

Leishmanióza jako vzácný případ útlumu kostní dřeně

Aleš Tenk

Interní oddělení II, Nemocnice Most, o. z.

Útlum kostní dřeně v sobě skrývá nepřeberné množství etiopatogenetických příčin, ve kterých se lékař snaží vyznat a porozumět jim. Kazuistika naší pacientky byla o to záladnější, že se jednalo o imunokompromitovanou osobu, jejíž klinický obraz a laboratorní výsledky byly zkresleny imunosupresivní terapií. V následujícím článku se snažíme upozornit na důležitost odebrání základních anamnestických údajů, které by neměly být opomíjeny, a důkladné fyzikální a laboratorní vyšetřovací metody. Nemaľou, ne-li nejdůležitější úlohu hraje vysoce erudované hematologické pracoviště, které nám s diagnózou a následným léčebným řešením velmi pomohlo a patří mu nemalé poděkování. Věřím, že následující článek obohatí každého lékaře různé odbornosti o velmi zajímavou a raritní záležitost.

Klíčová slova: leishmanie, kostní dřeň, imunosuprese.

Leishmaniasis as a rare case of bone marrow suppression

Bone marrow decline hides a plethora of etiopathogenetic causes, which the physician tries to understand. Our patient's case was all the more tricky because she was an immunocompromised person whose clinical picture and laboratory results were distorted by immunosuppressive therapy. In the following article, we try to highlight the importance of taking basic anamnestic data that should not be neglected and thorough physical and laboratory investigations. The highly erudite haematology department played a major, if not the most important role and is greatly helped with the diagnosis and subsequent treatment and is to be thanked. I believe that the following article will enrich every physician of different specialties with a very interesting and rare matter.

Key words: leishmania, bone marrow, immunosuppression.

Úvod

Leishmanióza je onemocnění vyvolané různými druhy a poddruhy jednobuněčných parazitů – prvoků z rodu *Leishmania*, kterých je asi 20 druhů. Existuje mnoho různých genetických populací a subpopulací. Analýza genetické diverzity a struktury populace je důležitá pro odhalení dynamiky distribuce vektorů (1). Infekce je přenášena na lidi a zvířata štípnutím samičky písečných mušek rodu *Phlebotomus* a *Lutzomyia* (přenašeč) (2). První záznamy o nemoci jsou již z 1. tisíciletí př. n. l. Původce objevil anglický patolog sir William Boog Leishman a současně i Charles Donovan v biotickém vzorku sleziny při pitvě vojáka, který zemřel na horečnaté onemocnění v Indii v roce 1903 (3).

Muži mají větší pravděpodobnost vzniku onemocnění. Ročně bývá nakaženo cca 2 mil. osob, z čehož 3/4 onemocní kožní formou a 1/4 vis-

cerální, která má často smrtelný průběh. Společný pro všechny regiony je signifikantní vzestup incidence onemocnění mezi roky 1980–2000 k němuž vedly demografické a sociální změny (Obr. 1).

Leishmanie jsou intracelulární paraziti buněk nespecifické imunity, především makrofágů. Parazit je vybaven vlastnostmi, které mu umožní přežít v makrofágu, a to inhibicí oxidativního vzplanutí. Poté indukují lýzu makrofágu a do krve se uvolní leishmanie. Ty jsou schopny infikovat kromě profesionálních fagocytů i buňky, které jimi nejsou, konkrétně fibroblasty, nicméně se v nich nemnoží (Obr. 2). Jsou rizikem pro další uvolnění leishmanií a amplifikaci infekce.

V závislosti na druhu parazita a reakci imunitního systému může dojít k potlačení infekce hned v zárodku (asymptomatické infekce), nebo dochází k lokalizované kožní infekci v oblasti vpichu (CL, kožní

leishmanióza). Většina pacientů se subklinickou infekcí přechovává životaschopné parazity po celý život a může se u nich v podmínkách imunosuprese rozvinout reaktivní onemocnění (4). Nejsou-li infikované makrofágy zničeny, dochází k dalšímu šíření a infiltrují lymfatické uzliny, kostní dřeň, játra a slezinu (VL, viscerální leishmanióza). Spontánní zotavení je vzácné. Vysoce vnímaví k infekci jsou lidé se sníženou imunitní odpovědí, pacienti na imunosupresivní terapii a po transplantaci orgánů, dále pacienti v malnutrici.

