

616.993.161

CO BYCHOM MĚLI VĚDĚT O LEISHMANIÓZE

Vladimír ŠKRAŇKA, Leoš REJMONT, Karel KOVAŘÍK, Miloslav MARTINEC, Pavel NÁPLAVA, Jindřich SITTA
6. polní nemocnice AČR, mise vojsk ISAF, KÁBUL, Afghánistán
(velitel: plk. MUDr. Jindřich Sitta)

Souhrn

Leishmaniózy představují morfologicky heterogenní skupinu protozoálních onemocnění, která jsou způsobena bičíkovci z rodu Leishmania. Jako vektor přenosu se uplatňuje různý dvoukřídlý hmyz sající krev. V současné době mnoho lidí cestuje do různých končin světa, což vytváří podmínky pro výskyt importovaných exotických onemocnění i v podmínkách České republiky. V průběhu operace ISAF v Afghánistánu příslušníci 6. polní nemocnice měli možnost se denně setkávat s různými formami kožní leishmaniózy, která v Kábulu vykazuje prevalenci kolem 50 %. S ohledem na stále se rozvíjející cestovní ruch do exotických zemí se může kterýkoli lékař v České republice setkat s importovanou leishmaniózou a měl by být dostatečně informovaný, aby mohl zajistit nemocnému vyšetření a odbornou péči ve specializovaných centrech. To platí i pro vojenské lékaře a specialisty zabezpečující činnost vojsk v endemických oblastech a zajišťující následnou léčebně-preventivní péči pro vojáky, kteří se vrátili ze zahraničních misí.

Klíčová slova: Leishmanióza; Papulózní kožní změny; Vleklé ulcerózní a furunkuloidní kožní změny; Lupoidní kožní změny; Tuberkuloidní kožní změny; Horečka; Leukopenie; Anémie; Hepatosplenomegalie; Mukokutánní léze.

What Should We Know about Leishmaniasis?

Summary

Leishmaniasis represents morphologically heterogeneous group of protozoal diseases which are caused by flagellates from Leishmania gender. Various double-wing insects sucking blood are the vectors of transmission. At present many people travel to different parts of the world which creates conditions for the incidence of imported exotic diseases even in the Czech Republic. In the course of ISAF operation in Afghanistan the 6th Field Hospital personnel had a possibility to meet various forms of dermal leishmaniasis everyday. This disease has prevalence of about 50 % in Kabul. In view of constantly developing travelling into exotic countries any physician in the Czech Republic can meet imported leishmaniasis and he should be informed sufficiently to be able to provide the patient an examination and care in specialized centres. This also holds true for military physicians and specialists ensuring the operation of troops in endemic areas and ensuring subsequent therapeutic and preventive care of soldiers who returned from missions abroad.

Key words: Leishmaniasis; Papular dermal changes; Chronic ulcerous and furunculoid dermal changes; Lupoid dermal changes; Tuberculoid dermal changes; Fever; Leukopenia; Anemia; Hepatosplenomegaly; Mucocutaneous lesion.

Úvod

Leishmaniózy představují morfologicky heterogenní skupinu protozoálních onemocnění, která jsou způsobena bičíkovci z rodu Leishmania. Vyskytují se v tropickém, subtropickém a částečně mírném pásmu celého světa s výjimkou Austrálie. Jako vektor přenosu se uplatňuje různý dvoukřídlý hmyz sající krev. V současné době mnoho lidí cestuje do různých končin světa, což vytváří podmínky pro výskyt importovaných exotických onemocnění i v podmínkách České republiky. Z těchto důvodů by měl mít každý lékař potřebné informace umožňující mu správně orientovat diferenciální diagnostiku a včas pacienta indikovat k vyšetření a léčbě na některém ze specializovaných pracovišť. V průběhu ope-

race ISAF v Afghánistánu příslušníci 6. polní nemocnice měli možnost se denně setkávat s různými formami kožní leishmaniózy, která v Kábulu vykazuje prevalenci kolem 50 %. Z těchto důvodů jsme se rozhodli publikovat naše první zkušenosti s tímto onemocněním. Pro jednodušší pochopení problematiky bychom chtěli v úvodu uvést základní rozdělení leishmanióz a teprve v dalším sdělení se věnovat podrobné stratifikaci. V základním dělení můžeme rozlišovat:

1. Kožní formy leishmanióz Starého světa
2. Kožní formy leishmanióz Nového světa
3. Viscerální formy leishmanióz

U kožních forem leishmanióz prvek po transdermální infestaci pakomárkem *Phlebotomus papa-*

taci (velikost 1,5–3,5 mm) kolonizuje pouze struktury kůže. Kožní leishmaniózy Starého světa vytvářejí zpravidla jednoduché kožní ulcerózní léze nazývané leishmaniom. Kožní formy leishmanióz Nového světa obvykle probíhají jako větší, často mukokutánní nebo difuzní kožní léze postihující nejčastěji uši a obličej, ale i jiné části těla (na ušních boltcích bývají léze typu Chiclero's ulcer, na očním víčku a tvářích léze typu bay sore, mukokutánní léze v obličeji bývají nazývané forest yaws, nejtěžší mukokutánní forma lokalizovaná v obličeji na přechodu kůže a sliznice se nazývá espundia. Přenašečem u leishmanióz Nového světa je zpravidla dvoukřídlý hmyz z rodu *Lutzomyia* a *Psychodopygus*.

U viscerálních forem leishmanióz prvek penetruje z kožní léze do organismu a kolonizuje buňky retikulohistocytárního systému za vzniku celkového, obvykle horečnatého onemocnění s anémií, leukopenií a s progresivní hepatosplenomegalií (kalahazar, dum dum fever).

Kožní leishmanióza Starého světa

Kožní leishmanióza Starého světa může probíhat jako suchá, nebo vlhká forma. Navzájem se liší jak etiologickým agens, tak epidemiologickým mechanismem.

A) Suchá forma kožní leishmaniózy Starého světa (antropontická neboli městská forma)

- *Etiologické agens*: *Leishmania tropica* (dříve *L. tropica minor*).
- *Epidemiologie*: rezervoárem je člověk, přenašečem je pakomárek *Phlebotomus papatasi*.
- Epidemiologický řetězec zahrnuje cyklus: nemocný člověk–flebotomus–zdravý člověk, vzácně je rezervoárem pes.
- *Inkubační doba*: 2–9 měsíců, může být až 5 let (2).
- Pozitivita kožního leishmaniového testu kožní hypersenzitivity a plnohodnotná imunita se rozvíjejí v porovnání se zoonotickou formou později. Pozitivita leishmaniového kožního testu se dostaví přibližně za půl roku, tedy déle než u zoonotické formy. Obdobně je to s plnohodnotnou imunitou, která vzniká po zhojení vředové léze, v průměru za 1 rok.
- Spontánní zhojení s plnohodnotnou imunitou se udává v rozmezí 6–24 měsíců (2).

Klinický obraz a vývoj leishmaniomu suché kožní formy

V místě štípnutí komárem se nejprve vytvoří makula, která se přeměňuje na hnědavě zbarvenou svědicí papulku 2–5 mm velkou, později s lesklým napjatým povrchem. Postupně se papulka zvětšuje

a dosahuje velikosti kolem 5 mm. Na povrchu bývá pokryta bělavými šupinkami. V dalším vývoji se vytvoří centrální prohlubinka o průměru 2 mm, která se zvětšuje. Postupně propadá nekróze za rozvoje vřídka obklopeného zánětlivým infiltrátem. Vředová léze se dále zvětšuje a vykazuje serózně hnisavou sekreci, která na povrchu zasychá ve formě krusty. Někdy jsou pod krustou patrné drobné purulentní vločky (barevná příloha s. III, obr. 6). Po 6 až 24 měsících se vřed hojí růžovou jizvou za vzniku trvalé imunity (2).

