

# לישמניה של העור בישראל 2016 - תמונת מצב עדכנית

תקציר:

מיכל סלומון<sup>1</sup>  
אלי שוורץ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>מחלקת עור<sup>2</sup>המרכז לרפואה גיאוגרפית ומחלות טרופיות, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

לישמניה היא מחלה אנדמית בישראל ששכיחותה גוברת והולכת. המחוללים הגורמים למחלת עור זו, שמקורה בישראל, הם לישמניה רבא (מייג'ור) ולישמניה טרופיקה. בשנים האחרונות חלו שינויים חשובים בתפוצת זנים אלו. לישמניה רבא מצויה כיום בעיקר באזור הנגב, הערבה ועמק בית שאן. לישמניה טרופיקה מצויה בעיקר באזור טבריה, צפון הכנרת, יישובי השומרון ובאזור כפר אדומים, מעלה אדומים וענתות (צפון מזרח לירושלים). בנוסף, קיימת בישראל לישמניה המיובאת על ידי מטיילים ונגרמת בעיקרה מלישמניה ברזילינסיס שמקורה באזור האמזונס בבוליביה.

המהלך הקליני שונה בין מיני הלישמניות השונים, כאשר בלישמניה אנדמית לישראל, המהלך הקליני של לישמניה טרופיקה יכול להיות קשה יותר ומתמשך יותר מזה של לישמניה רבא (מייג'ור). בלישמניה ברזילינסיס תיתכן מחלה המערבת עור וריריות. לנוכח זאת, חשוב לאבחן באיזה מין מדובר, על מנת להתאים את הטיפול לחולה ולמין הסגוליים. אפשרויות הטיפול העיקריות בלישמניה אנדמית של העור הן טיפול מקומי במשחת פרמוצמיצין, בחנוקן נוזלי או בזריקות סודיום סטיבוגלוקונאט (פנטוסטאם), אך קיימות מספר הוריות המחייבות טיפול מערכתי, כגון חוסר תגובה לטיפול מקומי, נגעים מרובים או אזורי גוף שלא ניתן להזריק בהם פנטוסטאם.

הטיפול המערכתי הנפוץ ביותר הוא מתן לתוך הווריד של סודיום סטיבוגלוקונאט (פנטוסטאם). טיפול זה עלול להביא לעיתים להשפעות לוואי קשות, ולכן בשנים אחרונות התחלנו במתן ליפוזומל אמפותריצין B לתוך הווריד כטיפול בלישמניה של העור עם שיעורי הצלחה גבוהים.

הטיפול המקובל בלישמניה של העור המיובאת מדרום אמריקה הוא תמיד לתוך הווריד, על מנת למנוע מעורבות של הריריות, העלולה לעיתים לגרום להרס של הסחוסים בלוע־אף (בנזו־פרינקס) אם לא תטופל בהתאם. תרופת הבחירה היא מתן לתוך הווריד של ליפוזומל אמפותריצין B, ואם הטיפול נכשל החלופה היא מתן לתוך הווריד של סודיום סטיבוגלוקונאט (פנטוסטאם). בשנת 2016 אושר במסגרת סל הבריאות בישראל גם טיפול פומי ללישמניה של העור בטבליות Miltefosine.

לישמניה של העור; לישמניה רבא; לישמניה טרופיקה; לישמניה ברזילינסיס.  
:מילות מפתח  
:KEY WORDS  
Cutaneous leishmaniasis; Leishmanis major; Leishmania tropica; Leishmania braziliensis

## הקדמה

לישמניה היא קבוצת מחלות הנגרמות על ידי טפיל חד תאי המועבר על ידי עקיצה של נקבת זבוב חול (Phlebotomine sand fly) אשר נגועה בטפיל. מבחינה גיאוגרפית, ניתן לסווג את סוגי הלישמניה ללישמניית עולם ישן (Old world Leishmaniasis), השכיחה במזרח התיכון, דרום אירופה, מרכז אפריקה, וחלקים מדרום ומרכז אסיה, וללישמניית עולם חדש (New world Leishmaniasis), השכיחה במרכז ודרום אמריקה (טבלה 1) [1]. ההבדלים אינם רק בפזורים הגיאוגרפי, אלא גם במיני הלישמניה השונים הנמצאים שם אשר יכולים לתת הסתמנות קלינית שונה. מבחינה קלינית ניתן לסווג את הלישמניה למחלת עור המערבת את העור בלבד, למחלה המערבת את העור-ריריות (מוקו־קוטנאית), בעיקר את הלוע-אף (נזו־פרינקס) ומחלה ויסצרלית, שהיא מחלת חום קשה המערבת איברים פנימיים ועלולה להביא למוות ללא טיפול מתאים. הזיהום השכיח בישראל הוא הלישמניה של העור, המתפשט והולך באזורים

רבים בישראל. למרות שהפגיעה היא אסתטית בלבד, זוהי מחלה כרונית הנמשכת חודשים רבים ויכולה לגרום סבל רב הן מבחינת הדימוי העצמי והן בחשש להצטלקות קבועה, ולעיתים קרובות היא מלווה בהפרעה משמעותית בשיגרת החיים. בסקירה זו נתייחס לסוגי לישמניית העור השונים הקיימים בישראל, דהיינו לישמניית העולם הישן, שהיא אנדמית בישראל, הכוללת את הזנים לישמניה רבא (מייג'ור) ולישמניה טרופיקה, ובנוסף לה לישמניית עולם חדש, המיובאת על ידי מטיילים שחזרו מאמריקה הלטינית ונגרמת בעיקרה על ידי לישמניה ברזילינסיס.