Klinické formy lidského onemocnění leishmaniozou jsou uvedené v tabulce 1.

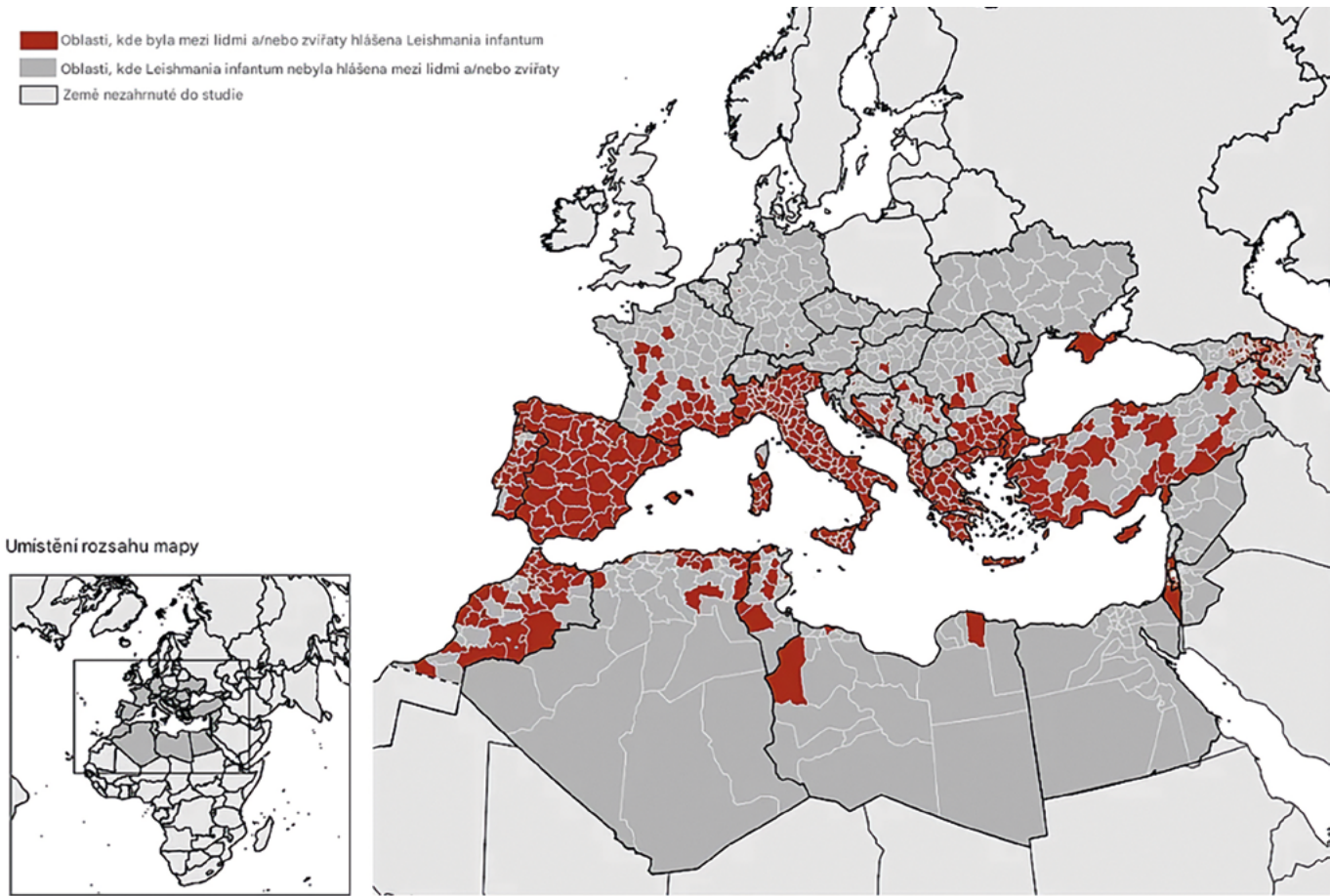
Forma viscerální (VL, kala-azar, černá horečka), která je zpravidla způsobena druhy *L. infantum*, *L. donovani*, *L. amazonensis*, *L. colombiensis*. Inkubační doba je obecně v rozmezí týdnů až měsíců (3–8 měsíců). Asymptomatická infekce se může klinicky projevit roky až desetiletí po expozici u lidí, kteří se z jiných důvodů stanou imunokompromitovanými. V zemích s nízkými až středními příjmy byla průměrná doba od nástupu příznaků do diagnózy 4,5 roku (5). Infikované makrofágy infiltrují játra, slezinu a kostní dřeň. Bez včasné diagnózy a léčby postižený jedinec umírá. Úmrtnost někdy dosahuje až 95 %. Nástup příznaků je obvykle plíživý nebo subakutní s pomalou progresí po dobu týdnů až měsíců (6). Projevy klinicky manifestované viscerální infekce jsou horečnatý stav, úbytek hmotnosti a hepatosplenomegalie. V laboratorních odběrech nacházíme pancytopenii,