B) Vlhká forma kožní leishmaniózy Starého světa (zoonotická neboli venkovská forma)

- *Etiologické agens*: *Leishmania maior* (dříve *L. tropica maior*).
- *Epidemiologie*: rezervoárem jsou různá zvířata, hlavně pes, hlodavci jako *Rhombomys opimus*, daman a další. Přenašečem je pakomárek *Phlebotomus papatasi*.
- Epidemiologický řetězec zahrnuje cyklus: rezervoárové zvíře–flebotomus–zdravý člověk. Flebotomus se vyvíjí ve vodě nebo vlhké zemi bohaté na organické zbytky, často v norách hlodavců.
- *Inkubační doba*: zpravidla od několika dní do 4 týdnů, může být i delší.
- Pozitivita leishmaniového testu kožní hypersenzitivity vzniká přibližně za 10–15 dní.
- Účinná imunita chránící proti reinfekci vzniká zpravidla za 3–4 měsíce od infestace a chrání i proti antropontickému typu.
- Spontánní zhojení s plnohodnotnou imunitou bývá za 6–12 měsíců (zpravidla za rok).

Klinický obraz a vývoj leishmaniomu vlhké kožní formy

V místě štípnutí komárem se nejprve vytvoří makula. Na jejím místě se objevuje hnědavě zbarvená papulka velikosti 2–4 mm, která se rychle zvětšuje. Během několika dní dosahuje velikosti 10–15 mm. V další fázi se vytváří červeně zbarvený furunkuloidní útvar obvykle s výraznějším infiltrátem v okolí. Na rozdíl od furunkulu je však málo bolestivý (barevná příloha s. II, obr. 3). V centru furunkuloidního útvaru vzniká prohlubeň o průměru 1–2 mm s nekrózou, která se rychle rozpadá a celý útvar přechází do vlhkého vředu (barevná příloha s. II, obr. 2). Metastatickým šířením protozoárního agens často vzniká kolem základní léze girlanda puchýřků velikosti 1–3 mm, které praskají a po zaschnutí vytváří krustu (barevná příloha s. III, obr. 4). Další průběh leishmaniomu je buď abortivní, kdy pod krustou proběhne granulace a vředová léze se zhojí, anebo se vytváří velký vřed velikosti až 15 cm (barevná příloha s. III, obr. 5). Po několikaměsí-

ním průběhu spodina vředové léze granuluje za vzniku růžové jizvy a plnohodnotné imunity.

C) Specifické formy kožní leishmaniózy Starého světa

Mukokutánní forma

Vyznačuje se postižením kožních a slizničních přechodů, jako je ret, nosní křídlo nebo oční víčko (barevná příloha s. I, obr. 1). Postižení nosních křídel je při leishmanióze Starého světa vzácné, časté je u leishmaniózy Nového světa. Při postižení dolního rtu může dojít k rychlému šíření leishmaniózy na sliznici bukalní strany dolního rtu a onemocnění vyžaduje včasnou terapii.

Recidivující forma, lupoidní nebo tuberkuloidní forma

Tato forma se vyskytuje u leishmanií vyvolaných *L. tropica* (antropnotická forma) u osob s hyperergií. V místě vniknutí parazita se tvoří difuzní infiltrát bez defektu kožního krytu. Jindy tato forma tvoří recidivy po okrajích starých jizev. V infiltrátu nejsou lymfocyty. Buněčná imunitní reakce je potlačena, proto je test kožní hypersenzitivity negativní. Recidivující forma je pro podobnost s lupus erythematosus nebo s kožní tuberkulózou označovaná jako lupoidní nebo tuberkuloidní forma.

Impetiginizované leishmaniomy

Tyto leishmaniomy mají často temně modrý kolorit s flegmonózními nebo abscedujícími projevy a s hemoragiemi. Vyžadují nejprve v první fázi léčbu bakteriálního superinfektu antibiotiky podle citlivosti, v druhé fázi léčbu vlastní leishmaniózy.

Leishmaniosis tegumentaria diffusa

Podobá se lepromatózní lepra s lepromy. Vyskytuje se u osob, u nichž selhala celulární imunita. Stav energie umožňuje rychlé šíření leishmanií do okolí. Bývá vyvolána typem *Leishmania aethiopica*, která je obvykle rezistentní na antimonové přípravky. Často se vyskytuje v Jižní Americe, kde je původce *L. mexicana* pifanoi (2).

