

Tropikalne choroby skóry u pacjentów podróżujących do Afryki Równikowej i Azji

Tropical skin diseases imported by travellers returning from Equatorial Africa or Asia

Małgorzata Paul, Jerzy Stefaniak, Aleksander Waśniowski

Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. AM dr hab. med. Jerzy Stefaniak

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 1: 16–25

Streszczenie

Znaczne nasilenie ruchu turystycznego oraz wyjazdów służbowych do krajów strefy międzyzwrotnikowej w ostatnich latach stwarza istotne ryzyko importowania na obszar Polski wielu egzotycznych zarażeń, w tym pasożytniczych chorób skóry. Nabywane w krajach ciepłego klimatu inwazje pasożytnicze wywołujące zmiany skórne stwierdza się najczęściej wśród turystów, misjonarzy i wolontariuszy przebywających w trudnych warunkach środowiskowych, na obszarach o niskim standardzie ekonomicznym, którzy nie przestrzegają zasad higieny tropikalnej. Wieloletni pobyt w tropiku, częste narażenie na ukłucia owadów w porze nocnej oraz niestosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej i repelentów po zachodzie słońca zwiększają zagrożenie zachorowania na leiszmaniozę skórą i filariozy układu limfatycznego. W niniejszej pracy opisano 3 przypadki inwazji *Wuchereria bancrofti* importowane z Kamerunu oraz Indii, jeden przypadek zarażenia *Leishmania major* po podróży turystycznej do Mali i Burkina Faso oraz rzadkie współistnienie wuszereriozy i leiszmaniozy skórnej u pielęgniarki pracującej przez wiele lat w ośrodku misyjnym w Czadzie.

Słowa kluczowe: leiszmanioza skórna, filariozy układu limfatycznego, wuszererioza, medycyna podróży, dermatologia tropikalna, zarażenia egzotyczne, pasożytnicze choroby importowane.

Abstract

In recent years in Poland, the increasing number of reported tourist and business trips to tropical and subtropical areas is a source of a significant risk of imported exotic infections, including parasitic skin diseases. Skin infections caused by parasites and acquired in hot climate countries are most frequently observed in tourists, missionaries and health workers living in poor sanitary and environmental conditions of a low socioeconomic level, who do not always comply with tropical hygiene measures. Long stay in the endemic zone, frequent exposure to mosquito bites at night, lack of dressing in appropriate clothes with trousers and long sleeves or use of repellents after sunset significantly increase the risk of cutaneous leishmaniasis and lymphatic filariasis. We describe three cases of *Wuchereria bancrofti* invasion imported by missionaries from Cameroon and India, one case of *Leishmania major* infection after trekking through Mali and Burkina Faso, and a very rare case of co-existence of bancroftian filariasis and cutaneous leishmaniasis in a nurse who was working for years in a missionary centre in Chad.

Key words: cutaneous leishmaniasis, lymphatic filariasis, wuchereriosis, travel medicine, tropical dermatology, exotic infections, imported parasitic diseases.

Wprowadzenie

Na przestrzeni ostatnich lat w Polsce obserwuje się stały wzrost nasilenia ruchu turystycznego oraz wyjazdów służbowych do krajów strefy międzyzwrotnikowej, nazywanej

zwyczajowo tropikiem. Według aktualnych danych Światowej Organizacji Turystyki, rocznie ponad 150 mln podróżujących odwiedza kraje rozwijające się, w tym 52 mln Azję Południową i Oceanię, 31 mln Afrykę i ok. 37 mln Amerykę

Adres do korespondencji: dr hab. med. Małgorzata Paul, Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań; tel. +48 61 8691363, fax: 61 8691699, e-mail: mpaul@am.poznan.pl

łacińską [1]. W 2005 r. już prawie 3,8 mln polskich pasażerów, czyli o 20% więcej niż w roku poprzednim, korzystało z przewozów w komunikacji międzynarodowej, co stwarza istotne ryzyko importowania na obszar Polski wielu chorób egzotycznych, dotychczas rejestrowanych w naszym kraju sporadycznie (wg Głównego Urzędu Statystycznego).

Nabywane w krajach klimatu ciepłego inwazje pasożytnicze wywołujące zmiany skórne stwierdza się najczęściej wśród turystów, misjonarzy oraz wolontariuszy akcji humanitarnych przebywających w trudnych warunkach środowiskowych, na obszarach o niskim standardzie ekonomicznym, którzy nie zawsze przestrzegają zasad higieny tropikalnej. Najważniejszymi czynnikami ryzyka, sprzyjającymi zachorowaniom na tropikalne dermatozy, są: wielokrotne narażenie na ukłucia owadów przenoszących formy inwazyjne pasożytów, niestosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej (np. koszul z długimi rękawami i spodni z nogawkami po zachodzie słońca), suszenie ubrań bawełnianych na wolnym powietrzu, picie nieprzegotowanej i niefiltrowanej wody, a także chodzenie w tropiku boso lub tylko w sandałach [2]. Do najczęściej zawlekanych do Europy pasożytniczych chorób skóry należą: zespół larwy wędrującej skórnej, strongyloidoza, tungiaza, leiszmanioza skórna i skórno-śluzówkowa oraz muszyce skóry [3–7]. Sporadycznie opisuje się przypadki pojedynczych, miejscowych zmian skórnych w przebiegu ostrego okresu trypanosomoz afrykańskiej u osób z południa Europy podróżujących do tropików oraz u imigrantów powracających z Afryki [8]. Kąpiel w zbiornikach słodkowodnych może być przyczyną charakterystycznego dla wczesnego okresu inwazji *Schistosoma spp.* tzw. wyprysku pływaków [9]. Filariozy układu limfatycznego, onchocerkozę czy drakunkulozę dotyczą przede wszystkim rdzennych mieszkańców strefy tropikalnej oraz imigrantów, którzy przez wiele lat przebywali i mieszkali w bardzo skromnych warunkach na obszarach endemicznego występowania tych chorób [10].

Filariozy układu limfatycznego (wuszererioza, brugioza) są sporadycznie zawlekaną do Europy przez misjonarzy z Afryki Równikowej oraz Azji Południowej [11,12]. Wśród turystów przebywających krótkotrwale w tropiku ryzyko zarażenia jest zdecydowanie mniejsze [13]. Liczne przypadki importowanej wuszereriozy obserwuje się natomiast u pracowników sezonowych z Indii i Myanmaru oraz u Tajów zamieszkujących tereny przygraniczne [14–16]. Wśród imigrantów pracujących w Europie Zachodniej, filariozy wykrywa się u 1/4 badanych zgłaszających się do Instytutu Chorób Tropikalnych w Madrycie, w tym u 31% Afrykańczyków oraz u ponad 3% Azjatów [17].

