

# Malárie

**MUDr. Roman Stebel, Ph.D.**

**Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno**



# Malárie - historie

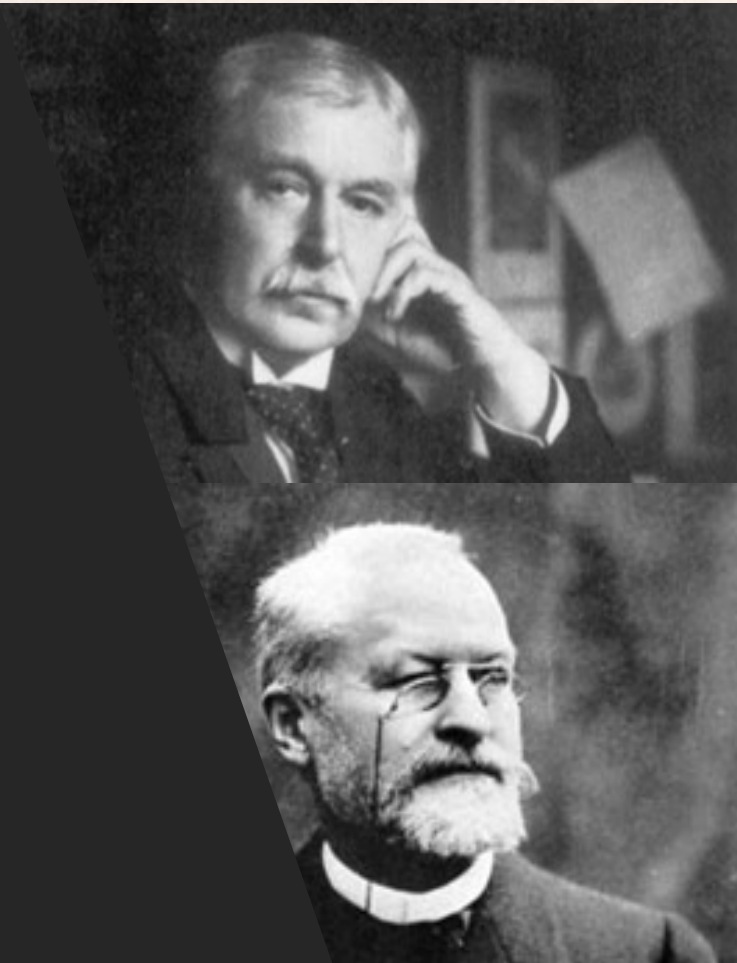
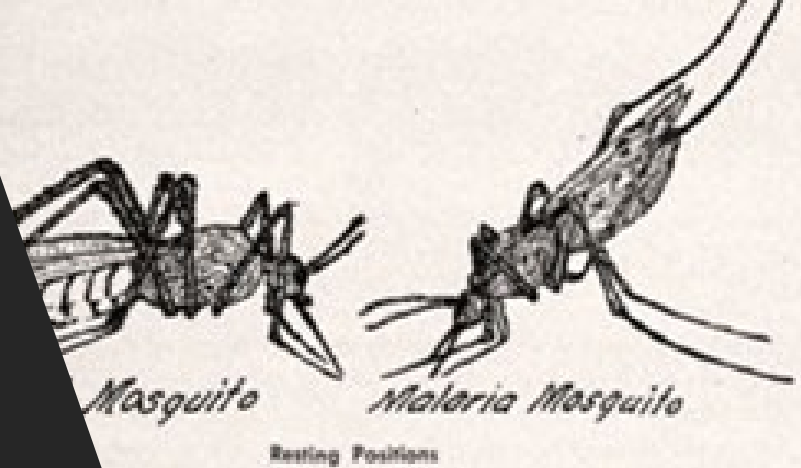
Horečnaté onemocnění známé již ve starověkém Řecku, Sumeru, název **mall'aria** – „špatný vzduch“, za příčinu považ. špatný vzduch v okolí močálů

**Sir Patrick Manson** – druhá pol. 18. století, posedlý myšlenkou, že malárii přenáší komáři, nebrán vážně – „**Mosquito Manson**“.

S cílem potvrdit svou teorii převezl komáry z italské nemocnice do Londýna, zde je nechal sít na svém nejstarším synovi – mladý Manson skutečně onemocněl (přežil, léčil se ale 1 rok)

Francouzský lékař **Charles Laveran** v roce 1880 v Alžíru objevil v krvi nemocného vojáka prvoka **Plasmodium (zimnička)**.

Později přítomnost plasmodii prokázal i v útrokách komára rodu *Anopheles*. V roce 1907 obdržel Nobelovu cenu.



# Etiologie malárie

- Původcem **pět druhů parazitických prvoků** rodu *Plasmodium*, vyvolávají **4 základní formy malárie** – terciánu, kvartánu, quotidiánu a tropiku
- Vektorem nákazy jsou samičky komárů rodu *Anopheles*

| Původce              | Forma      | ID       | Perioda záchvatů     | Průběh           | Možnost relapsů |
|----------------------|------------|----------|----------------------|------------------|-----------------|
| <i>P. vivax</i>      | Terciána   | 8-28 d.  | 48 h.                | Benigní          | Ano             |
| <i>P. ovale</i>      | Terciána   | 8-28 d.  | 48 h.                | Benigní          | Ano             |
| <i>P. malariae</i>   | Kvartána   | 18-42 d. | 72 h.                | Benigní          | Ne              |
| <i>P. falciparum</i> | Tropika    | 8-28 d.  | Nepprav.<br>24-48 h. | Někdy<br>maligní | Ne              |
| <i>P. knowlesi</i>   | Quotidiana | 12 d.    | 24 h.                | Někdy<br>maligní | Ne              |

# Etiologie malárie

Otázka: Setkali jste se již někdy dříve během studia s *Plasmodium knowlesi*?



| Původce              | Forma       | ID       | Perioda záchvatů | Průběh        | Možnost relapsů |
|----------------------|-------------|----------|------------------|---------------|-----------------|
| <i>P. vivax</i>      | Terciána    | 8-28 d.  | 48 h.            | Benigní       | Ano             |
| <i>P. ovale</i>      | Terciána    | 8-28 d.  | 48 h.            | Benigní       | Ano             |
| <i>P. malariae</i>   | Kvartána    | 18-42 d. | 72 h.            | Benigní       | Ne              |
| <i>P. falciparum</i> | Tropika     | 8-28 d.  | Neprav. 24-48 h. | Někdy maligní | Ne              |
| <i>P. knowlesi</i>   | Quotidian a | 12 d.    | 24 h.            | Někdy maligní | Ne              |