kdy anémie je převážně normocytární, normochromní, dále nízkou hladinu albuminu s hypergamaglobulinemií. V pozdním průběhu se může objevit jaterní selhání s ascitem a hemoragickými komplikacemi včetně diseminované intravaskulární koagulace. Vzácně dochází k chronickému průjmu a malabsorpci v důsledku parazitární invaze do střeva (7). Mírné poškození ledvin se vyskytuje u významné části dospělých a dětí s viscerální leishmaniózou. Lymfadenopatie může být zaznamenána zejména v některých geografických oblastech, jako je Súdán a Jižní Súdán, Etiopie a Indie.

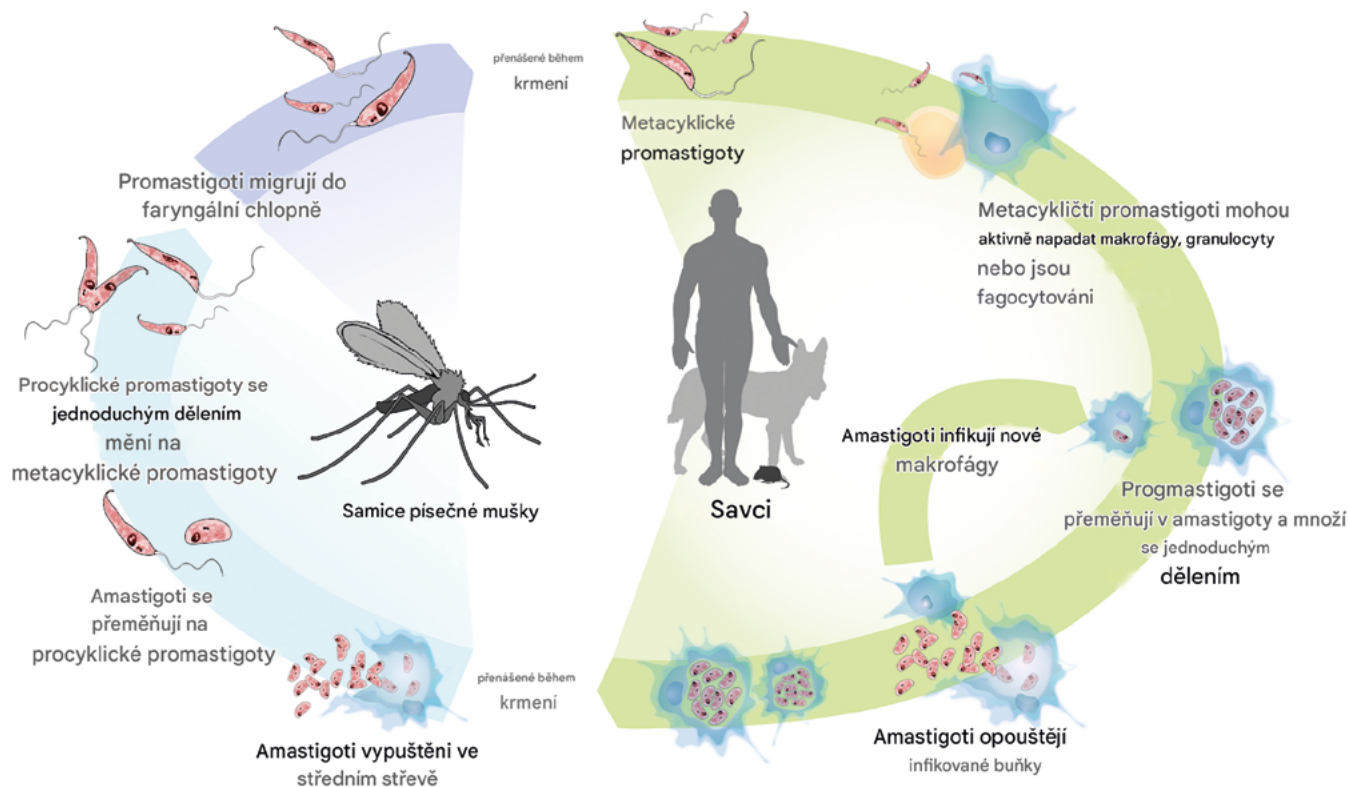
Tab. 1. Klasifikace a varianty leishmaniózy