Importowane do Europy przypadki leiszmaniozy skórnej diagnozuje się przeważnie w określonych grupach zawodowych: wśród żołnierzy misji pokojowych stacjonujących na Bliskim Wschodzie i w Afryce Równikowej (Kongo, Czad), u kierowców samochodów ciężarowych oraz pracowników przemysłu budowniczego, zatrudnianych okresowo przy budowie dróg i mostów w Turcji [6, 18]. Wśród niemieckich podróżnych leiszmaniozę skórą rozpoznaje się nato-

miast głównie u turystów (80%); znacznie mniejszy odsetek przypadków stanowią imigranci, którzy zarażają się podczas odwiedzin w rodzinnym kraju, gdzie leiszmanioza występuje endemicznie [19]. W Polsce notowano dotychczas pojedyncze przypadki zachorowań u turystów powracających z Indii, Gwajany Francuskiej i Syrii oraz u imigrantów z Sudanu [6]. W krajach Ameryki Południowej leiszmanioza skórna i skórno-śluzówkowa ma tendencję do częstszego występowania w środowiskach rodzinnych, co sugeruje rolę genetycznej podatności na zachorowanie [20].

W niniejszej pracy przedstawiono leczone w Klinice Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w ciągu ostatnich 2 lat przypadki filariozy układu limfatycznego oraz leiszmanioz skórnych, importowanych z obszarów Afryki Równikowej i Indii, w tym bardzo rzadkie współistnienie leiszmaniozy i wuszereriozy u tego samego pacjenta.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

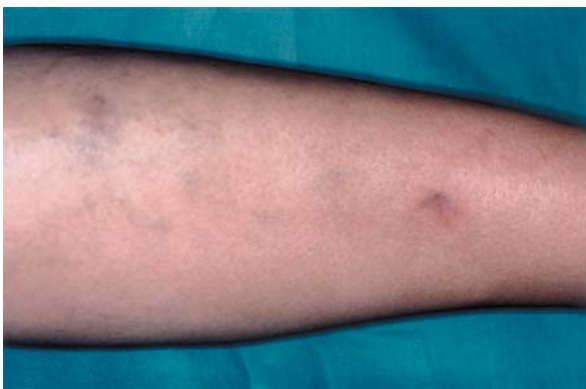
Po powrocie z Afryki Równikowej 44-letnia misjonarka została skierowana do Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu stanów podgorączkowych oraz okresowo pojawiających się, ustępujących obrzęków twarzy i kończyn dolnych. W strefie klimatu tropikalnego przebywała przez 9 lat. Początkowo pracowała jako pielęgniarka w ośrodku misyjnym w Demokratycznej Republice Konga (Mbanza-Mboma), a następnie, przez ostatnie 4 lata pobytu, w Czadzie (Bongor). Mieszkała w tym czasie w skromnych warunkach sanitarno-higienicznych, bez dostępu do elektryczności. Piła wodę deszczową lub z rzeki oraz była wielokrotnie kłuta przez owady zarówno w nocy, jak i w dzień.

W chwili przyjęcia do kliniki u pacjentki stwierdzono podwyższoną temperaturę ciała (37,6°C), ciastowaty obrzęk prawego podudzia ze znacznym przebarwieniem skóry oraz owalne, regularne owrzodzenie na grzbietowej powierzchni lewej goleni, o uniesionych, zaczerwienionych brzegach, z sączącą wydzieliną ropną. Nie zaobserwowano powiększenia węzłów chłonnych pachwinowych i podkolanowych. Ocena dopplerosonograficzna układu żył głębokich oraz głównych pni układu powierzchownego wykazała obecność refluku III stopnia w żyłę odpiszczelowej lewej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę wysokości 12,8 G/l, podwyższony poziom fibrynogenu do 562 mg/dl, charakterystyczną dla przewlekłych inwazji pasożytniczych hipergammaglobulinemię – 21,5%, nieznaczną obwodową eozynofilię w rozmazie krwi obwodowej – 6%, oraz graniczne wartości całkowitej immunoglobuliny IgE – 63,8 IU/ml. Próba wykazania obecności migrujących mikrofilarii w wielokrotnie wykonywanych badaniach krwi – pobieranej o północy oraz w godzinach rannych – była ujemna.

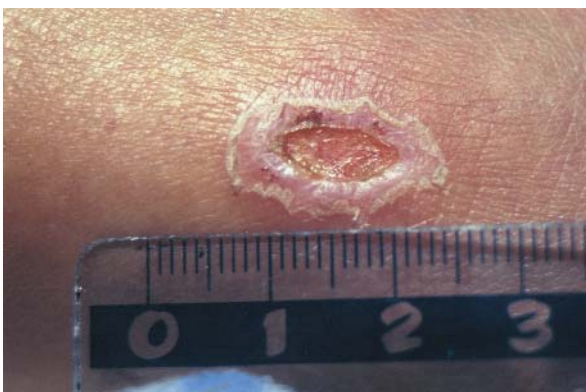
W biopsji uzyskanej z owrzodzenia lewej kończyny dolnej wykazano obecność pojedynczych makroflagów za-



Ryc. 1. Ostrzyknięcie miejsca inwazji *Leishmania* sp. antymonoglukonianem sodu u misjonarki po powrocie z Czadu. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Ryc. 2. Zmiana skórna na lewym podudziu wywołana przez *Leishmania* sp. w czasie gojenia z pozostawieniem przebarwionej blizny. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Ryc. 3. Typowe owrzodzenie skóry na grzbietowej powierzchni prawego podudzia w przebiegu zarażenia *Leishmania* sp. u turystki po powrocie z Mali i Burkina Faso. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

wierających wewnątrzkomórkowo położone formy rozwojowe amastigota *Leishmania* spp. W wymazie bakteriologicznym stwierdzono obecność mieszanego nadkażenia bakteriynego wywołanego przez chorobotwórcze szczepy *Enterobacter cloacae* oraz względnego beztlenowca *Streptococcus mitis*. Nie uzyskano wzrostu grzybów chorobotwórczych.

U pacjentki zastosowano miejscowe leczenie przeciwprzywrotnicze antymonoglukonianem sodu (Pentostam) w postaci 2 ostrzyknięć miejsca inwazji (ryc. 1), a doustnie podano ketokonazol w dawce 400 mg/d, z zaleceniem stosowania go przez 2 tyg. Dołączono uzupełniające leczenie przeciwbakteryjne 0,3% maścią gentamycynową. Po 10 dniach od wdrożenia leczenia przeciw pasożytniczego w kierunku leishmaniozy zmiana skórna pokryta się strupem, pozostawiając po kolejnych 2 tyg. brunatne przebarwienie (ryc. 2).

Na podstawie obrazu klinicznego, długotrwałego pobytu w strefie endemicznej oraz narażenia na wielokrotne ukłucia komarów w porze nocnej wysunięto podejrzenie współistniejącej filariozy układu limfatycznego. Zastosowano test kliniczny Mazzottiego, polegający na jednorazowym podaniu doustnym 100 mg anthelmintyku – dietylokarbamazyny (Notezine), obserwując wzrost bezpośredniej liczby eozynofiliów z 200 do 500 komórek w 1 μ l po upływie godziny. Na tej podstawie wdrożono leczenie przyczynowe w kierunku wuszereriozy albendazolem (Zentel) 800 mg/d w 2 dawkach podzielonych, uzyskując normalizację temperatury ciała w 4. dobie leczenia, natomiast całkowite ustąpienie obrzęku limfatycznego prawego podudzia po 14 dniach stosowanego leczenia przeciw pasożytniczego.

Przypadek 2.