## המחוללים - הסתמנות קלינית ותפוצה

לישמניה אנדמית בישראל:

זני הלישמניה המצויים בישראל הם לישמניה רבא (L. major) ולישמניה טרופיקה (L. tropica)

- L. major - לישמניה רבא: מין זה של לישמניה הוא השכיח ביותר. הוא הגורם ל"שושנת ירחו" (או "חבורת - ירחו")

**טבלה 1:**

לישמניה - הצורות הקליניות והשותפים במעגל ההדבקה

מחולל	צורה קלינית	וקטור עיקרי	מאחסן עיקרי
L. major	מחלת עור	Phlebotomus papatasi	Psammomys obesus, Meriones crassus, Microtus guentheri, Meriones tristrami, Gerbillus
L. tropica	מחלת עור נדיר פיזור וישרלי	Phlebotomus Sergenti	Rock hyrax
L. infantum	מחלה וישראלית	Phlebotomus syriacus	Domestic dogs
L. braziliensis	מחלת עור (מחלת ריריות) (מוקוזלית)	Lutzomyia	Wood rat

נוספים אותרו ביישובים בסביבה וכוללים את אלקנה, צופים, עד לפאתי ראש העין. מוקד נוסף נמצא במורדות הגלבע בעיקר ביישוב ג'נר. כלומר, לישמניה טרופיקה מצויה כיום בשלושה אזורים עיקריים: באזור ירושלים-נווה יעקב-מעלה אדומים, כפר אדומים וענתות; באזור השומרון-פדואל ובית אריה; ובאזור צפון טבריה, צפון הכינרת וכרמיאל (תמונה 2). לישמניה היא מחלה המחייבת דיווח למשרד הבריאות. בין השנים 1961-2000

המקורית, הנגע הקלאסי מתחיל כפפולה אריתמית אשר גדלה במהלך מספר שבועות והופכת לקשרית (נודולה) או לרובד שמתכייב ומתנסה בגלד דמוי הר געש. צורה זו נקראת הצורה הקשרית-כיבית (נודולואולצרטית) והיא השכיחה ביותר (תמונה 1 א) [1]. בנוסף קיימות צורות קליניות רבות אחרות כולל: אקזמוטוטית, פסוריאזיפורמית, אנולרית, פלמופלנטרית וקלואידית. כמו כן, ההסתמנות הקלינית המגוונת מלווה לעיתים בפיזור ספורוטריכוואידי, לימפאדנופתיה אזורית, קשריות (נודולות) תת עוריות והיפואסטזיה מקומית. עלול להיגרם בנוסף זיהום חיידקי משני בנגע הלישמניה [2]. לישמניה רבא הייתה נפוצה מאוד בארץ ישראל. היסטורית, האזורים הנגועים היו בעיקר בבקעת הירדן והערבה ובאזור יריחו, ומכאן שמה המקובל "שושנת יריחו". בעשורים האחרונים חלה ירידה במספר החולים בלישמניה בבקעת הירדן המרכזית, אך במקביל נצפית עלייה בערבה ובמרחבי הנגב עד לגבול המצרי. מוקד חדש הופיע בשנים האחרונות ביישובי עמק בית שאן (תמונה 2). במבצע "צוק איתן" שנערך ביולי 2014, נצפו הדבקות רבות בלישמניה בחיילים ששירתו בגבול רצועת עזה.

- **לישמניה בישראל היא מחלה אנדמית המתפשטת לאזורים חדשים.**
- **לישמניה של העור, למרות היותה מחלה עם מהלך טבעי, גורמת לסבל ואי נוחות מרובים לחולים ובני משפחותיהם.**
- **לא קיים טיפול מיטבי בלישמניה של העור. אפשרויות הטיפול השונות מובאות במאמרנו הנוכחי.**

דווח בישראל על 10-250 חולים בשנה, ושיעור ההיארעות השנתית עמד על 0.1-7.3/100,000 בשנים האחרונות חלה עלייה מחודשת בשכיחות המחלה. בשנת 2012 עמדה ההיארעות על 4.4/100,000 - עלייה של פי עשרה בהשוואה לשנת 2000, אז ההיארעות הייתה של 0.4/100,000 [7]. יתרה מכך, הדיווחים למשרד הבריאות חלקיים ביותר וככל הנראה שכיחות המחלה גבוהה הרבה יותר. בנוסף, המחלה החלה להופיע באזורים חדשים. כל הנתונים הללו מצביעים על התפשטות המחלה בישראל בשנים אחרונות.