# Komáři rodu *Anopheles* - přenašeči malárie



*Anopheles gambiae*



*Anopheles* sp. - larva



Nádrž s odpadní vodou, Tanzánie

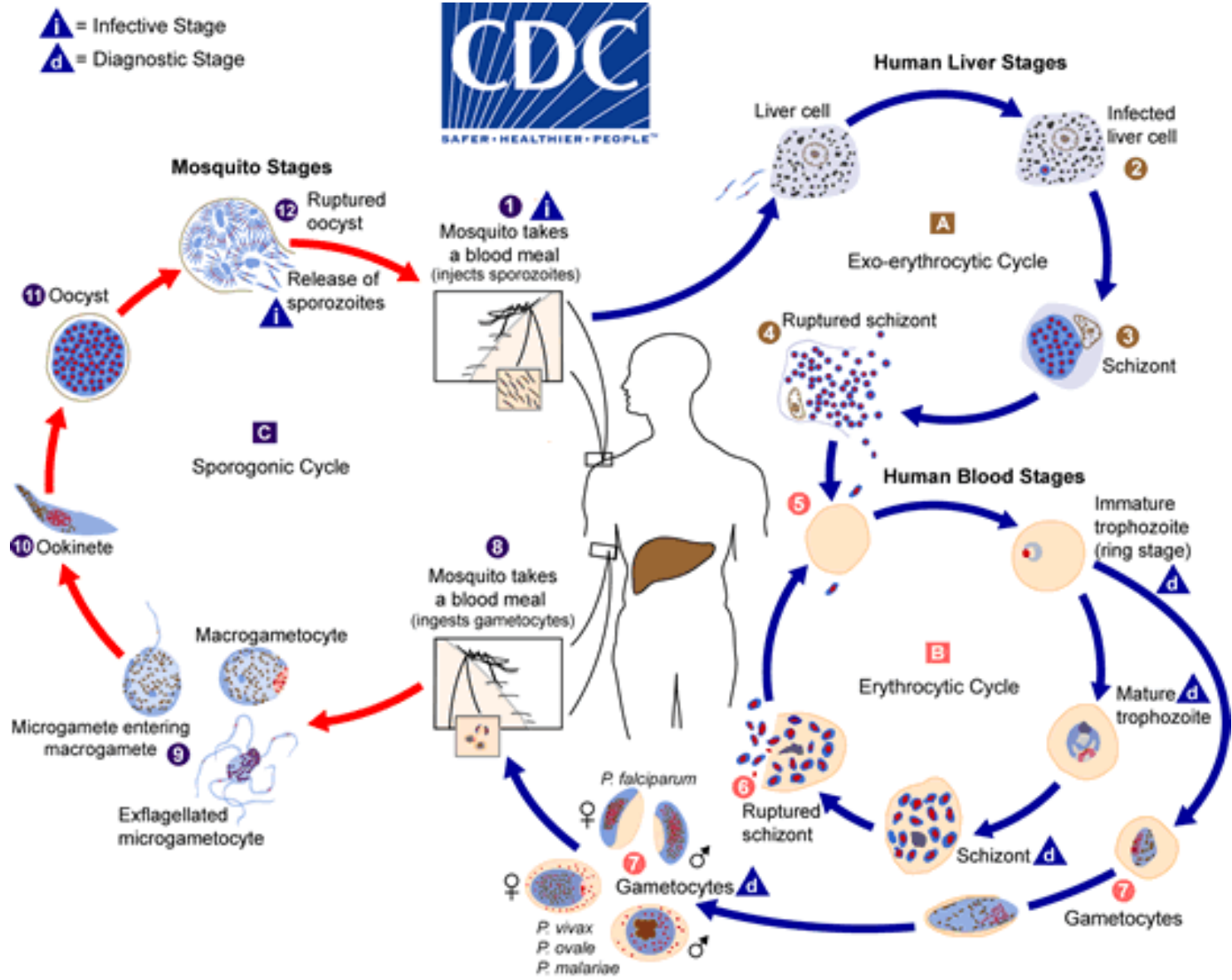
## Líhniště anofelů:

- Venkovské oblasti
- Stojaté vody, bažiny
- Výskyt **mimo městské aglomerace**
- Malárie není ani v tropech ve velkých městech
- Výjimky: Bombaj (*A. stephensi*)



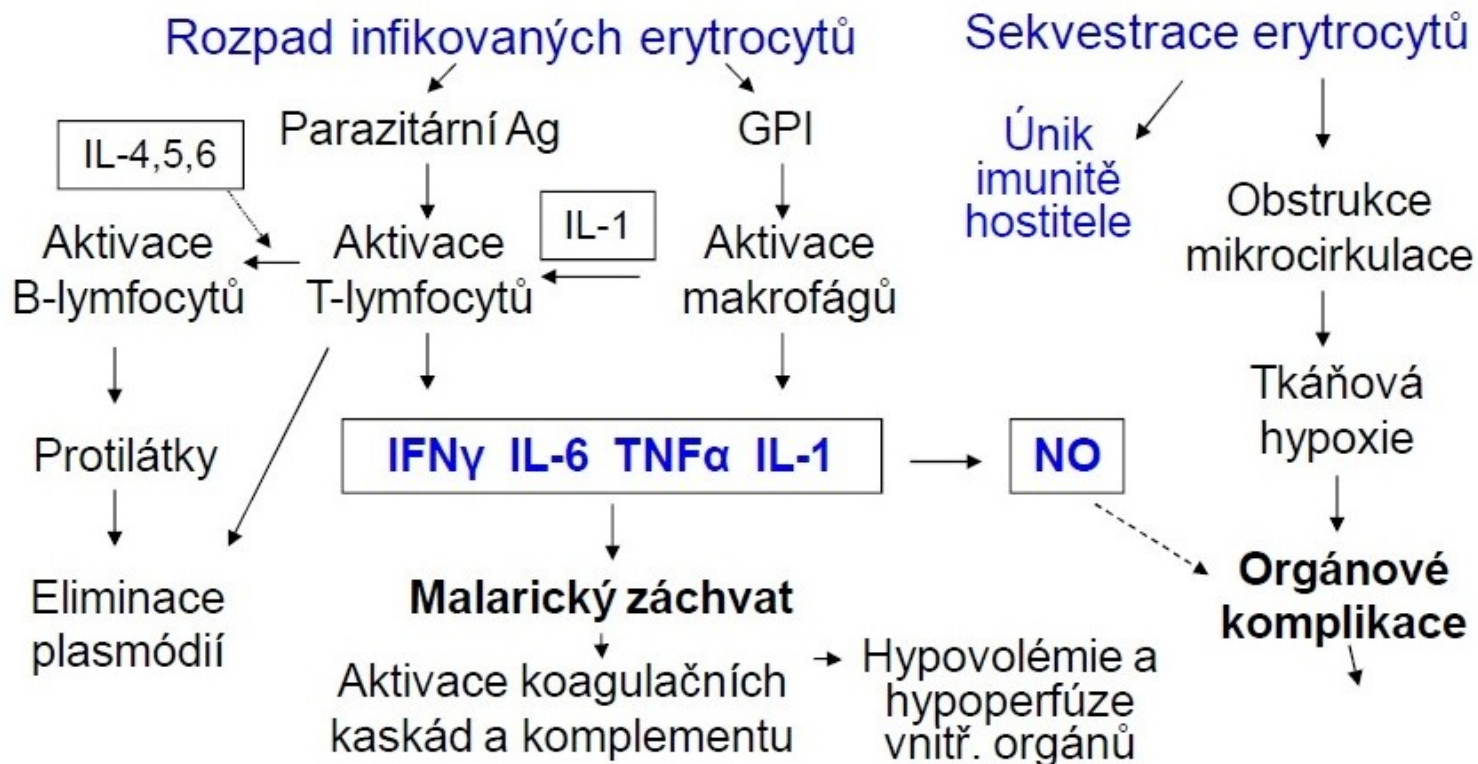
Typická líhniště anofelů

# Patogeneze malárie – životní cyklus



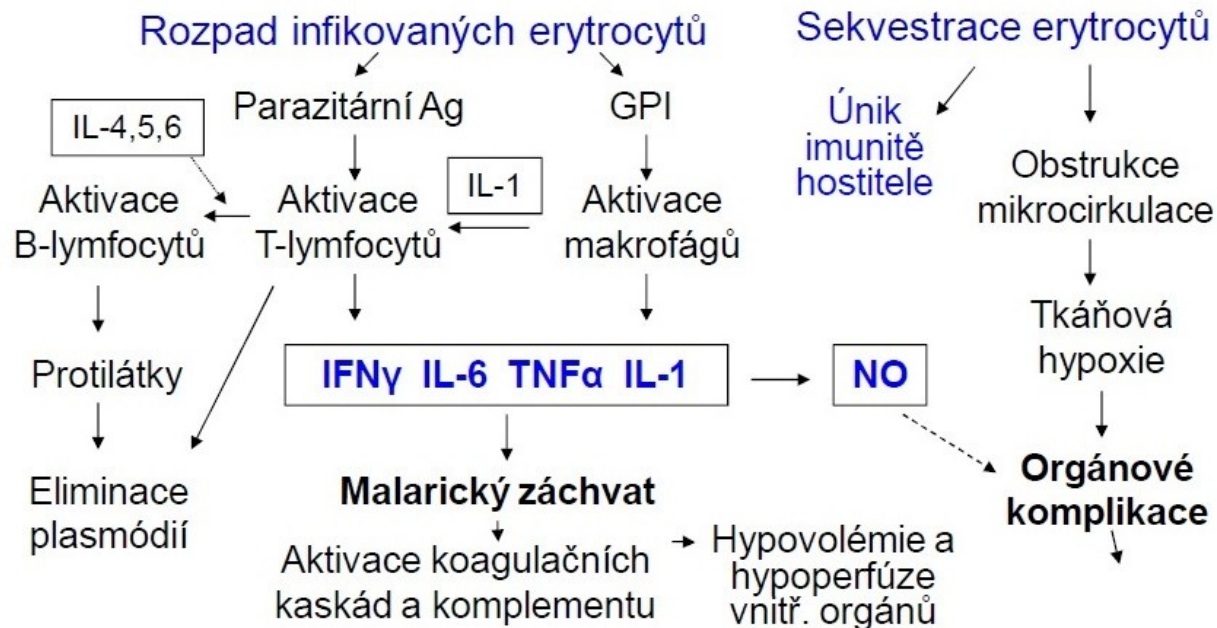
# Patogeneze tropické malárie

- Původci terciány → napadají pouze mladé erythrocyty (retikuloocyty)  
*P. malariae* → starší erythrocyty, parazitémie zůstává nízká  
***P. falciparum* → napadá krvinky různého stáří → vysoká parazitémie**
- Na povrchu buněk napadených *P. falciparum* – výčnělky, **adheze k endotelu kapilár**, infikované krvinky se **hromadí v mikrocirkulaci** CNS, ledvin, jater, plic, myokardu – mikrotromby, ischemie, DIC



# Patogeneze tropické malárie

Klinický stav pacienta s maligní tropikou může velmi rychle progredovat do šoku. O jaký typ šoku se patogenetický jedná?