35-letnia turystka została przyjęta do kliniki w trybie pilnym z powodu gorączki w wywiadzie do 39°C z towarzyszącymi dreszczami i uczuciem zimna, która pojawiła się w dniu jej powrotu z podróży trampingowej do Afryki Zachodniej. Chora przebywała przez 3 tyg. w Mali i Burkina Faso, nie przestrzegając zasad higieny tropikalnej. Podczas pobytu w tropiku mieszkała w bungalowach zaopatrzonych w moskitiery, spożywała posiłki przygotowywane przez miejscowych kucharzy oraz często odbywała spacerunki po zachodzie słońca, nie stosując ani odpowiedniej odzieży ochronnej, ani repelentów. W celach spożywczych i higienicznych używała butelkowanej wody mineralnej, ale w wywiadzie podawała jednorazową kąpiel w rzece Niger. Mimo zaleceń specjalisty chorób tropikalnych, pacjentka nie stosowała właściwej chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej oraz była wielokrotnie kłuta przez owady, zwłaszcza we wczesnych godzinach rannych. Wykonała natomiast komplet szczepień ochronnych wymaganych i zalecanych w ruchu międzynarodowym dla tego rejonu świata. Poprzednio odbyła w tropiku wyprawy turystyczne do Etiopii oraz Peru i Boliwii (odpowiednio 6 i 11 mies. wcześniej).

Podczas przyjęcia do kliniki chora nie gorączkowała. Na grzbietowej powierzchni dolnej części prawego podudzia

stwierdzono obecność owrzodzenia o średnicy ok. 1,5 cm, które pojawiło się 10 dni po powrocie z Afryki (ryc. 3.), oraz podobną, mniejszą zmianę zlokalizowaną na skórze lewej kończyny dolnej powyżej pięty, na wysokości stawu skokowego, zauważoną przez pacjentkę 3 dni przed przyjęciem do szpitala (ryc. 4.). Zmianom skórnyom towarzyszył miejscowy odczyn zapalny z żółtawym wysiękiem ropnym; brzoگی obu owrzodzeń były charakterystycznie pogrubiałe i uniesione. Na obu kończynach dolnych znajdowały się liczne zadrapania oraz ślady po uktuciach owadów.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono przyspieszony odczyn Biernackiego (32 mm/godz.) oraz wysokie stężenie białka C-reaktywnego (17 mg/dl) bez innych odchyleń morfologiczno-biochemicznych. Na podstawie wielokrotnie wykonywanych badań grubej kropli i cienkiego rozmazu krwi włośniczkowej oraz braku swoistych przeciwciał przeciwzimmicznych wykluczono malarię. Podczas hospitalizacji w klinice zanotowano 2-krotny wzrost temperatury ciała do 38,2°C, przy ujemnych posiewach bakteriologicznych krwi obwodowej.

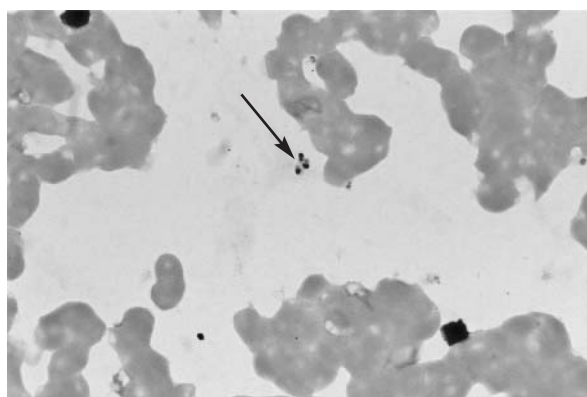
W preparatach mikroskopowych barwionych metodą May-Grunwald-Giemsa, uzyskanych z biopsji brzoگی owrzodzeń, stwierdzono pojedyncze, wolno leżące formy amastigota *Leishmania* sp. (ryc. 5.). Posiew bakteriologiczny treści ropnej ze zmian skórnych wykazał współistniejące nadkażenie paciorkowcem B-hemolizującym grupy A (*Streptococcus pyogenes*). U pacjentki zastosowano miejscowe leczenie roztworem antymonoglukonianu sodu (Pentostam) oraz doustne ketokonazolem w dawce 400 mg/d. Współistniejące zakażenie bakteryjne zmian skórnych leczono 1% maścią detreomycynową oraz przemywano roztworem nadmanganianu potasu. Ze względu na uogólnione objawy infekcji z gorączką, osłabieniem i uczuciem zimna zastosowano parenteralnie klindamycynę (Klimicin) w dawce 1200 mg/d oraz płyny infuzyjne. Po 3 tyg. zaobserwowano całkowite wygojenie owrzodzeń w przebiegu leishmaniozy skórnej z pozostawieniem brunatno przebarwionych blizn (ryc. 6.).

Przypadek 3.

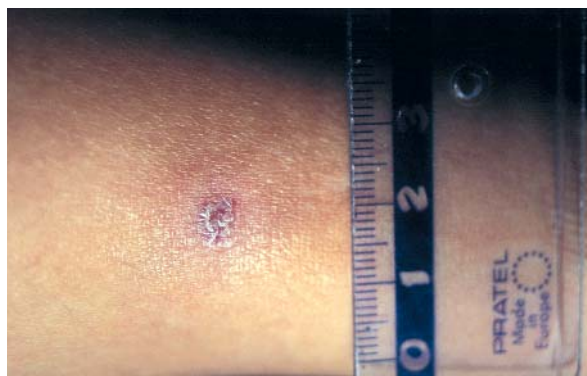
58-letnia misjonarka została skierowana do kliniki z podejrzeniem choroby tropikalnej z powodu pojawiających się od kilku miesięcy, przemijających obrzęków twarzy oraz kończyn górnych i dolnych. Przez 26 lat pracowała jako siostra zakonna w ośrodkach misyjnych na terenach wiejskich w Burundi (Musongati), Rwandzie (Rugango), a następnie – przez ostatnie 3 lata – w Kamerunie (Dimako), przebywając w trudnych warunkach klimatyczno-sanitarnych. Pacjentka miała aktualną książeczkę szczepień ochronnych, wymaganych i zalecanych w ruchu międzynarodowym przy wyjeździe do krajów strefy międzyzwrotnikowej. Podczas pobytu w Afryce Równikowej była wielokrotnie kłuta przez owady; kilka razy chorowała na malarię oraz petzakowicę jelitową.