Podle lokalizace klinických projevů		
Kožní	LCL (lokalizované)	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. mexicana</i>
	DCL (difuzní)	
Mukokutánní	MCL	<i>L. braziliensis</i>
Viscerální	VL	<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i>
Podle geografického hlediska		
Starý svět	Středomoří, jižní Evropa,	kožní leishmanióza – <i>L. major</i> , <i>L. tropica</i>
	střední Afrika, jižní a střední Asie	viscerální leishmanióza – <i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i>
Nový svět	Střední a Jižní Amerika	kožně slizniční leishmanióza – <i>L. mexicana</i>
		<i>L. braziliensis</i>
		viscerální leishmanióza – <i>L. infantum</i>

Obr. 1. Geografická distribuce hlášených případů *L. infantum* u zvířat a lidí v EU a okolních zemích v letech 2009–2020 (ECDC)



Administrativní hranice: EuroGeographics UN-FAO WHO
Hranice a názvy zobrazené na této mapě neznamenají oficiální schválení nebo přijetí Evropskou unií.
Převzato z NZIP.cz

Obr. 2. Životní cyklus leishmanií

Převzato a upraveno z Wikipedie

U viscerální leishmaniózy paraziti využívají různé imunitní únikové mechanismy včetně imunitních kontrolních bodů. Až 70 % jedinců je schopno zahájit účinnou prozánětlivou imunitní odpověď a tvoří granulomy, které obsahují parazity. Navzdory tomu může u některých pacientů dojít po imunosupresi k reaktivaci onemocnění. Jedinci žijící s HIV a ti s vrozenou poruchou imunity mají závažnější průběh infekce, často s vyšší mírou recidivy (8). U některých pacientů se může objevit post-kala-azarová dermální leishmanióza (PKDL), což je syndrom charakterizovaný kožními lézemi typicky nejvýrazněji na obličeji, které se vyvíjejí ve variabilních intervalech po nebo během léčby viscerální leishmaniózy. Osoby s chronickou PKDL se považují za možný zdroj infekce (9).

Forma kožní (CL), mezi které patří *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, která není smrtelná. Kožní léze se nazývá leishmaniom a nejčastěji postihuje obličej a končetiny v lokalizované či diseminované formě. Poškozená kůže se hojí jizvou.

Forma mukokutánní (kožně-slizniční), která se vyskytuje v pralesích Střední a Jižní Ameriky. Dochází k poškození kůže i k destrukci chrupavčitých tkání v oblasti obličeje.