● **L. tropica - לישמניה טרופיקה:** מין זה גורם אף הוא למחלת עור. עד לפני 20 שנים לא היו אירועים של לישמניה טרופיקה באזורינו. חולים ראשונים אובחנו בישראל בשנת 1994. במין זה של לישמניה, בשונה מלישמניה רבא (מייג'ור), נגעי העור שכיחים יותר בעור הפנים. תוך 3-12 שבועות מהעקיצה מתפתח נגע קשריית-כיבי (נודולואולצרטית) אופייני, מכויב ומכוסה בגלד (תמונה 1 ב). הנגעים מחלימים לאט יותר מאשר בלישמניה רבא ויחסית עמידים יותר לטיפול [3]. המחלה שכיחה יותר בילדים ושיעור גבוה מהם גורמת לנגעים באזור הפנים [4]. לעיתים נדירות עלולה לישמניה טרופיקה לגרום להופעת לישמניה רצידיבנס (Leishmania recidivans). תופעה זו יכולה להתפתח עד שנים רבות לאחר הופעת הנגע הראשוני (תוארה אף לאחר 31 שנים) [5]. אלו הן פפולות אריתמיות המתפתחות בסמוך לגבול נגע העור הראשוני שהחלים. קיימות עדויות להימצאות טפילים ביופוסיות עור שנלקחו מנגעים אלו [6]. בנוסף, לישמניה טרופיקה יכולה לעיתים נדירות לגרום ללישמניה ויסצרלית. תופעה זו תוארה בחיילי ארצות הברית ששירתו במלחמת המפרץ [6]. בישראל לא היו דיווחים כאלה למרות ריבוי החולים שנצפה. מבחינת הפיזור הגיאוגרפי, לישמניה טרופיקה מצויה במספר אזורים בישראל. המוקד הפעיל בעבר בשנות ה-90 היה בכפר אדומים, בהמשך היה במעלה אדומים (בין השנים 2004-2006 דווח על 350 חולים), ובשנים שלאחר מכן בעיר טבריה וביישובי צפון הכינרת (כגון: כרכום, כורזים ועוד). בשנים האחרונות הלישמניה נודדת מערבה והגיעה עד לעיר כרמיאל. מוקד אחר הוא ביישובים במרכז השומרון פדואל, בעלי זהב ובבית אריה הסמוכה. חולים

**האקולוגיה של המחלות**

הווקטור המוכר, כאמור, ללישמניה של העור בישראל הוא נקבת זבוב החול, כאשר המאגר של טפילי - L. major מצוי במכרסמים. בעבר היה ידוע הפסמון (Psammomys obesus) כחיית מאגר יחידה, אך בשנים האחרונות התברר כי מכרסמים נוספים נושאים את הטפיל (טבלה 1). זבוב החול העיקרי האחראי להעברת הזיהום של L. major הוא Phlebotomus papatasi. לעומת זאת, כאשר הטפיל הוא L. tropica, המאגר העיקרי הם שפני הסלע (Rock Hyraxes) והווקטור הוא Phlebotomus Sergenti (טבלה 1) [8]. השפן הוא בעל חיים נפוץ מאוד, כמעט בכל שטח אפריקה, דרך ישראל ועד סוריה וירדן.

בישראל, תפוצת השפנים רחבה מאוד והם אינם פוחדים מבני אדם. השפנים מצויים ביישובים, על גדרות ובגינות נוי. השפנים נוטים להימצא במערות או במסלעות (בולדרים). מסלעות אלו הן גושי סלע שפנונו על ידי הקבלנים שהקימו את היישוב ובכך יצרו בית גידול אידיאלי לשפנים. השינוי בשנים האחרונות שהוביל לעלייה בשיעור המחלה הוא עלייה במספר השפנים, שנגרמה מהתקרבות היישובים למערות ויצירת המסלעות. השפנים ניזונים משיחים

**תמונה 1:**

א. לישמניה רבא (מג'ורית) על פני גב כף יד ימין רבדים אדמנתיים (אריתמיים) עגולים, מוגבלים היטב, מסוננים ובעלי התכייבות מרכזית; ב. לישמניה טרופיקה: על פני לחי ימין ובזווית הפה מימין רבדים אדמנתיים מסוננים במרכזם כיב, שעל פניו גלדים דמיים; ג. לישמניה ברזילינסיס: על פני מרפק שמאל כיב בקוטר 5 ס"מ מוגבל היטב, סביבו אדמנת; ד. משטח ללישמניה מנגע, צביעת גימזה הגדלה פי 630: גופיפי לישמניה דונובן בתוך המקרופגים ומחוצה להם



לישמניה דונובן בתוך המקרופגים (תמונה 1 ד). יחד עם זאת, בדרך זו לא ניתן להבחין בין המינים השונים.

