadków, leczonych w ośrodkach polskich, przede wszystkim w Klinice Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych w Poznaniu oraz Krajowym Ośrodku Medycyny Tropikalnej w Gdyni. Tam też można przeprowadzić diagnostykę laboratoryjną w celu rozpoznania tej choroby. Ponieważ nie jest to choroba oficjalnie zgłaszana, trudno jest podać dokładne liczby zachorowań na leiszmaniozę występujące w Polsce. Podobnie jak w innych krajach nieendemicznych, choroba ta sprawia bardzo duże problemy diagnostyczne i najczęściej mają miejsce wielomiesięczne opóźnienia w postawieniu rozpoznania, doprowadzające niejednokrotnie do ciężkich stanów klinicznych [36].

Prowadzone są badania nad szczepionką przeciwko kala-azar, ale dotychczas jedynym sposobem zapobiegania chorobie jest ochrona przed ukłuciem muchówek. Stosowanie moskitier, noszenie ubrań z długimi rękawami i stosowanie repelentów jest najbardziej skuteczną metodą. Ponieważ muchówki są bardzo małe, zwykle moskitiery, aby przed nimi chronić, muszą zostać zaimpregnowane pyretroidami. Skuteczne są również moskitiery z bardzo drobnymi oczkami, ale ich wadą jest utrzymująca się pod nimi wysoka temperatura, przez co ich zastosowanie w tropikalnym klimacie jest ograniczone. W badaniach przeprowadzonych w Nepalu i Bangladeszu udowodniono, że stosowanie moskitier jest jedną ze skuteczniejszych metod chroniącą przed kala-azar. Dodatkową zaletą używania moskitier jest ochrona przed innymi przenoszonymi przez owady inwazjami takimi jak zimnica czy filariozy [37].

Udowodnionym czynnikiem ryzyka kala-azar, zwiększającym ryzyko zarażenia nawet ośmiokrotnie, jest niedożywienie. Jest to sytuacja raczej rzadka u obywateli naszego kraju, niemniej warto pamiętać, że właściwe odżywianie na terenach endemicznych może zmniejszyć ryzyko zarażenia [38].

Bardzo poważnym czynnikiem ryzyka zachorowania na leiszmaniozę trzewną jest niedobór odporności typu komórkowego. W związku z tym szczególnie zagrożeni są zakażeni HIV z niską liczbą komórek CD4, chorzy leczeni immunosupresyjnie, czy chorzy na schorzenia hematologiczne zaburzające czynność limfocytów [39–41].

Leiszmanioza trzewna jest potencjalnie śmiertelną w przebiegu parazytozą i wiele przesłanek wskazuje, że w związku ze zmianą klimatu oraz coraz bardziej postępującą globalizacją liczba importowanych przypadków w krajach nieendemicznych, w tym w Polsce, może się znacząco zwiększyć. Powinna być częściej brana pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u chorych podróżujących poza granicami naszego kraju – opóźnienie rozpoznania może mieć tragiczne konsekwencje dla pacjenta. Osoby wyjeżdżające na tereny endemiczne powinny być również informowane i edukowane na temat czynników ryzyka i możliwych środków zapobiegających zarażeniu tą groźną chorobą.

## Literatura

- [1] Angelini P., Macini P., Finarelli A.C., Pol C., Venturelli C., Bellini R., Dottori M. 2008. Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. *Parassitologia* 50: 97–98.
- [2] Desjeux P., Alvar J. 2003. *Leishmania*/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 97 Suppl. 1: 3–15.
- [3] Gradoni L., Bryceson A., Desjeux P. 1995. Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Bulletin of the World Health Organization* 73(2): 191–197.
- [4] Mauricio I.L., Howard M.K., Stothard J.R., Miles M.A. 1999. Genomic diversity in the *Leishmania donovani* complex. *Parasitology* 119: 237–246.
- [5] Dedet J.P. 2003. *Manson's Tropical Diseases*. Elsevier, London.
- [6] Lukes J. Mauricio I.L., Schonian G., Dujardin J.C., Soteriadou K., Dedet J.P., Kuhls K., Tintaya K.W., Jirku M., Chocholova E. 2007. Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 104: 9375–9380.
- [7] Pearson R.D., Sousa A.Q. 1996. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 22: 1–13.
- [8] WHO. 2004. *The World Health Report 2004*. WHO. Geneva.
- [9] Molina R., Amela C., Nieto J., San-Andres M., Gonzalez F., Castillo J.A., Lucientes J., Alvar J. 1994. Infectivity of dogs naturally infected with *Leishmania infantum* to colonized *Phlebotomus perniciosus*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88: 491–493.
- [10] Alvar J., Molina R., San Andres M., Tesouro M., Nieto J., Vitutia M., Gonzalez F., San Andres M.D., Boggio J., Rodriguez F. 1994. Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up

