

OKUŽBE S PARAZITI IN RAK

Vera Maraspin-Čarman

UVOD

V zadnjih desetletjih se je zelo zvečalo število bolnikov z okvarjeno imunostjo. Med njimi so bolniki s hudo obliko raka (levkemija, limfomi, multipli mielom, zasevki karcinoma), s presaditvijo kostnega mozga ter bolniki, ki prejemajo imunosupresijsko ali citotoksično zdravljenje. Njihova stična točka je pojav okužb, ki zaposlujejo zdravnike v skoraj vseh vejah medicine.

Bolniki z rakom imajo večjo verjetnost, da se bodo okužili s paraziti in da bo potek okužbe hujši. Ob okužbi je med ostalim treba oceniti epidemiološke okoliščine ter vrsto ali stopnjo okvarjene imunosti. To nam omogoča, da posumimo na morebitnega povzročitelja, ter olajša odločitev za opravljanje preiskav in uvedbo primerno usmerjenega izkustvenega zdravljenja. Za uspešno zdravljenje teh okužb je potrebna hitra diagnostika ter zgodnje, agresivno in ustrezno zdravljenje (1).

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA DOVZETNOST ZA OKUŽBE

Najpomembnejši predisponirajoči dejavniki za razvoj okužb pri bolnikih z rakom so: granulocitopenija in kvalitativne okvare fagocitov, okvara celične imunosti, okvara humoralne imunosti in pomanjkanje komplementa ter splenektomija. Različni medicinski posegi in številna bolezenska stanja pripomorejo k večji dovzetnosti za okužbe. Glede na posamezno vrsto okvarjene imunosti lahko pričakujemo okužbe s prav določenimi paraziti (razpredelnica 1) (1).

KLINIČNA SLIKA

Vročina je najpogostejši, pri nevtropeničnih bolnikih lahko edini znak okužbe. Ocena takega bolnika vključuje skrbno anamnezo in natančen telesni pregled. Pozorni moramo biti pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroide, saj je zaradi njih vročinska reakcija lahko zakrita. Pogostost nastanka vročine in razvoja okužbe je odvisna od vrste raka in njegovega zdravljenja. Vročino kot odsev rakave bolezni zasledimo najpogosteje pri Hodgkinovi bolezni, malignem limfomu in kronični mieloični levkemiji. Samo 5 % vročinskih epi-

zod nastane zaradi osnovne rakave bolezni. Diferencialnodiagnostično moramo misliti tudi na druge vzroke vročine, kot so prejetanje krvnih pripravkov, bioloških zdravil, alergijske reakcije, tumorski embolizmi, nekroza tumorja (2).

Razpredelnica 1. Okužbe s paraziti pri bolnikih s pridobljeno okvaro imunosti

<i>Okvara imunosti</i>	<i>Vzrok</i>	<i>Paraziti</i>
Motnje humoralne imunosti	multipli mielom ne-Hodgkinov limfom kronična mieloična levkemija bolezen težkih verig ciklofosfamid azatioprin	Giardia lamblia Cryptosporidium Isospora Microsporidium spp. Cyclospora spp.
Motnje celične imunosti	Hodgkinova bolezen Cezaryjev sindrom presaditev kostnega mozga ciklofosfamid azatioprin kortikosteroidi ciklosporin takrolim	Giardia lamblia Toxoplasma gondii Strongyloides stercoralis Cryptosporidium Isospora Microsporidium spp. Cyclospora spp. Leishmania donovani Leishmania infantum
Motnje komplementa (faktor B)	splenektomija	Babesia spp. Toxoplasma gondii

Klinična slika okužbe s paraziti je odvisna od vrste povzročitelja in mesta okužbe, sicer pa so simptomi in znaki okužbe podobni kot pri ostali populaciji.

Okužbe prebavil

Ocenjujejo, da ima 50 % svetovnega prebivalstva črevesne parazite. Okužbe z njimi so pogostejše pri moških kot pri ženskah. Pri bolnikih z rakom povzročijo profuzno drisko, ki jo spremljajo izguba telesne teže, neješčnost, sindrom malabsorpcije, v nekaterih primerih tudi vročina in bolečine v trebuhu. Najpomembnejši povzročitelji so *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidia* spp. in *Strongyloides stercoralis*. Razsejejo se lahko tudi v razne organe, npr. bronhije, jetra, žolčne poti, in povzročijo klinično sliko, ki ustreza prizadetosti organa. Protrahirano drisko lahko sprožijo še *Giardia duodenalis*, *Cyclospora cayetanensis* in *Isospora belli*. Med črevesnimi neoportunističnimi paraziti najdemo najpogosteje *Entamoeba histolytica* in *Balantidium coli*, ki povzročata enake simptome kot pri ljudeh z ohranjeno imunostjo (3–5).