- **ביופסיה של העור** – באופן קלאסי, קיים תסנין דלקתי עשיר המורכב בעיקר מהיסטיוציטים, תאי ענק, לימפוציטים ותאי פלסמה. לרוב אין תסנין בדרמיס הפפילרי. ב-70% מהחולים ניתן למצוא גופיפי לישמניה (Leishmania- Donovan bodies), שהם האמסטיגוטים המצויים בתוך ההיסטיוציטים.
- **תרבית לישמניה** – מצריכה מצע מיוחד וגידול בטמפרטורה של 26 מעלות צלזיוס. התרבית הופכת לחיובית לרוב בין שבוע ועד חודש מהזריעה במצע. גם כאן אין זיהוי של מין הלישמניה.
- **PCR** – בבדיקה זו, נלקח מעט חומר משולי הנגע לאבחון מולקולארי של הלישמניה. יתרונות בדיקה זו הם סף רגישות גבוה יותר, ובנוסף זוהי הבדיקה היחידה היכולה לתת זיהוי ודאי של מין הלישמניה. בדיקה זו מבוצעת בישראל במחלקה לפרזיטולוגיה של הפקולטה לרפואה בהדסה עין כרם ולאחרונה גם במעבדה לפרזיטולוגיה של סורוקה ותל השומר [10]. אנו נוהגים לבצע לכל חולה עם נגע החשוד ללישמניה משטח משולי הנגע לשם קבלת אבחנה ראשונית. מכיוון שהפיזור הגיאוגרפי של שני הזנים האנדמיים בישראל לרוב שונה, ניתן כאמור לזהות את מין הלישמניה לפי אזור ההדבקה ואין צורך בבדיקת PCR. בדיקת PCR על מנת לאבחן את סוג הטפיל המדויק, מבוצעת כשעולה חשד ללישמניה ברזילינסיס או כאשר המטופל שהה באזורים אנדמיים שונים ואנו מבקשים לאבחן את הזן הסוגלי (הספציפי). חשוב גם לבצע בדיקה זו כאשר מופיע מוקד חדש של לישמניה בישראל וברצוננו לאבחן את מין הלישמניה שהגיע לשם.

ועצים, והתקרבות היישובים אליהם הביאה למקור מזון זמין שעודד את גידול אוכלוסיית השפנים. לרוב ההתפרצות פוחתת לאחר זמן מה, ואז המחלה נשארת אנדמית בשטח (שפנים חיים זמן רב, ולאחר הבראתם הם לא מדביקים יותר. לכן, רק פרטים צעירים דיבקו וההדבקה תהיה קבועה אך נמוכה יחסית) [9].

**לישמניה מיובאת:**

**L. Braziliensis - לישמניה ברזילינסיס**

בעשורים האחרונים חלה עלייה ניכרת בשיעור ההיארעות של לישמניה מיובאת בישראל, בשל העובדה שיותר צעירים ישראלים מטיילים בדרום ומרכז אמריקה, ועקב כך הלישמניה מיובאת משם לישראל. כמעט כל אירועי הלישמניאזיס במטיילים ישראלים הופיעו לאחר שהות בפארק מדידי, המצוי באזור האמזונס שבבוליביה [15]. אזור זה ידוע כאנדמי ל-*L. braziliensis*. שיעור ההיארעות של לישמניה ברזילינסיס בקרב מטיילים ישראלים הוערך כ-1:360 [10]. לישמניה זו גורמת לכיבים נרחבים ועמוקים בעור עם פיזור לימפאנגיטי ותפיחות של קשריות לימפה אזוריות. לרוב יש נגע יחיד וגדול בעור, מוגבל היטב ומכויב (תמונה 1 ג). הסיכון הנוסף במחלה זו הוא פיזור בלוע-אף (נזר-פרינקס) עם הרס נרחב של מחיצת האף, החיך ופגיעה במערכת הנשימה העליונה (Mucocutaneous Leishmaniasis). לאחרונה אף דווח על סיבוכים אלה במטיילים ישראלים [11]. עקב היות מחלה זו עם פוטנציאל להתפשטות מערכתית, הטיפול המחויב הוא מערכתית, גם אם הפגיעה היא בעור בלבד, כדי למנוע את התפשטות המחלה.