Diagnostika onemocnění se opírá o charakteristické klinické příznaky, epidemiologické informace a mikroskopický průkaz parazita ve vzorcích kožních a lymfatických tkání, event. biopsie jater, sleziny a sternálního punktu. Histopatologická diagnóza vyžaduje vizualizaci amastigotů, jedná se o kulovitá nebo vejčitá tělesa, která měří 1 až 5 mikronů na délku a 1 až 2 mikrony na šířku. Amastigoti se obvykle nacházejí v makrofázích. Serologické vyšetření je levné a vysoce senzitivní pro diagnózu viscerální leishmaniózy. Pro diagnózu kožní formy je zřídka používán z důvodu slabé protilátkové odpovědi.

Léčba viscerální formy musí být komplexní a náleží do specializovaných center dermatologie/infekce. K terapii kožních lézí se používá preparát antimonu v dávce 20 mg/kg/den intramuskulárně 1x denně po dobu 40 dnů. U viscerální leishmaniózy je lékem volby lipozomální amfotericin B, u imunokompetentních pacientů v dávce 3 mg/kg denně v infuzi ve dnech 1–5, následně 14. a 21. den. U imunosuprimovaných pacientů 4 mg/kg denně ve dnech 1–5, 10, 17, 24, 31 a 38. Od roku 2014 je k dispozici miltefosin v dávce 2,5 mg/kg/den, který se podává perorálně a osvědčil se v léčbě viscerální leishmaniózy na indickém subkontinentu. Miltefosin má ale mnoho nežádoucích účinků, nejčastěji jsou gastrointestinální příznaky (66 %), malátnost (23 %) a akutní selhání ledviny (20 %). V cca 30 % bylo nutné pro výrazné nežádoucí účinky léčbu ukončit (10).

V ČR je dostupný v omezeném rozsahu.

Před cestou do rizikových oblastí se doporučují preventivní opatření (repelenty, ochranný oděv, moskytiéry) k zamezení poštípání flebotomy. V eliminaci viscerální leishmaniózy má opodstatnění spaní pod ochrannými sítěmi, které jsou ošetřeny insekticidy (11). Účinná vakcína k eradikaci leishmaniózy není dostupná. Výzkum se ubírá cestou inhibice dvou kritických enzymů, jako FeSODA (superoxid dismutáza) a TryR (trypanothion reduktáza), které jsou součástí antioxidačního obranného systému *Leishmania donovani* (11, 12). Kombinace s miltefosinem vytváří synergický účinek (12). Mezi údaji o incidenci onemocnění dostupnými ze zdrojů WHO a ze zdrojů jednotlivých zemí jsou diskrepance. Již v roce 2017 odhadovala WHO/EURO počet viscerální leishmaniózy v populaci na 1 100–1 900 případů/100 000 obyvatel a počet kožní formy na 10 000–17 000/100 000 obyvatel. V tropických a subtropických oblastech

se vyskytuje 50 000–90 000 nových případů ročně (13). ČR patří mezi evropské země bez výskytu autochtonních infekcí leishmaniózou u lidí i zvířat. Na území ČR nebyl nalezen přenašeč.

Ojedinelé případy importovaných humánních leishmanióz, které se v ČR vyskytují (14), jsou povinně hlášené (Tab. 2). V roce 2024 se jedná o první případ na našem území.

Popis případu

V naší kazuistice se budeme věnovat 66leté ženě, po interní stránce léčené pro arteriální hypertenzi a diabetes mellitus. Byla dispenzarizována revmatologem pro psoriatickou arthritidu. Vstupně byla vyšetřena na chirurgické ambulanci pro několik týdnů trvající anamnestický váhový úbytek, noční poty a týden trvající bolesti v levém podžebří. Poslední 2 dny před hospitalizací pozorovala zimnice s pocením. Vstupní klinické vyšetření chirurgem vyloučilo náhlou příhodu břišní, pacientka byla zubikterická, afebrilní, měla palpační citlivost v levém podžebří, mesogastriu a mírně i v podbřišku. Byla zjištěna sinusová tachykardie s TF 125/min, krevní tlak byl 105/80 mm Hg. Bylo provedeno sonografické vyšetření břicha, kde byla zjištěna splenomegalie a drobné množství tekutiny v malé pánvi.