Okužbe osrednjega živčevja

Poročila o okužbah osrednjega živčevja pri bolnikih z rakom so v porastu. Ogroženi so zlasti bolniki s hudo okvaro imunosti, pri katerih je pomembna okužba s *T. gondii*. V klinični sliki so večinoma simptomi in znaki meningitisa, meningoencefalitisa ali žariščnih lezij, redkeje znaki možganske kapi. Pri bolniki z žariščnimi lezijami je potek običajno neznačilen oz. subakuten, pri bolnikih z meningitisom ali meningoencefalitisom pa je potek akuten. Okužbe osrednjega živčevja lahko posnemajo razna neinfekcijska stanja, kot so zapleti zdravljenja, učinki obsevanja, recidiv tumorja, paraneoplastični sindrom (6, 7).

Okužbe dihal

Pri bolnikih z vročino in pljučnimi infiltrati moramo pomisliti na morebitno okužbo s *T. gondii* in *S. stercoralis*.

V razpredelnici 2 so prikazani infekcijski sindromi, ki jih povzročajo paraziti pri bolnikih z okvarjeno celično imunostjo.

Razpredelnica 2. Infekcijski sindromi, ki jih povzročajo paraziti pri bolnikih z okvarjeno celično imunostjo

<i>Sindrom</i>	<i>Paraziti</i>
Enteritis	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Isopora belli</i> * <i>Giardia lamblia</i> * <i>Microsporidia</i> * <i>Strongyloides stercoralis</i> *
Encefalitis	<i>Toxoplasma gondii</i>
Pljučnica	<i>Toxoplasma gondii</i> * <i>Strongyloides stercoralis</i> *
Retinitis	<i>Toxoplasma gondii</i> *

* redkejši povzročitelji

DIAGNOZA

Postavitev diagnoze okužbe pri bolnikih z rakom ostaja še vedno velik izziv kljub precejšnjemu izboljšanju diagnostike v zadnjih letih (nove slikovne tehnike, uvedba metode PCR). Zaradi raznolikosti povzročiteljev okužb se

je treba osredotočiti na ustrezne diagnostične postopke, ki jih moramo izpeljati zelo hitro, kajti tudi navidezno lažje oblike bolezni lahko zelo hitro napredujejo do smrtnega izida. Diagnostični pristop je odvisen od analize bolnikovega imunske okvare, časovnega poteka razvoja znakov okužbe in od tipa kliničnega sindroma, podprtega z laboratorijsko potrditvijo specifične diagnoze in radiološkimi podatki. Pri bolnikih po presaditvi je pomembno upoštevati specifično obdobje tveganja, vrsto presadka (avtologni, homologni) in čas po presaditvi (8). Preiskave napravimo vedno pred začetkom zdravljenja, njihovi rezultati pa so pomembni za nadaljnjo strategijo zdravljenja, zlasti ob neuspehu izkustvene terapije. Bolnikom odvzamemo krvne, biokemične in mikrobiološke vzorce. Glede na klinično sliko opravimo še pregled izpljunka, blata, likvorja, plevralnega izliva, sklepne tekočine. Koristne so serološke preiskave na povzročitelja, v nekaterih primerih si pomagamo s histološkimi in citološkimi preiskavami. Vsem bolnikom opravimo radiološke, nekaterim tudi scintigrafske preiskave, izjemoma tudi nekatere invazivne preiskave (9).

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

Zaradi možnega neugodnega izida bolezni začnemo običajno takoj z izkusnim, po identifikaciji povzročitelja pa nadaljujemo z usmerjenim zdravljenjem. Bolnike z rakom je treba seznaniti, da bodo potrebni redni kontrolni pregledi blata na parazite. Osvojiti morajo navodila za preprečevanje tovrstnih okužb, saj tako izboljšajo svoj življenjski standard in se zaščitijo pred okužbami s paraziti med zdravljenjem. Pri tistih, ki živijo v krajih z endemično strongilodozo, je treba pred uvedbo zdravljenja z imunosupresijskimi sredstvi pregledati blato na parazite zaradi izključitve asimptomatskega klicenoštvja in opraviti serološke teste ter po potrebi uvesti preventivno zdravljenje. Slednje pride v poštev tudi za preprečevanje toksoplazmoze, pri kateri svetujejo prospektivno sledenje huje ogroženih bolnikov (10).

NAJPOGOSTEJŠE OKUŽBE S POSAMEZNIMI PARAZITI

Strongiloidoza

Strongyloides stercoralis je nematod, ki parazitira v človeku. Ocenjujejo, da je na svetu okuženih 10 milijonov ljudi. Večina okužb je asimptomatskih, pri bolnikih z okrnjeno celično imunostjo pa se lahko razvije fulminantna oblika bolezni s smrtnim izidom.

Epidemiologija. Bolezen se pojavlja v tropskem in subtropskem področju, možna so žarišča tudi v zmernem klimatskem pasu. Po vstopu skozi kožo ličinke potujejo v tanko črevo. Klinično najpomembnejše je potovanje ličink po krvnih žilah v pljuča, od tam pa navzgor po traheobronhialni poti do požiralnika, kjer vstopijo v prebavila. Preden se izločijo iz telesa, se nekatere rabditiformne ličinke lahko pretvorijo v invazivne filiformne ličinke, ki vdoro v črevesno steno ali perianalni del kože in povzročijo reinfekcijo. Avtoinfekcijski cikel se lahko ponavlja in vzdržuje trajno okužbo (11).