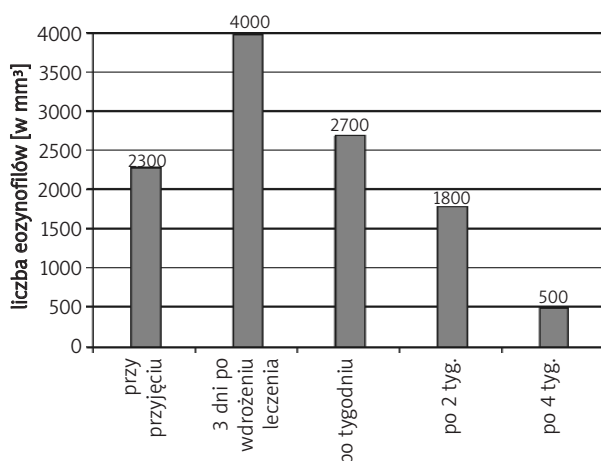
Ryc. 4. Kraterowate owrzodzenie skóry z miejscowym odczynem zapalnym w przebiegu zarażenia *Leishmania* sp. nabytego w Afryce Równikowej. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Ryc. 5. Pozakomórkowo leżące, pojedyncze formy amastigota *Leishmania* sp. w materiale biopsyjnym pobranym z brzoگی owrzodzenia skóry. Barwienie metodą May-Grunwald-Giemsa, powiększenie 1000 x. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Ryc. 6. Zmiana skórna na lewym podudziu wywołana przez *Leishmania* sp. po 2-tygodniowym leczeniu przeciw pasożytniczym. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Ryc. 7. Wykres eozynofilii bezwzględnej przed, w trakcie i po leczeniu albendazolem u misjonarki z filariozą układu limfatycznego importowaną z Kamerunu

Podczas hospitalizacji w klinice chora nie gorączkowała, zgłaszała natomiast okresowo pojawiające się dolegliwości bólowe stawów kolanowych i biodrowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: umiarkowaną eozynofilię w wysokości 22–25% w rozmazie krwi obwodowej, 2300–2400 granulocytów kwasochłonnych/1 μ l w badaniu bezpośrednim wykonanym w godzinach rannych metodą Carpentiera (przy normie do 440 komórek/1 μ l), hipergamaglobulinemię (22,1%) oraz wysoko dodatni poziom surowiczych przeciwciał w kierunku zarodźca malarii *Plasmodium falciparum* (powyżej 1/320). Badania immunodiagnostyczne wykazały bardzo wysokie stężenie całkowitej immunoglobuliny IgE (1967,5 IU/ml) oraz podklasy IgG4 we krwi obwodowej (2405 mg/l), a także rozpuszczalnej podjednostki CD23 (48,7 U/ml), która – będąc receptorem dla IgE na powierzchni eozynofiliów i makrofagów – jest wartościowym wyznacznikiem eozynofilii tkankowej. Wielokrotnie wykonywane, zarówno w porze nocnej, jak i dziennej, rozmazy krwi obwodowej nie uwiocznily obecności krążących mikrofilarii. Wykazano natomiast – charakterystyczny dla afrykańskiej wuszereriozy – znaczący wzrost obwodowej eozynofilii o pónocno do 39%. Dodatkowo, badaniem koproskopowym wykryto liczne cysty *Entamoeba histolytica/E. dispar* w preparatach barwionych trójchromem.

Na podstawie wywiadu tropikalnego, znacznego narażenia na ukłucia komarów podczas wieloletniego pobytu w strefie endemicznej oraz nawracających, wędrujących obrzęków tkanki podskórnej wysunięto podejrzenie filariozy układu limfatycznego. Zastosowano empiryczne leczenie albendazolem (Zentel) w dawce 800 mg/d pod kontrolą parametrów morfologii krwi obwodowej. Po 3 dniach od wdrożenia swoistego leczenia przeciw pasożytniczemu zanotowano charakterystyczny wzrost eozynofilii bezpośredniej do 4000 komórek/1 μ l (37% w rozmazie wg Schillinga). Leczenie kontynuowano przez 3 tyg.,

uzyskując stopniowy spadek eozynofilii we krwi obwodowej: 26% po upływie 1 tyg. oraz 19% po 2 tyg. od włączenia albendazolu. Współistniejącą pełzakowicę jelitową leczono tynidazolem (Tinidazolium) z dobrym efektem terapeutycznym.

W badaniach kontrolnych przeprowadzonych w klinice po 1 tyg. od zakończenia celowanego leczenia w kierunku wuszereriozy stwierdzono postępującą normalizację obwodowej eozynofilii: 7–11% w rozmazie krwi wg Schillinga oraz 500–700 granulocytów kwasochłonnych oznaczanych metodą komorową Carpentiera (ryc. 7.). Nie wykazano, wykrywanych przed zastosowaniem swoistego leczenia, cyklicznych różnic w wysokości eozynofilii pomiędzy dniem a nocą. Podobnie rozkład elektroforetyczny białek krwi wykazywał już wartości prawidłowe z poziomem gammaglobulin wynoszącym 17,2%. Zaobserwowano natomiast istotny wzrost stężenia całkowitej immunoglobuliny IgE do wartości 2958,8 IU/ml oraz cytokiny sCD23 do poziomu 65 U/ml po 1 tyg. od zakończenia leczenia.

Przypadek 4.

86-letni misjonarz pracujący od 55 lat w wiosce trędowatych w Puri, w stanie Orissa w Indiach, zgłosił się do kliniki w celu wykonania badań kontrolnych w kierunku pasożytniczych chorób tropikalnych. Podczas przyjęcia nie gorączkował, ale zgłaszał w wywiadzie liczne epizody zimnicy. Skarżył się na dolegliwości bólowe kończyn dolnych, które nasiliły się w ciągu ostatnich 3 mies. Badaniem przedmiotowym stwierdzono asymetryczny obrzęk limfatyczny V stopnia, z pogrubieniem skóry, obejmujący stopy i podudzia, powodujący znaczną deformację obu kończyn dolnych oraz powiększenie węzłów chłonnych podkolanowych i pachwinowych. Utrzymująca się od wielu lat stonowaczna była powikłana współistniejącą różą grzbietowej powierzchni prawej goleni (ryc. 8.). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość (Hgb 10,6 g/dl, Ercs 3,43 T/l, Htk 32,1%), hipertransaminazemię (AspAt 171 U/l, AlAt 81 U/l) oraz cechy przewlekłej niewydolności nerek (mocznik 90 mg/dl, kreatynina 2,1 mg/dl); bezwzględna liczba eozynofiliów we krwi obwodowej nie była podwyższona (400 eozynofiliów/1 μ l). W preparatach grubej kropli i cienkiego rozmazu krwi obwodowej nie wykazano obecności zarodźców malarii. Nie stwierdzono również swoistych przeciwciał w kierunku *Plasmodium falciparum*. Konsultacja chirurga naczyniowego wykazała niewielkie odcinkowe zmiany zapalne w obrębie żył powierzchownych obu kończyn dolnych. U pacjenta zastosowano parenteralnie penicylinę krystaliczną, preparaty zwiększające kurczliwość naczyń, leki przeciwzakrzepowe, moczopędne oraz wdrożono kompresoterapię i masaż limfatyczny wstępujący, uzyskując istotną poprawę stanu klinicznego.

Przypadek 5.

41-letni misjonarz został przyjęty do kliniki w trybie pilnym z podejrzeniem zimnicy. Przez ostatnich 12 lat pra-



Ryc. 8. Słoniowaczna stóp i podudzi w przebiegu zaawansowanej wuszereriozy, importowanej przez misjonarza z Indii. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Ryc. 9. Niewielki obrzęk limfatyczny z wysypką grudkową na prawym podudziu w przebiegu wczesnego okresu filariozy importowanej z Kamerunu. Kolekcja własna Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

cował w południowo-wschodnim Kamerunie na obszarze Rezerwatu Dja w tropikalnym lesie deszczowym. Nie stosował żadnej chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej. Mieszkał w murowanym domu, zaopatrzonego w siatki przeciwko owadom w oknach, ale do spania nie używał moskitiery. Był wielokrotnie kluty przez komary, moskity i muchy tse-tse. Do celów spożywczych i higienicznych korzystał przez 10 lat z filtrowanej wody deszczowej; w ciągu ostatnich 2 lat pobytu miał dostęp do studni głębinowej. Często spożywał potrawy tradycyjne, oferowane przez rdzennych mieszkańców Kamerunu. Przed wyjazdem do odmiennej strefy klimatycznej odbył jedynie szczepienie ochronne przeciwko żółtej gorączce.