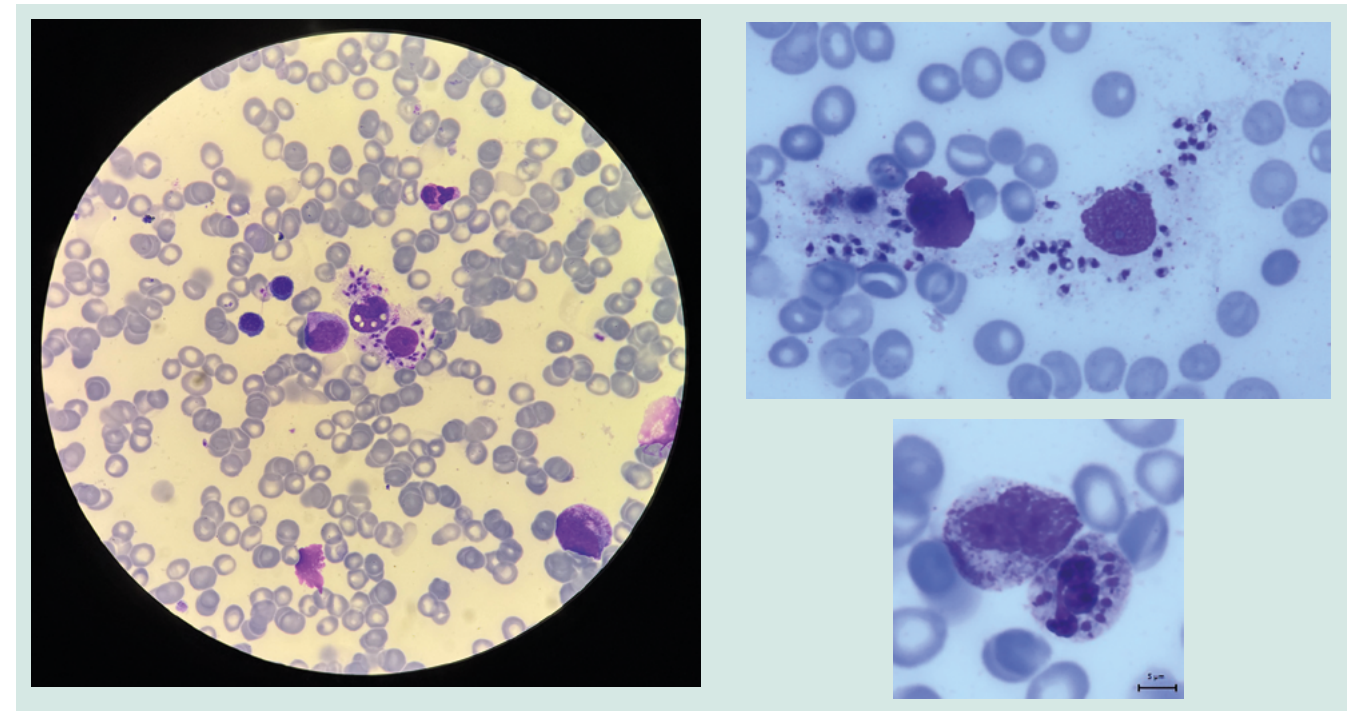
Pacientka byla předána do interní ambulance a posléze hospitalizována na standardním lůžkovém oddělení. Vstupní EKG vyšetření bylo s tepovou frekvencí 111/min, jinak bez známek převodních poruch či ischemických změn. Laboratorní vyšetření vykazovalo normální renální parametry včetně mineralogramu, bilirubin konjugovaný 70,8 μmol/l, nekonjugovaný 45,1 μmol/l, AST 1,56 μkat/l, GGT 3,13 μkat/l, CRP 72,4 mg/l. Vstupní krevní obraz verifikoval útlum kostní dřeně, byly známky hemolýzy s APTT 43 s a INR 1,7. Následně byl vysazen metotrexát, který pacientka užívala