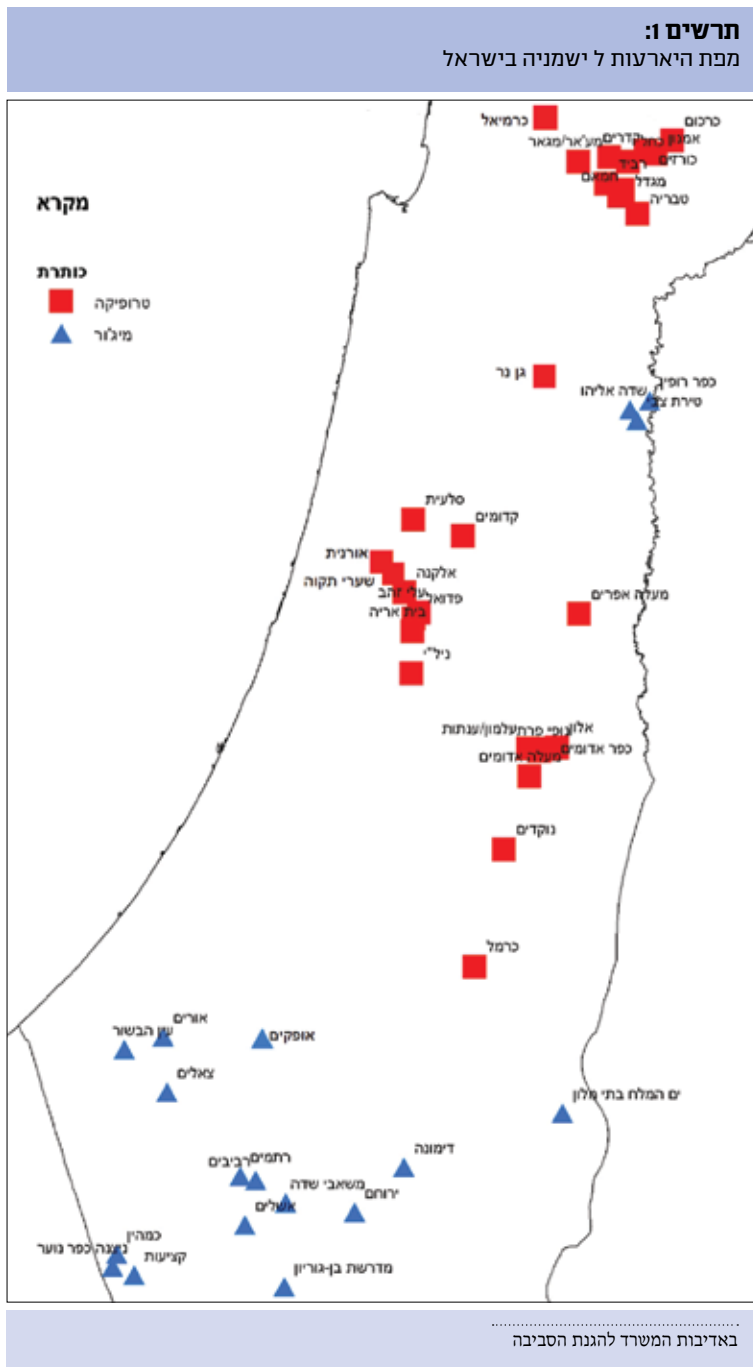
**קביעת אבחנה**

אבחון מחלת הלישמניה מסווג לשתי רמות. האחת היא הוכחה לקיום טפיל הלישמניה בנגע העור (Genus specific), ואילו השנייה היא זיהוי מין הלישמניה (Species specific). חשוב לאבחן מהו מין הלישמניה, מפני שזני הלישמניה השונים מגיבים באופן שונה לטיפול. האבחנה נקבעת במספר שיטות עיקריות:

- **משטח משולי הנגע וצביעת גימזה** – התשובה יכולה להתקבל תוך כשעה, אך מצריכה מיומנות של הבודק. בדיקה זו פשוטה יחסית וזמינה לאבחון מהיר של לישמניה. נצפים גופיפי

**טיפול**

למרות שלישמניה של העור היא אנדמית בכ-90 מדינות, כולל ישראל, אין הוריות ברורות לטיפול, לא נערכו די עבודות מבוקרות, ואין עדיין טיפול הידוע כמיטבי (לא נקבעה תרופה שהיא מדד הזהב - Gold standard) [12-14]. גורמים שונים משפיעים על בחירת הטיפול המתאים: מחד גיסא, יש לזכור את המהלך הטב (Benign) והריפוי העצמי של המחלה גם ללא התערבות רפואית; מאידך גיסא, משך המחלה הארוך עד להבראה טבעית והאפשרות של



היווצרות צלקת באזור הנגע. יחד עם זאת, לא ברור האם אכן יש קשר בין טיפול בתרופות ותוצאה אסתטית טובה יותר. הגורמים הקובעים אפוא את הגישה הטיפולית הם: המיקום האנטומי של הנגעים (לדוגמה, עיניים, שפתיים, סחוסים, ריריות וכד'), לא בכל מיקום ניתן להעניק טיפול מקומי. מספר הנגעים אף הוא חשוב בהחלטה, כיוון שאם הנגעים מרובים, לא תמיד ניתן לתת טיפול מקומי. בנוסף, לישמניה טרופיקה עמידה יותר לטיפול ולכן הגישה הטיפולית היא מעט אגרסיבית יותר מאשר בלישמניה רבא. בנוסף בלישמניה ברזילינסיס קיים סיכון לפגיעה בריריות והרס סחוסים, ולכן מקובל תמיד טיפול מערכתי במין לישמניה זה.

ניתן לסווג את הטיפולים למקומיים ומערכתיים. ברוב החולים עדיף טיפול מקומי, שהוא קל יותר לביצוע ועם השפעות לוואי פחותות. מובא אלגוריתם מוצע לטיפול בלישמניה של העור (טבלה 2).