Tumorózní forma

Vzniká po nesprávné léčbě při předávkování antimonových preparátů. Je nutná aktinoterapie, doporučuje se aplikovat hydrokortizon a specifickou antiprotozoální léčbu (4) (barevná příloha s. I, obr. 1).

Verukózní forma

Verukózní forma může napodobovat frambezii nebo syfilitické postižení.

D) Viscerální leishmanióza (kala-azar, dumdum fever)

Na rozdíl od předchozích forem viscerální leishmanióza postihuje lymfohistiocytární systém. Po proniknutí leishmanií do kůže pokračuje infestace invazí leishmanií do organismu s pomnožením v retikuloendoteliálním systému vnitřních orgánů, jako jsou slezina, játra, mozek, lymfatické uzliny, střevní stěna, nadledviny, ledviny, hypofýza, plíce a další. V pozdním stadiu s rozvinutým postkalazarovým kožním leishmanoidem s depigmentacemi pokožky lze leishmanie prokázat i ve strukturách kůže. Viscerální leishmanióza je provázána horečkou, anémií a leukopenií, záhy se rozvíjí výrazná hepatosplenomegalie (dumdum fever). Viscerální forma leishmaniózy je rozšířena v tropickém, subtropickém, ale i v mírném pásmu kromě Austrálie. Můžeme se s ní setkat v Číně, Indii, Thajsku, Africe, ale i v okolí Středozemního moře v Tunisu, Alžírě, Libyi a v Jižní Americe. V nedávné době byly ojedinělé případy zachyceny i v Afghánistánu a v severním Vietnamu. Viscerální forma probíhá jako antropozoonóza. Rezervoárem jsou zvířata, ale i člověk. Často lze pozorovat velké epidemie s predominantním postižením dětí. Jako etiologické agens viscerální leishmaniózy se uplatňují (2):

L. donovani – pro indickou viscerální leishmaniózu, *L. infantum* – pro středomořsko-asijskou viscerální leishmaniózu,

L. archibaldi – pro východoafrickou viscerální leishmaniózu,

L. chagasi – pro jihoamerickou viscerální leishmaniózu.

Diagnostika

Typický obraz kožní léze

V endemické oblasti nacházíme na nekrytých částech těla zpravidla u dětí typické vlhké nebo suché ulcerace či jiné výše popsané formy.

Bioptické vyšetření

Antropnotické formy obsahují značný počet leishmanií v periferní zóně infiltrátu. Odběr provádíme tak, že po anemizaci infiltrátu mezi prsty z malé incize seškrábneme drobnou částici tkáně infiltrátu skalpelem. Jinou technikou jsou odběry tkáňového detritu stomatologickým pulpektorem. Materiál nanesený na podložní sklíčko se roztlačí, fixuje metylalkoholem a barví (Giemsa).

Otiskové preparáty

Provádějí se tak, že excidovaná drobná částice z periferního infiltrátu se opakovaně otiskne na podložní sklíčko, fixuje se a barví (Giemsa).

Kultivace v NNN (Nicolle-Novy-McNeal) kultivačním médiu (agaru)

Tento druh vyšetření se provádí zpravidla u tuberkuloidní formy leishmaniózy, která jinak obsahuje jen velmi málo leishmanií (2).

Přímý průkaz leishmanií

Přímý průkaz leishmanií v krvi, sternálním punktátu, uzlinách a v biotickém materiálu jater a sleziny se provádí jen u viscerálních forem. Jestliže sternální punktát obsahuje málo leishmanií, je možné formou biologického pokusu jejich pomnožení na laboratorním zvířeti s následným vyšetřením krevního nátěru.

Sérologický průkaz protilátek

Sérologický průkaz protilátek je proveditelný jen u viscerálních forem leishmaniózy. Jedná se o nepřímou imunofluorescenci, ELISA test, dot ELISA hemaglutinaci a přímou aglutinaci (DAT).