Okužba s Strongyloides stercoralis in okvarjena imunost. Zbolijo predvsem ljudje, zdravljeni s kortikosteroidi. Pri njih se kronična strongiloidoza pogosto pretvori v hiperinfekcijsko stanje, ki jo lahko sprožijo kateri koli odmerki kortikosteroidov (tudi ob lokalni uporabi) ali visoke ravni adrenokortikotropina. Hiperinfekcijo lahko povzroči tudi zdravljenje z vinkristinom. Praviloma zbolijo hematološki bolniki in bolniki po presaditvi kostnega mozga (12).

Klinična slika. Strongiloidoza se klinično kaže kot akutna ali kronična bolezen. Pomembna oblika bolezni je hiperinfekcijski sindrom, kjer gre v osnovi za sindrom pospešene avtoinfekcije in se razvije kot posledica okvarjene imunosti. Pojavijo se ali pa se poslabšajo pljučni ali trebušni simptomi, ob tem najdemo povečano število ličink v blatu ali izpljunku. Klinična slika hiperinfekcije je zelo spremenljiva. Začne se lahko akutno ali postopno. Temperatura in mrzlica nista vedno nujni, zahtevata pa takojšnje iskanje morebitne sočasne bakterijske okužbe. Zraven so še splošni simptomi: utrujenost, šibkost, bolečine vsega telesa. Med hiperinfekcijo najdemo v periferni krvi eozinofilijo, pogosto še eozinopenijo. Bolniki z eozinofilijo imajo boljšo prognozo. Najpogosteje se pojavijo simptomi in znaki prizadetosti prebavil, možne so prizadetost obtočil in pljuč, kože ter osrednjega živčevja. Zaradi sočasne migracije bakterij in ličink skozi črevesno steno se pri bolnikih lahko pridružijo še življenjsko ogrožajoče okužbe z Gramnegativnimi bakterijami: bakteriemija, sepsa, meningitis, peritonitis (11, 12).

Diagnoza. Glede na dolgo življenje parazitov je pomemben anamnestični podatek o bivanju oz. potovanju v endemična področja. Na okužbo moramo biti pozorni ob eozinofiliji ali simptomih in znakih za kronično okužbo. Opravimo pregled blata in serološke teste. Z enim samim testom ne moremo natančno razlikovati sveže okužbe od pretekle. Bolnike s pozitivnim serološkim testom in s kompatibilno klinično anamnezo za okužbo moramo izkustveno zdraviti pred začetkom zdravljenja s kortikosteroidi. Diagnozo hiperinfekcije postavimo relativno preprosto glede na veliko število ličink v blatu in (običajno) v sputumu (13).

Zdravljenje. Na razpolago imamo azole (tiabendazol, mebendazol, alben-dazol) in ivermektin, ki je zdravilo izbire, saj je učinkovit tudi pri zdravljenju hiperinfekcije in ima malo stranskih učinkov. Zdravljenje hiperinfekcije mora

trajati, dokler ne izginejo klinični simptomi in parazitov ne najdemo več. Najbolj praktičen način sledenja je pregledovanje blata.

Preprečevanje. Hospitalizirane bolnike s hiperinfekcijo moramo kontaktno izolirati. Pregledati je treba družinske člane, zlasti spolne partnerje, ter osebe z nevarnostnimi dejavniki, ki so v stiku z bolnikom. Primarno preprečevanje hiperinfekcije predvideva pregled blata pred uvedbo zdravljenja s korikosteroidi ljudem s pozitivnimi serološkimi testi in anamnezo o izpostavitvi. Ne glede na izvid priporočajo dvodnevno zdravljenje z ivermektinom, ki ga po 2 tednih ponovimo. Osebe iz endemskega področja ali profesionalno izpostavljene osebe poučimo o načinu prenosa parazitov, da se lahko izognejo ponovni okužbi. Sekundarno preprečevanje hiperinfekcije predvideva daljše obdobje zdravljenja z ivermektinom 2 dni, s ponavljanjem vsakih 14 dni. Če se za sekundarno profilakso ne odločimo, priporočajo periodično laboratorijsko sledenje, dokler vztraja predisponirajoče stanje za razvoj bolezni (12).

Toksoplazmoza

Toksoplazmoza je redka oportunistična okužba s *Toxoplasma gondii*, parazitom iz rodu trosovcev, ki je razširjen po vsem svetu. Pri bolnikih z rakom je bolezen redka, vendar ima hudo smrtnost. Okužba je redko primarna, večinoma gre za reaktivacijo bolezni. Do tega zaključka so prišli, ker so imeli vsi bolniki, o katerih so doslej poročali, pozitivne serološke teste.

Epidemiologija. Ocenjujejo, da ima tretjina prebivalstva protitelesa proti *T. gondii*, glede seroprevalence obstajajo geografske variacije: v severni Ameriki znaša < 15%, v Centralni Evropi 50–80 %. Vir okužbe je zaužitje kontaminirane hrane ali vode ali neustrezno termično obdelane hrane z oocistami v tkivih. Pri zdravih primarna okužba poteka asimptomatsko, *T. gondii* ostane latentna v mišicah in drugih organih. Ko se latentne ciste pri seropozitivnih z okvarjeno imunostjo reaktivirajo, se običajno razvije fatalna oblika toksoplazmoze (14, 15).

