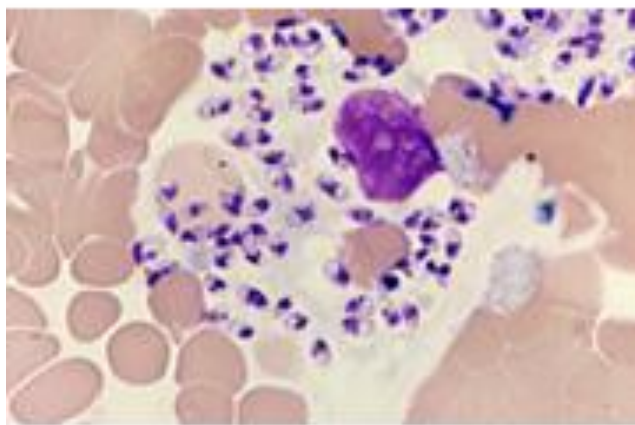


Leishmanióza



MUDr. Jarmila Klieščíková, 1. LF UK

Leishmania spp.

Kinetoplastida

- Viac ako 20 patogénnych druhov
- Prenos: **inokulatívny**
- Amastigoti sa množia **intracelulárne**

Ochorenie

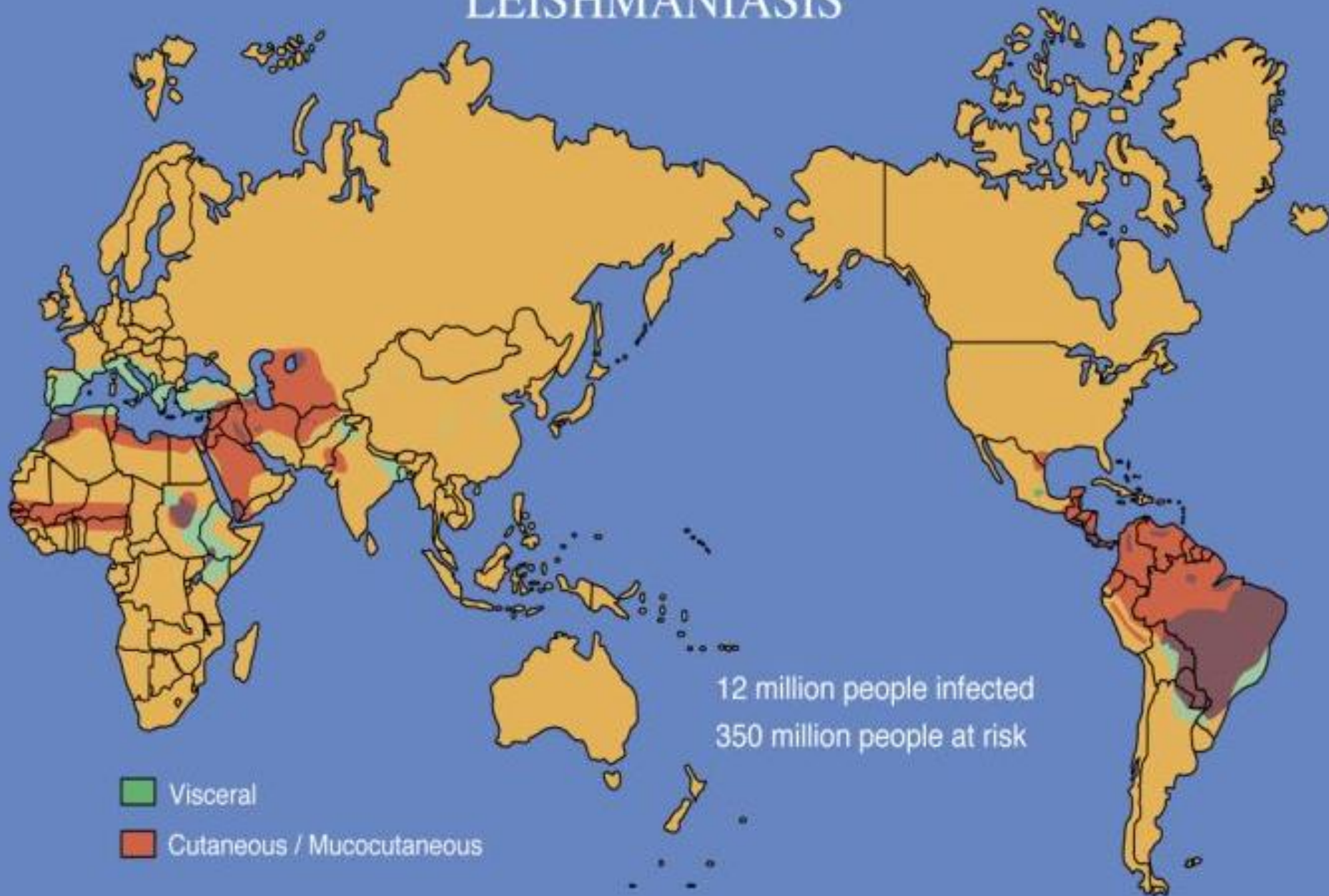
- **Kožné**
- **Mukokutánne**
- **Systémové**

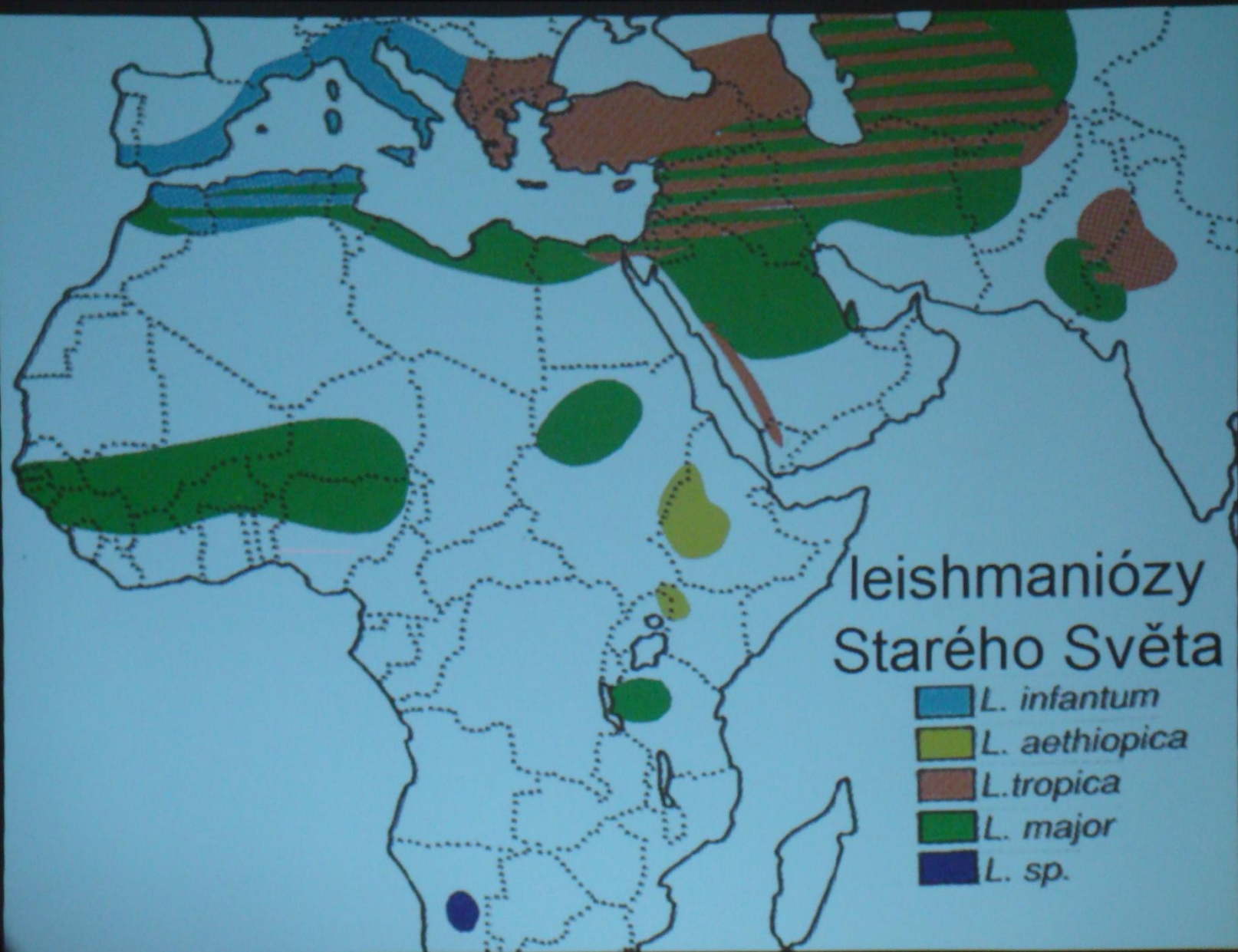
Epidemiológia

- **Krajiny trópov a subtrópov**
- 200 mil. V riziku infekcie
- Endemická v 82 krajinách: 61 krajín Starého sveta a 21 krajín Nového sveta
- Vyššia prevalencia u mužov (2:1)

- 0,5 mil prípadov viscerálnej leishmaniózy ročne
- 1 – 1,5 mil. Prípadov kožnej leishmaniózy ročne
- 2 mil. symptomatických infekcií
- **Co-infekcia s HIV** – nová oportúnna infekcia, incidencia stúpa

LEISHMANIASIS





Mortalita

Lokalizovaná kožná infekcia

Možný spontánny ústup po 2-12 mesiacov

Mukokutánná infekcia

chronická, progredujúca, letálna ak neliečená

Viscerálna infekcia

Neliečená - mortalita 79-95%; liečená 5%

(HIV napriek terapii veľmi vysoká mortalita)

Životný cyklus

- **Reservoir:**

Starý svet:

psy, hlodavce, líšky..

