

dr n. med. Agata Lebiedowska

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych,  
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Kierownik Katedry: dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński, prof. SUM

## Skuteczność krioterapii w leczeniu leiszmaniozy skórnej

**Wraz z zakończeniem trzeciej fali pandemii SARS-CoV2, większą liczbą osób zaszczepionych i luzowaniem obostrzeń utrudniających podróżowanie, zainteresowanie wyjazdami zagranicznymi wzrosło. Polacy coraz częściej wybierają odległe, egzotyczne destynacje, nie zdając sobie sprawy z zagrożeń jakie ze sobą niosą. Choroby tropikalne jako „pamiątka przywieziona z wakacji” nierzadko dotyczą podróżnych. To stwarza nowe wyzwania dla lekarzy dermatologii, obejmujące prawidłową diagnozę i odpowiednio dobrany schemat leczenia. Jedną z chorób tropikalnych, na którą narażeni są globtroterzy jest leiszmanioza.**

Pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* są przyczyną leiszmanioz, grupy chorób przenoszonych na ssaki, w tym na ludzi, przez ćmiankowate – rodzinę owadów z rzędu muchówek. Leiszmaniozy charakteryzują się szerokim spektrum objawów klinicznych: w przebiegu zlokalizowanej leiszmaniozy skórnej (*localised cutaneous leishmaniasis* – LCL) pojawiają się wrzodziejące zmiany w miejscu ukąszenia; w przypadku rozlanej leiszmaniozy skórnej (*diffuse cutaneous leishmaniasis* – DCL) to liczne, nie wrzodziejące guzki; zapalenie w obrębie błon śluzowych występuje w leiszmaniozie błon śluzowych (*mucosal leishmaniasis*), a rozsiana infekcja trzewna w leiszmaniozie trzewnej (*visceral leishmaniasis*). Spektrum kliniczne obserwowane u pacjentów wskazuje na złożoność epizologii: kilka gatunków *Leishmania* może powodować chorobę, a wiele gatunków muchówek i ssaków pełni rolę nosicieli, od-

powiednio nosicieli i żywicieli rezerwuarów<sup>[1]</sup>. Około 95% przypadków skórnej postaci leiszmaniozy występuje w obu Amerykach, basenie Morza Śródziemnego, na Bliskim Wschodzie i w Azji Środkowej. W 2019 roku ponad 87% nowych przypadków wystąpiło w 10 krajach: Afganistanie, Algierii, Brazylii, Kolumbii, Iranie, Iraku, Libii, Pakistanie, Syryjskiej Republice Arabskiej i Tunezji. Szacuje się, że rocznie na świecie pojawia się od 600 000 do 1 miliona nowych zachorowań<sup>[2]</sup>.

Kilka gatunków *Leishmania* może powodować leiszmaniozę skórną u ludzi. Większość infekcji prawdopodobnie nie daje żadnych objawów. Jeśli jednak objawy wystąpią, obejmują miejscowy wzrost temperatury i obrzęk. W miejscu ukąszenia pojawia się rumieniowa grudka, może wystąpić świąd. Wielkość zmiany waha się od 1 do 10 mm średnicy. Po 2 dniach przekształca się w pę-

cherzyk, a później w krostę, gdy pęka, spontanicznie lub w wyniku urazu powstaje zao-krąglony wrzód z guzowatymi lub grubymi brzegami. Takie wrzody mogą utrzymywać się na skórze od 3-5 miesięcy do 15-20 lat. W dolnej części owrzodzenia widoczna jest ziarnina, która krwawi podczas pocierania, i różowa obwódka. Zmiana nie jest bolesna, jeśli nie jest wtórnie zakażona. Wrzody mogą być pojedyncze lub mnogie<sup>[3]</sup>.