Léčba kožní formy leishmaniózy

Přístup k léčbě kožní leishmaniózy bude jiný v zemích s endemickým výskytem a jiný v zemích, kde se leishmanióza nevyskytuje a jedná se o ojedinelé importované onemocnění. V zemích s endemickým výskytem kožní leishmaniózy bývá vysoká prevalence onemocnění (v Afghánistánu je udávána kolem 50 %). Přirozený průběh nekomplikovaného leishmaniomu na místech kosmeticky a jinak irelevantních znamená získání celoživotní plnohodnotné imunity, která je v endemické oblasti důležitá. Z těchto důvodů není racionální léčit nekomplikované leishmaniomy u pacientů trvale žijících v endemických oblastech, protože se naruší získání trvalé a plnohodnotné imunity v prostředí s vysokým rizikem reinfekce. Tento postup je možné akceptovat i z hlediska nedostatku finančních prostředků na léčbu a snížené dostupnosti lékařské péče. Naopak u osob žijících v neendemické oblasti, které se vrátily z ciziny s importovanou formou kožního leishmaniomu, je vhodné zajistit účinnou terapii. Spontánní hojení by trvalo řadu měsíců, a protože v neendemické oblasti nehrozí reinfekce, nemá získání trvalé imunity racionální zdůvodnění.

Komplikované leishmaniomy (vícečetné léze s více než 2–3 ložisky, mukokutánní léze, zvláště v oblasti očních víček, a dále léze nad chrupavkami je vhodné odesílat k celkové nemocniční léčbě na specializovaná pracoviště, která zajistí komplexní a kontinuální terapii.

Ambulantní léčbu opichy injekčním roztokem obsahujícím pětímocný antimon lze provádět jen u nekomplikovaných leishmaniomů, které nejsou umís-

těné nad chrupavkami. Injekční aplikace antimonových preparátů nad chrupavčítými tkáněmi je nevhodná pro riziko následné nekrózy chrupavek. V neendemických oblastech, jako je Česká republika, je vhodné pacienty odesílat na specializovaná pracoviště, která se zabývají diagnostikou a léčbou tropických nemocí.

Viscerální forma leishmaniózy představuje závažné, život ohrožující onemocnění a vyžaduje intenzivní celkovou léčbu na specializovaném pracovišti. Některé typy leishmanií, jako *L. aetiopica*, jsou rezistentní na pětímocný antimon.

Farmakoterapie leishmaniózy**I. Pětímocný antimon (Sb)**

Pentostam inj. – lahvička s propichovací zátkou s obsahem 100 ml roztoku natrium stiboglukonátu. V 1 ml roztoku je rozpuštěno 100 mg Sb. Aplikuje se celkově v dávce 10–20 mg/kg hmotnosti nemocného a den, maximálně u dospělých 850 mg na den. Angličtí autoři uvádějí celkovou denní dávku až 30 mg/kg pro die (3). V České republice není přípravek registrován.

Glucantime inj. – obsahuje 1,5 g metylglucamin antimonátu v 1 ampuli à 5 ml. Jedna ampule s 5 ml obsahuje 405 mg Sb, což je 81 mg Sb v 1 ml roztoku. Maximální denní dávka představuje 20 mg Sb/kg hmotnosti pacienta a den rozděleně do 3 dávek (2). Angličtí autoři uvádějí celkovou denní dávku až 50 mg/kg (3). V České republice není přípravek registrován.

Amfotericin B – denní dávka se doporučuje 0,5–1 mg amfotericinu/kg hmotnosti pacienta v infuzi 5% glukózy po dobu 14 dní (doporučeno startovat dávkou 0,1 mg amfotericinu/kg hmotnosti pacienta a den v infuzi v trvání 6 hodin, přičemž se stoupá až na dávku 1 mg/kg hmotnosti pacienta). Je vhodné současně aplikovat inhibitory cyklooxygenázy k blokování syntézy prostaglandinů (např. kyselina acetylosalicylová). Maximální denní dávka je 1,5 mg/kg hmotnosti pacienta a den (1).

Nizoral 200 mg – (Ketokonazol 200 mg tabl.) v dávce 1–0–1 tableta po dobu 4–6 týdnů. U dětí je maximální denní dávka 3 mg/kg hmotnosti. Používá se jen u kožní leishmaniózy (1).