### הטיפולים למריחה על פני העור (הטופיקלים) המקובלים בלישמניה אנדמית בישראל (15,13)

- **משחת לשקוטן** (Paromomycin-leshcutan) – משחה זו היא פרי פיתוח ישראלי. היא ניתנת במריחה מקומית על הנגע פעמיים ביום למשך 10 ימי טיפול. משחה זו גורמת לגירוי מקומי ולעיתים אף לתגובה מקומית קשה. יעילותה נבדקה לפני כ-30 שנה, ונבדקה רק על לישמניה רבא שהייתה אז המין היחיד בישראל. בהשוואה לטיפול אינבו (פלצבו), יעילותה נמצאה בשיעור של כ-74.2% [16]. נתונים אלה אינם משקפים בהכרח את יעילותה כיום כנגד לישמניה רבא. בנוסף, הניסיון בישראל מעלה כי לישמניה טרופיקה עמידה יותר ולרוב אינה מגיבה לטיפול זה [16,3].
- **חנקן נוזלי** – הטיפול ניתן בהתזה של חנקן נוזלי על פני הנגע. אנו ממליצים לחזור על טיפול זה מדי 3-4 שבועות.
- **טיפול מקומי בזריקות פנטוסטאם** (Sodium stibogluconate-pentostam) – החומר ניתן בהזרקה ישירות לתוך הנגע, עד להלבנתו. זריקות אלו ניתנות אחת לשלושה שבועות. בעבודה שביצענו הראנו ריפוי מלא הנצפה ב-91% מהנגעים בחולים בלישמניה רבא תוך שלושה חודשים מתחילת הטיפול [17]. אין עדיפות למתן תכופ של זריקות פנטוסטאם (1-2 פעמים בשבוע) על המתן עם מרווחים ממושכים. השפעות לוואי לטיפול זה הן קלות, וכוללות כאב בזמן ההזרקה וזיהום מקומי בעור.
- **טיפול פוטודינמי הניתן באור יום** (Day light activated PDT) – לאחרונה פורסמה עבודתם של Enk וחב' [18] על טיפול בלישמניה בעור מסוג רבא או טרופיקה בטיפול באור יום לאחר מריחת משחת 16% methyl aminolevulinat<sup>®</sup> (Metvix<sup>®</sup>). החולה מורח את המשחה על הנגע ונחשף לאור יום במשך שעתיים וחצי לאחר מכן. טיפול זה מתבצע אחת לשבוע עד לריפוי. סך הכול טופלו 31 חולים עם 88.9% הצלחה [18].

### טיפול מערכתי

- יש לתת טיפול מערכתי ללישמניה של העור במספר הוריות [17]:
- כישלון טיפול מקומי.
  - כאשר קיימים נגעים מרובים המונעים אפשרות של טיפול מקומי.
  - קיומם של נגעים המעידים על התפשטות מקומית (פפולות סטליטיות, לימפאדנופתיה אזורית, פיזור ספורוטריכוואידי).
  - נגעים שלא ניתן להזריק להם עקב מיקום אנטומי כגון עיניים, שפתיים, אף וכדומה.

- בכל המקרים של לישמניה מיוזאת במטיילים – לישמניה ברזילינסיס.

### הטיפולים המערכתיים המקובלים בלישמניה של העור (ועולם ישן ועולם חדש) (15,13):

- **מתן לתוך הווריד של פנטוסטאם** (Sodium stibogluconate-pentostam) – מתן לתוך הווריד של פנטוסטאם הוא הטיפול הישן והמקובל עדיין במקומות רבים כטיפול בלישמניה של העור על סוגיה השונים. טיפול זה ניתן במינון יומי של 20 מ"ג/ק"ג למשך שלושה שבועות [19]. בלישמניה רבא נמצא



**טבלה 2:**

טיפול כנגד לישמניה בישראל

פתוגן/אפשרויות טיפול	לישמניה רבא	לישמניה טרופיקה	לישמניה ברזילינסיס
ללא טיפול	נגע קטן ולא משמעותי	לרוב לא	לא
טיפול מקומי <sup>1</sup>	◀ זריקת פנטוסטם לתוך הנגע ◀ חנקן נוזלי ◀ משחת לשקוטן	◀ זריקת פנטוסטם לתוך הנגע ◀ חנקן נוזלי	לא
טיפול מערכתי <sup>2</sup>	◀ אמביזום לתוך הווריד ◀ פנטוסטם לתוך הווריד במשך 10 ימים ◀ מילטופוסין פומי	◀ אמביזום לתוך הווריד ◀ פנטוסטם לתוך הווריד במשך 28 יום ◀ מילטופוסין פומי	◀ אמביזום לתוך הווריד ◀ פנטוסטם לתוך הווריד במשך 28 יום ◀ מילטופוסין פומי

**הערות:**

<sup>1</sup>קיימות חלופות טיפול נוספות (ר' בגוף המאמר).  
<sup>2</sup>מינונים בטיפול מערכתי.

אמביזום לתוך הווריד 3 מ"ג/ק"ג לשישה ימי טיפול.  
פנטוסטם לתוך הווריד במינון 20 מ"ג/ק"ג.  
מילטופוסין פומי במינון 150 מ"ג/יום.  
הניסיון המצטבר בטיפול במילטופוסין בלישמניה רבא ובלישמניה טרופיקה מצומצם עדיין.

פחות מחמיר, הביא לכך שעלות הטיפול הכוללת באמביזום הייתה פחותה מזו של הטיפול בפנטוסטם בשיעורים של 45%–15% [21]. לנוכח זאת, אנו רואים טיפול באמביזום כקו ראשון בטיפול בלישמניה ברזילינסיס וכן בלישמניה טרופיקה שלא ניתן לתת כנגדה טיפול מקומי. הצורך בטיפול מערכתי בלישמניה רבא הוא קטן יותר. אין עדיין סדרה שנבדק בה הטיפול באמביזום בלישמניה זו, אך פרשות חולים שפורסמו מצביעות על יעילות גבוהה [24,23].