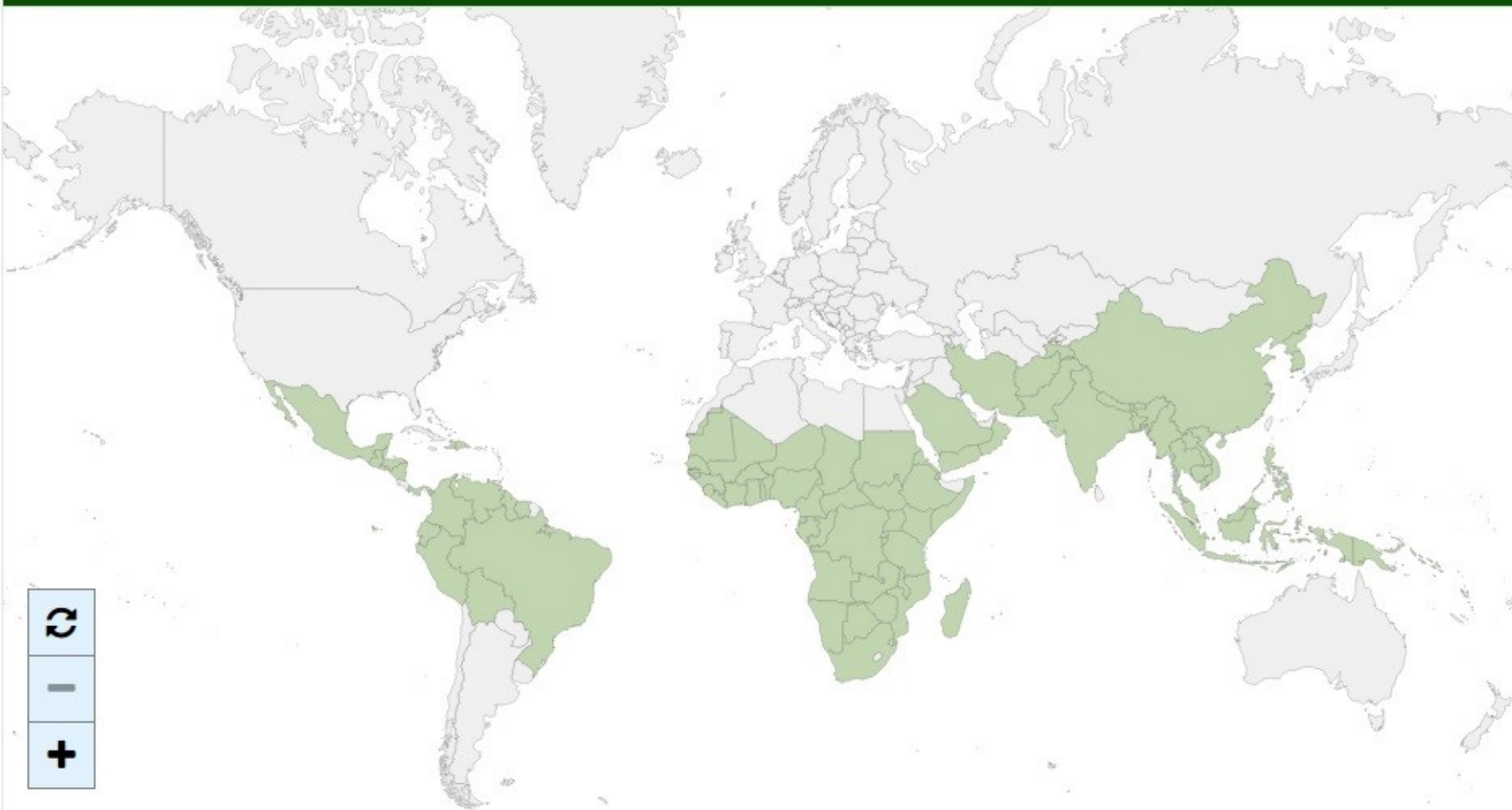
# Patogeneze tropické malárie

**Šok** = situace, kdy krevní oběh není schopen zajistit dodávku nutných látek pro metabolismus buněk = selhání hemodynamiky. To vede k **energetickému selhání buňky**. Je přítomná porucha **mikro** (a makro) cirkulace.

# Soucasne rozsireni malarie die CDC

([https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about\\_maps.html](https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about_maps.html))

## World Malaria Map



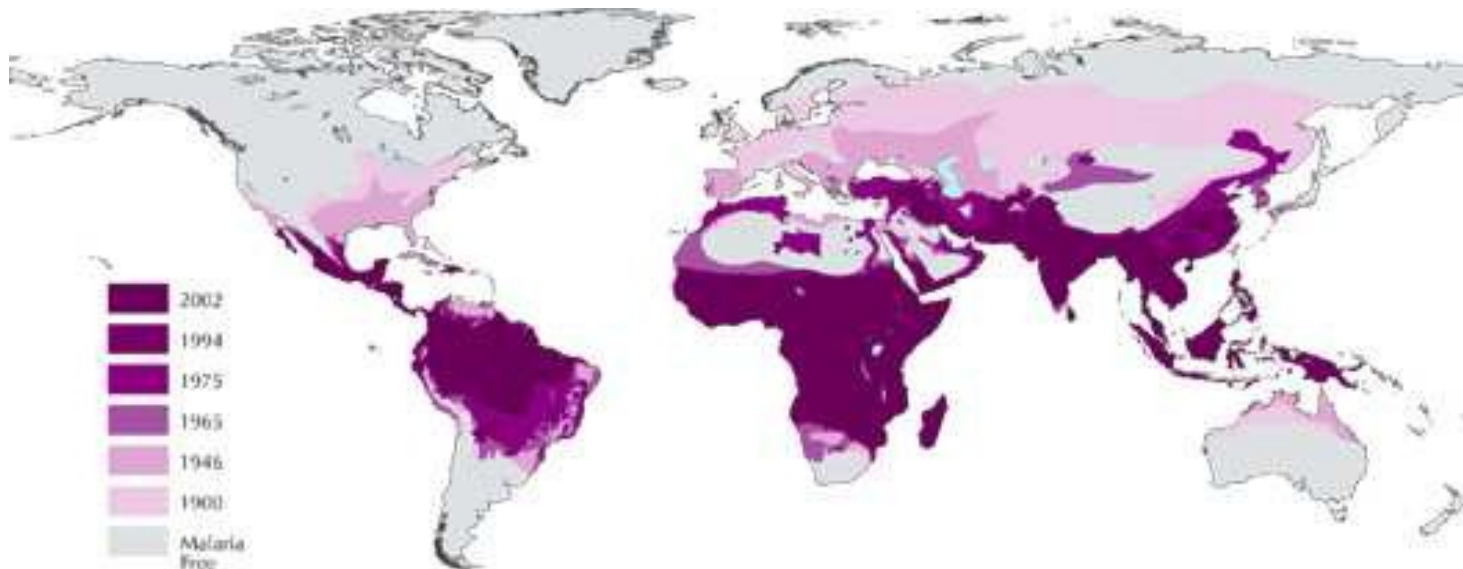
Go



# Geografický výskyt malárie

- Malárie se vyskytuje v **tropických a subtropických oblastech**, kde se plasmodia mohou pohlavně rozmnožovat v přenášedcích
- Malárie se nevyskytuje v horách ve výšce nad 1500 m, v rovníkových oblastech nad 2 500 m
- **Vývoj plasmodií v komárech je závislý na teplotě, např. *P. falciparum* vyžaduje teplotu prostředí min. 20 °C, ideální prům. teplota 25 °C**

