

Info Parasiten 4

Leishmaniasis, Leishmaniosen

Viszerale Leishmaniose: *Leishmania donovani*, *L. infantum*

Kutane Leishmaniose: *Leishmania tropica*, *L. major*

Mukokutane Leishmaniose: *Leishmania braziliensis*

Biologie

Leishmanien (benannt nach W. Leishman) sind einzellige Parasiten aus der Ordnung der Geißeltierchen (Flagellaten), die nah mit den Trypanosomen verwandt sind. Die begeißelten Formen (Promastigote) finden sich allerdings nur in den Vektoren, in den Säugetier-Wirten wie auch dem Menschen treten die Erreger nur in der lichtmikroskopisch geißellosen, der sogenannten amastigoten Form auf. Die nur 2 µm großen Amastigoten leben obligat intrazellulär; sie weisen zwei charakteristische, diagnostisch wichtige Strukturen auf, den runden Zellkern und den stabförmigen Kinetoplasten, die sich lichtmikroskopisch in der Giemsa-Färbung darstellen lassen. Nach der modernen molekularbiologischen Taxonomie sind heute mehr als 20 *Leishmania*-Arten bekannt.

Entwicklungsgang

Die Übertragung der Leishmanien erfolgt in erster Linie über den Stich von Vektoren, selten auch direkt über Blut oder transplazentar. Als Vektoren fungieren Sandmücken (sand flies), die in der Alten Welt durch die Gattung *Phlebotomus*, in der Neuen Welt durch das Genus *Lutzomyia* mit insgesamt über 300 Arten vertreten sind. Die dicht behaarten Sandmücken sind mit 1,3 – 4 mm sehr kleine Insekten, nichts desto weniger hinterlassen sie deutlich sichtbare, unangenehme Stichreaktionen. Phlebotomen sind im Mittelmeerraum weit verbreitet, neuerdings sind sie auch in Süddeutschland nachgewiesen.

Krankheitsbild

Die durch die Vektoren inokulierten Erreger werden von Makrophagen aufgenommen, in denen sie sich dank verschiedener Evasionsmechanismen vermehren können, was zur Mobilisierung und Anhäufung weiterer Makrophagen führt. Bei den kutanen und mukokutanen Leishmaniosen bleiben diese lokal, bei der viszeralen Leishmaniose vermehren sich die Leishmanien in den Makrophagen des gesamten reticuloendothelialen Systems, v.a. in Milz, Leber, Knochenmark, lymphatischem Gewebe, Darmwand u.a.. Die Form der jeweiligen Leishmaniose ist nicht nur erregerbedingt, sondern auch abhängig von genetischer Disposition und individuellem Immunstatus.

Die kutanen Leishmaniosen der Alten Welt können sich als trockene (*L. tropica*, *L. aethiopica*) oder als feuchte Formen (*L. major*) manifestieren. Sie sind charakterisiert durch trockene oder nässende Ulcera, die nach Monaten unter Narbenbildung abheilen. Leishmaniosen der Neuen Welt führen generell zu feuchten Ulcera; bei den verbreitetsten Infektionen durch *L. braziliensis* neigen die Läsionen zur Chronifizierung wobei es nach Jahren zu einem Befall der Schleimhäute des Nasen-Rachenraums kommen kann, der entstellende Gewebsläsionen nach sich zieht.

Die viszerale Leishmaniose ist durch Vergrößerung der Leber und vor allem der Milz sowie der Lymphknoten gekennzeichnet. Die Funktionsstörungen äußern sich v.a. in einer Abnahme der gesamten Blutbildung (Panzytopenie). Am schwerwiegendsten ist die durch die Leukopenie verursachte reduzierte allgemeine Immunabwehr, die sekundären Infekten durch Bakterien und Viren Vorschub leistet.

Epidemiologie

Leishmaniosen sind weltweit verbreitet, in der Alten Welt kommen sie v.a. in trocken-heißen Klimazonen vor, in der Neuen Welt dagegen in tropisch-feuchten Gebieten. Die Zahl der Infizierten wird weltweit auf 12 Millionen geschätzt, man rechnet mit ca. 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr.

Diagnostik

Untersuchungsmaterialien

Biopsie

Kutane Leishmaniose: Aus dem Geschwürsrand wird Material durch Nadelbiopsie oder Stanzbiopsie entnommen. Auftragen auf Objektträger durch Aussspritzen des Nadelinhalts bzw. Herstellung von Tupfpräparaten zur mikroskopischen Untersuchung. Verbleibendes Material für PCR-Untersuchung als Nativmaterial oder fixiert in 70%igem Ethanol.