Podczas oceny przewlekłych zmian skórnych u osób z potencjalną ekspozycją w regionie endemicznym pierwszym i najważniejszym krokiem diagnostycznym jest rozważenie leishmaniozy skórnej (CL). Zmiany są często bezbolesne, a ropnie występują rzadko. Lokalizują się zwykle na odsłoniętych obszarach ciała, takich jak twarz i kończyny;

zmiany mogą mieć cechy brodawkowate, półpaścowe, łuszczycopodobne, wypryskowe lub różowate. Diagnostyka różnicowa jest zatem niełatwa.

Mikroskopia tkankowa jest najczęściej stosowanym testem diagnostycznym leishmaniozy. Chociaż jest mniej czuła i wymaga specjalistycznej wiedzy, a także soczewki mikroskopu o dużej mocy, jej zaletami są niska cena i łatwo dostępne materiały. Jednak istnieje ponad 20 gatunków *Leishmania* związanych z infekcją człowieka, i o ile historia podróży pacjenta nie jest bardzo ograniczona, należy rozważyć identyfikację gatunku. Znajomość gatunku *Leishmania* pozwala na lepsze oszacowanie ryzyka i odpowiedzi na różne terapie. Powszechne stosowanie bardziej czułych molekularnych testów (ta-

kich jak reakcja łańcuchowa polimerazy PCR) radykalnie zmienia oblicze diagnostyki chorób tropikalnych<sup>[4]</sup>.

Schematów postępowania terapeutycznego w przebiegu leiszmaniozy jest wiele. Postać skórna w 90% ulega samoistnemu zagojeniu w przeciągu 3-15 miesięcy, zależnie od gatunku *Leishmania*. Jednak ustąpienie zmian skórnych nie zawsze oznacza wyleczenie, często postać skórna może zająć błony śluzowe, dlatego zaleca się leczenie systemowe w każdym przypadku. Uważa się, że wczesne leczenie zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby błon śluzowych, jednak w przypadku progresji choroby do wariantu śluzówkowo-skórnego leczenie staje się znacznie trudniejsze – zwykle wymaga długotrwałego stosowania leków pozajelitowych. Gojenie CL zawsze prowadzi do powstania blizn, które w zależności od czynnika zakaźnego mogą być poważne. Oprócz ryzyka rozsianego zakażenia, decyzja o leczeniu zależy również od miejsca, nasilenia i rozległości choroby skórnej oraz czasu do samoistnego ustąpienia. Dlatego celem terapii jest zmniejszenie ryzyka rozsiewu i nawrotu choroby, przyspieszenie ustępowania zmian i zminimalizowanie blizn<sup>[5]</sup>.

W związku z wysokim zróżnicowaniem klinicznym i geograficznym choroby, brakuje w pełni wiarygodnego sposobu leczenia. Pięciodobowe związki antymonu pozostają podstawą terapii dla większości form leiszmaniozy. Inne metody leczenia obejmują metody fizyczne stosowane miejscowo (ciepło, kriochirurgia) lub iniekcje środków przeciwniekcyjnych do zmiany chorobowej (np. metronidazolu, amfoterycyny B czy pentamidyn), immunoterapie i inne<sup>[6]</sup>.

Leki antymonialne występują w postaci stiboglukonianu sodu (*Pentostam*) do podawania dożylnego lub domięśniowego, oraz antymonianu megluminy (*Glucantime*) do podawania domięśniowego. Ich mechanizm działania prawdopodobnie obejmuje hamo-

wanie układu reduktazy glutationu/trypanotyonu. Do czasu pojawienia się lekooporności wykazywały wysoką skuteczność. Wywołują one niestety efekty uboczne takie jak bóle mięśniowe, są kardiotoxyczne; dużą wadą jest konieczność codziennego podawania pozajelitowego przez okres kilku tygodni. CT jest zwykle leczona 20-dniowym cyklem antymonu (Sb) w dawce 20 mg/kg/dobę (*Glucantime* zawiera 85 mg Sb/ml, a *Pentostam* zawiera 100 mg Sb/ml), wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu zakażeń wywołanych *L. panamensis* i *L. brasiliensis*.