**Historické rozšíření malárie – poslední případ na území Československa r. 1958**

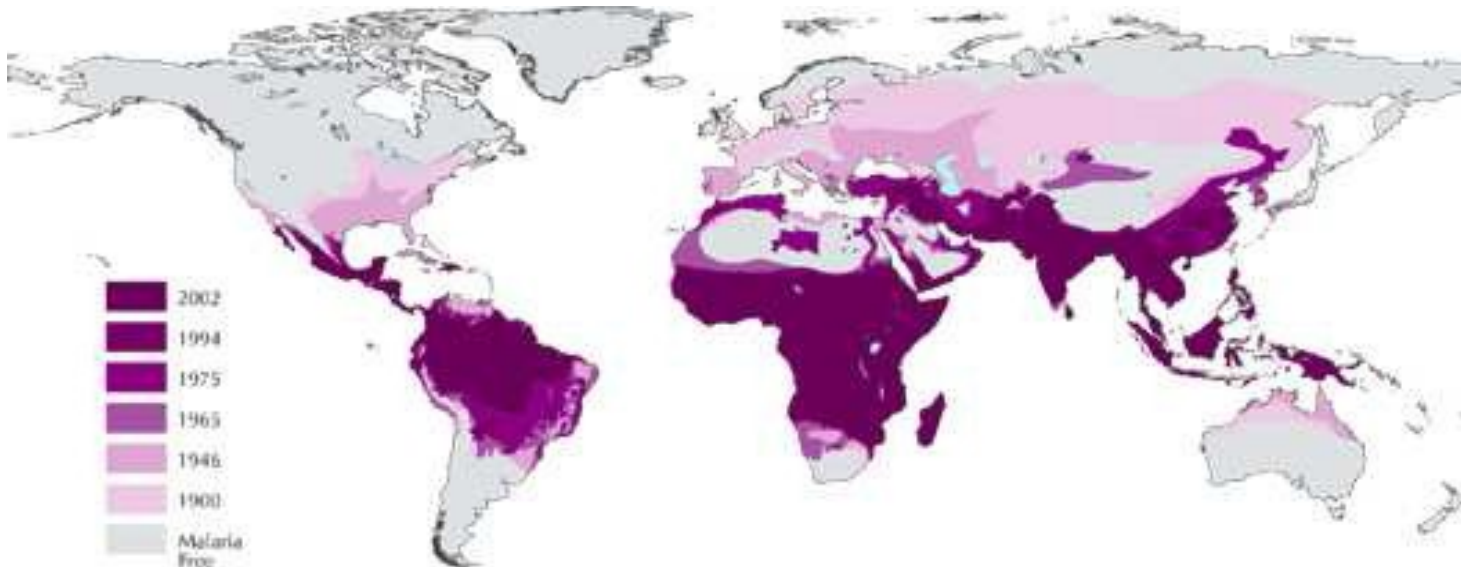


# Geografický výskyt malárie

**Otázka: Proč se v minulosti malárie u nás běžně vyskytovala a dnes se jedná o výlučně importované onemocnění?**

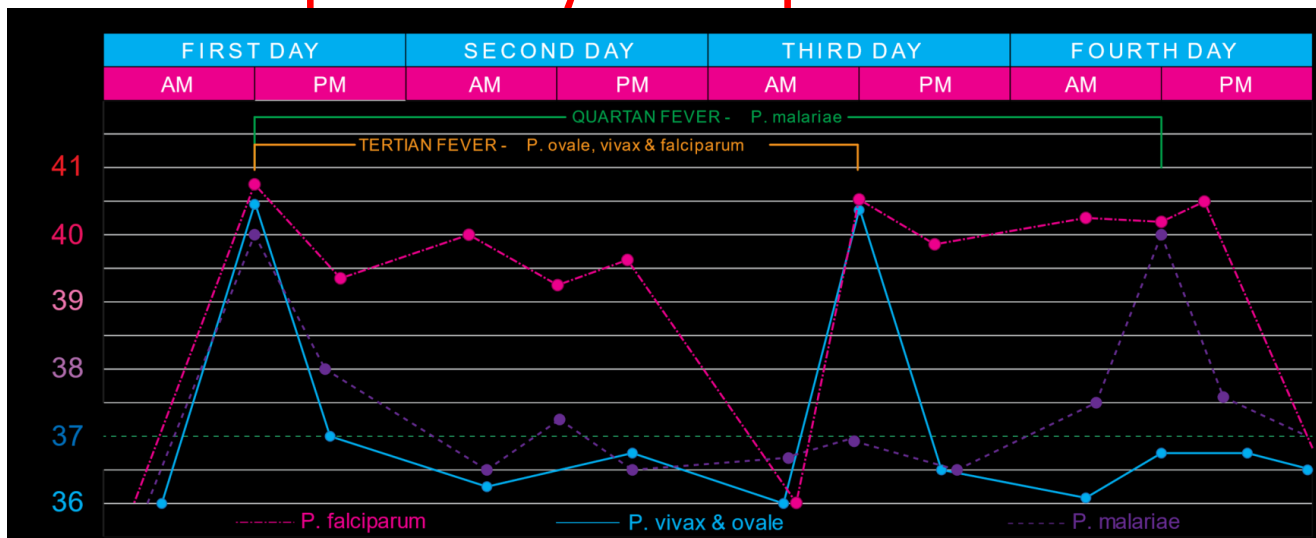


**Historické rozšíření malárie – poslední případ na území Československa r. 1958**



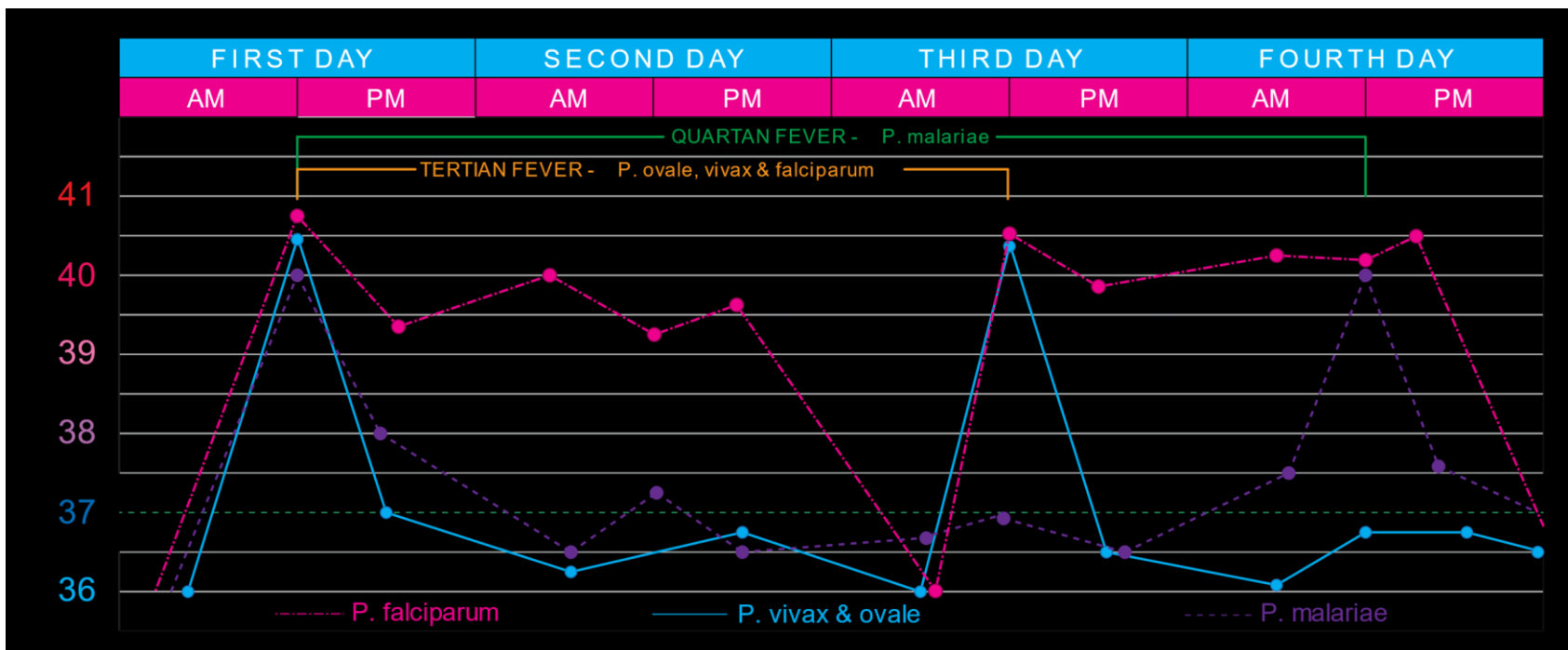
# Klinický obraz

- Počáteční příznaky nespecifické: horečka s bolestmi hlavy, nevolnost, bolesti kloubů a svalů („flu-like“)
- Horečka na začátku nepravidelná, až později **u terciány a kvartány pravidelně se opakující malarické záchvaty**
- **Malarický záchvat** – začíná zimnicí, třesavkou, rychlý vzestup teploty ke 40 °C, horečka trvá 2 až 12 hodin, rychle klesá, při poklesu se nemocný výrazně potí, **u tropiky – horečka i kontinuálního charakteru**
- Mezi malar. záchvaty – narůstající vyčerpanost, nauzea, zvracení, průjem, neproduktivní kašel...
- Objektivně typicky lehký subikterus, hepatosplenomegalie
- **Malárie není doprovázena lymfadenopatií ani exantémem**



# Klinický obraz

Otázka: Jak by vypadala teplotní křivka u infekce *P. knowlesi*?  
Je podle Vás sledování teplotních křivek u hospitalizovaných pacientů přínosné?