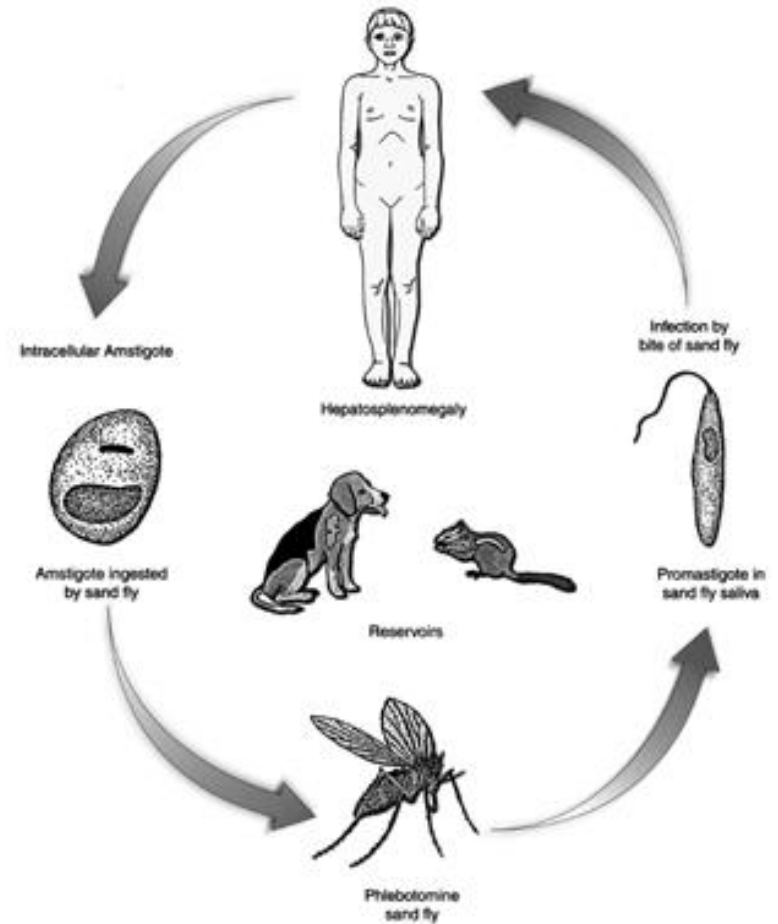
Nový svet:

hlodavce, leňochod, pásovec..

- **Vektor:**

Phlebotomus/Lutzomia:

V krvi **intracelulárne v makrofágoch**



Zvieracie rezervoáry



Pes



Arvicanthis niloticus



Acomys



Canis aureus



Felis Serval

Phlebotomus/Lutzomia

Množenie

- Hlodavčie nory, kompost, opadané lístie
- Závislé od teplot a zrážok

- Prenos: **samičky** v hornej časti dýchacích ciest (nie slinné žľazy)
- Štípu hlavne v **noci**
- Infikovaná muchnička prežije až 30 dní



***Aedes* spp vs *Phlebotomus* spp. vs *Culex* spp.**



<http://www.imr.gov.my/org/idrc/19.jpg>

Líhniště flebotomov



Patogenéza I.

1. **Vstup** do kože

2. Uvoľnenie **zápalových a vazoaktívnych subst.**

3. **Množenie** v bunkách
RES (monocyty, makrofágy, histiocyty, Kupfferove bunky, retikuloendoteliálne bunky sleziny)

A) **Likvidácia imunitným systémom**

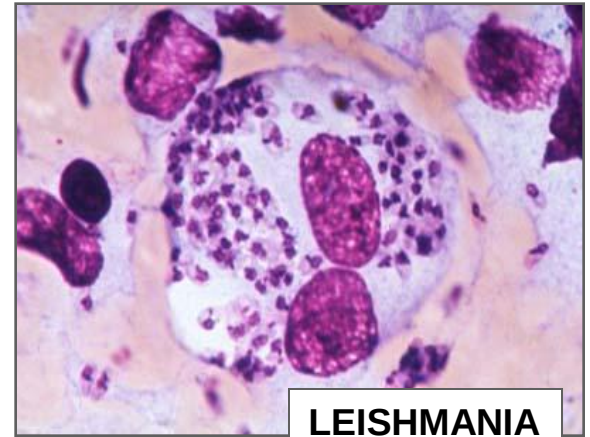
Osoba sa stáva imúnnou

B) **Lokálna infekcia** –
nasledovaná
eradikáciou/disemináciou

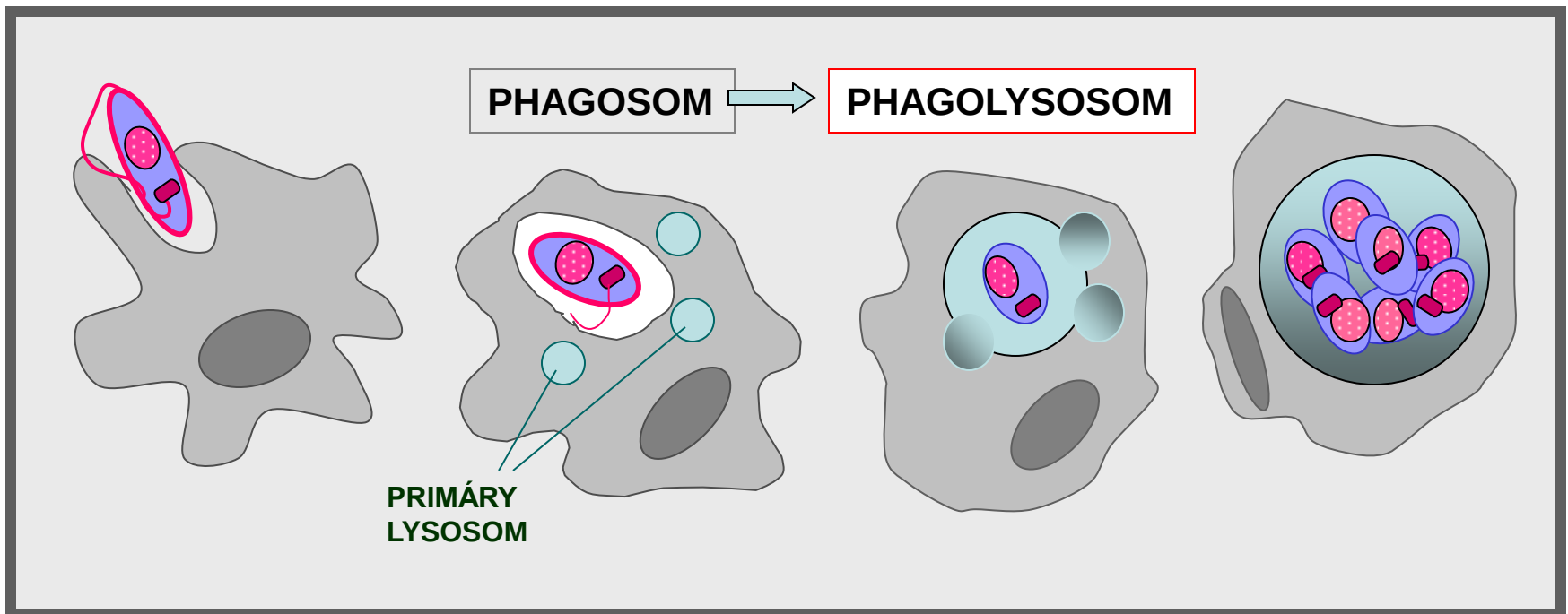
C) **Hematogénny rozsev** do
viscerálnych častí, kože,
oronazálnej mukózy