W niektórych częściach świata nabyta lekooporność na leki antymonialne, zwłaszcza w leczeniu leiszmaniozy trzewnej (VL) jest tak wysoka, że nie są już zalecane jako terapia pierwszego rzutu. Przyczyny rozwoju lekooporności obejmują stosowanie dawek subterapeutycznych, niepełny czas trwania leczenia oraz podawanie leków niespełniających norm. Związki antymonu nie są dopuszczone do obrotu w Polsce.

W badaniach *in vitro* wykazano skuteczność pentamidyny, aromatycznej diamidyny. Izetonian pentamidyny (*Pentam 300*) jest tradycyjnie stosowany jako środek alternatywny dla leków antymonialnych, w leczeniu CL opornego na leki antymonialne oraz w niektórych krajach jako terapia pierwszego rzutu w CL. Również podawany jest drogą pozajelitową i wykazuje działania niepożądane, takie jak hipoglikemia, niedociśnienie i ból w miejscu wstrzyknięcia. Pentamidyna również nie jest dopuszczona do obrotu na terytorium Polski.

Ciekawą metodą leczenia leiszmaniozy jest immunoterapia. Wiedza na temat odpowiedzi immunologicznej gospodarza na infekcję doprowadziła do badań nad zastosowaniem środków immunomodulujących jako środków pomocniczych w celu poprawy efektów leczenia. Wczesne badania dotyczyły leczenia interferonem, jednak nie wykaza-

no znaczących korzyści. Większy potencjał ujawnił miejscowo aplikowany imikwimod 5%, immunomodulator stosowany w leczeniu brodawek i przednowotworowych zmian skórnych. Indukuje wytwarzanie cytokin stymulujących odpowiedź komórkową, tym samym nadając odporność na pasożyty Leishmania. Stosowany co drugi dzień w połączeniu z 20-dniową terapią pozajelitowego antymonu w dawce 20 mg/kg w otwartym badaniu z udziałem 12 pacjentów, którzy nie reagowali na sam antymon, powodował 90% wyleczeń.

Podstawą leczenia miejscowego, które często uzupełnia leczenie ogólne są metody fizykalne. Należą do nich terapie wykorzystujące wysokie i niskie temperatury. Zaletą tych metod leczenia jest niewielkie ryzyko działań niepożądanych, niska cena i możliwość za-

stosowania zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Termoterapia (50°C przez 30 s) wykazała skuteczność porównywalną z lekami antymonowymi<sup>[7]</sup>. Krioterapia jest powszechnie stosowaną metodą w codziennej praktyce dermatologicznej. Większość dermatologów nie docenia krioterapii i ogranicza jej zastosowanie jedynie do usuwania brodawek, rogowacenia i niektórych zmian nowotworowych. Jednak zakres stanów patologicznych i kosmetycznych, które mogą być skutecznie leczone ciekłym azotem jest szeroki. Krioterapia odpowiednio dobrana do pacjenta i prawidłowo wykonana daje bardzo dobre rezultaty lecznicze, ale również estetyczne. Ciekły azot jest powszechnie dostępny, tani i może być stosowany bez konieczności znieczulenia. Kriochirurgia pojawiła się w dermatologii już w poprzednim

stuleciu – na początku stosowano ciekłe powietrze i skompresowany dwutlenek węgla, czyli suchy lód<sup>[9]</sup>.

Biorąc pod uwagę wrażliwość pasożytów *Leishmania* na zamrażanie, krioterapia jest obecnie stosowana na świecie jako terapia adjuwantowa wraz ze związkami antymonialnymi, a czasami stosowana jako alternatywa leczenia postaci skórnej. Normalnie w krioterapii zmian skórnych stosuje się ciekły azot (N<sub>2</sub>) o temperaturze -196°C. Odnotowano, że terapia ta jest skuteczna w >95% przypadków. Podejmowano również próby zastosowania suchego lodu o temperaturze -78,5°C. Ciekły azot w porównaniu z suchym lodem nie jest łatwo dostępny i wymaga wyższych kosztów utrzymania. Jednak terapia suchym lodem okazała się mniej skuteczna i może być ewentualnie stosowana uzupełniająco<sup>[9]</sup>.