Apurol – (Allopurinol 100 mg), začíná se dávkou 100 mg na den, která se postupně zvyšuje až na 300 mg na den po dobu 2–8 týdnů. U dětí se aplikuje 10–20 mg/kg hmotnosti a den (1).

Lokální léčba kožní leishmaniózy

Fyzikální terapie:

- **Lokální zahřátí tkáně** na 40 °C (2).
- **Lokální medikamentózní léčba:** Lokální medikamentózní léčba se provádí obštriky preparátem obsahujícím pětimocný antimon (Pentostam, Glucantime). Obštrik se aplikuje lkrát až 3krát týdně injikováním ze 3 stran až do mírné lokální anemizace papulózní léze. Celkem se podává 5–6 obštriků (2).

Technika provedení obštriku

Tupým předmětem, např. kuličkovým perem, se vede čára z periferie směrem ke středu ulcerózní nebo papulózní léze. Tam, kde se pero zastaví, je okraj infiltrátu. Do infiltrátu se zavede jehla a injikuje se roztok až do mírné anemizace v sumační dávce nepřesahující doporučenou denní celkovou dávku. Je nevhodné provádět obštriky nad chrupavkami, které by mohly nekrotizovat. Nadměrné lokální podání antimonového preparátu může způsobit rozvoj tumorózní formy leishmaniomy (4).

Preventivní opatření

- používání vhodných repelentů ve večerních a nočních hodinách (hlavní aktivita komárů je po soumraku, především nad ránem mezi 2.–4. hodinou ranní);
- racionální je použití vhodných moskytiér (velikost oček tkaniny by měla být menší než velikost flebotomy, což je méně než 1,5 mm);
- omezení líhnišť přenašečů (redukce vlhkých míst a stojatých vod, likvidace nor hlodavců, řádné udržování kompostů); dolet Phlebotoma papatasi se udává pouze do několika desítek metrů od líhniště (2);

- likvidace rezervoárových hostitelů (toulavých psů a hlodavců).

Závěr

S ohledem na stále se rozvíjející cestovní ruch do exotických zemí se může kterýkoli lékař v České republice setkat s importovanou leishmaniózou a měl by být dostatečně informovaný, aby mohl zajistit nemocnému vyšetření a odbornou péči ve specializovaných centrech. Dále by měl být schopen poučit osoby připravující se na výjezd do endemických oblastí o možných rizicích a ochraně proti leishmanióze. To platí i pro vojenské lékaře a specialisty zabezpečující činnost vojsk v endemických oblastech a zajišťující následnou léčebně–preventivní péči pro vojáky, kteří se vrátili ze zahraničních misí.

Literatura a prameny

1. SUCHOPÁR, J., aj. *Remedia*. Praha, Panax, 1997.
2. ŠERÝ, V. – BÁLINT, O. *Tropická a cestovní medicína*. Praha, Medom, 1998.
3. KUMAR, P. – CLARK, M. *Clinical Medicine*. 3rd ed. London, Baillière Tindal, 1994.
4. Přednáška „Diagnostika a léčba leishmaniózy“ přednesená pracovníky kábulské Kliniky pro léčbu leishmaniózy, Konference k diagnostice a léčbě leishmaniózy pořádaná dne 23. 5. 2002 v 6. polní nemocnici AČR na misi v Kábulu.

Korespondence: Pplk. MUDr. Vladimír Škraňka
Vojenská nemocnice
Olomouc

Do redakce došlo 21. 6. 2002



Obr. 1: Sedmiletý chlapec s generalizovanou mukokutánní formou leishmaniózy s postižením očních víček a sekundární infekcí Staphylococcus aureus. Tumorózní forma leishmaniózy nosních křídel.



Obr. 2: Ulcerózní vlhká forma bez krusty na povrchu.



Obr. 3: Furunkuloidní útvar s počínající centrální nekrózou u vlhké formy leishmaniózy.



Obr. 4: Ulcerózní vlhká forma s girlandou drobných puchýrků na okraji léze.



Obr. 5: Ulcerózní vlhká forma. Rozsáhlý vřed na předloktí s charakteristickou krustou.



Obr. 6: Ulcerózní suchá forma.