- **אזולים (Azoles) מערכתיים** – פלוקונזול במינון 200 מ"ג ליום למשך שישה שבועות היה יעיל יותר מאינבו (פלסבו) בעבודה אחת בלישמניה רבא [25]. טיפול זה אינו מתאים ללישמניה ברזילנזיס ולא ברורה יעילותו בלישמניה טרופיקה.
- **מילטפוסין (Impavido- miltefosin)** – במרץ 2014 אישר ה-FDA טיפול מערכתי פומי ב-Impavido להוריה של לישמניית העור ולישמניה ויסצרלית. תכשיר זה הניתן דרך הפה שייך לקבוצת ה-Alkyllysophospholipid analogues. הטיפול בתכשיר זה נמצא יעיל מאוד כנגד לישמניה ויסרלית ולאחרונה נמצא יעיל אף בלישמניה של העור. העבודות נערכו בעיקרן על לישמניה של העולם החדש [26]. בלישמניה רבא, הודגמה בעבודה אחת יעילות של כ-90% [27]. פרופיל השפעות הלוואי מוכר, וכולל טרטוגניות והשפעות לוואי בדרכי העיכול. היתרון העצום של התרופה הוא בדרך המתן שלה, שהוא מתן פומי ואינו מצריך אשפוז, אשר על כן נחשכים לחולים ימי אשפוז רבים, ונמנע אובדן ימי עבודה ולימודים. בתחילת 2015 נתברר כי התרופה הוכנסה לסל הבריאות בהוריה של טיפול בלישמניית העור כטיפול קו שלישי (דהיינו לאחר כישלון תרופות קודמות) וכן בלישמניה ויסצרלית.

בנוסף, כי טיפול קצר יותר של עשרה ימים פעמים רבות הוא מספק [20]. טיפול זה יעיל ב-70%–80% מהחולים בלבד ומלווה בהשפעות לוואי רבות כולל: שינויים באק"ג (הארכת מקטע QT, טכיאריטמיות); הפרעה בבדיקות הדם: עלייה באנזימי כבד ואנזימי לבלב (ליפאזה ועמילאזה); ודיכוי לשד עצם. כמו כן, הטיפול עלול לגרום לארתרלגיה ומיאלגיה. למרות שרוב השפעות הלוואי הפיכות ולעיתים תת קליניות, יש להקפיד על ניטור בדיקות דם ומעקב אק"ג בזמן הטיפול. בנוסף, ברוב המרכזים טיפול זה ניתן באשפוז או במסגרת אשפוז יום. עקב השפעות הלוואי הרבות יש צורך להפסיק טיפול לעיתים קרובות עד להתייצבות ערכי בדיקות הדם; אשר על כן פעמים רבות החולה מטופל למעשה במשך כחודש שלם ויותר (במקום שלושה שבועות) בטיפול ורידי לתוך הווריד, וסבל זה משפיע על שגרת החיים ופוגע בעבודה, בחיי המשפחה וכדומה.

- **Liposomal amphotericin B - AmBisome** – בשנים האחרונות, מתן לתוך הווריד של AmBisome הפך לקו טיפול ראשוני. טיפלנו בתכשיר זה במקרים רבים של לישמניה ברזילינסיס וכן של לישמניה טרופיקה. טיפולים אלה אינם מחייבים אשפוז ונעשים במסגרת אשפוז יום בשיבא. הטיפול הוא אמפותריצין B הניתן בתוך ליפוזומים, ולכן לתרופה זו יש השפעות לוואי פחותות בהרבה מאמפותריצין B, שהיא תרופה נפרוטוקסית ידועה. התרופה ניתנת במינון של 3 מ"ג/ק"ג למשך חמישה ימי טיפול ומנה נוספת ניתנת ביום העשירי (סך הכול 18 מ"ג/ק"ג). נצפתה תגובה טובה ברוב החולים תוך כחודשיים מתחילת הטיפול [21]. הבעיה העיקרית היא עלותה הגבוהה של התרופה. עלות הטיפול בישראל היא \$200 לאמפולה (50 מ"ג).

**לסיכום**

שכיחות לישמניה של העור בישראל גוברת והולכת, עם התפשטות לאזורים גיאוגרפיים חדשים. אם בעבר מין לישמניית העור היחיד בארץ היה לישמניה רבא, הרי שעתה נוסף אליו מין לישמניה טרופיקה, אשר יש לו פיזור גיאוגרפי שונה ומהלך קליני שהוא לעיתים קרובות קשה יותר. השינוי האפידמיולוגי של המחלה מחייב את הרופאים המטפלים להתעדכן בפיזור הגיאוגרפי של הטפיל וביצורות הקליניות השונות, על מנת להביא לאבחנה מהירה ומדויקת יותר. כמו כן, לנוכח היארעות לישמניה ברזילינסיס במטיילי חוזרים, נודעת חשיבות רבה ללקיחת אנמנזה מדוקדקת

