

Malárie

MUDr. Roman Stebel, Ph.D.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno



**MUNI
MED**

Malárie - historie

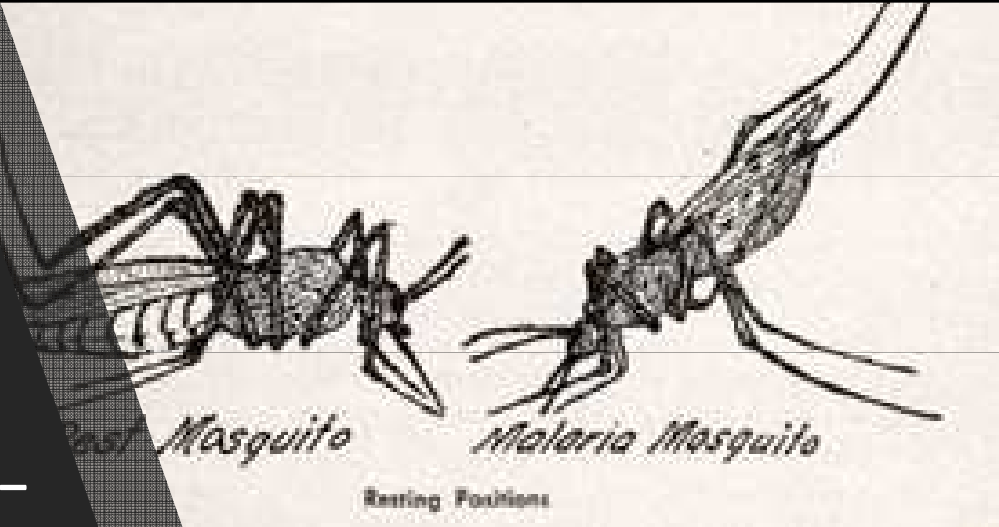
Horečnaté onemocnění známé již ve starověkém Řecku, Sumeru, název **mall'aria** – „špatný vzduch“, za příčinu považ. špatný vzduch v okolí močálů

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.	Neprav. 24-48 h.	Někdy maligní	Ne
<i>P. knowlesi</i>	Quotidiana	12 d.	24 h.	Někdy 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

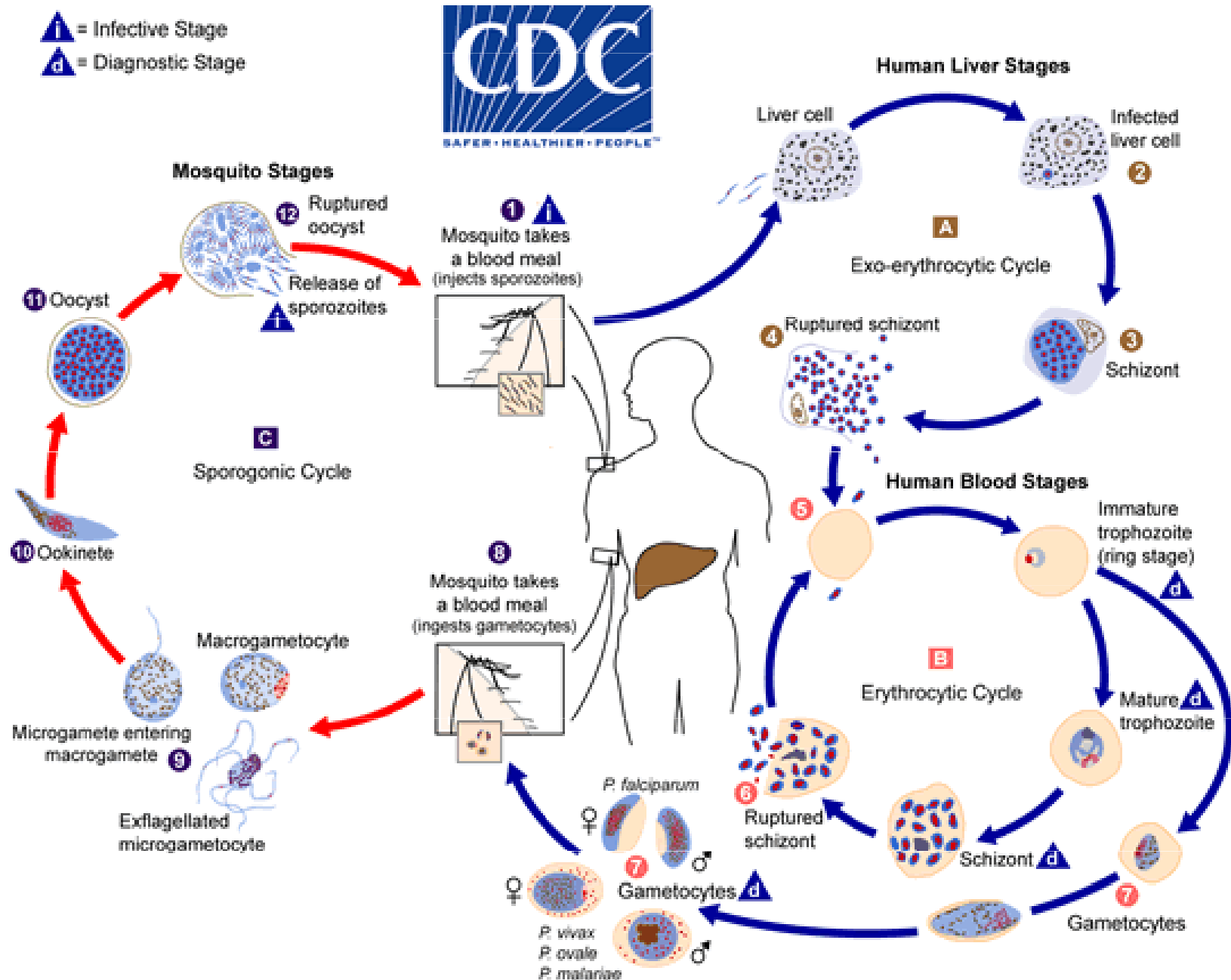
Líhniště anofelů:

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



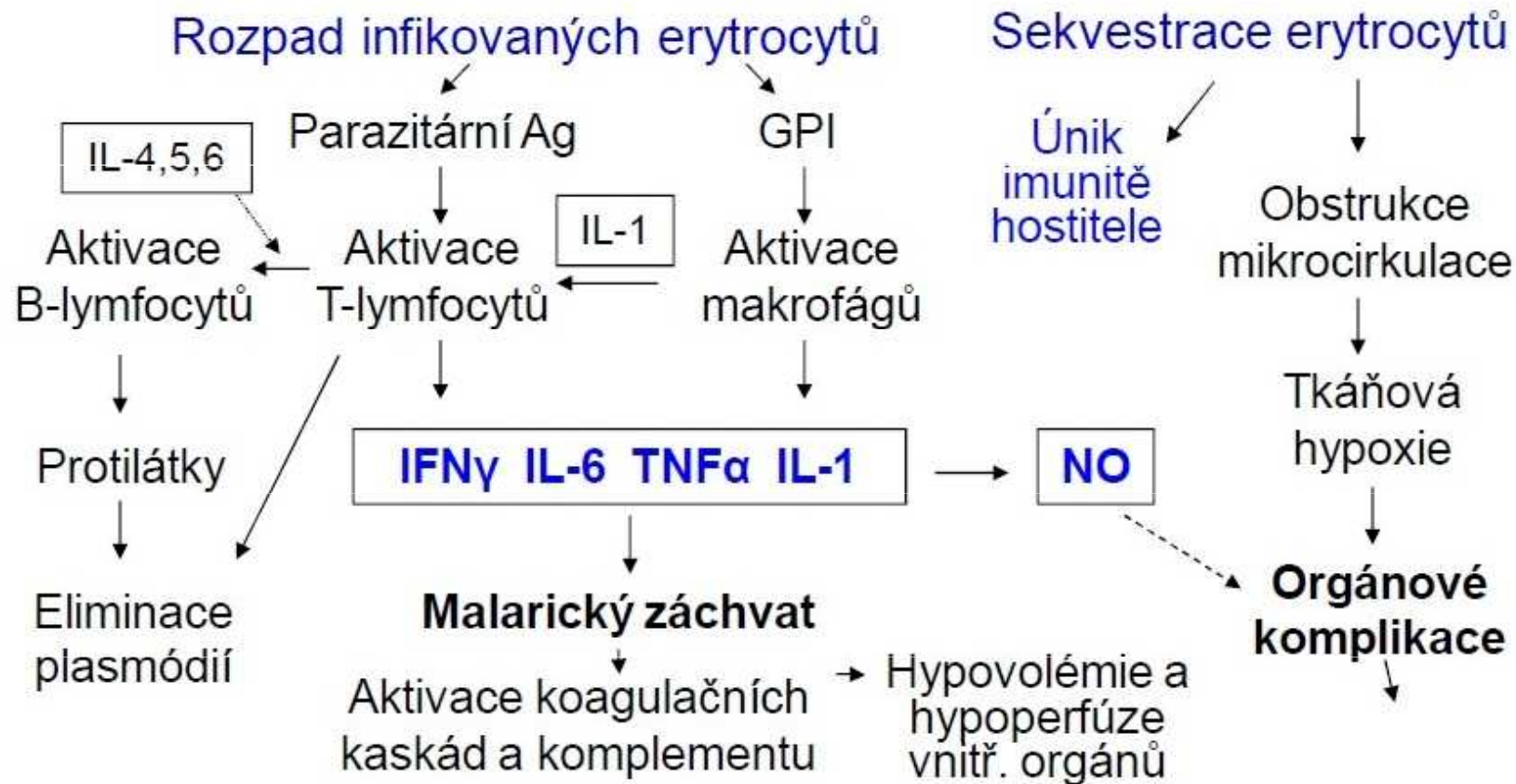
Typická líhniště anofelů

Patogeneze malárie – životní cyklus