Po 5 tyg. od powrotu do kraju u pacjenta pojawiły się objawy rzekomogrypowe, dreszcze, bóle głowy oraz bóle w okolicy łędźwiowej z towarzyszącym znacznym osłabieniem ogólnym, bez gorączki. Ze względu na przebyte w tropiku wielokrotne epizody zimnicy, pacjent samodzielnie zastosował złożony lek przeciwmalaryczny – Coartem, w pełnej dawce terapeutycznej. Podczas przyjmowania preparatu wystąpiły dwa intensywne krwotoki z nosa, wymagające założenia tamponady.

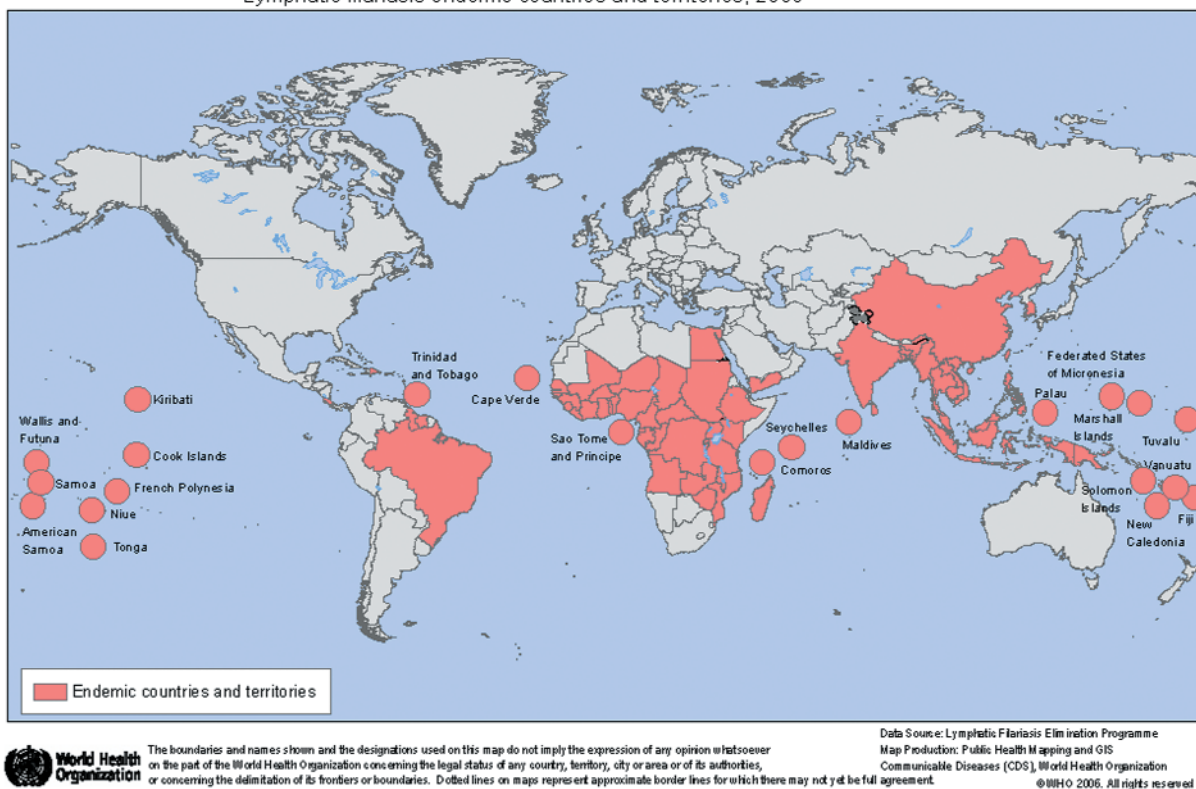
Pacjent zgłosił się do kliniki w 4. dobie od momentu pojawienia się objawów klinicznych sugerujących zimnicę, zgłaszał uczucie rozbicia, bez podwyższonej temperatury ciała. W badaniu przedmiotowym stwierdzono błądź powłok skórnych i wzmożoną potliwość, a na skórze prawego podudzia niewielki obrzęk limfatyczny I stopnia wraz z wysypką grudkową i intensywnym świądem skóry (ryc. 9). Chory podawał w wywiadzie wielokrotne występowanie w ciągu ostatnich 6 lat wędrujących i nawracających obrzęków tkanki podskórnej kończyn górnych i dolnych z towarzyszącym świądem. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykazano wzmożoną echogenność wątroby; nie zaobserwowano splenomegalii. W podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono przyspieszony odczyn Biernackiego (35–28 mm/godz.) oraz podwyższoną

aktywność aminotransferazy alaninowej (81 U/l). W preparatach mikroskopowych krwi obwodowej nie zaobserwowano już form rozwojowych *Plasmodium* spp., nie wykazano również obecności antygenów zarodźca zimnicy. Wykryto natomiast wysoki poziom swoistych przeciwciał IgG skierowanych przeciwko *P. falciparum* (miano powyżej 1:320), potwierdzający przebytą malarię tropikalną. W badaniu koproskopowym stwierdzono dodatkowo pojedyncze cysty *Entamoeba histolytica/E. dispar* świadczące o nosicielstwie petzakowicy jelitowej. W godzinach rannych nie obserwowano eozynofilii we krwi obwodowej (2% granulocytów kwasochłonnych w rozmazie krwi obwodowej, 200 eozynofiliów/1 μ l), wykazano natomiast typowy dla afrykańskiej wuszereriozy wzrost eozynofilii o północy do 6–8% w 3 kolejno przeprowadzanych badaniach oraz hipergammaglobulinemię w elektroforezie białek krwi (22,4%). Przeprowadzono zmodyfikowaną próbę kliniczną Mazzottiego, podając doustnie 400 mg albendazolu, i po upływie 2 godz. od podania leku zaobserwowano nieznaczny wzrost względnej eozynofilii z 2 do 6% w rozmazie krwi obwodowej. Leczenie przyczynowe albendazolem kontynuowano przez 3 tyg. pod stałą kontrolą parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi obwodowej. Ze względu na samodzielnie zastosowane leczenie przeciwmalaryczne, wdrożono uzupełniającą terapię parenteralną doksycykliną, płyny infuzyjne oraz preparaty usprawniające funkcję hepatocytów.