Aktívna endocytóza

Aktivita profesionálnych makrofágov

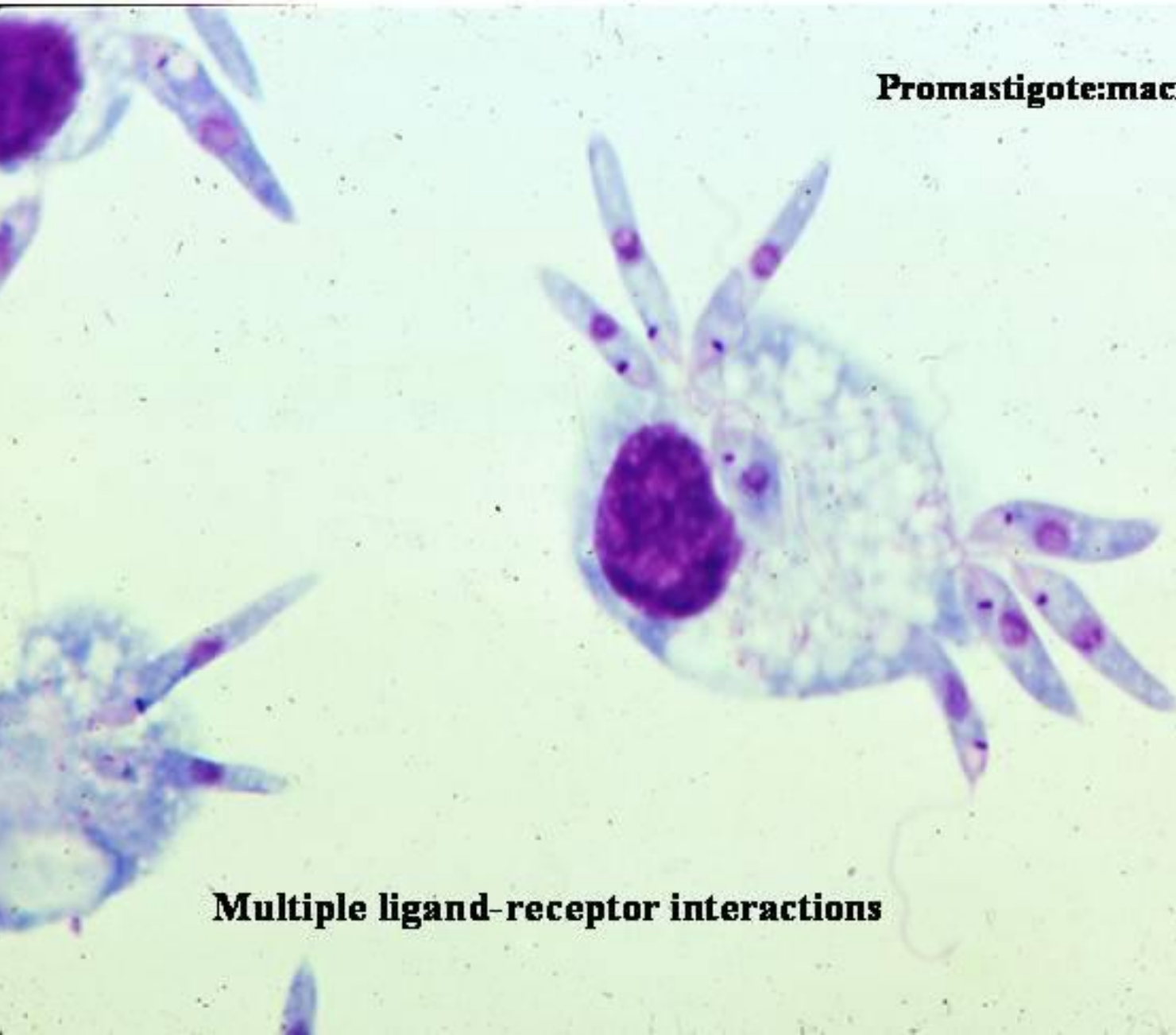


LEISHMANIA



***Leishmania donovani* promastigote-binding to macrophage**

Promastigote:macrophage (10:1) 10'



Multiple ligand-receptor interactions

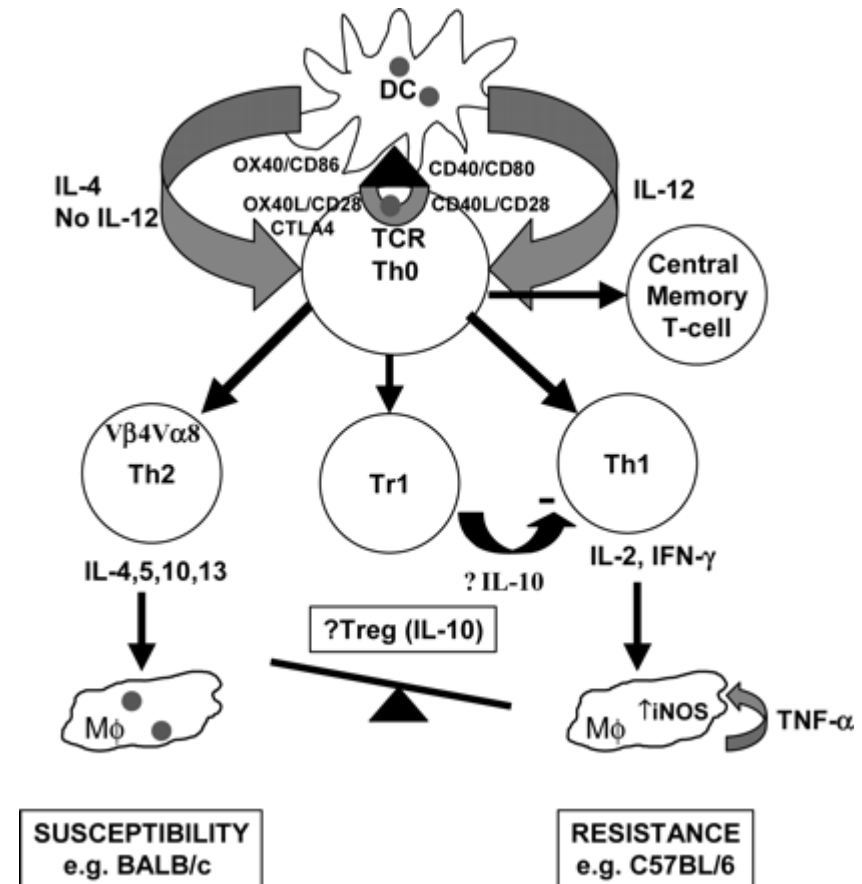
Intracelulárne prežívanie je závislé na špecifickej imunitnej odpovedi

Th1: kontrola infekcie

(oxidačné vzplanutie - eliminácia Leishmánií)

Th2: infekcia a visceralizácia

(zvýšená produkcia Ab)



Kožná leishmanióza

- *L. major, L. tropica*
- ID: Niekoľko dní až niekoľko mesiacov

Primárna lézia

(chronická, nebolestivá, jedna alebo mnohočetná)

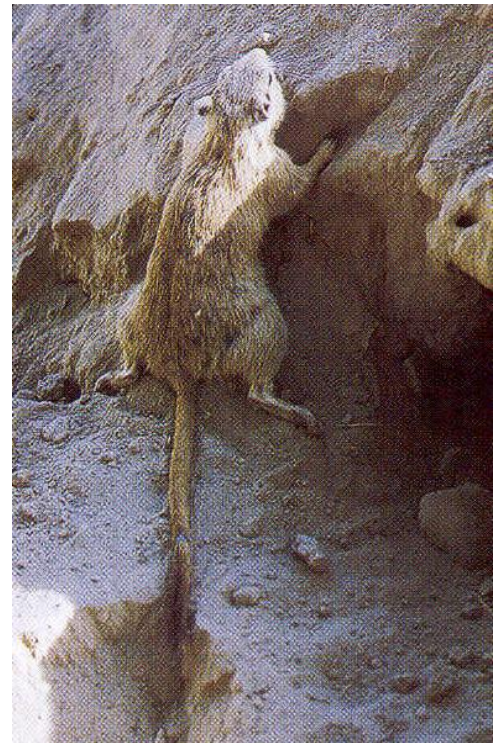
Tvár, krk, končatiny

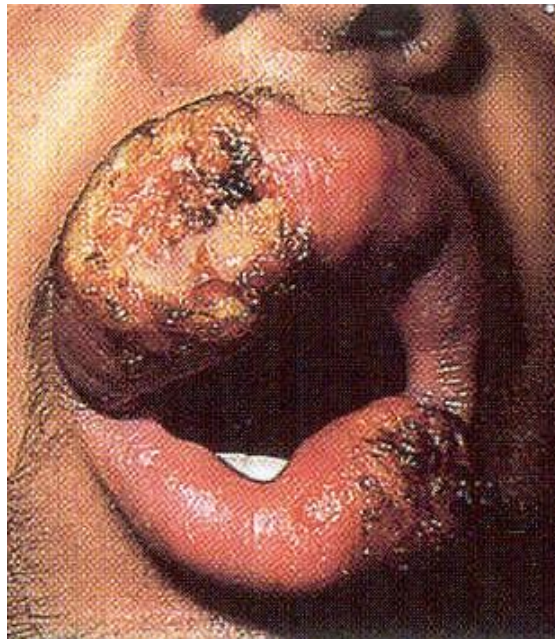
erytematózny nodul – eschar – vred

Po vyhojení ostáva **vpáčená jazva**

Leishmania Major

- **ID:** 1 týždeň až dva mesiace
- **Mokrý vred** s elevovaným okrajom
- **Rastie 3-6 cm za 3-5 mesiacov**
- **Končatiny** sú najčastejšie postihnuté
- **Nehojí sa spontánne**