W 2008 roku w Jordaniі przeprowadzono badanie, które obejmowało 120 pacjentów z łącznie 375 zmianami na skórze. Spryskiwanie zmian ciekłym azotem przeprowadzono w odległości 2 cm od zmiany, przez 10 do 15 sekund. Opryskiwanie w wyżej wymienionych warunkach zamroziło obszar o średnicy w zakresie od 0,5 do 1,2 cm. Po rozmrożeniu przez 20 sekund na tę samą powierzchnię wykonano drugi cykl mrożenia już z krótszym czasem oprysku. Zadbano o to, aby zamrożenie sięgało nawet kilku milimetrów w obrębie zdrowej skóry otaczającej zmianę. Liczba aplikacji była zależna od wielkości zmiany. Po każdej sesji krioterapii wszystkim pacjentom przepisano leczenie antyseptyczne. Krioterapię wykonywano raz w tygodniu, przez okres 1 do 7 tygodni, w zależności od rezultatu. Zmiany fotografowano przed rozpoczęciem krioterapii i przed każdą sesją. Reakcja na terapię i wszelkie dolegliwości, takie jak pieczenie, zmiana koloru skóry lub bliznowacenie były obserwowane i opisywane co tydzień. Gojenie zdefiniowano jako całkowitą reepitelizację i zanik obrzę-

ku, stwardnienia i innych objawów zapalenia. U każdego pacjenta terapia została przerwana wkrótce po wygojeniu, a pacjenci byli obserwowani jeszcze przez kolejne 4 tygodnie. Szybkość wyleczeń mierzono procentem zmian, które całkowicie zagoiły się w ciągu tygodnia po kriosesji i nie nawróciły. Około 84% zmian zostało wyleczonych po 1 do 4 sesji. Pozostałe zmiany (16,3%) zostały wyleczone po kolejnych 1 do 3 sesji. Krioterapia powodowała łagodne działania niepożądane, a większość pacjentów została wyleczona ze znikomym bliznowaceniem. Statystycznie wielkość i lokalizacja zmiany znacząco wpłynęły na odpowiedź kliniczną na krioterapię<sup>[10]</sup>.

Na Sri Lance przeprowadzono kolejny eksperyment oceniający skuteczność krioterapii z zastosowaniem ciekłego azotu w leczeniu skórnej postaci leishmaniozy wywołanej zakażeniem *Leishmania donovani*. Ciekły azot zastosowano u 65 pacjentów (121 zmian), kriosesje wykonywano przez 15-20 sekund, po dwie na miejsce, co tydzień przez 1-3 tygodni, następnie co dwa tygodnie przez 4-5 tygodni, a później co miesiąc aż do wyleczenia. Pacjenci byli obserwowani przez 6 miesięcy po wyleczeniu. Łącznie 91,7% pacjentów zostało wyleczonych w ciągu jednej do siedmiu kriosesji. Grudki o średnicy ≤1 cm wykazywały szybkie gojenie (90,5%) w porównaniu z grudkami o średnicy >1 cm (64,28%). Odsetek wyleczonych zmian na głowie (84,61%) i kończynach górnych (82,6%) był większy niż w przypadku kończyn dolnych (71,42%) i tułowia (66,66%). Miejscowy ból trwał 15-30 minut; w 33% przypadków stwierdzono owrzodzenie, w 46,9% odbarwienie i w 43% bliznowacenie. W ciągu 6 miesięcy obserwacji wystąpił jeden nawrót.