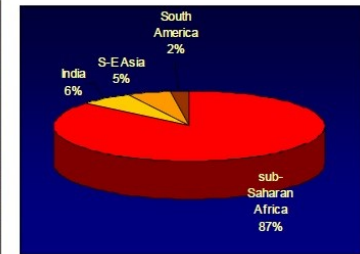


# Maligní tropická malárie

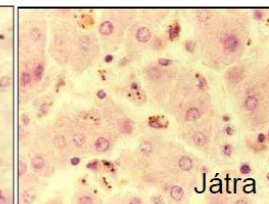
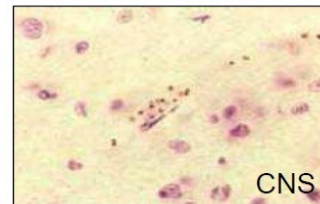
- nejvyšší riziko u **primoinfekce *P. falciparum***, k těžšímu průběhu dále predispo. malé děti, senioři, těhotné ženy a osoby po splenektomii
- letalita importované tropiky kolem 1%, u maligní formy až 20 % (i přes intenzivní péči)

## Komplikace tropické malárie:

- **Cerebrální malárie**
- Renální selhání
- Plicní edém
- Krvácivé projevy
- Jaterní selhání
- Gastrointestinální komplikace
- Oběhové selhání – algidní malárie
- Hypoglykémie, iontová dysbalance...



87% případů tropické malárie je do ČR importováno ze subsaharské Afriky  
Zdroj NRL, dr. E. Nohýnková



Cerebrální malárie s multiorgánovým selháním

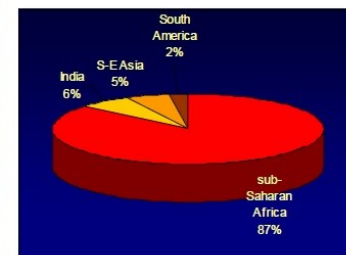
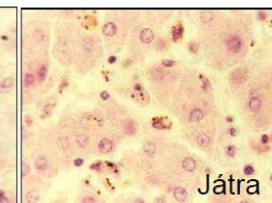
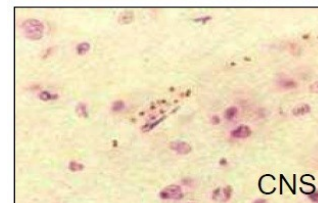
# Maligní tropická malárie

Napadají Vás jiná infekční onemocnění,  
která mohou rychle progredovat,  
podobně jako maligní tropika?



## Komplikace tropické malárie:

- **Cerebrální malárie**
- Renální selhání
- Plicní edém
- Krvácivé projevy
- Jaterní selhání
- Gastrointestinální komplikace
- Oběhové selhání – algidní malárie
- Hypoglykémie, iontová dysbalance...



87% případů tropické malárie je do ČR importováno ze subsaharské Afriky

Zdroj NRL, dr. E. Nohýnková

Cerebrální malárie s multiorgánovým selháním



# KRITÉRIA MALIGNÍ („SEVERE“) TROPICKÉ MALÁRIE

## KLINICKÁ

- Hyperpyrexie > 24 hodin
- Mozková malárie: bezvědomí – kóma, křeče, ložiskové neurologické příznaky
- Oligúrie (< 400 ml/24 hod.)
- Makroskopická hematurie
- Plicní edém
- Šok, hypotenze
- Rychle se vyvíjející žloutenka
- Rychle se vyvíjející anémie
- Hemorhagie, DIC
- Opakované těžké zvracení

## LABORATORNÍ

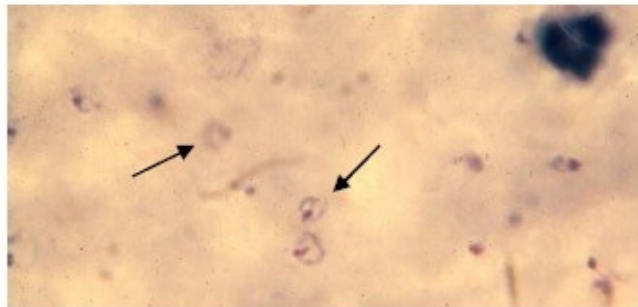
- Parazitémie před léčbou > 5%
- Sérová koncentrace kreatininu > 265  $\mu\text{mol/l}$
- Bilirubin > 50  $\mu\text{mol/l}$
- Hematokrit < 20 %
- Hemoglobin < 75 g/l
- Hemoglobinurie
- Těžká trombocytopenie (< 20 000/ $\mu\text{l}$ )
- Acidóza (bikarbonát < 15 mmol/l)
- Hypoglykémie (< 2,2 mmol/l)

# Malárie – imunita, rezistence, relapsy

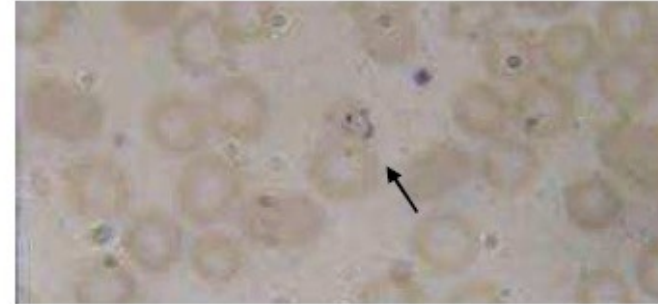
- **Geneticky podmíněná rezistence**
  - hemoglobinopatie: **srpkovitá anémie**, B-thalasemie...
- **Semiimunita u obyvatel malarických oblastí**
  - hyperendemické oblasti, opak. expozice malárii – cca po 4 až 10 letech → průběh onemocnění lehčí až asymptomatický
  - po cca 5 letech bez infekce se výrazně oslabuje
- **Relapsy malárie**
  - u nákaz *P. vivax* a *P. ovale*: některé jaterní schizonty se mění na **hypnozoity**, ty v hepatocytech asympt. perzistují roky → **reinfekce erytrocytů merozoity z hypnozoitů**
- **Rekrudescence malárie**
  - u kvartány a tropiky, merozoiti perzistují v malém počtu v erytrocytech, po určité době způsobí opětovně klin. příznaky (zprav. po nedostatečné léčbě)

# ZÁSADY DIAGNOSTIKY MALÁRIE

## PŘÍMÝ PRŮKAZ PLASMÓDIÍ V KREVNÍCH NÁTĚRECH ZŮSTÁVÁ ZLATÝM STANDARDEM LABORATORNÍ DIAGNOSTIKY



Barvení Giemsa-Romanowski



### TLUSTÁ KAPKA (*P.falciparum*)

- Potvrdí nákazu - větší objem krve
- Stanovení druhu, parazitémie
- Citlivost 50 plas./ $\mu$ l  $\sim$  0,001%

### OSTATNÍ METODY JSOU POMOCNÉ:

- PCR metody
- Rychlé imunochromatické testy na detekci antigenu
- Detekci IgG protilátek - epidemiologie

### TENKÝ NÁTĚŘ (*P.falciparum*)

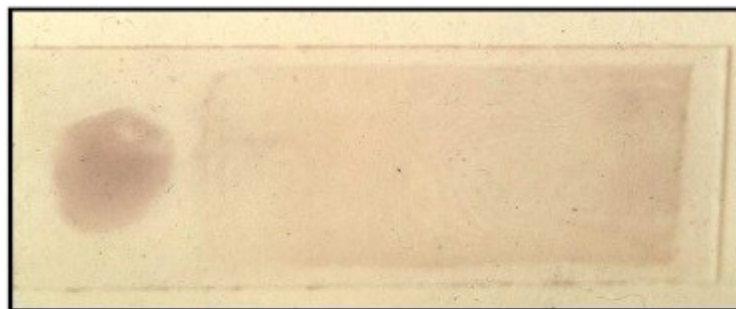
- Přesné určení druhu a stádia p.
- Stanovení parazitémie

### LÉČBA MALÁRIE:

- Včasná diagnóza
- Určení druhu plasmódia a parazitémie
- Empirická léčba v případě nedostupnosti laboratorní diagnostiky
  - Vždy provést krevní nátěr a tlustou kapku, krev na PCR