Klinična slika. Pri bolnikih z okvarjeno imunostjo poteka toksoplazmoza kot huda bolezen z veliko smrtnostjo. Okužba se lahko razširi na številne organe, vendar je v 60 % prizadeto osrednje živčevje. Vidni so lahko znaki encefalitisa ali pa se razvije žariščna okvara živčevja. Pri nekaterih bolnikih se pojavijo pljučnica, miokarditis ali hepatitis. Prognoza je slaba, zlasti pri bolnikih z okužbo osrednjega živčevja (2, 15).

Diagnoza. Ker je postavitve diagnoze težka, se bolezen večinoma zaključi s smrtjo še pred začetkom zdravljenja. Diagnozo postavimo z dokazom povzročitelja in s serološkimi testi. Aktivno okužbo lahko dokažemo s PCR (npr. v krvi, BALu) še pred razvojem kliničnih simptomov in znakov. Retrospektivne analize so pokazale, da je mogoče *T. gondii* dokazati s PCR v

periferni krvi 7 dni pred začetkom bolezni, kar je pomembno za sledenje in takojšnje ukrepanje. PCR je občutljiva in ni invazivna. Zelo je koristna zlasti za dokaz encefalitisa pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga, kjer določimo PCR v likvorju, saj so serološke metode v teh primerih manj uporabne. Ob vsakem pojavu nevrološke simptomatike pri bolnikih z rakom pomislimo na encefalitis, povzročen s *T. gondii*. Redko je za postavitev diagnoze treba opraviti biopsijo možganov, ki je agresivna in bolnike izpostavlja dodatnim nevarnostim (2, 8, 15).

Zdravljenje. Uporaba pirimetamina in sulfadiazina je učinkovita v polovici primerov bolnikov z rakom. Bolnike s prizadetostjo osrednjega živčevja zdravimo šest tednov, nato sledi vzdrževalno zdravljenje s polovičnim odmerkom zdravil. Bolniki prejemajo sočasno folno kislino. Pri alergiji na sulfadiazin lahko damo klindamicin, pri slabem prenašanju pirimetamina pa atovakvon (2).

Preprečevanje. Za preprečevanje bolezni bi bilo smiselno prospektivno slediti bolnike s povečanim tveganjem. Toksoplazmoza se v številnih centrih (zlasti v ZDA) pojavlja precej redko, zato rutinska profilaksa tam ni indicirana. V nekaterih evropskih predelih, kjer je delež seropozitivnih večji, pride v poštev preventivno dajanje pirimetamin-sulfadioksina. Kadar je pri hematoloških bolnikih potrebna presaditev kostnega mozga, je pomembno pred posegom testirati dajalce in prejemnike. Priporočajo, da bolnikom brez profilakse opravimo PCR na *T. gondii* ob določenih zelo tveganih obdobjih, pri seropozitivnih prejemnikih pa do tri mesece po presaditvi. V obdobjih intenzivne imunosupresije svetujejo tedensko določitev PCR na *T. gondii* (2, 15, 16).

Leishmanioza

Leishmanioza je bolezen, ki jo povzročajo bičkarji iz kompleksa *Leishmania* spp.

Epidemiologija. Bolezen prenašajo različne vrste dvokrilnih mušic. Letna incidenca humane visceralne leishmanioza na svetu znaša 500.000, od tega je smrtnih izidov 75.000. Visceralna leishmanioza je endemična v 60 državah, večina bolnikov izhaja iz 5 držav: Indija, Nepal, Bangladeš, Brazilija in Sudan. Epidemija leta 1984 v južnem Sudanu je povzročila smrt 100.000 ljudi v državi z manj kot milijonom prebivalcev (17, 18).

Klinična slika. Klinična manifestacija bolezni je odvisna od vrste leishmanie in od imunskega odgovora gostitelja. Okužba je lahko na koži, sluznicah ali se razširi na notranje organe – visceralna leishmanioza. V zadnjih treh dekadah se bolezen, predvsem visceralna oblika, pojavlja kot oportunistična okužba pri bolnikih z okvarjeno imunostjo, zlasti okužbo s HIV. Visceralna leishmanioza prizadene otroke in odrasle. Klinični znaki pri odraslih so dolgo časa trajajoča vročina, zvečanje jeter in vranice, izrazito hujšanje,

napredujoča pancitopenija in smrt. *L. infantum* povzroča bolezen pri otrocih v mediteranskem bazenu. Klinični potek nezdravljene visceralne leishmanioze se konča s smrtjo pri večini bolnikov, običajno zaradi interkurentne okužbe (17–20).