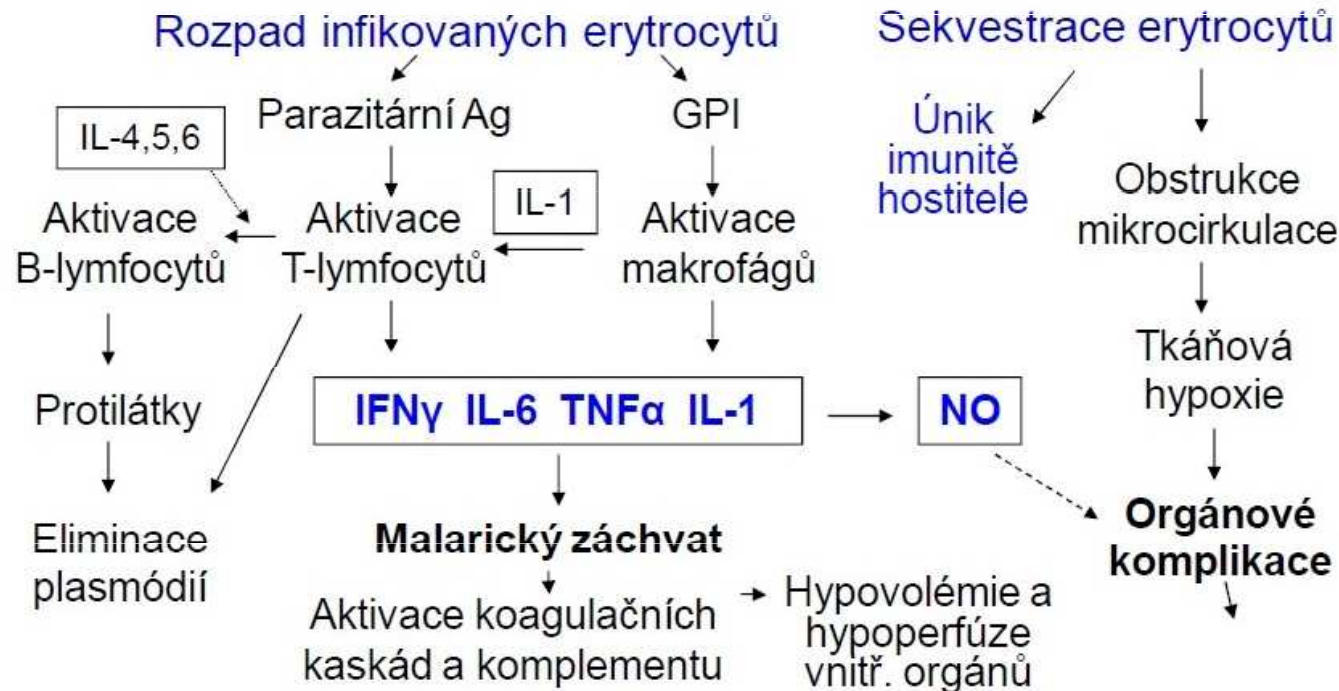
Patogeneze tropické malárie

- Původci terciány → napadají pouze mladé erythrocyty (retikulocyty)
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)