Dyskusja

Filariozy to tropikalne choroby transmisyjne przenoszone za pośrednictwem komarów z rodzajów *Culex*, *Aedes* i *Anopheles*. Ich czynnikiem etiologicznym są nicienie, przebywające w postaci dojrzałej w naczyniach i węzłach chłonnych, wywołujące nawracające stany zapalne i niedrożność naczyń limfatycznych, rozwój obrzęku chłonnego i słoniowaczny skóry, natomiast

Lymphatic filariasis endemic countries and territories, 2006



Ryc. 10. Rozprzestrzenienie geograficzne filarioz układu limfatycznego wg Światowej Organizacji Zdrowia, 2006 [31]

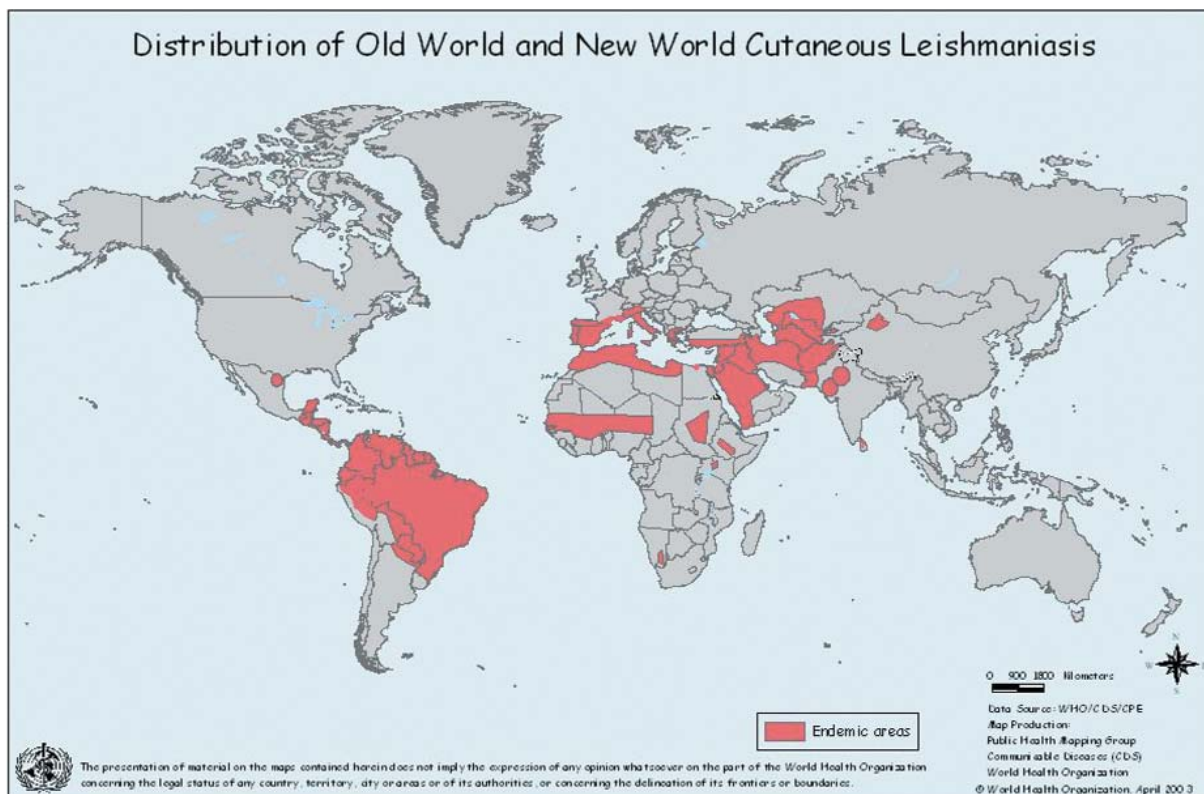
■ Kraje i obszary endemicznego występowania filarioz

w postaci larwalnej – jako mikrofilarie – krążące we krwi obwodowej pacjenta.

Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia filariozy układu limfatycznego występują endemicznie zarówno na terenach wiejskich, podmiejskich, jak i w miastach u 120 mln osób z 83 krajów świata o niskim standardzie socjoekonomicznym [10, 21]. Inwazje wywoływane przez *Wuchereria bancrofti* rozpowszechnione są na gęsto zaludnionych obszarach Afryki Subsaharyjskiej, Ameryki Południowej, Karaibów, Azji i wysp Dalekiego Pacyfiku, rzadziej spotykane zarażenia *Brugia malayi* – odnotowywane w południowo-zachodniej części subkontynentu indyjskiego, na Półwyspie Indochińskim oraz w południowych i centralnych rejonach Chin, natomiast inwazje *Brugia timori* – ograniczone do kilku niewielkich wysp Indonezji (ryc. 10.). Ponad 1/3 wszystkich przypadków filarioz dotyczy krajów afrykańskich, gdzie na wuszereriozę choruje 43 mln osób; prawie 5 mln osób skarży się na obrzęki limfatyczne lub zaawansowaną stonowaczną kończyn dolnych i/lub narządów płciowych, a 480 mln stale zamieszkuje obszary zagrożone ryzykiem rozwoju tej choroby [10].

Bezpośrednie badanie parazytologiczne – polegające na wykryciu wędrujących mikrofilarii pasożyta we krwi obwodowej, pobieranej w godzinach nocnych (między

godz. 22.00 a 4.00) – jest trudne, a w przewlekłym okresie choroby zwykle kończy się niepowodzeniem. Wykazano, iż ze względu na rytm dobowy nicienia *Wuchereria bancrofti*, związany z nasilającą się w porze nocnej aktywnością naturalnego przenosiiciela (samicy komara), największe prawdopodobieństwo zaobserwowania postaci larwalnych pasożyta we krwi pacjenta istnieje o godz. 1.30 [22]. Tylko na wyspach Fidżi, w Polinezji i na Filipinach w inwazjach wywoływanych przez niektóre szczepy *W. bancrofti* mikrofilariemię we krwi obwodowej obserwuje się w ciągu dnia [21]. W opisanych przypadkach 1., 3. i 5. nie wykryto krążących mikrofilarii, zaobserwowano natomiast związany z ich wędrówką charakterystyczny wzrost eozynofilii w nocy oraz wkrótce po podaniu leku przeciw pasożytniczego (nasiloną reakcją alergiczną pojawiająca się w wyniku rozpadu pasożyta). Na ostateczne rozpoznanie tej inwazji pozwolił wieloletni pobyt chorych na terenach endemicznych dla wuszereriozy (Afryka, Indie), narażenie na liczne ukłucia komarów w wywiadzie, zmiany w proteinogramie z typową dla przewlekłych inwazji pasożytniczych hipergammaglobulinemią, a także klasyczny obraz kliniczny nawracających obrzęków tkanki podskórnej i bólów stawów lub zaawansowanej stonowacznicy kończyn dolnych.