Diagnoza. Na endemskem področju postavimo diagnozo kožne leishmanioze samo na osnovi klinične slike: videti je majhno število lezij na eksponiranih predelih kože, ki trajajo več mesecev, so odporne na razne poskuse zdravljenja, nesrbeče in neboleče. Na razpolago imamo več diagnostičnih tehnik. Diagnoza visceralne oblike bolezni je zapletena zaradi podobnosti s klinično sliko malarije, tifusa in TBC. Nekatere primere (večina jih je bila iz neendemskega področja) so napačno diagnosticirali kot avtoimunski hepatitis, akutno limfatično levkemijo ali maligni limfom. Diagnosticiranje otežuje tudi dejstvo, da lahko najdemo atipične celice in nenavadne blaste v aspiratu kostnega mozga. Za postavitev diagnoze je zelo specifična najdba amastigotov (znotrajcelična oblika zajedavca) v aspiratu kostnega mozga, potrebno pa je dolgo iskanje za dokaz parazita. Nasprotno seveda za izključitev bolezni ne zadošča, če amastigotov ne najdemo. Dodatno moramo uporabiti serološke in molekularne metode. Zelo uporabna je PCR na različnem tarčnem materialu. Določitev PCR v periferni krvi je zelo učinkovita in neinvazivna alternativna metoda občutljivostjo 80–100 % (17, 19).

Zdravljenje. Pri zdravljenju moramo upoštevati naravni potek bolezni. Spremembe pri kožni leishmaniozi izginejo spontano v enem mesecu do treh let, zato zdravljenje ni vedno nujno potrebno. Kljub temu večina bolnikov prejme terapijo, da zmanjšamo kasnejši razvoj brazgotin. Okužbe kože z *L. panamensis* in *L. braziliensis* je treba vedno zdraviti, ker s tem zmanjšamo tveganje za razvoj mukokutane oblike bolezni. Mukokutana in visceralna leishmanioza običajno potrebujeta zdravljenje. Na razpolago imamo petvalentni antimon, pentamidin, amfotericin B, in interferon z antimonom. Kadar so klinične izkušnje omejene, uporabljamo še alopurinol, ketokonazol, itra-konazol, imunoterapijo, rifampin, dapson, lokalno gretje, mazilo paromomicin in krioterapijo. Pri bolnikih z okvarjeno imunostjo je treba skrbno nadzirati učinek zdravljenja, saj so sicer ponovitve bolezni pogoste (18–20).

REDKEJŠE OKUŽBE S PARAZITI

Ameboza

Okužba z *Naegleria fowleri* povzroča primarni amebni meningoencefalitis (PAM) z zelo veliko smrtnostjo, ki verjetno presega 95 %. V le v 9 od približno 200 opisanih primerov v literaturi so okuženi preživeli PAM. Kljub zgodnjemu zdravljenju je bitka z boleznijo običajno vnaprej izgubljena. Do inokulacije iz kontaminirane vode pride skozi nosnice. Amebe vdrejo v

osrednje živčevje skozi sitko ter navadno povzročijo fulminantno obliko bolezni v roku enega tedna. Ameriški avtor predlaga agresivno zdravljenje s kombinacijo zdravil, ki jih apliciramo sočasno (amfotericin, diflukan, rifampin) po več možnih poteh: intranazalno, intratekalno ter i.v. (po tej poti dodamo še kloramfenikol). Možganski edem, ki je glavni povzročitelj smrti, zmanjšamo z intratekalno aplikacijo deksametazona. Ciljano zdravljenje po različnih fizioloških poteh omogoča večjo biorazpoložljivost zdravil neposredno na mestu, kjer je povzročitelj (21).

Entameba histolytica je za človeka patogena ameba iz rodu entameb, medtem ko je šest ameb iz tega rodu stalnih komenzalov na človeku. Kot kaže, imajo svojo vlogo pri nastanku periodontalnih bolezni. *E. histolytica* je anaerobna pražival, ki povzroča amebni kolitis, lahko tudi ekstraintestinalne oblike bolezni s tvorbo abscesov v jetrih, pljučih, možganih. Pogosti so asimptomatski nosilci povzročitelja. Možganski absces je izjemno redek. Običajno nastane kot zasevek iz jeter ali pljuč, redkeje iz črevesja. Večina so možganski abscesi multipli. Diagnozo okužbe z *E. histolytica* postavimo s serološkimi preiskavami, pregledom blata na parazite ali biopsijo debelega črevesa. Mikrobiološka analiza gnoja iz abscesov ni vedno v pomoč pri diagnosticiranju trofozoitov, treba je opraviti histološki pregled ovojnice abscesa. Pri zdravljenju uporabljamo metronidazol, tinidazol ali nitazoksanid za izkoreninjenje tkivnih oblik ter diloksanil furoat za izkoreninjenje parazitov v lumnu črevesja (22, 23).

Blastocistoza

Epidemiologija. *Blastocystis hominis* sodi med najpogostejše parazite, ki jih najdemo v blatu simptomatskih in asimptomatskih oseb po vsem svetu. Prevalenca je večja v deželah v razvoju (30–50 %). Taksonomska klasifikacija, patogenost, življenjski cikel in prenos *B. hominis* ostajajo nejasni. Ciste se verjetno prenašajo po fekalno-oralni poti oz. z zaužitjem okužene vode ali hrane.

