

Leishmania

Leishmania je rod parazitických **prvoků**, který vyvolává různé formy nemoci, zvané **leishmanióza**. Radí se mezi atypické **obligátně intracelulární** bičíkovce (většina bičíkovců jsou extracelulární paraziti), kteří v krvi invadují do makrofágů. Přenášení jsou mezi obratlovci (např. člověk nebo pes) krevsajícím hmyzem (hlavně rody *Phlebotomus* a *Lutzomia*) [1].

Charakteristika

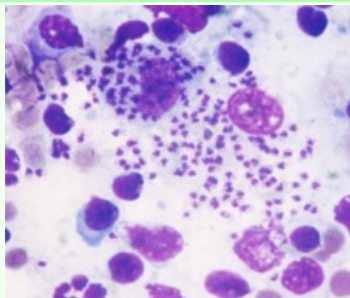
Leishmanie jsou IC paraziti fagocytů, a to všech profesionálních, tzn. jak dendritických buněk, tak neutrofilů a především makrofágů (monocytů). Parazit je vybaven vlastnostmi, které mu umožní přežít v makrofágu, a to inhibicí oxidativního vzplanutí (tvorba reaktivních kyslíkových radikálů přes enzym NADPH-oxidázu). Inhibují ji adharenci přes receptory, které makrofágu slouží k normální funkci, případně se přichycují na receptory pro komplement a makrocyt nezjistí, že na něj adherovalo něco cizorodého. Takto navozenou fagocytosou vnikne promastigot do makrofága ve fagosomu, ale není schopen zablokovat fúzi lyzozomu s fagosomem, následně dojde k fúzi primárních lyzozomů s fagosomem. Leishmanie musí být schopny se vyvíjet, množit a přežít kyselém prostředí fagolysozomu. Poté indukují lýzu makrofágu a uvolní se do krve. Leishmanie jsou schopny infikovat kromě profesionálních fagocytů i buňky, které jimi nejsou, konkrétně fibroblasty, nicméně se v nich nemnoží. Přítomností leishmanie se ve fibroblastech indukují změny, které je tvoří „nesmrtelnými“ a jsou rizikem pro další uvolnění leishmanií a amplifikaci infekce.

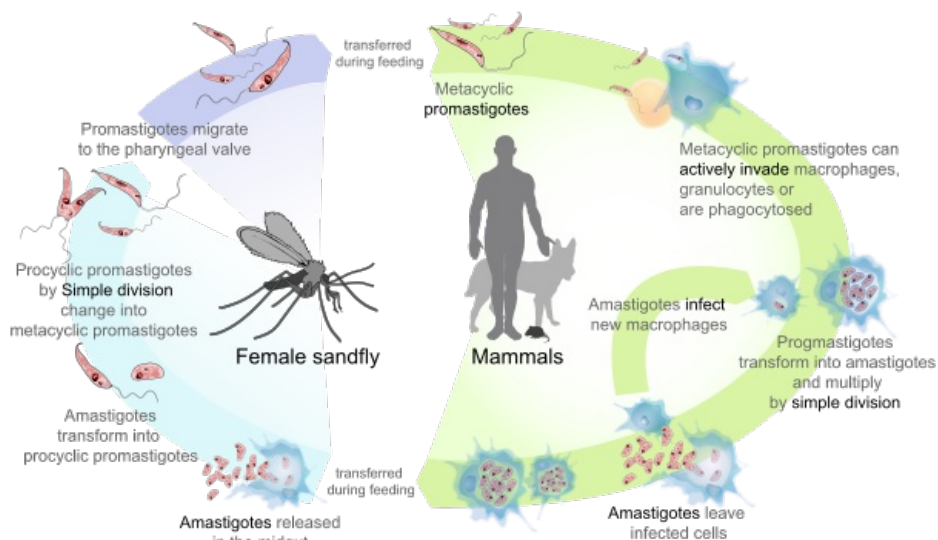
Životní cyklus

- Životní cyklus leishmanií obsahuje dvě stadia. **Stadium promastigotní** obsahuje velmi krátký bičík, je infekční pro člověka a vyvíjí se v přenašeči. Druhé **stadium je amastigotní** a je důležitější z hlediska patogenity, také je bezbičíkaté a intracelulární. Vlastní přenos je uskutečňován díky krevsajcímu hmyzu, v tomto případě jsou to velmi drobné mušky rodu flebotomus.
- Vlastní přenos je inokulativní, flebotomus se snaží sát krev, většinou se to však kvůli jeho drobné velikosti nepovede napoprvé, takže než najde vhodnou kapiláru, dochází k několika pokusům o sání (probing). Proto se u některých pacientů objevuje několik lézí za sebou, při každém probingu se vpraví do kůže trochu slin a infekčních promastigotů. Přenašeč je drobný a nedosáhne příliš hluboko, a proto jsou infekční promastigoti vpraveni jen do zevní části dermis.
- Následně se promastigoti přichytí na fagocytární buňku a vniknou dovnitř, přemění se v amastigotní stadium. Poté se uvnitř fagocytu začnou množit, fagocyt je posléze lyzovaný a amastigoti se uvolní.