Kolejne badanie obrazujące wysoką skuteczność krioterapii w leczeniu Leishmaniozy skórnej miało miejsce w Etiopii. CT w tym kraju wywołuje głównie *Leishmania aethiopicum*. W badaniu oceniano reakcję na stiboglukonian

sodu (SSG) i ciekły azot. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy i leczeni ciekłym azotem lub SSG. Średni czas trwania zmian przed rozpoczęciem leczenia wynosił 8,5 miesiąca. Wskaźnik wyleczeń zgodnie z protokołem dla krioterapii i Pentostamu wyniósł odpowiednio 93,3% i 89,5%. Ciekły azot może być stosowany jako jedna z opcji leczenia, zwłaszcza w warunkach ubogich w zasoby.

Krioterapia z zastosowaniem ciekłego azotu jest również bardzo skuteczna jako terapia skojarzona. W Iranie powstał projekt badawczy mający na celu ocenę skuteczności terapeutycznej leku Glucantime w połączeniu z krioterapią w leczeniu odzwierzęcej leishmaniozy skóry. Do badania włączono 112 przypadków, 54 osoby ze 116 zmianami otrzymywały lek, a 58 pacjentów ze 115 zmianami otrzymywało lek w połączeniu z krioterapią przy użyciu ciekłego azotu raz na dwa tygodnie. Po 7 i 12 tygodniach leczenia monitorowano szybkość gojenia zmian. Gojenie zdefiniowano jako całkowitą reepitelizację i zanik stwardnienia. W 7. tygodniu od rozpoczęcia leczenia całkowite wygojenie zaobserwowano w 56 ze 116 zmian (48,1%) w grupie, która otrzymywała sam lek i 83 ze 115 zmian (72,2%) w grupie, która otrzymywała terapię skojarzoną. W 12. tygodniu procent wyleczenia wynosił odpowiednio 91% i 100% w grupach. Wyniki obrazują większą skuteczność i krótszy okres leczenia w przypadku terapii łączonej<sup>[11]</sup>.

Od czasu odkrycia pierwszych leków przeciw leishmaniozie do dnia dzisiejszego poszukiwane są skuteczne substancje i terapie, nie wykazujące efektów toksycznych i zdolne do przezwyciężenia szczepów lekoopornych. Na ten moment najskuteczniejsze wydają się terapie skojarzone łączące leczenie farmakologiczne z metodami fizykalnymi, m.in. krioterapią. W Polsce nie dopuszcza się do obrotu leków systemowych, stąd jeszcze większe znaczenie terapii z wykorzystaniem bardzo niskich temperatur.

Piśmiennictwo:

1. Reithinger R, Dujardin J, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007, 7(9): 581-596.
2. WHO. Leishmaniasis. [dostępny online: 25.05.2021] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.
3. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res*. 2017, 6: 750.
4. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous Leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019, 33(1): 101-117.
5. Ameen M. Cutaneous leishmaniasis: therapeutic strategies and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007, 8(16): 2689-2699.
6. Lee SA, Hasbun R. Therapy of cutaneous leishmaniasis. *Int J Infect Dis*. 2003, 7: 86-93.
7. Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, et al. The efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis*. 2005, 40: 1148-1155.
8. Perera E, Weerasinghe P, Sinclair R. *Cosmetic Cryotherapy*. W: Maibach HI, Baran R. *Textbook of Cosmetic Dermatology*. California: Taylor & Francis Group, 2017.
9. Shaddel M, Sharifi I, Karvar M, Keyhani A, Baziar Z. Cryotherapy of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in BALB/c mice: A comparative experimental study. *Journal of vector borne diseases*. 2018, 55(1): 42.
10. Mosleh IM, Geith E, Natsheh L, Schönian G, Abotteen N, Kharabsheh SA. Efficacy of a weekly cryotherapy regimen to treat *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008, 58(4): 617-624.
11. Saghafipour A, Mozaffari E, Rezaei F. The evaluation of intralesional glucantime and cryotherapy plus intralesional glucantime therapeutic efficacy on zoonotic cutaneous leishmaniasis: A randomized clinical trial. *International Journal of Pediatrics*. 2017, 5(12): 6689-6697.