Leishmania tropica

- ID: 2-4 mesiace
- **Suchý vred**
- Satelitné lézie
- Rastie 1-2 cm za 8-12 mesiacov
- Lézie najčastejšie na **tvári**
- **Može spontánne ustúpiť**







Vyliečená infekcia *L. tropica* zanecháva vpáčené jazvy



Leishmania mexicana

- Lézie na **tvári** a **ušnom laločiku**
- Može sa vyhojiť sa za 6-8 mesiacov
- Ak lokalizovaná na ušnom boltci, postupná deštrukcia chrupavky – **Chickleros ulcer**

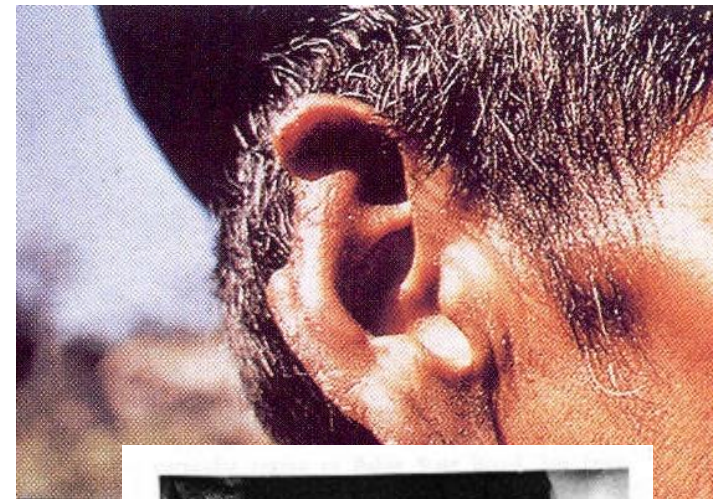


Fig. 13.9 'Chiclero's ulcer', due to *L. (L.) mexicana*. Almost total destruction of the the external ear in a chiclero from Belize with an infection of many years duration. (From Lainson and Strangways-Dixon 1963.)

Mukokutánna leishmanióza

- *L. brasiliensis, panamensis, guyanensis*

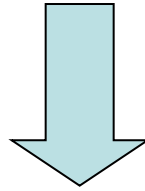
Primárna kožná lézia (obvykle 1),
často dolné končatiny; spontánne ustúpi

Sekundárna infekcia slizníc

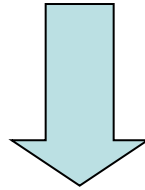
Do dvoch rokov (15% pacientov bez primárnej lézie)

- Najčastejšie postihnutá **nazálne mukóza**,
patro, 1/3 prípadov: pharynx, larynx

Nazálna mukóza



Chrupavka ➡ perforácia nazálneho septa



Ústna mukóza (patro a pery) ➡ perforácia patra

Symptomatológia

- Príznaky nazálnej obštrukcie, epistaxia
- Lokálna lymfadenopatia

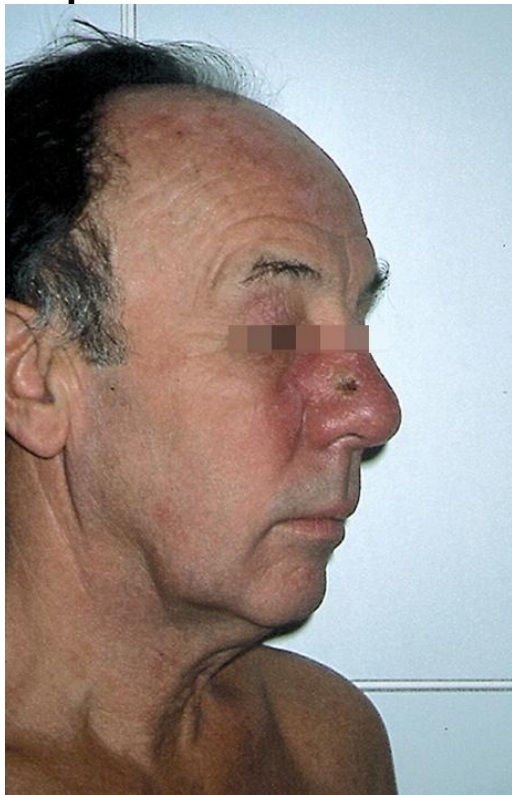
Dve formy:

hypertrofická: Espundia
ulceratívna

- Neliečená je smrteľná v dôsledku sekundárnej bakteriálnej infekcie



primárne lézie



sekundárne lézie
(skoré štádium)





Sekundárne lézie (neskoré štádium)

Espania (skoré štádium)



Perforácia patra



Espania (neskoré štádium), plastika

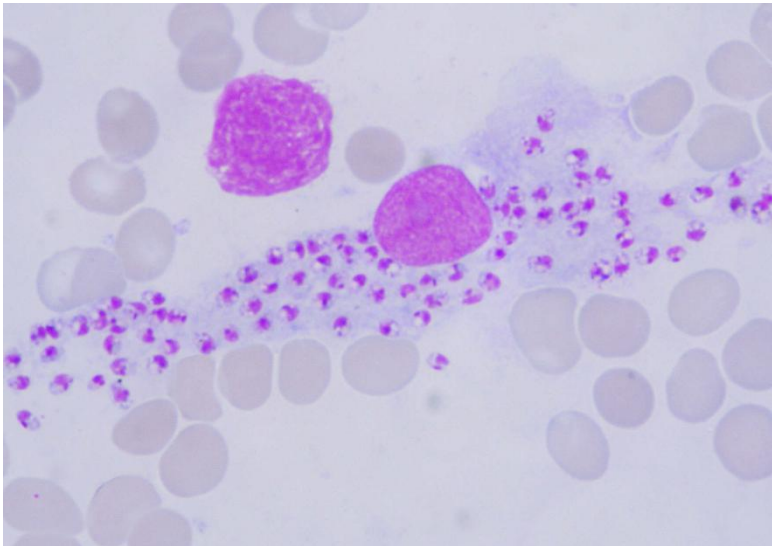
Mukokutánná leishmanióza bola v súčasnosti popísaná aj v Afrike v oblastiach Sudánu a Etiópie