Klinična slika. Ni povsem jasno, ali *B. hominis* povzroča simptomatsko okužbo pri človeku. Številni opisi primerov in serij bolnikov so retrogradni. V njih ob okužbi opisujejo akutno ali kronično drisko, napihnjenost, vetrove, bolečino v trebuhu, perianalni srbež in utrujenost. V raziskavah z asimptomatskimi kontrolnimi osebami pa niso potrdili povezave med simptomi in povzročiteljem v blatu. V literaturi je opisan primer najdbe *B. hominis* v ascitesu ženske z invazivnim, slabo diferenciaranim adenokarcinomom, ki je zajemal črevesne vijuge, mezenterij in omentum, zaradi katerega je prišlo do perforacije črevesa in klinične slike akutnega abdomna. V motnem ascitesu so našli številne cistam podobne tvorbe parazita. Poleg omenjenega so opisani še štiri primeri bolnikov z zaporo črevesja, ki je nastala zaradi nam-

nožitve parazita, okužba pa je izzvenela po operativni razrešitvi zapore oz. odstranitvi tumorja.

Zdravljenje. Pri asimptomatskih osebah zdravljenje ni potrebno. Pri simptomatskih moramo pred zdravljenjem izključiti druge razloge za črevesne simptome in znake. Uporabljamo metronidazol, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) ali jodokinol (24, 25).

Mikrosporija

Mikrosporidiji so obvezni evkariotični intracelularni paraziti. Lahko so hudo patogeni in povzročajo širok spekter simptomov, zlasti pri ljudeh z okvarjeno imunostjo. Večino primerov v zadnjih 20 letih so opisali pri bolnikih s HIV, redko so o boleznih poročali pri bolnikih po presaditvi solidnih organov.

Epidemiologija. Bolezen se pojavlja po vsem svetu, še posebej izrazito pri ljudeh z okvarjeno imunostjo. Med več kot 1000 vrstami mikrosporidij jih je le 12 patogenih za človeka. Glavna predstavnika sta *Enterocytozoon bieneusi* in *Encephalitozoon intestinalis*. Okužba nastane z vdihanjem spor, ki nato proliferirajo in se razsejejo v sekundarna žarišča. Izvor in poti okužbe pri človeku niso znani. Domnevajo, da gre za orofekalno pot ali neposredno inokulacijo z domačih živali (mačke, ptiči) ali pa iz drugih virov. Pri rokovanju s telesnimi tekočinami je potrebna previdnost, upoštevati moramo navodila za osebno higieno (roke!).

Klinična slika. Bolezen se klinično pokaže zelo različno. Najpogosteje so prizadeta prebavila, kar se kaže s perzistentno drisko in hujšanjem. Opisani so primeri sklerozantnega holangitisa, prizadetosti pljuč, oči (kronični keratokonjunktivitis), mišic ali ledvic.

Diagnoza. Kadar gre za prizadetost prebavil, dokažemo povzročitelje iz blata ali z duodenalno biopsijo. Pri drugih manifestacijah bolezni pa jih lahko osamijo le s posebnimi tehnikami tkivnih kultur, ki so na voljo le v specializiranih laboratorijih. Najboljši pristop je pregled tkiva z elektronskim mikroskopom. Spore včasih vidimo s srebrenjem in posebnimi barvanji.

Zdravljenje. Zdravilo izbire je albendazol, ki ga bolniki prejemajo en mesec. Kadar se bolezen ponovi, je treba uvesti vzdrževalno zdravljenje. Za izkoreninjenje *E. bieneusi* je včasih treba uporabiti fumagilin (22, 26, 27).

Izosporioza

Isospora belli sodi med oportunistične trosovce, ki prizadene ljudi, okužne s HIV, pretežno v tropskih predelih. O okužbah poročajo tudi pri bolnikih z nekaterimi oblikami raka.

Epidemiologija. *I. belli* povzročča v Evropi hudo obliko kronične driske pri bolnikih z malignomi, običajno gre za priseljence iz predelov, kjer je povzročitelj endemičen (Afrika, Bližnji vzhod). Parazit vdre v črevesni epitelij in zaključí svoj življenjski cikel v citoplazmi enterocist. Oociste se izločajo z blatom in dozorijo zunaj gostitelja.

Klinična slika. Pri ljudeh z ohranjeno imunostjo povzroči *I. belli* drisko, ki se spontano razreši. Pri bolnikih z okvarjeno imunostjo pa se lahko razvije huda oblika kronične driske. Okužbo običajno spremljajo hujšanje, vročina in trebušne kolike. Redko se razvije fulminantna oblika driske (predvsem pri bolnikih, okuženih s HIV). Redki so opisi bolezni pri bolnikih z limfoblastno levkemijo, T-celično levkemijo in Hodgkinovo boleznijo.

Diagnoza. Preiskava blata običajno ne da rezultata, tudi v primerih hude driske ne. Za postavitev diagnoze je zato večinoma treba napraviti biopsijo sluznice tankega črevesa. V krvi pogosto najdemo eozinofilijo.