Výskyt

Výskyt leishmanií je v 88 zemích pěti kontinentů, nevyskytují se v Austrálii a jihovýchodní Asii (pro přenašeče je příliš vlhká a horká). Ročně jsou nakaženy 2 miliony osob, většinou kožní formou, viscerálních je asi ¼, ale často končí smrtelně. Pozoruhodnost je, že víc jak 90 % případů pochází z šesti zemí – Irák, Afghánistán, Írán, Saudská Arábie, Sýrie, Brazílie, Peru. Leishmaniózy se vyskytují i v Evropě po celé oblasti středomoří od Portugalska až po Turecko.

Leishmania	
Kinetoplastea (bičivky)	
Trypanosomatidae	
	
<i>Leishmania infantum</i>	
Výskyt	88 zemí 5 kontinentů
Onemocnění	leishmanióza (kožní, viscerální, asymptomatická, mukokutánní)
Infekční stadium a způsob nákazy	inokulativní přenos při sání krve přenašečem; do kůže pronikají promastigoti
Diagnostika	přímý průkaz leishmanií, průkaz sérových protilátek
Terapie	amfotericin, paromomycin, kombinovaná terapie
MeSH ID	D007891 (https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D007891)



Klinický obraz

Projevy nákazy jsou výsledkem jemných interakcí mezi vrozenou a získanou imunitní odpovědí člověka (individuální genetické pozadí imunitní odpovědi) a stavem imunitního systému v okamžiku infekce. Z pohledu parazita existují různé druhy leishmanií, které vyvolávají různé typy nákaz. Mohou to být formy kožní či viscerální, některé mohou vyvolávat jak kožní tak i viscerální nákazy. Podstatnou roli hraje virulence a schopnost imunomodulovat odpovědi infikovaného hostitele.

- Výsledný klinický projev má závislost na stavu imunitního systému. V okamžiku, kdy imunitní systém funguje fyziologicky, dojde ke klasickému kožnímu zánětu, během kterého k infikovanému místu vcestují zánětlivé buňky. Dojde k cytotoxickým reakcím a likvidují se infikované makrofágy. Následně se likviduje i okolní tkáň, aby došlo i k likvidaci parazitárního hnízda. Tkáň je nekrotická a pokud se zhojí, jedná se o velmi jednoduchou kožní formu infekce. Pokud je však na začátku do kůže vpraven promastigot, který je pohlcen antigen prezentujícím fagocytem (např. dendritické buňky), který ho prezentuje ve slezině, je otázka, zda je zpracování antigenu správné a dochází k selekci pro daný antigen specifického klonu. Podle přítomnosti lymfokínů v okolí bude docházet ke specializaci. Pokud je v prostředí přítomen IL-12, který působí prozánětlivě, dojde k diferenciaci CD-4 lymfocytů na TH-1 se schopností produkovat interferon γ , který aktivuje makrofágy. Pokud je na začátku antigen prezentován naivním CD-4 lymfocytům v přítomnosti protizánětlivého IL-4 namísto IL-12, dojde k selekci jiného podklonu T-lymfocyty. Tyto nejsou schopny aktivovat makrofágy, tzn. že v okamžiku přítomnosti IL-12 dojde k selekci TH-1 lymfocytů a produkci IFN- γ , který aktivuje makrofágy, a ty produkují NO likvidující IC leishmanie. Pokud je přítomen IL-4, dojde k selekci TH-2 lymfocytů. Ty neprodukují IFN- γ , a proto nedojde k aktivaci makrofágů. Leishmanie se mohou množit a infekce se šíří dál.
- Existují druhy leishmanií, které vyvolávají především kožní nákazy (*L. major*, *tropica*, *mexicana*, *braziliensis*), a dále druhy způsobující viscerální formu (*L. infantum*, *donovani*, *chagas*). Výskyt leishmanií je omezen na místa výskytu přenašečů. Ve starém světě se vyskytují flebotomové z rodu *Flebotomus* a jsou hlavně v subtropích a semiaridních oblastech (polosuchých). Jedná se o okolí Středozemního moře, Íránu, Saudské Arábie, Indie. Naopak v novém světě, hlavně ve střední a jižní Americe, jsou přenašeči *Lutzomyia*, žijící převážně ve velmi vysoko položených listnatých oblastech (Macchu Piccu).



Phlebotomus papatasi

Kožní formy

Kožní leishmanióza má 1,5 milionu případů ročně a dělí se na lokalizovanou, recidivující, difúzní. Mukokutánní se dá považovat za komplikaci kožní leishmaniózy. Místo infikované makrofágy je rozeznáno imunitním systémem, dojde k proliferaci, na konci je spontánní hojení. Dochází ke stimulaci cytokinů, které potlačují již tak oslabenou imunitní reakci, a proto se zánět prakticky nevyskytuje. Původci kožní formy jsou *L. major*, *L. tropica*. Inkubační doba je 2–8 týdnů, někdy až tři roky.