**Asociácia s HIV
pozitivitou????**

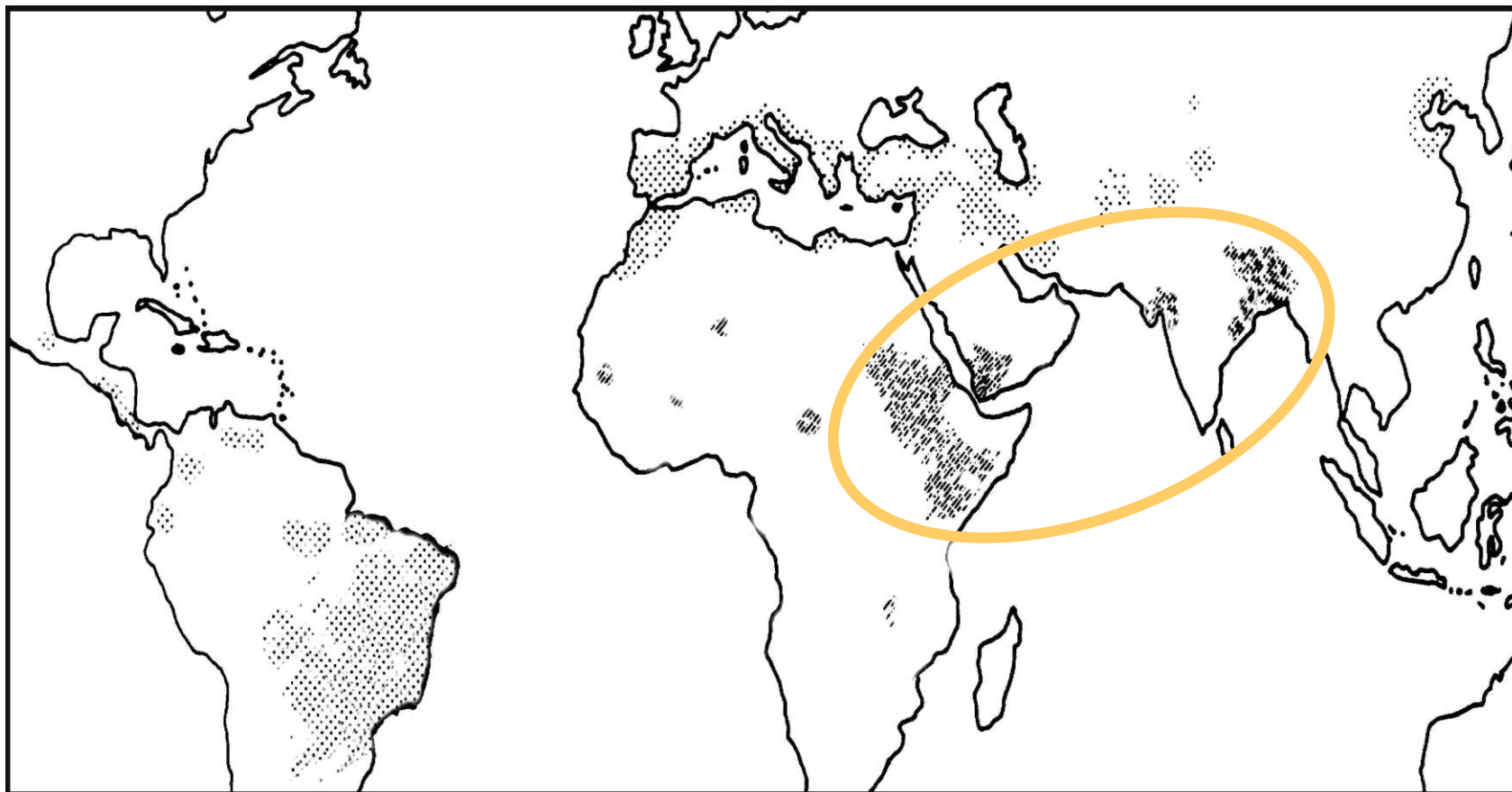
Viscerálna leishmanióza

- *L. donovani, infantum, chagasi*
- Chronické ochorenie
- Kala-azar, „čierna horúčka“



- Zlyhanie imunitnej odpovede →
diseminácia organizmu
do sleziny, uzlín, kostnej
drene
- Rizikové faktory:
Malnutrícia
Imunosupresia
(HIV, transplantácie, neoplázie,
kortikoidná terapia)

Väčšina prípadov je hlásená z východnej Afriky a Indie



Epidemiológia viscerálnej leishmaniózy v Etiopii

Muchničky sa množia

Balanites

Akáciové lesy

Zem na pestovanie bavlny alebo termitiská

Najvhodnejšie podmienky

Nadmorská výška menej ako 1500 (nížiny)

Vysoký stupeň vlhkosti (T° 25-32 °C)

Leishmánie ako závažný zdravotný problém

Hlásený zvýšený výskyt Kala-Azar (WHO) z dôvodu

- masívnej rural-urban migrácie
- agroindustriálne projekty, ktoré privedú neimúnnu populáciu do endemickej oblasti

Expanzia pandémie AIDS v urbánnych oblastiach

HIV/KA co-infekcia hlásená z 35 krajín.

Najviac prípadov **Mediterrán**.

Neznáme, ale pravdepodobne vysoké čísla
v Indii, Sudáne a Etiopii

Ko-infikovaní pacienti **slúžia ako rezervoár
infekcie** (neschopnosť úplnej likvidácie parazita)







Postihnuté orgány

Lymfatické uzliny

Slezina

Hepar

Kostná dreň

Menej často

Mukóza **duodena a jejuna**

Plúcna tkáň

(Interstitialna pneumonitída)

Imunitný systém:

Celulárny:

Dyserytropoeza v kostnej dreni

Humorálny:

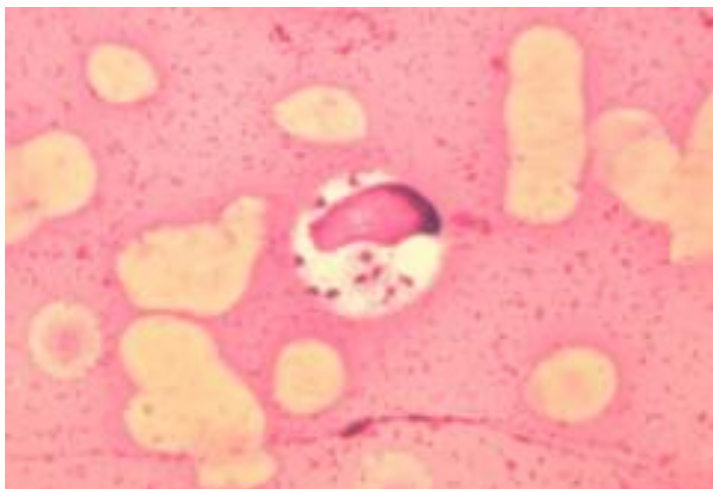
- **Nadprodukcia IgG a IgM**

(polyklonálna aktivácia,
autoprotílátky)

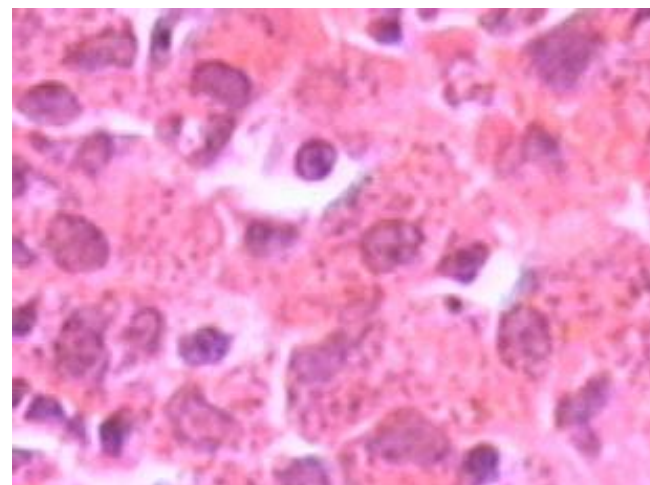
- Znížená hladina **komplementu:**

Formácia imunokomplexov v ren
(nefritis)

Patológia



Infikovaný makrofág v jätrech

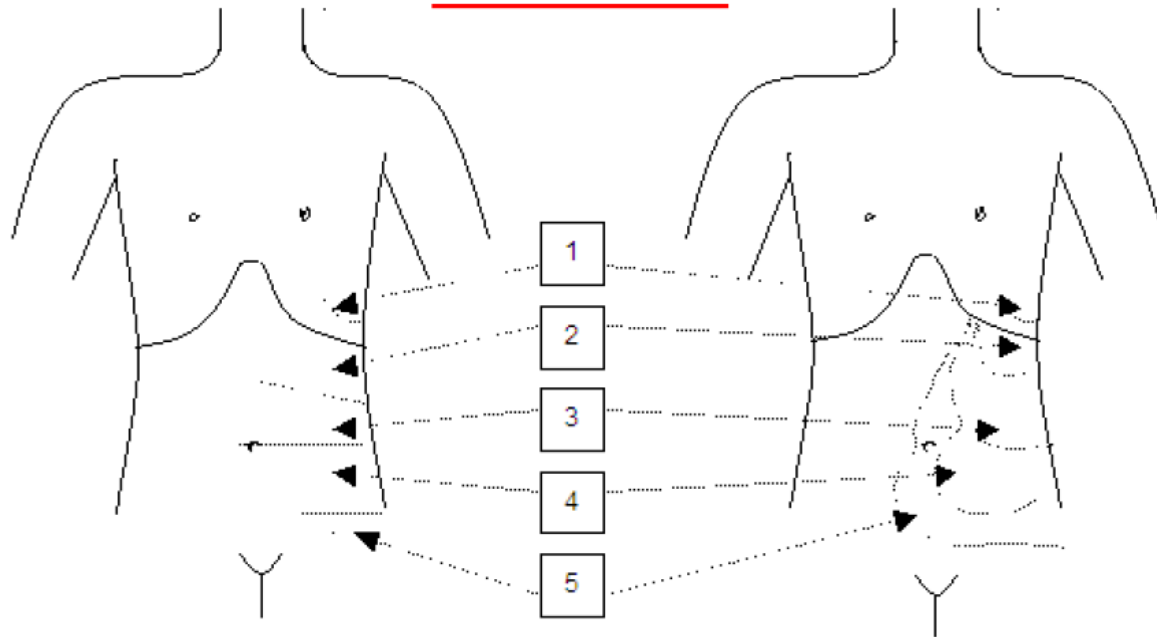


Infikované makrofágy v slezine

Symptomatológia VL

- ID: 2-4 mesiace, veľmi pomalý postup
- Väčšina infekcií - **asymptomatická sérokonverzia**
- **Nepravidelné horúčky trvajúce minimálne 2 týždne**, slabosť, únava, bolesti hlavy, anorexia, suchý neproduktívny kašeľ, diarrhoea, strata váhy
- **Hepatosplenomegália**
(pevná slezina, nebolestivá, extrémne zväčšená)
- **Generalizovaná lymfadenopatia**
- **Epistaxis**,
- **Kožné zmeny**: hyperpigmentácia (India: kala-azar); post-kala-azar dermálna leishmanióza
- Otoky – väčšinou v dosledku malnutrície
- Príčina smrti: sekundárne infekcie: TBC, pneumococcus, bronchopneumonia, spalničky....