Viszerale Leishmaniose: Entnahme von Knochenmark-Aspirat aus Sternum oder Beckenkamm. Herstellung von Ausstrichpräparaten. Für eine Kultur ist Nativmaterial erforderlich. Dies eignet sich auch für die PCR, besser ist hier eine Fixierung in 70%igem Alkohol.

Blut: Nativblut zur Herstellung von Ausstrichen. Für den PCR-Nachweis ist Zitrat- oder EDTA-Blut erforderlich (Heparin hemmt die PCR!). Das Material ist auch für Kulturverfahren geeignet.

Urin: Antigennachweis

Nativmaterial sollte möglichst umgehend bei Temperaturen von 10-25°C versandt werden.

Serum

Für die serologische Diagnostik kann Blut (ohne Antikoagulantien) oder Serum mit der Post verschickt werden. Besondere Entnahmebedingungen bestehen nicht.

Gang der Untersuchung

Als Suchmethode bei Verdacht auf systemische Leishmaniose empfiehlt sich eine serologische Untersuchung. Der IIFT (Antigen: Leishmanien-infizierte Hamsterleber), der im Labor Prof. Enders durchgeführt wird, hat eine hohe Sensitivität und Gattungs-Spezifität.

Der mikroskopische Nachweis im Blutaussstrich ist nur bei hoher Parasitendichte (z.B. in Indien) erfolgversprechend, aussichtsreicher ist der Nachweis im Knochenmark. In der Giemsa-Färbung sind Leishmanien an der typischen Struktur Kern/Kinetoplast zu erkennen.

Bei **Anzucht** in Insektenkulturmedien entwickeln sich nach 2-4 Wochen promastigote Formen, die mikroskopisch nachweisbar sind.

Der **Antigennachweis** aus dem Urin (Katex) ist bei klinisch apparenter viszeraler Leishmaniose möglich.

Molekularbiologischer Nachweis: Die PCR stellt die sensitivste und spezifischste Nachweismethode dar. Durch nachfolgende Sequenzierung lässt sich darüber hinaus die Leishmanien-Spezies bestimmen.

Relevanz der Befunde

Systemische Leishmaniosen führen zu hohen Antikörpertitern, die sich leicht nachweisen lassen. Der Test ist als Suchmethode geeignet, eine artspezifische Diagnose ist dagegen nicht möglich. Positive Ergebnisse sind kein Beleg für eine manifeste Erkrankung, dies ist nur durch Direktnachweis (Mikroskopie oder PCR) aus Gewebematerial, in erster Linie von Knochenmark und Milz möglich.

Bei lokalen Prozessen sind serologische Untersuchungen weniger zuverlässig, messbare Antikörpertiter sind nur bei größeren Läsionen zu erwarten. Die Methode der Wahl ist hier eine Biopsie aus dem Rand des Herdes und ein anschließender direkter Erregernachweis mittels Mikroskopie, PCR oder Kultur.

Therapie

Fünfwertige Antimonpräparate wie Natrium-Stibogluconat und Meglumin-Antimoniat stellen seit vielen Jahren die Grundlage der Behandlung von Leishmaniosen dar, Miltefosin (Impavido[®]) ist das erste oral anwendbare Mittel. Für die Behandlung von viszeralen Leishmaniosen gilt in industrialisierten Ländern (Kosten!) heute liposomales Amphotericin B als Mittel erster Wahl. Da es direkt von Makrophagen aufgenommen wird, ist die Toxizität vergleichsweise gering. Bei unkomplizierten lokalen Läsionen ist eine Behandlung nicht zwingend notwendig, andernfalls erfolgt eine lokale Therapie (Exzision, Kryotherapie, Injektion von Antimonpräparaten). Bei viszeralen Leishmaniosen ist eine systemische Therapie zwingend erforderlich; dies gilt auch für die Hautleishmaniosen der Neuen Welt, sofern nicht eine Leishmanienart mit Potenz zur mukokutanen Manifestation ausgeschlossen wurde.

Prävention

Als individuelle Infektionsprophylaxe ist die Verwendung von engmaschigen (0,2 mm) oder imprägnierten Moskitonetzen sowie von Repellentien zu empfehlen.



Prof. Dr. Dr. P. Kimmig
Fachparasitologe DGP
Facharzt f. Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie



Dr. F. Tewald
Facharzt für Labormedizin