מבחינת יעילותו הראינו, כי בטיפול בלישמניה ברזילינזיס יעילותו הייתה גבוהה יותר מאשר טיפול בפנטוסטם (85% השיגו ריפוי מלא בקבוצת החולים שטופלו באמביזום לעומת 70% ריפוי בחולים שטופלו בפנטוסטם) עם השפעות לוואי פחותות ומשך טיפול קצר הרבה יותר [21]. גם בקבוצת חולים שטופלה על ידינו בלישמניה טרופיקה הראינו שיעור ריפוי של 85% [22]. כאמור, מחירו הגבוה נראה גורם מרתיע. אך, בעבודה קודמת ערכנו השוואה בין טיפול מערכתי באמביזום לטיפול מערכתי בפנטוסטם הראינו, כי למרות מחירו הגבוה של האמביזום, הרי שהעובדה שהטיפול בתרופה זו מצריך משך אשפוז קצר יותר ואף יכול להינתן במסגרת אשפוז יום, ובנוסף, מחייב מעקב מעבדתי

## מחבר מכותב: מיכל סלומון

מחלקת עור ומין, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, 52621

טלפון: 03-5302419

דוא"ר: solomondr1@gmail.com

בכל מטייל ששב לישראל עם כיב שאינו נרפא וששהה באזור אנדמי ללישמניה. על כן, חשוב להפנות את החולים המצויים בקבוצות סיכון אלו למרכזים הרפואיים השונים אשר מתמחים בטיפול בלישמניה של העור על צורתיה השונות. ●

## ביבליוגרפיה

1. Desjeux P, Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004;27:305-18.
2. Karıncaoglu Y, Esrefoglu M & Ozcan H, Atypical clinical form of cutaneous leishmaniasis: erysipeloid form. *International Journal of Dermatology*, 2004;43:827-9.
3. Shani-Adir A, Kamil S, Rozenman D & al, Leishmania tropica in northern Israel: a clinical overview of an emerging focus. *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:810-5.
4. Solomon M, Schwartz E, Pavlotsky F & al, Leishmania tropica in children: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:271-7.
5. Stefanidou MP, Antoniou M, Koutsopoulos AV & al, A rare case of leishmaniasis recidiva cutis evolving for 31 years caused by Leishmania tropica. *Int J Dermatol*, 2008;47:588-9.
6. Magill AJ, Groggl M, Gasser RA, Jr & al, Visceral infection caused by Leishmania tropica in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med*, 1993;328:1383-7.
7. Gandacu D, Glazer Y, Anis E & al, Resurgence of cutaneous leishmaniasis in Israel, 2001-2012. *Emerg Infect Dis*, 2014;20:1605-11.
8. Jacobson RL, Leishmania tropica (Kinetoplastida: Trypanosomatidae)--a perplexing parasite. *Folia Parasitol (Praha)*, 2003;50:241-50.
9. Faiman R, Abbasi I, Jaffe C & al, A newly emerged cutaneous leishmaniasis focus in northern Israel and two new reservoir hosts of Leishmania major. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013;7:e2058.
10. Scope A, Trau H, Anders G & al, Experience with New World cutaneous leishmaniasis in travelers. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:672-8.
11. Scope A, Trau H, Bakon M & al, Imported mucosal leishmaniasis in a traveler. *Clin Infect Dis*, 2003;37:e83-7.
12. Herwaldt BL, Leishmaniasis. *Lancet*, 1999;354:1191-9.
13. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F & Dowlati Y, Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: a systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2007;57:335 e1-29.
14. Schwartz E, Hatz C & Blum J, New world cutaneous leishmaniasis in travellers. *Lancet Infect Dis*, 2006;6:342-9.
15. Blum J, Desjeux P, Schwartz E & al, Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother*, 2004;53:158-66.
16. El-On J, Halevy S, Grunwald MH & Weinrauch L, Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major: a double-blind control study. *J Am Acad Dermatol*, 1992;27:227-31.
17. Solomon M, Baum S, Barzilai A & al, Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional sodium stibogluconate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;23:1189-92.
18. Enk CD, Nasereddin A, Alper R & al, Cutaneous leishmaniasis responds to daylight-activated photodynamic therapy: Proof-of-concept for a novel self-administered therapeutic modality. *Br J Dermatol*, 2014.
19. Herwaldt BL & Berman JD, Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg*, 1992;46:296-306.
20. Wortmann G, Miller RS, Oster C & al, A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clin Infect Dis*, 2002;35:261-7.
21. Solomon M, Baum S, Barzilai A & al, Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to Leishmania braziliensis. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:612-6.
22. Solomon M, Pavlotsky F, Leshem E & al, Liposomal amphotericin B treatment of cutaneous leishmaniasis due to Leishmania tropica. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:973-7.
23. Ben-Shimol S, Sagi O, Schwartz E & Greenberg D, Cutaneous leishmaniasis treated with ambisome (Liposomal amphotericin B). *Harefuah*, 2012;151:458-60, 98.
24. Wortmann G, Zapor M, Ressler R & al, Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 2010;83:1028-33.
25. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB & al, Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major. *N Engl J Med*, 2002;346:891-5.
26. Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH de Vries PJ, Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2576-97.
27. Mohebbi M, Fotouhi A, Hooshmand B & al, Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. *Acta Trop*, 2007;103:33-40.