# ZÁSADY ZHOTOVENÍ KREVNÍCH NÁTĚRŮ

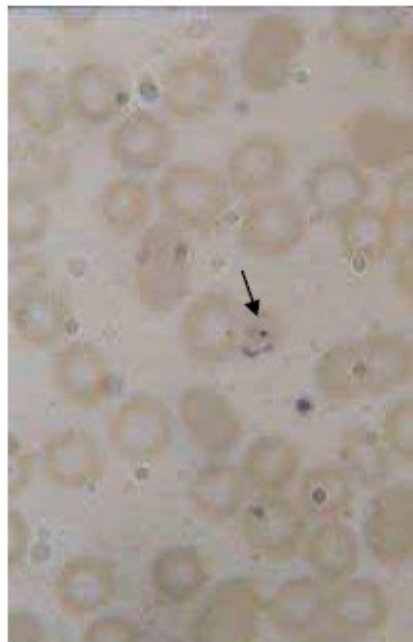
- Tenký krevní nátěr a tlustá kapka – zůstává „zlatým standardem“ laboratorní diagnostiky
- Odběr kdykoli při horečce i v **afebrilní periodě**:
  - Pozitivní při **malárii**, babesióze, filariózách
  - Obvykle negativní při afebrilii u návratného tyfu a trypanosomózy
- Zhotovit obojí: **tenký nátěr i tlustou kapku**, nejlépe z periferní krve, lze žilní krev v EDTA
- Co nejdříve odeslat do laboratoře, obarvit a odečíst
- Vyšetření při negativitě opakovat v pravidelných intervalech (12 – 24 hod) minimálně 2 - 3 x



Tlustá kapka a tenký krevní nátěr barvené dle Giemsa-Romanowski

# KREVNÍ NÁTĚRY - INTRACELULÁRNĚ

## MALÁRIE



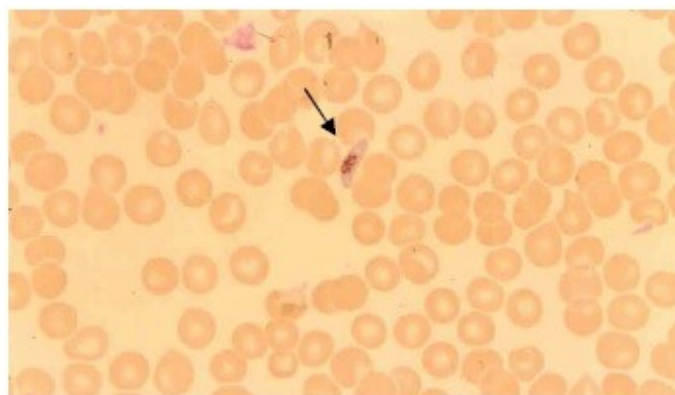
*P. falciparum* tenký nátěr



*P. falciparum* tlustá kapka



*Plasmodium vivax*



*P. falciparum*  
gametocyt

# Rychlé imunochromatické testy na detekci antigenu

## BinaxNOW® Malárie

• Přidejte vzorek do testu



• Přidejte reagensii



• Výsledky do 15 minut



Negativní výsledek testu



Pozitivní výsledek testu



|             | Total Malaria                | Malaria P.f.                            | Malaria P.v.   |
|-------------|------------------------------|---|--|
| Sensitivita | 93,4% (100/107)              | 100% (31/31)                            | 89% (50/65)  |
| Poznámka:   | 100% s parazitemií 250 pa/μL | 18 pa/μL nejnížší hladina možné detekce | 5000 pa/μL = 96%<br>1000-5000 pa/μL = 100%<br>500-1000 pa/μL = 71%<br>100-500 pa/μL = 70%<br>0-100 pa/μL = 33% |
| Sensitivita |                              | 96%                                     | 98%  |

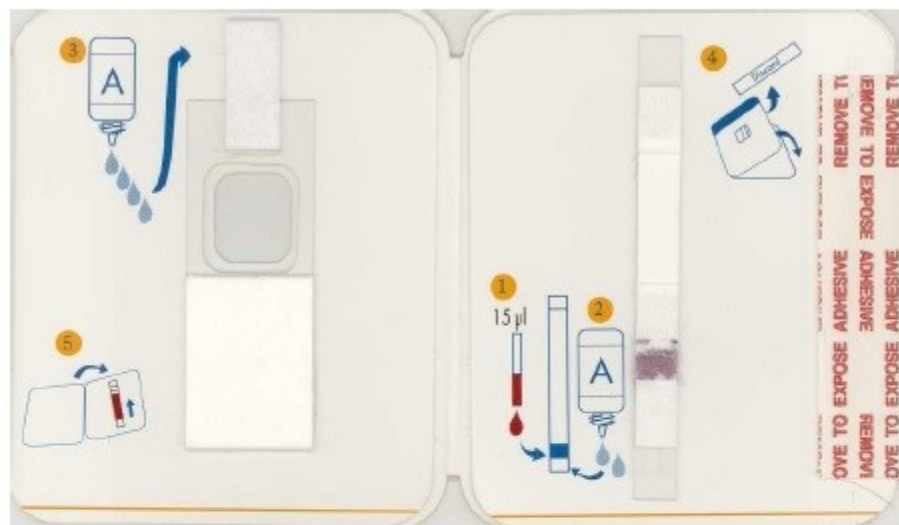
| Test             | Sensitivita | Specificita |
|------------------|-------------|-------------|
| BinaxNOW Malaria | 98%         | 99%         |

Katalogová čísla

- 66005 BinaxNOW® Malaria Test (5 testů v soupravě)
- 660-000 BinaxNOW® Malaria Test (25 testů v soupravě)

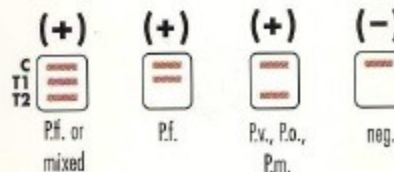
Další produkty BinaxNOW

- BinaxNOW® Influenza A&B
- BinaxNOW® Legionella
- BinaxNOW® RSV
- BinaxNOW® Strep A
- BinaxNOW® S. pneumoniae



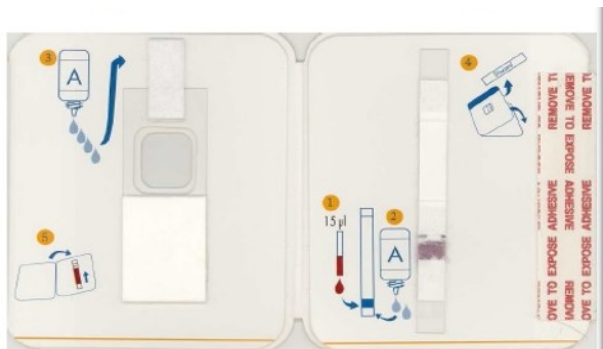
## NOW® Malaria

C  
T1  
T2



# Diagnostika malárie

Napadajú Vás výhody a nevýhody týchto rychlotestů na imunochromatografickém principu detekce spec. antigenů (i u jiných infekčních nemocí)?



# Terapie malárie

## 1) Cílená antimalarická terapie

- volba antimalarika - dle druhu plasmodia, **výše parazitémie, oblastí nákazy (výskyt rezistence na antimalarika)** a klinického stavu nemocného

## 2) Podpůrná terapie

- u importované malárie **vždy hospitalizace**, ambulantní postup – u semiimunních osob, (terciány, kvartány)
- **u maligní malárie – komplexní intenzivní péče na JIP/ARO, u cerebrální malárie antiedémová terapie**
- efekt kortikoidů sporný, v současnosti nedoporučovány
- úspěšnost léčby se kontroluje každodenním vyšetřením krevních nátěrů až do vymizení asexuálních stádií