SPLEEN SIZE



HACKETT SPLEEN SIZES

SPLEEN 1:

This is a normal spleen. It is not palpable even after a deep breath.

SPLEEN 1p (palpable):

The spleen is palpable after a deep breath.

SPLEEN 2:

The spleen is palpable below the ribs.

SPLEEN 3:

The lowest point of the spleen is almost at the umbilicus.

SPLEEN 4:

The spleen goes below the umbilicus.

SPLEEN 5:

The spleen goes all the way down to the bones of the pelvis.

Rozne *Leishmania* spp = rozna symptomatológia

Signs/Symptoms	Sudan	Brazil	India
Horúčka	95	95	99
Splenomegália	95	99	98
Dyskomfort v oblasti sleziny	85	50	50
Strata váhy	80	98	87
Anémia	75	98	96
Generalizovaná lymfadenopatia	75	30	90
Anorexia	70	20	30
Kašeľ	75	40	50
Hepatomegália	60	90	98
Epistaxis	50	30	10
Diarrhoea	40	60	50
Zvracanie	15	infrequent	infrequent
Ikterus	5	10	
Otoky	5	40	

Hepatosplenomegália

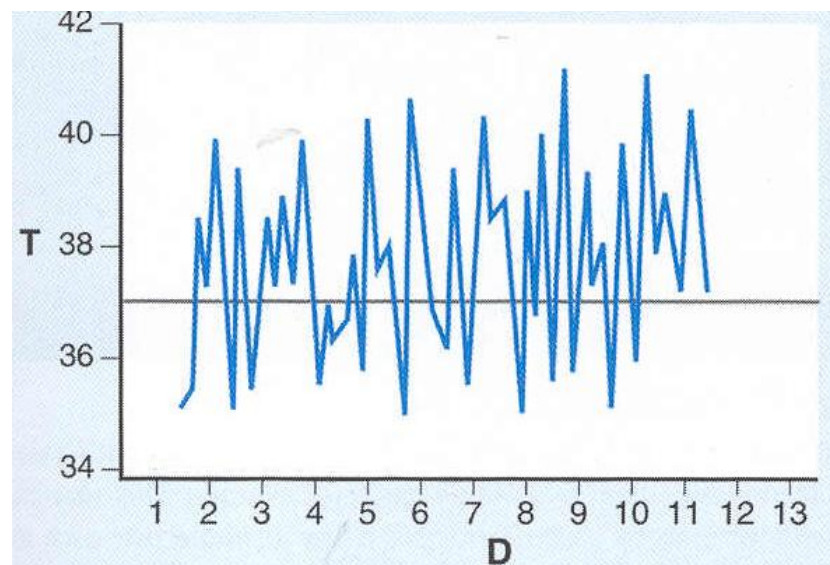


Kala-Azar postihuje častejšie ľudí s SAM a vedie k ťažkému oslabeniu a ďalšej strate váhy





Anémia



Teplotná krivka

Laboratórne

- Zvýšené CRP, zvýšená sedimentácia
- Hepar:
 - Normálna hladina transamináz,
 - Znížená hladina **albumínu** (po 2g/l), ale hyperglobulinémia, hypergamaglobulinémia
- Krvný obraz :pancytopénia

anémia (normochrómna, normocytóza)

(sekvestrácia ery v slezine, hemolýza, nedostatočná erytropoéza)

neutropénia (sekvestr.)

trombocytopenia (sekvestr.)

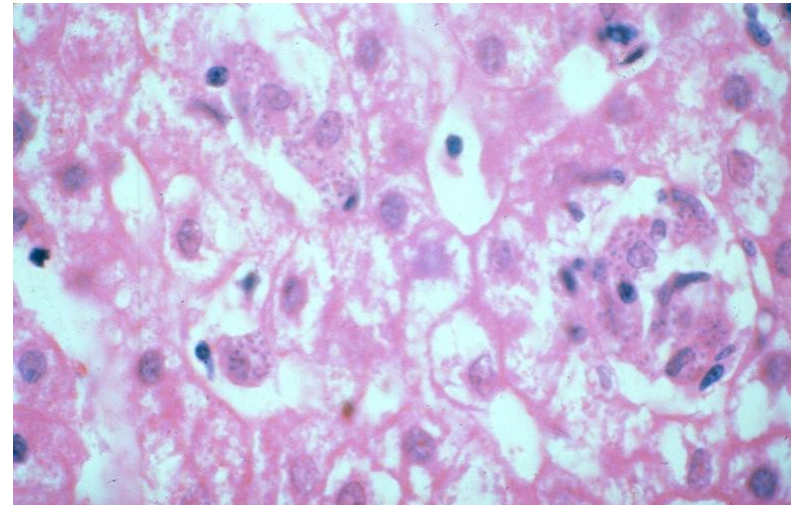
- Hb pod 70g/l
- **Elevácia RF**

Viscerálna leishmanióza a AIDS

- Španielsko, Francúzsko, Taliansko, Etiópia, Sudán
- **Aktivácia asymptomatickej infekcie** *L.infantum*, *L.braziliensis* neskorom štádiu AIDS (CD4⁺ 50-100/mm³)
- Amastigoty diseminované v mnohých orgánoch, pozitívita v kostnej dreni či buffy coat
- Stav komplikovaný aplastickou anémiou, častá kožná diseminácia
- **Obtiažna terapia, relapsy takmer pravidlom**



L. infantum - Španielsko



Amastigoty v hepar

HIV/KA co-infekcia: nebezpečná kombinácia

AIDS zvyšuje riziko KA o 100-1000 krát v endemických oblastiach

- HIV vyvolaná imunosupresia bráni imunite, aj napriek terapii, kontrolovať KA
- KA zrýchľuje replikáciu HIV vírusu a progresiu do AIDS
- **⇒ bludný kruh vzájomnej potenciácie**

Nedostatok znalostí o Africkéj *L. donovani* Kala-Azar

- Výskum co-infekcie hlavne v oblasti Mediteránu :
nereprezentuje podmienky Etiópie a Sudánu:
- Iné parazity (*L. infantum* vs *L. donovani*)
 - Iní pacienti (IV uzivatelia drog vs normálna populácia)
 - Iná transmisia (zoonotická a požíčovanie ihl vs antroponotická)
 - Iný účinok HAART? Ochorenie miernejšie?
 - Iné finančné zdroje (terapia je extrémne drahá)

Klinická charakteristika HIV/KA co-infekcie

Diseminácia parazitov

Horší efekt terapie

Vyšší počet prípadov zlyhania terapie

Vyššia toxicita liečby

Zvýšené riziko rezistencie k terapii

Vyššia mortalita

Vyšší počet relapsov

Post Kala-Azar Dermálna Leishmanióza (PKDL)