Ryc. 11. Rozprzestrzenienie geograficzne leiszmaniozy skórnej wg Światowej Organizacji Zdrowia, 2003 [31]

■ Obszary endemiczne dla leiszmaniozy skórnej

W leczeniu wczesnego okresu filariozy (przypadki 1., 3. i 5.) zastosowano albendazol, natomiast w przypadku odległych następstw zarażenia (przypadek 4.) pacjenta skierowano na leczenie fizjoterapeutyczne. W krajach tropikalnych terapia wuszeriozy, z doustnym zastosowaniem dietylokarbamazyny, trwa 3 tyg.; w niektórych przypadkach zachodzi konieczność powtórzenia leczenia po 6 mies. Wśród ludności zamieszkującej obszary hiperendemicznego występowania filarioz układu limfatycznego oraz onchocercyzozy prowadzi się narodowe programy masowej chemioprophylaktyki, polegające na jedno- lub dwukrotnym w ciągu roku podawaniu dietylokarbamazyny lub iwermektyny w połączeniu z albendazolem, w celu okresowej eliminacji mikrofilariemii i ograniczenia nieodwracalnych, odległych powikłań [23, 24]. W niniejszej publikacji udokumentowano po raz pierwszy skuteczność 2–3-tygodniowej kuracji albendazolem (odpowiednio przypadki 1. oraz 3. i 5.) w ostrym okresie inwazji *W. bancrofti*.

Leiszmanioza skórna jest miejscową formą inwazji pasożytniczej wywoływanej przez kilkanaście gatunków pierwotniaków *Leishmania* spp., których formy rozwojowe przenoszone są przez samice dwuskrzydłego owada z rodzaju *Phlebotomus* lub *Lutzomyia*. W miejscu ekspozycji na ukłucia moskitów (skóra twarzy oraz kończyn) pojawia się pojedyncza lub mnoga miejscowa zmiana skórna o charakterze różowego guzka (typowa jak w przypad-

ku każdego ukłucia owada), przekształcająca się następnie w regularne, okrągłe lub owalne, kraterowate owrzodzenie wielkości 0,5–10 cm, o uniesionych brzegach ze znacznym odczynem zapalnym. Owrzodzenie jest niebolesne do momentu wystąpienia wtórnego nadkażenia bakteryjnego.

Leiszmaniozy (skórna, skórno-śluzówkowa i trzewna) występują endemicznie w 88 krajach na 4 kontynentach, w tym w 72 krajach rozwijających się, z których 13 należy do najuboższych na świecie. Liczbę osób zarażonych *Leishmania* spp. szacuje się obecnie na 12 mln, a żyjących na obszarach ryzyka – na 350 mln. Każdego roku odnotowuje się 1,5–2 mln nowych zachorowań, z czego 3/4 stanowią przypadki leiszmaniozy skórnej [19]. Obszar występowania tej ograniczonej formy zarażenia oraz ciężkiej klinicznie, mieszanej postaci skórno-śluzówkowej ogranicza się do Bliskiego i Środkowego Wschodu, Afryki oraz Ameryki Środkowej i Południowej (ryc. 11).

Pas Afryki Równikowej na południe od Sahary jest strefą endemicznego występowania leiszmaniozy skórnej wywoływanej przez *L. major*. Pierwotniak ten żyje w najbliższym otoczeniu człowieka, zwłaszcza wśród psów domowych, zarażając mieszkańców gęsto zaludnionych osad wiejskich. Misjonarka pracująca w Czadzie wśród ubogiej ludności afrykańskiej (przypadek 1.) oraz turystka podróżująca po mało dostępnych rejonach Mali i Burkina Faso (przypadek 2.) znajdowały się w strefie wysokiego ryzyka

ka tej inwazji. Mimo podobnego narażenia epidemiologicznego na ukłucia owadów w porze nocnej, współistnienie importowanej do Europy wuszereriozy afrykańskiej i leiszmaniozy skórnej nie było dotąd opisywane w literaturze (przypadek 1.).

Niezależnie od charakterystycznego obrazu klinicznego pod postacią tzw. *wrzodu wschodniego* u większości pacjentów, rozpoznanie leiszmaniozy skórnej nadal stanowi trudny problem diagnostyczny. Chociaż ograniczone zmiany skórne u prezentowanych pacjentów miały typową lokalizację w miejscach odstoniętych, narażonych na ukłucia moskitów, dotychczas się nadkażenie bakteryjne nasuwało konsultującym dermatologom podejrzenie urazu z ropnym zapaleniem skóry. O ostatecznym rozpoznaniu leiszmaniozy skórnej zdecydowało bezpośrednie badanie parazytologiczne, uwidaczniające bezwiciowe formy amastigota *Leishmania* spp. w biopatach uzyskanych z brzegów owrzodzeń lub w zeszkrobinach pobranych z dnia zmiany (ryc. 5.). Ocena mikroskopowa preparatów jest trudna i powinna być przeprowadzana w ośrodkach referencyjnych mających duże doświadczenie w tym zakresie. Wynika stąd konieczność każdorazowego uwzględniania leiszmaniozy w diagnostyce różnicowej zmian skórnych u osób powracających z krajów strefy tropikalnej i subtropikalnej w celu uniknięcia potencjalnego ryzyka błędnego rozpoznania dermatologicznego. Spośród chorób importowanych z odmiennej strefy klimatycznej, leiszmanioza skórna należy bowiem do najczęściej stwierdzanych jednostek chorobowych u osób niegorączkujących [25].

Podejrzenie leiszmaniozy skórnej może dodatkowo utrudniać stosunkowo długi okres inkubacji, wynoszący zwykle od 1 tyg. do wielu miesięcy, a nawet lat od momentu ukłucia zarażonego moskita, i brak skojarzenia odległego w czasie pobytu w tropiku z późno pojawiającymi się objawami choroby. W przypadku 2. mnogie zmiany skórne pojawiły się u pacjentki po upływie 10 dni i 2 tyg. od powrotu do kraju z miesięcznej podróży do Mali i Burkina Faso, ale nie jest wykluczone, że czynnikiem etiologicznym inwazji mogła być *L. aethiopica* (z wyprawy do Etiopii, którą pacjentka odbyła 6 mies. wcześniej) lub *L. peruviana* czy też *L. amasonensis* (z pobytu w Peru i Boliwii 11 mies. wcześniej). W ramach narodowego programu kontroli i zwalczania importowanych chorób tropikalnych w Niemczech w latach 2001–2004 zarejestrowano 26 zachorowań na leiszmaniozę skórnią i skórno-śluzówkową, w tym po jednym przypadku z Burkina Faso i Peru oraz 3 przypadki zawleczone z Boliwii [19].

Zasady dotyczące leczenia leiszmaniozy skórnej nie zostały ujednoczone. W ograniczonych postaciach inwazji zaleca się zwykle leczenie zabiegowe, krioterapię ciekłym azotem albo podskórne iniekcje z pięciowartościowego antymonu lub maść z 15% paromomycyną. W rozsianych zmianach skórnych oraz w mieszanej postaci skórno-śluzówkowej stosuje się parenteralnie związki pięciowartościowego antymonu (Glucantime, Pentostam), pentamidynę (Pentam, Pentacarinat) lub doustne leki z grupy imidazoli