World Malaria Map



Select a Country



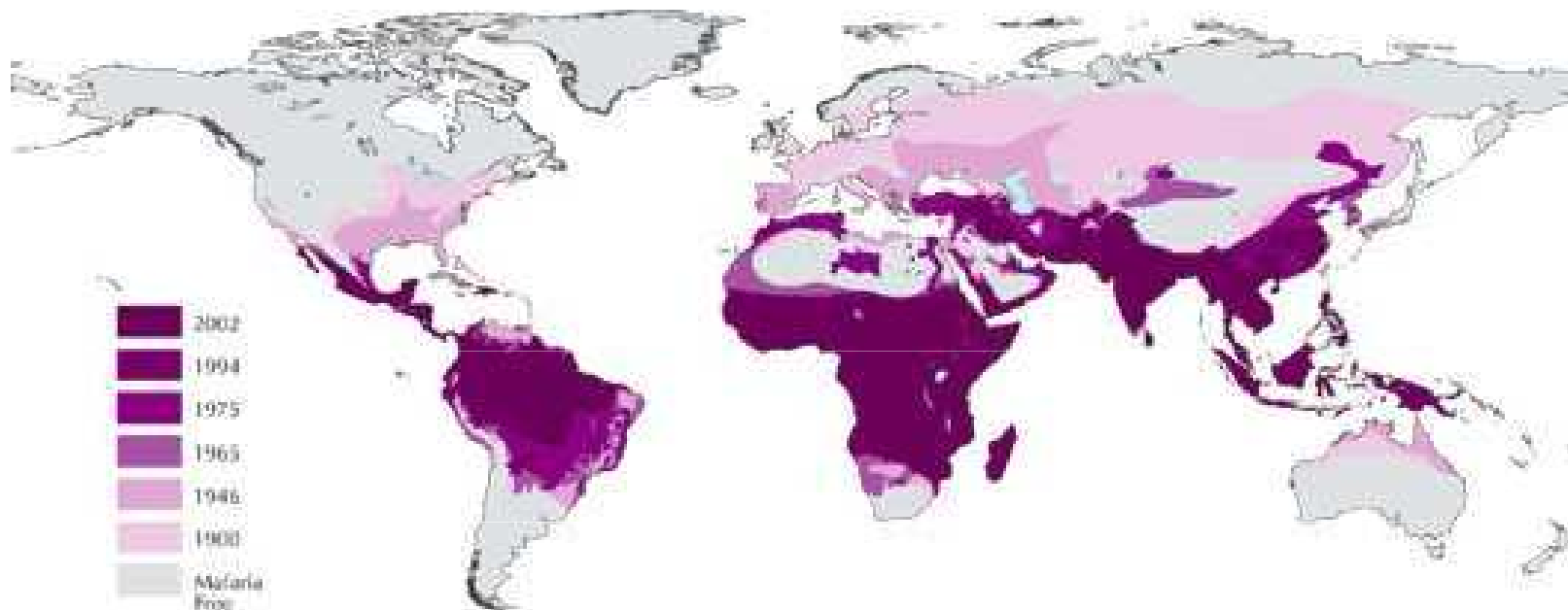
Go



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

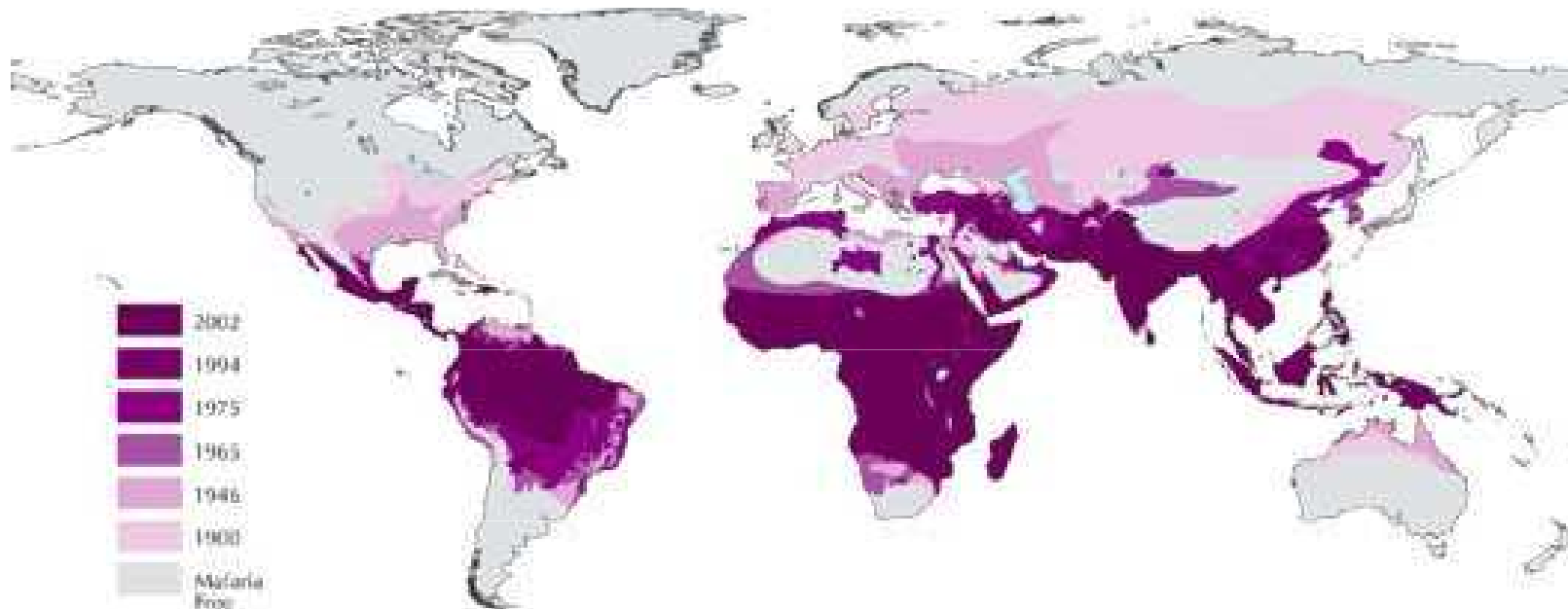


Geografický výskyt malárie

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