Zpočátku se objeví malý pupínek, začne vředovatět a vytvoří se centrální, okrouhlý vřídek, který se postupně zvětšuje. Vznikne kulatá nebo oválná léze, která se spontánně vyhojí jizvou během několika měsíců. Mnohem vzácnější jsou recidivující kožní leishmaniózy. Hostitel opakuje imunitní odpověď a dojde k nekoordinované hyperalergické reakci, při níž dojde pouze k částečné likvidaci parazitů. Aktivuje se zánět, vznikne vřed, který je částečně zlikvidován, a na obvodu se znovu aktivuje infekce – stále se opakující cyklus.

Vyskytují se nejčastěji v Iráku. Při diagnostice se musí odebírat pouze z obvodu vředu, v centru jsou leishmanie zničeny. Difúzní kožní leishmanióza je výsledkem anergie (nedostatečná nebo téměř žádná imunitní odpověď). Jedná se o celoživotní nárůstek. Nedochozí k žádnému spontánnímu hojení, pacienti nereagují na léčbu. Ve starém světě je vyvolávána jen *L. etiopica*.

Mukokutánní forma

Je nejasné etiologie, původcem je *L. braziliensis*. Probíhá ve dvou fázích. První se projevuje jako normální lokalizovaná kožní forma leishmaniózy, která se zcela vyhojí. Během druhé fáze se za dobu většinou 1–2 měsíců objeví sekundární léze na nosní sliznici a posléze zvředovatí sliznice úst a hrtanu. Může dojít k totální destrukci chrupavky. Pacienti umírají obvykle na sekundární bakteriální infekce.

Viscerální forma

V posledním případě klinických příznaků je viscerální leishmanióza, zvaná **kala azar**, způsobená *L. donovani* a *L. infantum*. Tyto dva druhy se vyskytují pouze na indickém subkontinentu a v Africe. V případě viscerální leishmaniózy nejsou infikované makrofágy rozpoznány v kůži, uniknou a krví se dostanou do mízních uzlin a



Kožní forma případ z roku 1917 ze středního východu anglicky nazývaná "Jericho Buttons"

posléze do sleziny a kostní dřeně. Inkubační doba může být týdny až roky. Mezi příznaky patří 🤒 vysoká horečka a 🦊 splenomegalie. V pokročilé fázi dochází ke kachektizaci a svalové atrofii. Krevní obraz obsahuje pancytopenii. Po „vyléčení“ kala-azar, kdy vnitřní orgány již leishmanie neobsahují, se určitý segment infikovaných makrofágů dostává nazpět do kůže, kde vyvolává post kala-azarovou dermatitidu, která je zdrojem pro přenašeče. Z tohoto důvodu je kala-azar schopna vytvářet epidemie (např. endemická oblast Bihar v Indii).

Viscerální forma leishmaniózy způsobená *L. infantum (chagasi)* se vyskytuje ve středomoří. *L. infantum* je zoonóza, rezervoárovým zvířetem je pes, člověk do cyklu vstoupí zcela náhodně.

Diagnostika

Diagnostický postup spočívá v určení specifických sérových protilátek. Pro přímý průkaz je materiálem punktát ze sterna, slezina a játra se nepunktují, protože může dojít k ruptuře. Zcela nevhodná pro průkaz je periferní krev, kde se leishmanie prokázat nedají.

Terapie

K terapii se původně používaly vysoce toxické sloučeniny pětimocného antimonu. V současnosti se používá liposomální amfotericin, liposomální forma výrazně snižuje nefrotoxicitu. Pro ČR je důležitá zoonická forma. V ČR bylo zaznamenáno v období 1999–2011 pouze 17 případů, většina importována z Chorvatska. Humánní očkování není žádné, ale vzhledem k tomu, že psi jsou častým rezervoárem infekce pro flebotomy, existuje pro ně vakcína, která je ochrání před *L. infantum*.

Odkazy

Související články

- Transmisivní nákazy

Reference

1. TORRES-GUERRERO, Edoardo, Marco Romano QUINTANILLA-CEDILLO a Julieta RUIZ-ESMENJAUD, et al. Leishmaniasis: a review. *F1000Res* [online]. 2017, vol. 6, s. 750, dostupné také z <<https://f1000research.com/articles/6-750/v1>>. ISSN 2046-1402.

Použitá literatura

- MILON, Geneviève. Perpetuation of Leishmania: some novel insight into elegant developmental programs. *Vet Res* [online]. 2009 Mar-Apr, vol. 40, no. 2, s. 38, dostupné také z <<https://www.vetres.org/10.1051/vetres/2009021,>>. ISSN 0928-4249.
- JÍRA, Jindřich a Ivan VAŘEKA. *Lékařská protozoologie : protozoální nemoci*. 1. vydání. Praha : Galén, 2009. 0 s. ISBN 978-80-7262-381-5.
- Relapse of kala-azar after use of multiple drugs: A case report and brief review of literature K Pandey, SB Pun, BD Pandey, 28-May-2012, <http://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2012;volume=30;issue=2;spage=227;epage=229;aulast=Pandey>
- VOKURKA, Martin a Jan HUGO, et al. *Velký lékařský slovník*. 5. vydání. Praha : Maxdorf, 0000. 1008 s. Jessenius; ISBN 80-7345-058-5.