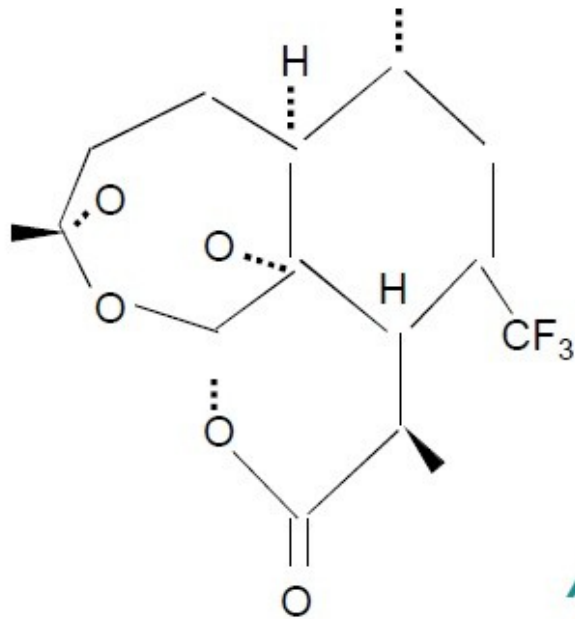
| Preparát                      | Nežádoucí účinky   | Kontraindikace  | Poznámka  | Dostupnost v ČR   |
|-------------------------------|--|---|---|---|
| <b>Chlorochin</b>             | GIT potíže   | alergie, epilepsie, porfyrie, myastenien, retinopatie   | Léčba revmatických onemocnění   | Registrován (Plaquenil)                                 |
| <b>Artemeter /lumefantrin</b> | <b>GIT potíže</b>  | <b>alergie, 1. trimestr těhotenství, porucha elektrolytů</b>  |   | <b>Individuální dovoz (Riamet)</b>                      |
| <b>Atovachon /proguanil</b>   | GIT potíže   | <b>alergie, porucha ledvin (clearance krea &lt; 30 ml/min., těhotenství)</b>                                |   | <b>Registrován (Malarone)</b>                           |
| <b>Meflochin</b>              | Kardiotoxicita – arytmie prodloužení Q-T intervalu, poruchy spánku, noční můry | alergie, epilepsie, deprese, schizofrenie, činnost vyžadující zvýšenou pozornost, 1. trimestr těhotenství * |   | Individuální dovoz (Lariam)                             |
| <b>Chinin p.o.</b>            | <b>Kardiotoxicita – arytmie prodloužení Q-T intervalu, cinchonismus</b>        |   | <b>Monitorace EKG</b>   | <b>výroba magistraliter</b>                             |
| <b>Chinin i.v.</b>            | <b>Kardiotoxicita – arytmie prodloužení Q-T intervalu, cinchonismus</b>        |   | <b>monitorace EKG (pokud QTc vzroste o &gt; 25 % infuzi přerušit)</b> | <b>TIS, VFN Praha (Quinimax), výroba magistraliter</b>  |
| <b>Primachin</b>              |  | alergie, deficit G6-PDH o > 50 % průměru, těhotenství   |   | TIS, VFN Praha (Primaquine 15 mg tbl. bal. á 100 tbl.), |
| <b>Doxycyklin</b>             | <b>GIT potíže, fotosenzitivita</b>   | <b>Alergie, těžké poruchy jater, těhotenství, děti do 8 let</b>   |   | <b>Registrován</b>                                      |

## TERAPIE TROPICKÉ MALÁRIE – *Pl. falciparum*

| NEKOMPLIK.                                       |  | KOMPLIK.                                |                                    |
|--|--|---|------------------------------------|
| Meflochin<br>(LARIAM)                            | 750 (3 tbl.) – 500<br>– 250 mg po 8 h.                   | Chinin +<br>doxycyklin<br>(klindamycin) | 20 mg/kg i.v. + 10<br>mg/kg po 8 h |
| Atovaquone +<br>proguanil<br>(MALARONE)          | 4 tbl./den<br>po 3 dny                                   | Artesunát i.v.                          | Není k dispozici                   |
| Artemether +<br>lumefantrin<br>(RIAMET, COARTEM) | 8 tbl./den po 3<br>dny (4 + 4 tbl. s<br>odstupem 8 hod.) | Artemether<br>i.m.                      | Není k dispozici                   |
| Chinin sulfát +<br>doxycyklin<br>(klindamycin)   | 10 mg/kg po 8<br>hod. + 100 mg á<br>12 hod.              |   |                                    |

# NOVÁ ANTIMALARIKA

- RIAMET (COARTEM) p.o.
- ARTESUNATE i.v.
- ARTEMETHER i.m.



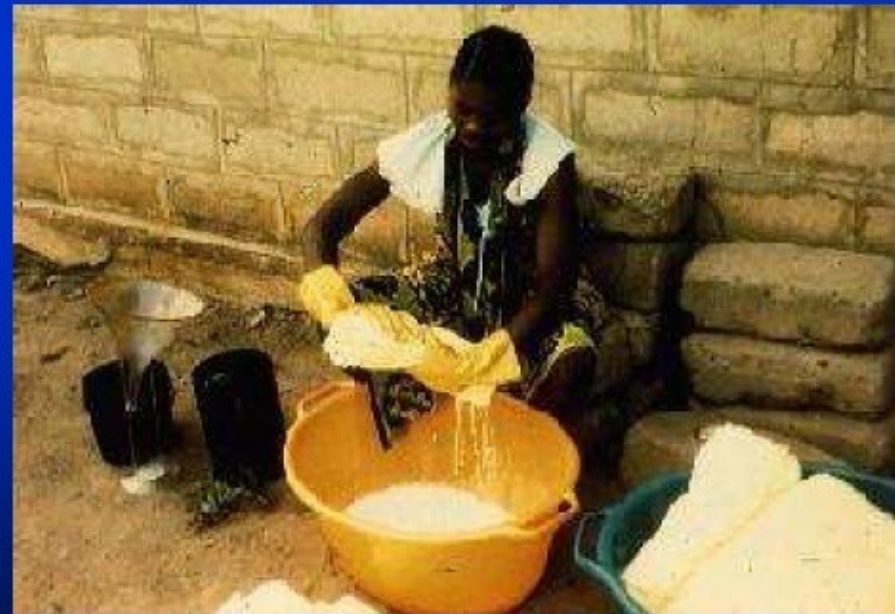
Artemisinin

***Artemisia annua***  
Quinghao, pelyněk  
(sweet wormwood)  
– zdroj artemisininu  
(qinghaosu)

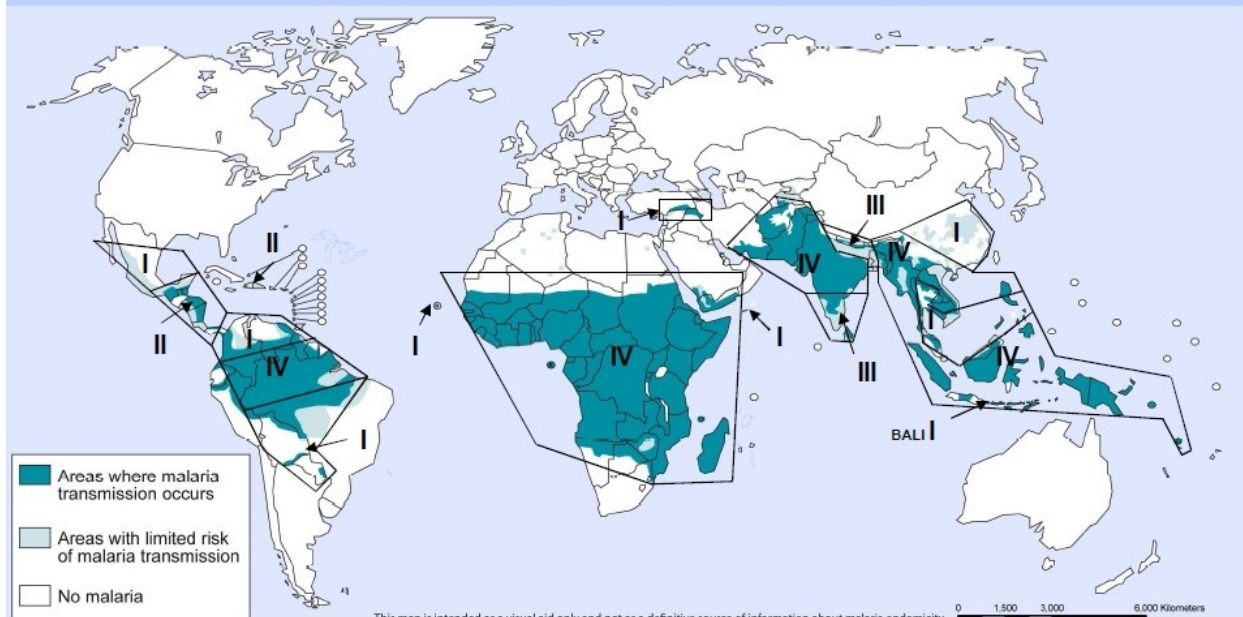


# PREVENCE MALARICKÉ INFEKCE

- Expoziční profylaxe:  
Ochrana před poštípáním komáry – chrání i před dalšími členovci přenosnými infekcemi
  - Používání impregnovaných moskytiér
  - Aplikace repelentů
  - Nošení vhodného oděvu
- Antimalarická profylaxe
  - Kde je vysoké riziko
- Včasná diagnóza a terapie malárie