Zdravljenje. Za razliko od kriptosporidioze velja, da se izosporioza takoj odzove na zdravljenje. Driska se običajno ustavi v 24–48 urah od začetka zdravljenja s TMP/SMX, ki ga bolnik prejema peroralno 7–10 dni. Ciprofloksacin je nekoliko manj učinkovit. Pri bolnikih s HIV se driske pogosto ponavljajo, zato uporabljajo sekundarno profilakso s TMP/SMX tri dni v tednu ali s sulfadoksinom in pirimetaminom enkrat tedensko (22, 28).

Kriptosporidioza

Epidemiologija. Okužbe s *Cryptosporidium* spp. se pojavljajo predvsem v tropskih predelih pri podhranjenih otrocih in bolnikih s HIV; možne so tudi pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga.

Klinična slika. Glavni predstavnik je *Cryptosporidium parvum*, ki povzročča večinoma perzistentno vodeno drisko s krčevitimi bolečinami v trebuhu. Po uvedbi učinkovitega antiretrovirusnega zdravljenja se je pogostost bolezni izrazito zmanjšala.

Diagnoza. Za dokaz oocist običajno uporabljamo mikroskopski pregled razmaza blata, barvanega po Ziel-Nielsenu.

Zdravljenje. Poskusili so s številnimi zdravili, najbolje sta se izkazala paromomicin in nitazoksanid. Dolgotrajno zdravljenje z nitazoksanidom se je pokazalo kot ugodno (8, 22).

Babezioza

Babezioza je zoonoza, ki jo povzroča intraeritrocitni parazit (uvrščen med trosovce) in se prenaša z vbodom klopa.

Epidemiologija. Pri človeku povzroča bolezen 6 vrst babezij, predvsem v vzhodnem delu Severne Amerike; v Evropi je redka.

Klinična slika. Bolezen lahko poteka subakutno ali akutno, možen je tudi fulminantni potek. V klinični sliki najdemo slabo počutje, neješčnost, utrujenost, intermitentno vročino z mrzlico, bolečine v mišicah in sklepih, slabost in bruhanje. Vranica je lahko zvečana, lahko so večja tudi jetra. Bolezen spremljajo anemija, levkopenija in trombocitopenija. Pri osebah z okvarjeno imunostjo je potek lahko kroničen in običajno težji. Pridružijo se hemolitična anemija, hemoglobinurija, zlatenica, petehije, kongestivno srčno popuščanje, pljučni edem, odpoved ledvic, koma in smrt. Ogrožene so zlasti osebe brez vranice, ki so bolj dovzetne za huje potekajočo okužbo in ki tudi pogosteje zbolijo in tudi umrejo za babeziozo.

Diagnoza. Poleg laboratorijskega pregleda krvi opravimo še mikroskopski pregled razmaza krvi, obarvanega po Giemsi, serološke preiskave in PCR. Možne so sočasne okužbe s povzročitelji lymske borelioze in humane granulocitne anaplazmoze.

Zdravljenje in preprečevanje. Pri blagi do zmerni obliki boleznii uporabljamo atovakvon z azitromicinom, pri hudi obliki babezioze izberemo kombinacijo klindamicina s kininom.

Ljudje se morajo na endemičnih področjih izogibati vbodom klopov. Če to ni mogoče, se morajo dnevno pregledovati in klopa takoj odstraniti (najbolje v < 24 h) (29, 30).

ZAKLJUČEK

Za prepoznavo okužb pri bolnikih z rakom je zlasti pomembna ugotovitev najvažnejših predisponirajočih dejavnikov, povezanih z množico povzročiteljev, kar pripomore k postavitvi diagnoze in ustrezni obravnavi okužbe pri specifičnih bolnikih. Pri bolnikih z okvaro humoralne imunosti prevladujejo okužbe dihal in prebavil. Agamaglobulinemija ali hipogamaglobulinemija nastaneta zaradi nekaterih hematoloških boleznii, npr. kronična limfatična levkemija (KLL), zelo redko zaradi zdravlil. Okužbe, ki so značilno povezane s pomanjkljivo celično imunostjo, so: limfomi, Hodgkinova bolezen, KLL in dlakastocelična levkemija. Zdravljenje s kortikosteroidi in protitumorskimi zdravili lahko vpliva na delovanje celične imunosti z različnimi učinki. Pomembno vlogo pri nastanku parazitskih okužb imata hipogamaglobulinemija

in splenektomija. Zmanjšana proizvodnja imunoglobulinov je značilna za multipli mielom v Waldenströmovo makroglobulinemijo, spremlja pa lahko tudi KLL in nekatere limfome. Nekaterim hematološkim bolnikom je treba v teku bolezni odstraniti vranico, kar ima za posledico slabšo stimulacijo fagocitoze in slabši odziv na nove antigene. Pogostost zapletov zaradi okužb je sorazmerna s sposobnostjo proizvodnje protiteles vsled antigenske stimulacije.

Okužbe s paraziti najpogosteje prizadenejo prebavila in osrednje živčevje. Uspeh zdravljenja je odvisen od hitro opravljenih diagnostičnih postopkov in uvedbe ustrezno usmerjene terapije. Zelo pomembno vlogo ima klinična presoja, pri čemer je bolje, da se odločimo za zmotno zdravljenje kot pa da čakamo in opazujemo, kaj bo.