(Ketokonazol, Fluconazole, Orungal), a także stosowaną dotąd wyłącznie w onkologii miltefosynę (Impavido) [26–28]. Skuteczność prowadzonego leczenia pierwotniakobójczego pozostaje zmienna i trudna do określenia ze względu na tendencję do samowyleczenia zmian skórnych. W zarażeniach wywołanych przez *L. major* na obszarze Starego Świata najczęściej stosowaną metodą z wyboru jest miejscowe podawanie pięciowartościowego antymonu w postaci wielokrotnych ostrzyknięć miejsca inwazji, w zależności od wielkości owrzodzeń [26]. U 73 pacjentów z Egiptu, otrzymujących miejscowo antymonoglukonian sodowy, skuteczność tak prowadzonej terapii w ciągu 3-miesięcznej obserwacji wynosiła 85%. Wykorzystywany w monoterapii ketokonazol pozwolił na zwiększenie odsetka wyleczeń do 89%, natomiast długotrwale podawany flukonazol (przez 6 tyg.) okazał się skuteczny aż u 90% pacjentów [26]. Ostatnio coraz częściej uzyskuje się bardzo dobre efekty terapeutyczne doustnego leczenia itrakonazolem, ale czas trwania takiej kuracji wynosi aż 6–12 tyg. [29, 30]. W przedstawionych w publikacji przypadkach ograniczonych postaci leiszmaniozy skórnej, importowanej z Afryki i wywołanej przez *L. major* (przypadek 1. i 2.), zastosowano skojarzone, miejscowe podawanie pięciowartościowego antymonu z doustną terapią ketokonazolem, z pozytywnym efektem terapeutycznym. Synergistyczne działanie preparatów pierwotniakobójczych przyczyniło się do znacznego skrócenia czasu leczenia i całkowitego wyleczenia zmian skórnych już po upływie 2–3 tyg. Miejscowa droga podania antymonoglukonianu pozwoliła na uniknięcie obciążających pacjentów powikłań, które mogłyby się wiązać z parenteralnym stosowaniem tego leku (zaburzenia rytmu serca, niewydolność wątroby). Dotychczas nie przedstawiano w piśmiennictwie doniesień o wysokiej skuteczności leczenia podskórnie podawanym pięciowartościowym antymonem w skojarzeniu z doustnym ketokonazolem.

Na uwagę zasługuje również fakt częstego występowania jednocześnie kilku inwazji pasożytniczych, importowanych z tropiku przez tego samego pacjenta. W 1. przypadku było to rzadkie współistnienie dwóch chorób skóry – leiszmaniozy i filariozy układu limfatycznego, w 3. przypadku zaobserwowano wuszereriozę, pełzakowicę jelitową i przebytą malarię, natomiast w 5. przypadku filariozie towarzyszyła malaria oraz nosicielstwo pełzakowicy jelitowej.

Podsumowując, należy podkreślić, iż u osób powracających ze strefy klimatu podzwrotnikowego oraz subtropikalnego, z uwzględnieniem obszarów południowej Europy oraz Bliskiego Wschodu, w przypadku pojawienia się zmian skórnych w okresie kilku miesięcy od powrotu do kraju, istnieje konieczność każdorazowego uwzględniania w diagnostyce różnicowej chorób skóry, w tym egzotycznych zarażeń pasożytniczych.

Piśmiennictwo

1. Steffen R, DuPont HL, Wilder-Smith A. Manual of Travel Medicine and Health. B.C. Decker Inc., Hamilton 2004.

2. World Health Organization. International Travel and Health. WHO, Geneva 2005.
3. Wilson ME, Chen LH. Dermatologic Infectious Diseases in International Travelers. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6: 54-62.
4. Kacprzak E, Silny W. Zespół larwy wędrującej skórnej u turystów powracających z krajów strefy klimatu ciepłego. *Post Dermatol Alergol* 2004; 21: 24-9.
5. Swaminathan A, Gosbell IB, Zwar NA, et al. Tungiasis in recently arrived African refugees. *Med J Aust* 2005; 183: 51.
6. Skoryna-Karcz B. Trudności w rozpoznawaniu przypadków przywlekanej leiszmaniozy skórnej. *Probl Hig* 2001; 73: 111-4.
7. Waśniowski A, Rehlis N. Tropikalne muszyce skóry u pacjentów powracających z krajów o odmiennych warunkach klimatycznych – opisy przypadków. *Post Dermatol Alergol* 2006; 23: 116-23.
8. Iborra C, Danis M, Bricaire F, et al. A traveler returning from Central Africa with fever and a skin lesion. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 679-80.
9. Farahnak A, Essalat M. A study on cercarial dermatitis in Khuzestan Province, south western Iran. *BMC Public Health* 2003; 3: 35-8.
10. Jong-Wook L, El-Din MAT, Garnier JP, et al. Freeing the world of lymphatic filariasis: a call to action. Report of the Third Meeting of the Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis, 23-25 March 2004, Cairo, Egipt.
11. Berg A, Ellingsen CL. A missionary with a swelling on her hip. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 314.
12. Holzer BR. Edema and the tropics. *Ther Umsch* 2004; 61: 671-8.
13. Bean B, Ellman MH, Kagan IG. Acute lymphatic filariasis in an American traveler. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 345-7.
14. Iqbal J, Sher A. Determination of the prevalence of lymphatic filariasis among migrant workers in Kuwait by detecting circulating filarial antigen. *J Med Microbiol* 2006; 55: 401-5.
15. Tritteerapapab S, Nuchprayoon I, Porksakorn C, et al. High prevalence of *Wuchereria bancrofti* infection among Myanmar migrants in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2001; 95: 535-8.
16. Bhumiratana A, Koyadun S, Srisuphanunt M, et al. Border and imported bancroftian filariases: baseline seroprevalence in sentinel populations exposed to infections with *Wuchereria bancrofti* and concomitant HIV at the start of diethylcarbamazine mass treatment in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 390-407.
17. Lopez-Velez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 115-21.
18. Croft AM, Lestringant GG, Baker BC. Cutaneous leishmaniasis following military deployment to Iraq. *Med Trop (Mars)* 2006; 66: 185-8.
19. Weitzel T, Mühlberger N, Jelinek T, et al. Imported leishmaniasis in Germany 2001-2004: data of the SIMPID surveillance network. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 471-6.
20. Castellucci L, Cheng LH, Araujo C, et al. Familial aggregation of mucosal leishmaniasis in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 69-73.
21. Critchley J, Addiss D, Gamble C, et al. Albendazole for lymphatic filariasis. Wiley & Sons, The Cochrane Collaboration, 2006.
22. Abe M, Yaviong J, Taleo G, et al. Microfilarial periodicity of *Wuchereria bancrofti* in Vanuatu. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 498-500.
23. Critchley J, Addiss D, Ejere H, et al. Albendazole for the control and elimination of lymphatic filariasis: systematic review. *Trop Med Int Health* 2005; 10: 818-25.
24. Sunish IP, Rajendran R, Mani TR, et al. Evidence for the use of albendazole for the elimination of lymphatic filariasis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 125-6.
25. Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, Schwartz E. Epidemiology of travel-related hospitalization. *J Travel Med* 2005; 12: 136-41.
26. Berman J. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 397-401.
27. Croft SL, Seifert K, Yardley V. Current scenario of drug development for leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123: 399-410.
28. Panagiotopoulos A, Stavropoulos PG, Hasapi V, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. *Int J Dermatol* 2005; 44: 749-52.
29. White JML, Salisbury JR, Jones J, et al. Cutaneous leishmaniasis: three children with *Leishmania major* successfully treated with itraconazole. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 78-80.
30. Consigli J, Daniela C, Gallerano V, et al. Cutaneous leishmaniasis: successful treatment with itraconazole. *Int J Dermatol* 2006; 45: 46-9.
31. <http://www.who.int>