- *L. donovani*
- 6-20% India, 2-5% Východná Afrika
- 1-2 roky po infekcii

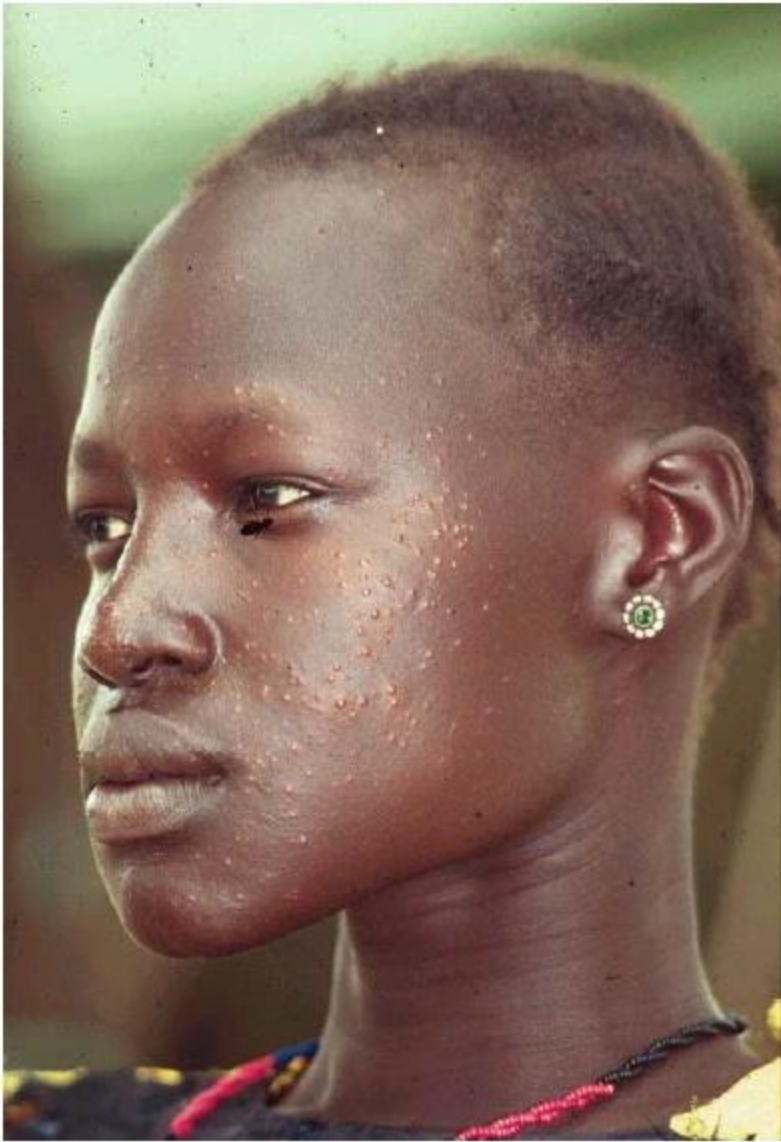
Hypopigmentované lézie

(brada, pery, krk, extenzorové časti končatín...)

Noduly

(verukózne, papillomatózne..)

- Dif. Dg.: lepra, sarkoidóza, TBC



Early grade one PKDL – note the scattered hypopigmented papules. This may improve without treatment.

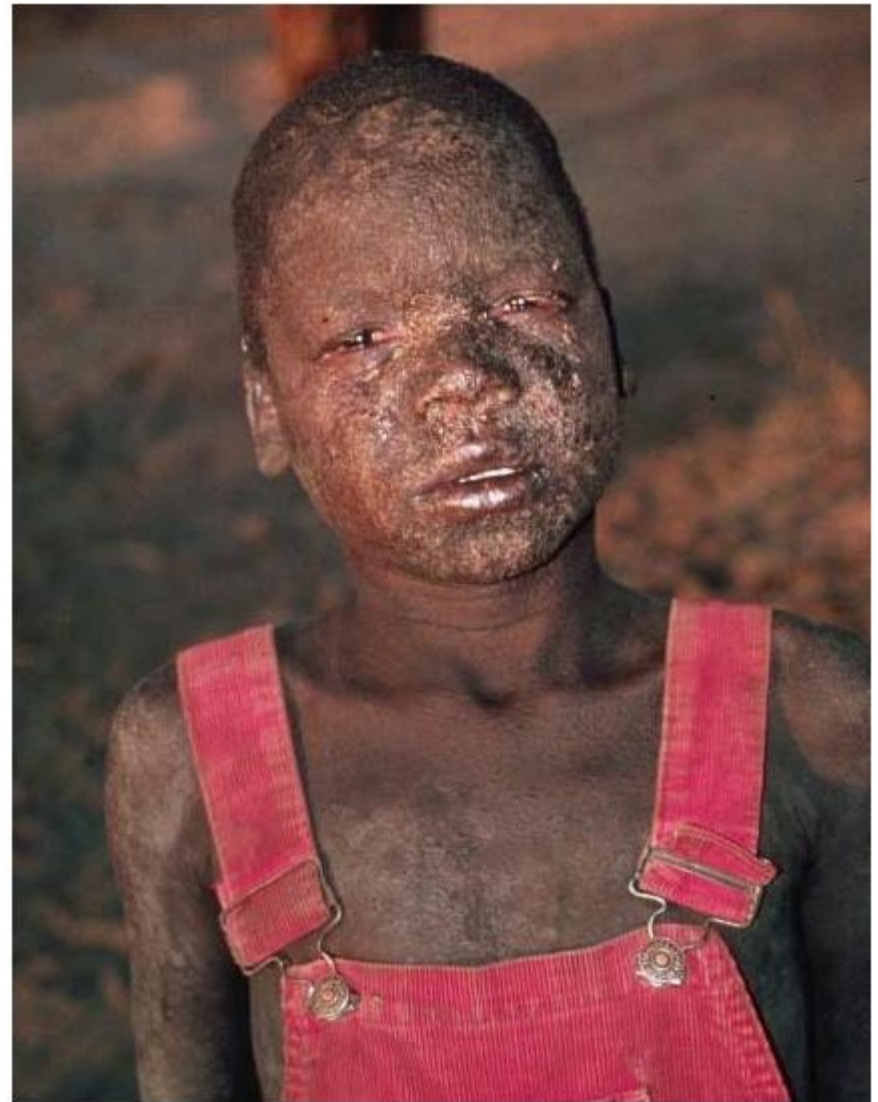


Now the lesions are becoming more dense, almost confluent. She has a mild macular rash extending beyond her face, this is grade 2, but may include the conjunctiva (grade 3) and so it is good to treat.



The lesions are dense and hyperpigmented, this needs treatment. (Most all blackened lesions need treatment to resolve.) It does not extend much beyond her face but is otherwise grade 2.

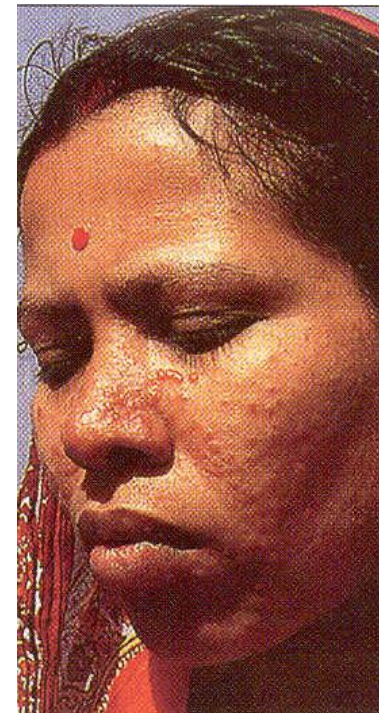
Kal



This is confluent, peeling, extends throughout the body, and includes the mucosa (see the eyes and nose). This is grade 3 PDKL and needs treatment. This person is sick.



This child has grade 3 PKDL including mucous membrane involvement and has VL. She has had 10 days of treatment; her skin is peeling and her fever is gone. She was almost moribund on admission.



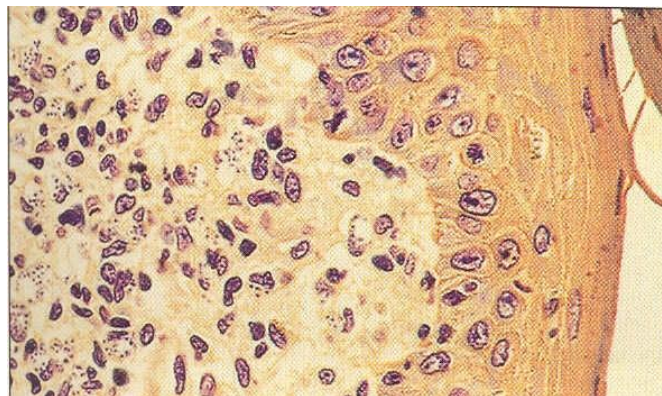
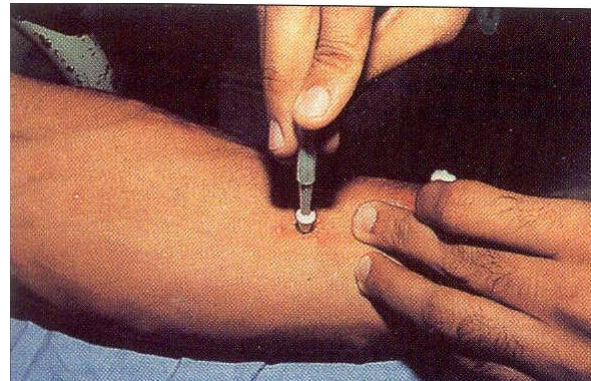
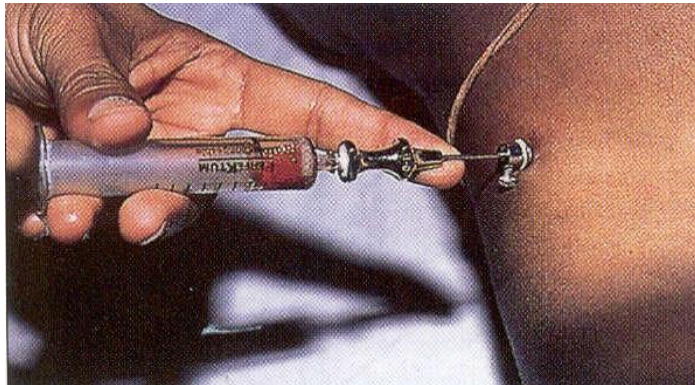
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