dlouhodobě, a odebrán přímý Coombsův test, který vyšel pozitivní. V důsledku tohoto vyšetření bylo pomýšleno na autoimunitní hemolytickou anémii (AIHA), a proto došlo k navýšení kortikoterapie, kterou pacientka dlouhodobě užívala v důsledku svého revmatického onemocnění. Pro progredující leukopenii byl aplikován růstový faktor filgrastim, po jehož aplikaci došlo přechodně k normalizaci počtu leukocytů. Pro progredující nárůst CRP byl nasazen empiricky cefalosporin III. generace a flukonazol. Následně bylo provedeno rtg plic, které bylo s normálním nálezem, moč byla sterilní. Během hospitalizace docházelo k progredujícím otokům dolních končetin, a proto bylo doplněno sonografické vyšetření žil, které vyloučilo hlubokou žilní trombózu. Nález na dolních končetinách jsme přisuzovali nízké hladině bílkovin v krvi a kortikoidní léčbě.

Během hospitalizace došlo k halucinatorním projevům, a proto bylo provedeno CT mozku s nálezem korové a periventrikulární atrofie. V dalším průběhu se tyto obtíže neopakovaly. Vzhledem ke kortikoterapii a bolestem v epigastriu a levém podžebří bylo indikováno fibroskopické vyšetření s nálezem zhojené erozivní antrumgastritis. Následné CT břicha prokázalo drobný bilaterální fluidothorax a menší množství ascitu v malé pánvi.

Vzhledem k progredující pancytopenii i přes vysoké dávky kortikoterapie a aplikaci růstových faktorů bylo přistoupeno k provedení sternální punkce s přešetřením kostní dřeně pod clonou trombonáplavu. V nátěru byly přítomny nehematologické buňky, vřetenovitého tvaru, s mírně centrálně uloženým jádrem. Byly ve shlucích či uvnitř buněk lymfomonocytární řady. Vyslovilo se podezření na infiltraci kostní dřeně leishmaniemi (Obr. 3, 4, 5). Nátěry byly následně odeslány k druhému čtení do Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze, kde byla potvrzena dg.

Obr. 3, 4, 5. Pozitivní průkaz leishmanií v mikroskopickém obraze vzorku z kostní dřeně



Tab. 2. Počet nahlášených případů leishmaniózy v České republice. Zdroj ISIN (není bližší specifikace formy leishmaniózy)

2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
2	1	1	0	3	0	2	3	1	0	2	4	1	2	1	2

viscerální leishmaniózy. Následně bylo z podrobnější epidemiologické anamnézy zjištěno, že pacientka před rokem absolvovala dovolenou ve Španělsku. Kontaktovali jsme infekční kliniku ve Fakultní nemocnici Bulovka, kam byla pacientka posléze přeložena k další specializované terapii. Během hospitalizace byl podán miltefosin, ale pro nelepšící se klinický stav a prohlubující se pancytopenii byl nasazen lipozomální amfotericin B. V dalším průběhu pro dyspeptické potíže byl miltefosin vysazen a ponechána monoterapie amfotericinem B. Postupně došlo ke zlepšení klinického a laboratorního obrazu.

Po měsíci cílené terapie byla provedena kontrolní punkce kostní dřeně z oblasti sternu, kde již byly leishmanie (PCR i mikroskopicky) negativní. Pacientka byla následně dimitována do ambulantního režimu dispenzarizace.

Diskuze

Uvedená kazuistika ukazuje, že i když se na začátku zdála příčina pancytopenie zřejmá, tak následná neefektivní léčba a nepředvídatelný klinický průběh by měl každého lékaře vést k zamyšlení, zda se nejedná o jinou příčinu útlumu kostní dřeně. V tomto případě nakonec bylo přistoupeno k odběru vzorku z kostní dřeně a pečlivému rozboru v hematologické laboratoři, která v tomto případě hrála důležitou

roli. Následný výsledek nás donutil poskládat další dílky ke stanovení základní diagnózy. Ať už se jednalo o klinický obraz, laboratorní odběry a ponejví pečlivé odebrání epidemiologické anamnézy, na kterou bychom neměli nikdy zapomínat, i když se nám jeví příčina jasná. Vzhledem k tomu, že pacientka užívala imunosupresivní terapii, došlo ke klinickým projevům až s výrazným odstupem, tedy cca 1 rok od pobytu v oblasti s vysokým výskytem (Španělsko). Je nutno si uvědomit, že k imunosuprimovaným lidem je nutno přistupovat obezřetně a pátrat po vzácnějších příčinách, které se běžně u doposud zdravých jedinců nevyskytují. V tomto případě došlo k včasné diagnostice a následná cílená léčba na infekční klinice Fakultní nemocnice Bulovka dokázala pacientku vyléčit.