## Rozšíření malárie v roce 2014



I – bez chemoprolaxe

III – chlorochin + proguanil

II – chlorochin

IV – meflochin, Malarone (A/P), doxycyklin

### PREPARÁT (GENERIKUM)

### DÁVKOVÁNÍ Dospělí

### DÁVKOVÁNÍ Děti

### DÉLKA PROFYLAXE

Chlorochin báze  
(Plaquenil)

2 tbl. (300 mg)  
1x týdně

5 mg/kg báze  
1x týdně

začít 1 týden před vstupem,  
pokračovat 4 týdny po návratu

Atovachon/proguanil  
(Malarone)

250 mg/den +  
100 mg/den  
(1 tbl./den)

4 mg/kg/den +  
1,6 mg/kg/den

začít v den vstupu, pokračovat 7 dnů  
po návratu

Meflochin (Lariam)

1 tbl. (250 mg)  
1x týdně

5 mg/kg  
1x týdně

začít 2 týdny před vstupem,  
pokračovat 4 týdny po návratu

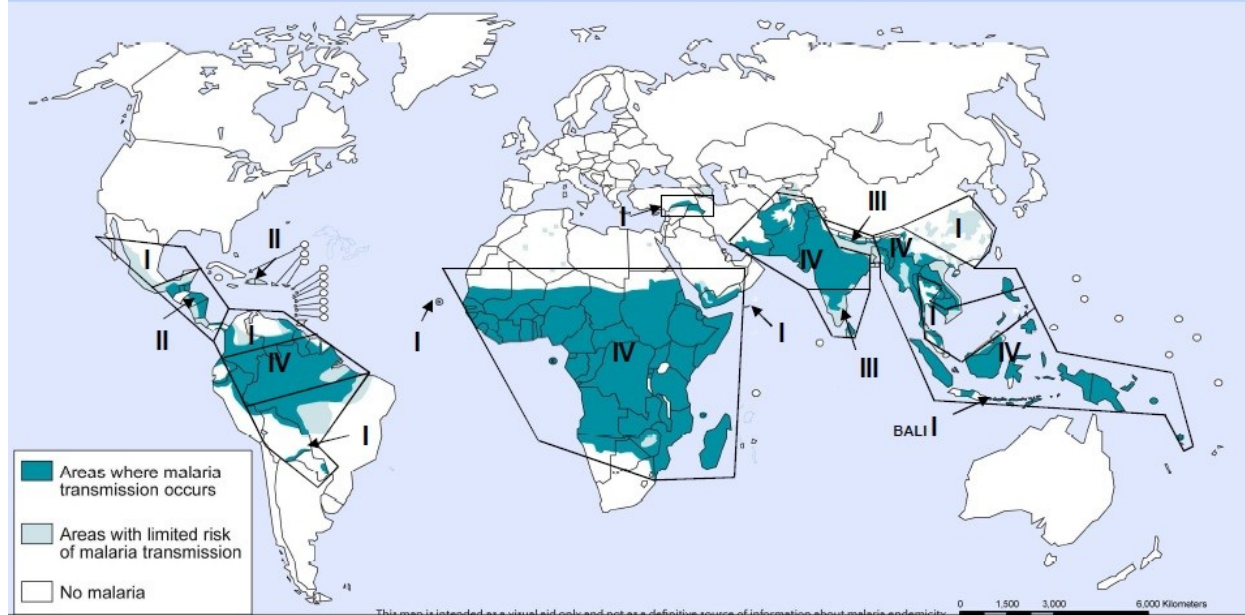
Doxycyklin

1 tbl. (100 mg)/den

1,5 mg/kg/den

začít 1 den před vstupem, pokračovat  
4 týdny po návratu

## Rozšíření malárie v roce 2014



I – bez chemoprolaxe

III – chlorochin + proguanil

II – chlorochin

IV – meflochin, Malarone (A/P), doxycyklin

**Váš kolega odjíždí jako dobrovolník na 6 měsíců do Botswany. Jakou profylaxi mu doporučíte?**



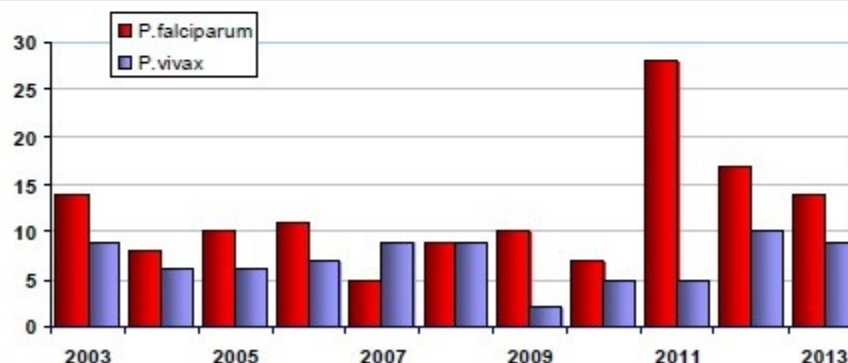
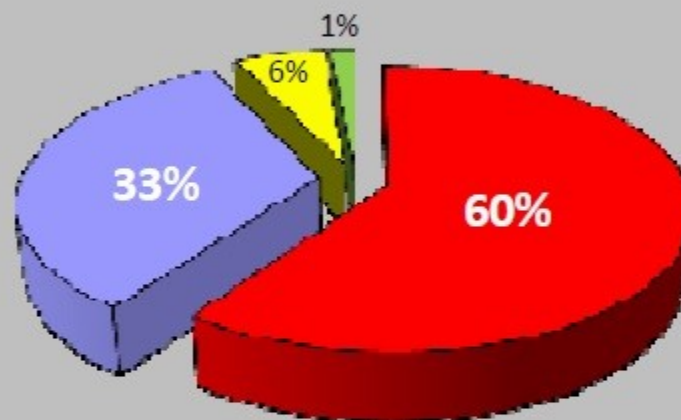
# MALÁRIE IMPORTOVANÁ DO ČESKÉ REPUBLIKY

## EPIDEMIOLOGIE: 2003 - 2013

Počet případů

- **tropická malárie:** **132**  
(*Plasmodium falciparum*)
- **terciána** (*P. vivax*): **73**
- **terciána** (*P. ovale*): **12**
- **kvartána** (*P. malariae*): **2**
- **quotidiána** (*P. knowlesi*): **0**

■ *P. falciparum* ■ *P. vivax* ■ *P. ovale* ■ *P. malariae*



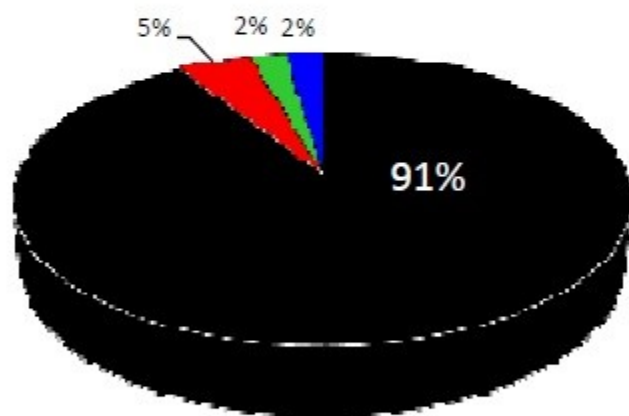
# MALÁRIE IMPORTOVANÁ DO ČESKÉ REPUBLIKY

EPIDEMIOLOGIE 2003 - 2013

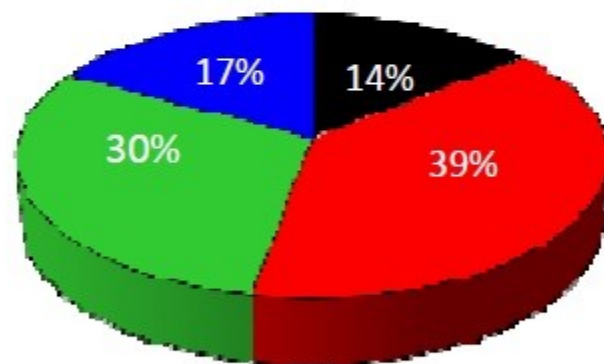
Hlavní oblasti nákazy

- tropická malárie: **AFRIKA**
- terciána: **ASIE + MELANÉSIE**

■ AFRIKA ■ ASIE ■ MELANÉSIE ■ J. AMERIKA



*Plasmodium falciparum*



*Plasmodium vivax*



**Děkuji za pozornost**

**Prosím o dotazy**



**[stebel.roman@fnbrno.cz](mailto:stebel.roman@fnbrno.cz)**

**Bonusová otázka: Můžete svými slovy vysvětlit rozdíl mezi relapsem a rekrudescencí malárie?**