LITERATURA

1. Quie PG, Solberg CO. Infections in the immunocompromised host. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.1.1.-6.
2. Vartivarian S, Bodey GP. Infections associated with malignancy. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious diseases. 2nd ed. W. B. Saunders: Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998: 1222-8.
3. Cohen J. Immunologically mediated diseases. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.6.1.-4.
4. Guarner J, Matilde-Nava T, Villaseñor-Flores R, Sanchez-Mejorada G. Frequency of intestinal parasites in adult cancer patients in Mexico. Arch Med Res 1997; 28 (2): 219-22.
5. Abaza SM, Makhlof LM, el-Shewy KA, el-Moamly AA. Intestinal oportunic parasitosis among different groups of immunocompromised hosts. J Egypt Soc Parasitol 1995; 25 (3): 713-27.
6. Pruitt AA. Nervous system infections in patients with cancer. Neur Clin 2003; 21 (1): 193-219.
7. Schmidt-Hieber M, Zweigner J, Uharek L, Blau IV, Thiel E. Central nervous system infections in immunocompromised patients: Update on diagnostics and therapy. Leuk Lymphoma 2009; 50 (1): 24-36.
8. Bowden RA. Blood and marrow transplantation. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.4.1.-18.
9. Bjerknes R, Bruserud O, Solberg CO. Hematologic malignancy. In: Armstrong D, Cohen J, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Mosby: London, 2000: 4.5.1.-26.
10. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with neoplastic disease. In: Schlossberg D, editor. Clinical infectious diseases. Cambridge University Press: New York, 2008: 601-4.
11. Suh KN, Keystone JS. Intestinal roundworms. In: Schlossberg D, editor. Clinical infectious diseases. Cambridge University Press: New York, 2008: 1335-42.
12. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 2004; 17 (1): 208-17.
13. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. Clin Infect Dis 2001; 33: 1040-7.
14. Beaman MH, McCabe RE, Wong SY, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and

- practice of infectious diseases. 6th ed. Elsevier/Churchill Livingstone: New York, 2005: 2455-75.
15. Edvinsson B, Lappalainen M, Anttila VJ, Paetau A, Evengård B. Toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 368-71.
 16. Go R, Luft BJ. Toxoplasma. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press: New York, 2008: 1365-70.
 17. Fakhar M, Asgari Q, Motazedian MH, Monabati A. Mediterranean visceral leishmaniasis associated with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Parasitol Res* 2008; 103: 473-5.
 18. Rosenthal E, Marty P. Recent understanding in the treatment of visceral leishmaniasis. *J postgrad Med* 2003, 49 (1): 61-8.
 19. Choi CM, Lerner EA. Leishmaniasis: Recognition and management with a focus on the immunocompromised patients. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (2): 91-105.
 20. de Queiroz Sousa A, Jeronimo SMB, Pearson RD. Trypanosomiasis and leishmaniasis. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press: New York, 2008: 1389-98.
 21. Alisky JM. Survival of *Naegleria fowleri* primary amebic meningoencephalitis (PAM) could be improved with an intense multi-route-chemo- and biotherapeutic regimen. *Med Hypotheses* 2008; 71 (6): 969-71.
 22. Kelly P, Farthing MJG. Intestinal protozoa. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press: New York, 2008: 1399-403.
 23. Özümlü Ü, Karadağ Ö, Eğilmez R, Engin A, Ötzoprak İ, Özçelik S. A case of brain abscess due to *Entamoeba* species, *Eikenella corrodens* and *Prevotella* species. *B J Neurosurg* 2008; 22 (4): 596-8.
 24. Sears CL. *Isospora belli*, *Sarcocystis* species, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, and *Cyclospora*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Elsevier/Churchill Livingstone: New York, 2005: 2510-3.
 25. Patino WD, Cavuoti D, Banerjee SK, Swartz K, Ashfaq R, Gokaslan T. Cytologic diagnosis of *Blastocystis hominis* in peritoneal fluid. *Acta cytologica* 2008; 52 (6): 718-20.
 26. Yazar S, Eser B, Yalçın Ş, Şahin I, Koç N. A case of pulmonary Microsporidiasis in an acute myeloblastic leukemia (AML) – M3 patient. *Yonsei Medical Journal* 2003; 44 (1): 146-9.
 27. Yoken J, Fores B, Maguire A, Prenner JL, Carpentieri D. Microsporidial endophtalmitis in a patient with acute myelogenous leukemia. *Retiba* 2002; 22 (1): 123-5.
 28. Resiere D, Vantelon M, Bourée P, Chachaty E, Nitenberg G, Blot F. *Isospora belli* infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1065-7.
 29. Lutwick LI. Infections in asplenic patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone: New York, NY, 2005: 3169-76.
 30. Chen TK, Krause PJ. Human babesiosis. In: Schlossberg D, editor. *Clinical infectious diseases*. Cambridge University Press; New York, 2008: 1381-7.