	Kala Azar	Typhoid	Brucella	Schistosomiasis – liver	Tropical splenomegaly
FEVER	YES > 2 weeks Mostly in afternoons, evenings It can last months	YES – it is a high fever up to 40. It is constant; it does not go up and down It lasts 3 – 4 weeks.	YES – intermittent up to 2 years. Can be days without fever	NO - unless there is another infection	NO – unless there is another infection
WASTING	YES, severe	Maybe – a little	Yes, slowly	Rarely (except end stage)	No
SPLENOMEGALY	YES – most have a big spleen	YES, not all patients have a big spleen, and the spleen is only a bit enlarged	Only 1/3 of patients have a big spleen	Sometimes – in the late stages	YES – usually a huge spleen that has been growing for years, usually it is firm
BIG LIVER	Some, but usually not huge	Not often	Less than 1/3 of patients have a big liver	YES, this is the classic sign	NO
SPECIAL SIGNS OR SYMPTOMS	Very sick	Very sick, very high fever – and can be talking crazy	A swollen joint	Always a big liver, non-tender.	Always a big spleen – usually for years
Will you likely need a DAT (If they haven't had KA before)?	YES	Yes, if it has been 2 weeks of fever	Maybe – make sure the person has a fever before you test!	No – there is no fever	No – there is no fever

Diagnostika: kožné a slizničné postihnutie

Priama detekcia parazita: **biopsia vredu**

(material odobratý **z periférie vredu**)



Kala-Azar

Lymf. uzliny



- Nízka senzitivita

Kostná dreň



- Teoreticky nízka senzitivita
- Bolestivé
- Sterilizácia !
- Lekársky úkon

Slezina



- Zlatý štandard
- Nutná expertíza
 - Samotný odber
 - Mikroskopia
- Lekársky úkon
- Riziko krvácania

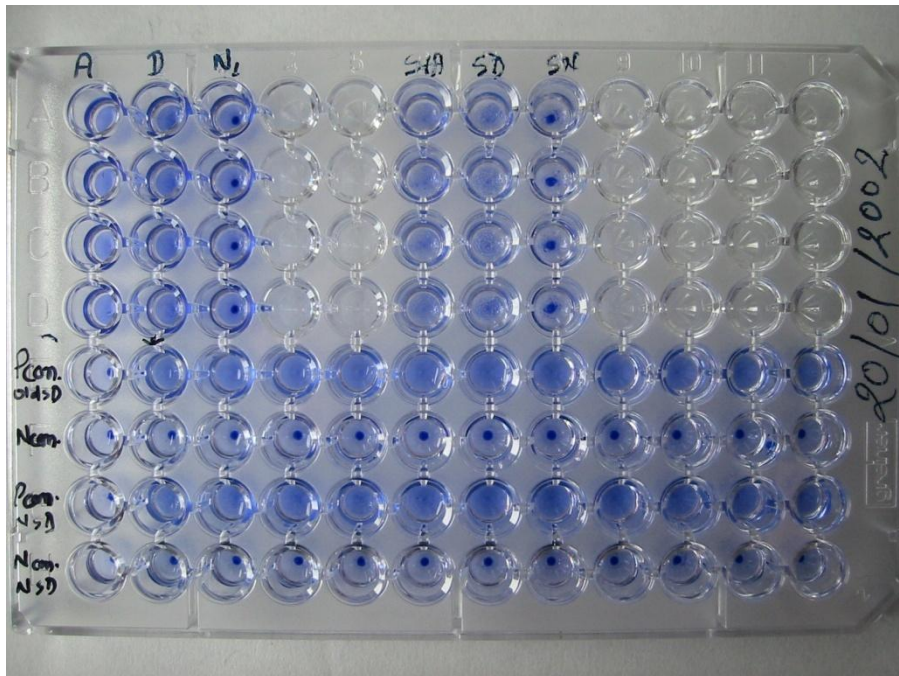
Nie sú usposobené na prácu v teréne

Kala-Azar pokračovanie

- **Biopsia a rozter na sklíčku**
(Giemsa) alebo histológia:
 - Kostná dreň (senzitivita 54 – 86 %)
 - Slezina (98 %)
 - Hepar, Lymfatické uzliny (64%)
- **Kultivácia** na špeciálnych agaroch (krvný agar SNB-9, NNN; 7-10 dní)
- Inokulácia laboratórnych zvierat
- Buffy coat ci xenodiagnostika in HIV + pacientov
- **Serológia,**
- **Kožné testy možné, ale málo špecifické**
- Molekulárna diagnostika: PCR: RFLP možnosť druhového rozlíšenia

Serológia

- DAT a rK39 rýchlotesty sa používajú v rozvojovom svete
- Oba testy sú validované



Serológia pokračovanie

- Direct Agglutination (DAT), latexová aglutinácia
- ELISA, dotELISA
- **Intradermálne testy** – nešpecifická reakcia aj u neinfikovaných

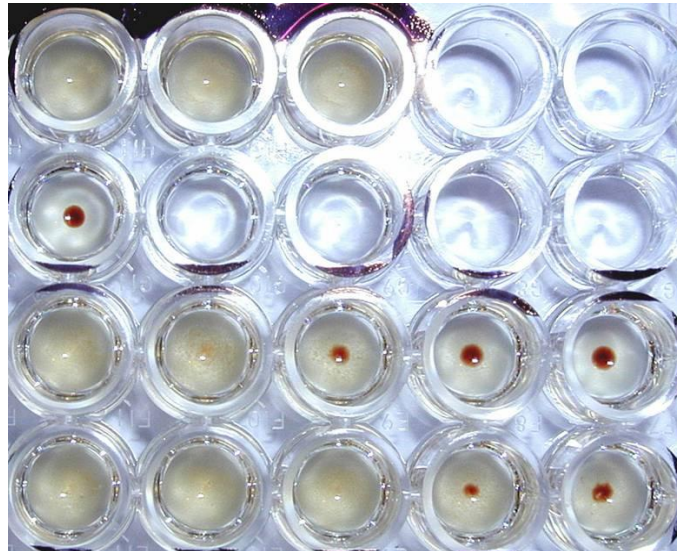
Nepriama aglutinácia

Pozitívna kontrola

Negatívna kontrola

Pacient A:

Pacient B:



Kožná infekcia sa dá liečiť lokálne či systémovo

- **Sb^V** i.v alebo lokálne - **Glucantime, Pentostam** (*L.tropica*, *L.braziliensis*)
- **Amfotericin B** i.v. (*L.tropica*, *L.braziliensis*)
- **Ketokonazol** (Nizoral) 600 mg/day p.o.
- **Terbinafin** (Lamisil) 300 mg/day p.o.
- **Paromomycin** ung. 15% (*L.major*)
- **Chirurgická terapia**, kryoterapia, termoterapia



L. braziliensis komplex
Bolívia, miestne ošetrovanie

Terapia VL

- **Stibium Sb^V**
 - Sodium stibogluconate (**Pentostam, SKB**) – 100 mg Sb^V/ml
 - Meglumin antimoniate (**Glucantime, Aventis**) - 85 mg Sb^V/ml
 - 20 mg/kg Sb^V i.v. or i.m. for 20 – 28 days
 - Dobrá odozva u *L.infantum*, *L.chagasi* a *L.donovani* z Afriky, časté relapsy u *L.donovani* z Indie
 - Nežiadúce účinky: pankreatitis, kardiotoxicita (náhla smrť), nefrotoxicita
- **Amfotericin B**
 - 0,3-0,5 mg/kg/den (1mg/kg obdeň) i.v., 21 dní
 - Lipozomálny 2-3 mg/kg/den, celkovo 21 mg/kg v priebehu 7-10 dní
- **Pentamidin isethionát (Pentacarinat)**
 - 4 mg/kg/den i.m. alebo i.v. 3 krát za týždeň po dobu 5-25 týždňov
- **Paromomycin/aminosidin (Humatin)**
 - 15 mg/kg/den i.v. alebo i.m. po dobu 10-21 dní
- **Miltefosin** (alkyl phospholipid derivate na perorálnu terapiu)
 - 100 mg/day p.o. po dobu 4 týždňov
 - Klinické zlepšenie je očakávané za 7-10 dní, kontrola za 3, 6 a 12 mesiacov

Leishmanióza u psov



Rezervoar *L. infantum* v Mediteráne