- after chemotherapy. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 88: 371–378.
- [11] Pineda J.A., Macias J., Morillas F., Fernandez-Ochoa J., Cara J., de La Rosa R., Mira J.A., Martin-Sanchez J., Gonzalez M., Delgado J. 2001. Evidence of increased risk for *Leishmania infantum* infection among HIV-seronegative intravenous drug users from southern Spain. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20: 354–357.
- [12] Figueiro-Filho E.A., Duarte G., El-Beitune P., Quintana S.M., Maia T.L. 2004. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 12: 31–40.
- [13] Desjeux P. 1999. Global control and *Leishmania* HIV co-infection. *Clinical Dermatology* 17: 317–325.
- [14] Desjeux P. 1995. *Leishmania*/HIV co-infections. *African Health* 18: 20–22.
- [15] Cascio A., Colomba C., Antinori S., Orobello M., Paterson D., Titone L. 2002. Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21: 277–282.
- [16] Maroli M., Rossi L., Baldelli R., Capelli G., Ferroglio E., Genchi C., Gramiccia M., Mortarino M., Pietrobelli M., Gradoni L. 2008. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Tropical Medicine and International Health* 13: 256–264.
- [17] Bogdan C., Schonian G., Banuls A.L., Hide M., Pratlong F., Lorenz E., Rollinghoff M., Mertens R. 2001. Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 32: 302–306.
- [18] Kager P.A., Rees P.H., Manguyu F.M., Bhatt K.M., Hockmeyer W.T., Welde B.T., Lyster W.H. 1983. Clinical presentation of visceral leishmaniasis in Kenya: a prospective study of 64 patients. *Tropical and Geographical Medicine* 35: 323–331.
- [19] Anabwani G.M., Bryceson A.D. 1982. Visceral leishmaniasis in Kenyan children. *Indian Pediatrics* 19: 819–822.
- [20] Khalil E.A., Zijlstra E.E., Kager P.A., El Hassan A.M. 2002. Epidemiology and clinical manifestations of *Leishmania donovani* infection in two villages in an endemic area in eastern Sudan. *Tropical Medicine and International Health* 7: 35–44.
- [21] Thakur C.P. 1984. Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 78: 391–398.
- [22] Zijlstra E.E., Ali M.S., el-Hassan A.M., el-Toum I.A., Satti M., Ghalib H.W. 1992. Clinical aspects of kala-azar in children from the Sudan: a comparison with the disease in adults. *Journal of Tropical Pediatrics* 38: 17–21.
- [23] Muigai R., Gatei D.G., Shaunak S., Wozniak A., Bryceson A.D. 1983. Jejunal function and pathology in visceral leishmaniasis. *Lancet* 2: 476–479.
- [24] Dutra M., Martinelli R., de Carvalho E.M., Rodrigues L.E., Brito E., Rocha H. 1985. Renal involvement in visceral leishmaniasis. *American Journal of Kidney Diseases* 6: 22–27.
- [25] Rosenthal E., Marty P., le Fichoux Y., Cassuto J.P. 2000. Clinical manifestations of visceral leishmaniasis associated with HIV infection: a retrospective study of 91 French cases. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 94: 37–42.
- [26] Pagliano P., Rossi M., Rescigno C., Altieri S., Coppola M.G., Gramiccia M., Scalone A., Gradoni L., Faella F. 2003. Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults: a retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995–2001). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52: 264–268.
- [27] Zijlstra E.E., Ali M.S., el-Hassan A.M., el-Toum I.A., Satti M., Ghalib H.W., Sondorp E., Winkler A. 1991. Kala-azar in displaced people from southern Sudan: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 85: 365–369.
- [28] Zijlstra E.E., Ali M.S., el-Hassan A.M., el-Toum I.A., Satti M., Ghalib H.W., Kager P.A. 1992. Kala-azar: a comparative study of parasitological methods and the direct agglutination test in diagnosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 86: 505–507.
- [29] Maurya R. 2005. Evaluation of PCR for diagnosis of Indian kala-azar and assessment of cure. *Journal of Clinical Microbiology* 43: 3038–3041.
- [30] den Boer M, Davidson R.N. 2006. Treatment options for visceral leishmaniasis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 4: 187–197.
- [31] Dujardin J.C., Campino L., Canavate C., Dedet J.P., Gradoni L., Soteriadou K., Mazeris A., Ozbek Y., Boelaert M. 2008. Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe. *Emerging Infectious Diseases* 14: 1013–1018.
- [32] European Centre for Disease Prevention and Control 2008. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm.
- [33] Weitzel T., Muhlberger N., Jelinek T., Schunk M., Ehrhardt S., Bogdan C., Arasteh K., Schneider T., Kern W.V., Fatkenheuer G. 2005. Imported leishmaniasis in Germany 2001–2004: data of the SIMPID surveillance network. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 24: 471–476.
- [34] Harms G., Schonian G., Feldmeier H. 2003. Leishmaniasis in Germany. *Emerging Infectious Diseases* 9: 872–875.
- [35] Malik A.N., John L., Bryceson A.D., Lockwood

- D.N. 2006. Changing pattern of visceral leishmaniasis, United Kingdom, 1985–2004. *Emerging Infectious Diseases* 12: 1257–1259.
- [36] Stefaniak J. 2003. Leiszmanioza trzewna. *Przegląd Epidemiologiczny* 57: 341–348.
- [37] Ostyn B., Vanlerberghe V., Picado A., Dinesh D.S., Sundar S., Chappuis F., Rijal S., Dujardin J.C., Coosemans M., Boelaert M. 2008. Vector control by insecticide-treated nets in the fight against visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent, what is the evidence? *Tropical Medicine and International Health* 24: 471–476.
- [38] Cerf B. 1987. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases* 156: 1030–1033.
- [39] Pintado V., Martin-Rabadan P., Rivera M.L., Moreno S., Bouza E. 2001. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore)* 80: 54–73.
- [40] de La Rosa R., Pineda J.A., Delgado J., Macias J., Morillas F., Mira J.A., Sanchez-Quijano A., Leal M., Lissen E. 2002. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among human immunodeficiency virus type 1-infected patients from Spain in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Microbiology* 40:762–767.
- [41] Saha S., Mondal S., Banerjee A., Ghose J., Bhowmick S., Ali N. 2006. Immune responses in kala-azar. *Indian Journal of Medical Research* 123: 245–266.

Wpłynęło 19 marca 2009

Zaakceptowano 27 maja 2009