Závěr

Leishmanióza je v ČR velmi vzácné a vždy importované onemocnění. V méně vyspělých zemích má při nedostatečné léčbě a imunosupresi vysokou úmrtnost, někdy až 95 %. Cílená terapie patří do specializovaných center a nese s sebou mnoho nežádoucích účinků, které komplikují úplné uzdravení jedince. Účinná vakcína proti leishmanióze není momentálně k dispozici a probíhá mnoho výzkumů v oblasti kritických enzymů FeSODA a TryR.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Baba CS, Makharia GK, Mathur P, et al. Chronic diarrhea and malabsorption caused by *Leishmania donovani*. *Indian J Gastroenterol*. 2006;25:309-310.
2. Bogdan, Ch. Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogens: leishmaniasis as an example. *Cell Microbiol*. 2008;10(6):1221-1234. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01146.x>.
3. Bora K, Sarma M, Kanaujia SP, et al. Development of novel dual-target drugs against visceral leishmaniasis and combinational study with miltefosine. *Free Radic Biol Med*. 2024;225:275-285. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.257>.
4. Brimo Alsaman MZ, Abu Sultan F, Ramadan Y, et al. Visceral leishmaniasis complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis and resistant to amphotericin B: a case report. *J Med Case Reports*. 2024;18(1):423. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04760-4>.
5. Gelaw YM, Gangneux JP, Alene G, et al. Barriers and facilitators of visceral leishmaniasis case management in the Amhara Region, Northwest Ethiopia: an exploratory qualitative study. *BMC Public Health*. 2024;24: 2500. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20055-1>.
6. Hamarsheh O, Guernaoui S, Karakus M, et al. Population structure analysis of *Phlebotomus papatasi* populations using transcriptome microsatellites: possible implications for leishmaniasis control and vaccine development. *Parasit Vectors*. 2024;17(1):410. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06495-z>.
7. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds). *Tropical infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 3rd ed. Philadelphia 2011: 696-706. ISBN 978-07-0203-935-5.
8. Lodi L, Voarino M, Stocco S, et al. Immune response to viscerotropic *Leishmania*: a comprehensive review. *Fron Immunol*. 2024;15:1402539. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1402539>.
9. Sarfraz A, Sarfraz Z, Liaqat M, et al. Leishmaniasis – Still a diagnostic challenge: An individual participant data systematic review. *Trop Doct*. 2024;54(4):352-358. Available from: <https://doi.org/10.1177/00494755241273086>.
10. Sznay J, Prášil J, Smetana J. Viscerální leishmanióza. *Vakcinologie*. 2019;13(1):27-30.
11. Základní a aktuální informace. Data from June 2022. SZÚ. Leishmanióza. [cit. 2024–12–04]. Available from: <https://szu.gov.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/l/leishmanioza/leishmanioza-zakladni-a-aktualni-informace/>.
12. Tabbabi A, Mizushima D, Yamamoto DS, et al. Comparative analysis of the microbiota of sand fly vectors of *Leishmania major* and *L. tropica* in a mixed focus of cutaneous leishmaniasis in southeast Tunisia; ecotype shapes the bacterial community structure. *PLOS Negl Trop Dis*. 2024;18(9):e0012458. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012458>.
13. Zdobinská Reisingerová H, Votýpka J. Leishmanióza a další infekce prvoky. In: Třešňáková Hergocová J (eds). *Klinická dermatovenerologie. Mladá fronta: Praha 2019:1439-1447*. ISBN 978-80-204.