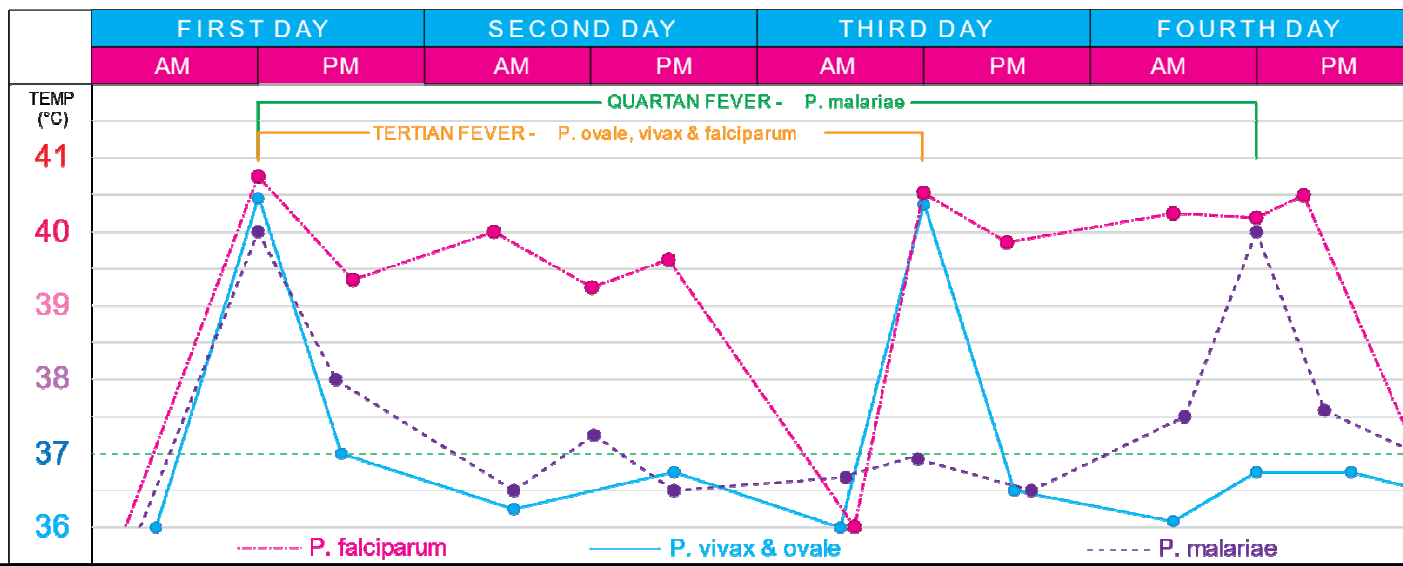


Historické rozšíření malárie – poslední případ na území Československa r. 1958



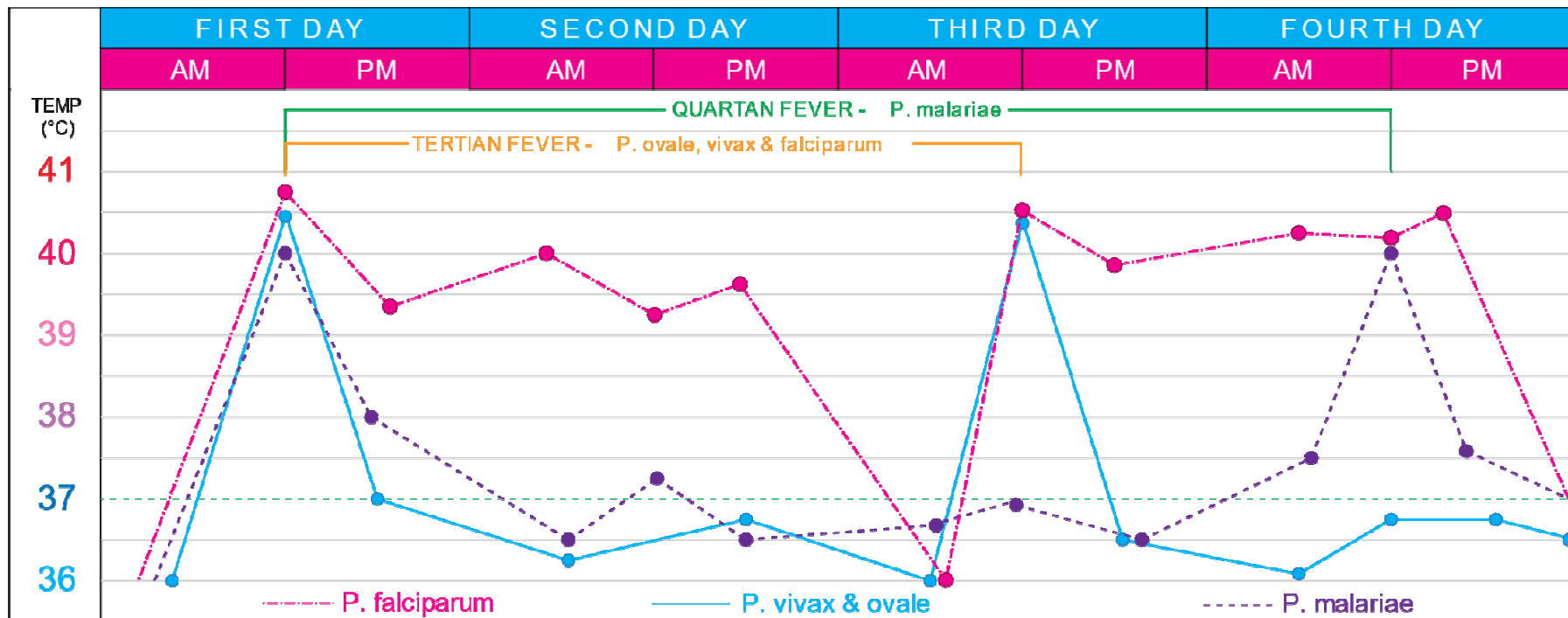
Klinický obraz

- 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?

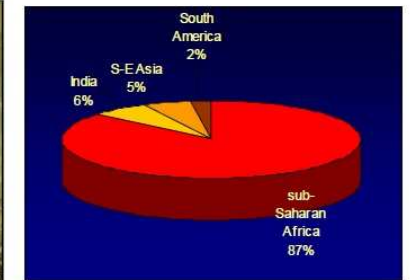


Maligní tropická malárie

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

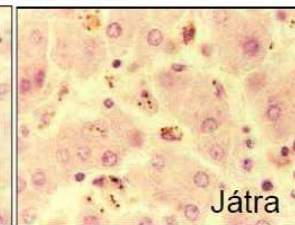
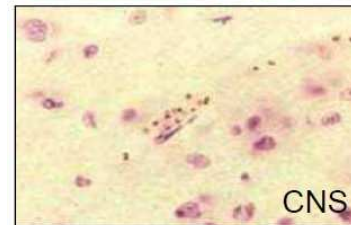
Komplikace tropické malárie:

- **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

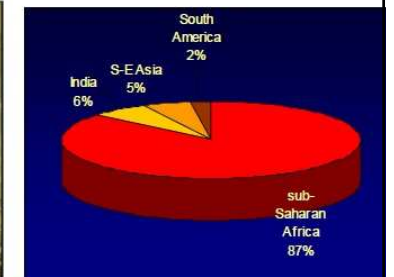
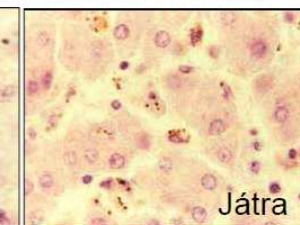
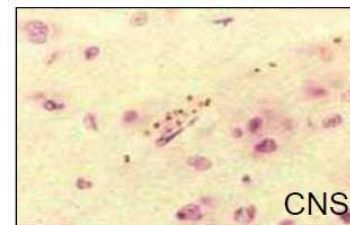
Napadají Vás jiná infekční onemocnění,
která mohou rychle progredovat,
podobně jako maligní tropika?



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

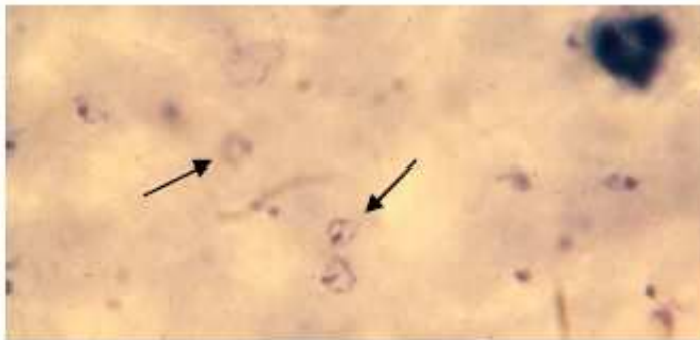
- Parazitémie před léčbou > 5%
- Sérová koncentrace kreatininu > 265 $\mu\text{mol/l}$
- Bilirubin > 50 $\mu\text{mol/l}$
- Hematokrit < 20 %
- Hemoglobin < 75 g/l
- Hemoglobinurie
- Těžká trombocytopenie (< 20 000/ μl)
- Acidóza (bikarbonát < 15 mmol/l)
- Hypoglykémie (< 2,2 mmol/l)

Malárie – imunita, rezistence, relapsy

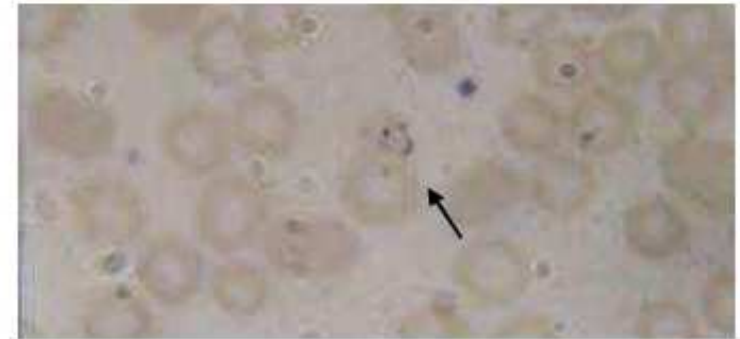
- **Geneticky podmíněná rezistence**
 - hemoglobinopatie: **srpkovitá anémie**, B-thalasemie...
- **Semiimunita u obyvatel malarických oblastí**
 - hyperendemické oblasti, opak. expozice malárii – cca po 4 až 10 letech → průběh onemocnění lehčí až asymptomatický
 - po cca 5 letech bez infekce se výrazně 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./ μ l \sim 0,001%

OSTATNÍ METODY JSOU POMOCNÉ:

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

Tenký nátěr (*P.falciparum*)

- Přesné určení druhu a stádia p.
- Stanovení parazitémie

LÉČBA MALÁRIE:

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

ZÁSADY ZHOTOVENÍ KREVNÍCH NÁTĚRŮ

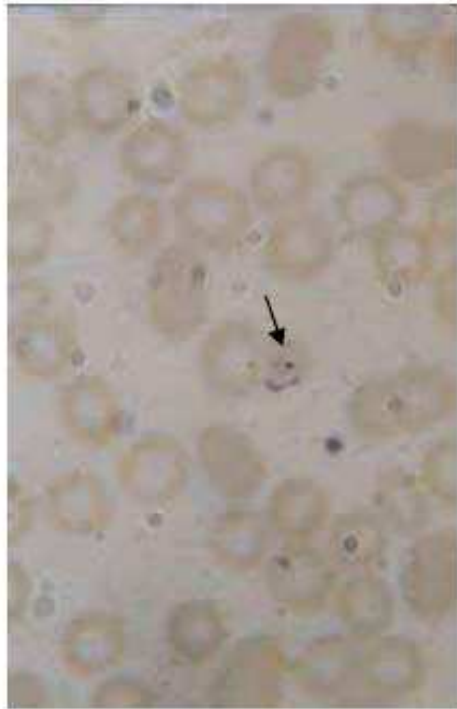
- Tenký krevní nátěr a tlustá kapka – zůstává „zlatým standardem“ laboratorní diagnostiky
- Odběr kdykoli při horečce i v **afebrilní periodě**:
 - Pozitivní při **malárii**, babesióze, filariózách
 - Obvykle negativní při afebrilii u návratného tyfu a trypanosomózy
- Zhotovit obojí: **tenký nátěr i 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



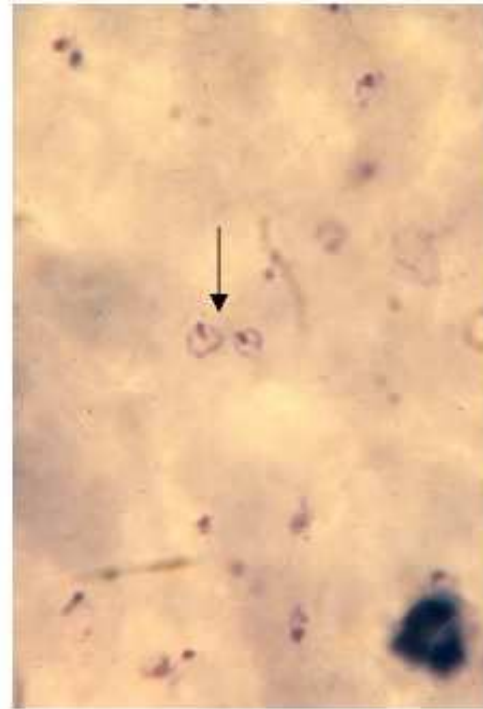
Tlustá kapka a tenký krevní nátěr barvené dle Giemsa-Romanowski

KREVNÍ NÁTĚRY - INTRACELULÁRNĚ

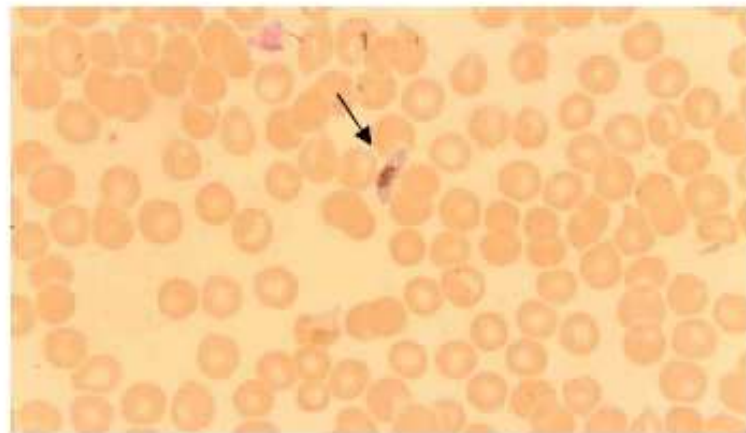
MALÁRIE



P. falciparum tenký nátěr



P. falciparum tlustá kapka



P. falciparum
gametocyt



Plasmodium vivax

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) Poznámka: 100% s parazitemi 250 pa/μL	100% (31/31) Poznámka: 18 pa/μL nejnižší hladina možné detekce	89% (58/65) Poznámka: 5000 pa/μL = 96% 1000-5000 pa/μL = 100% 500-1000 pa/μL = 71% 100-500 pa/μL = 70% 0-100 pa/μL = 33%
Sensitivita		96%	98%

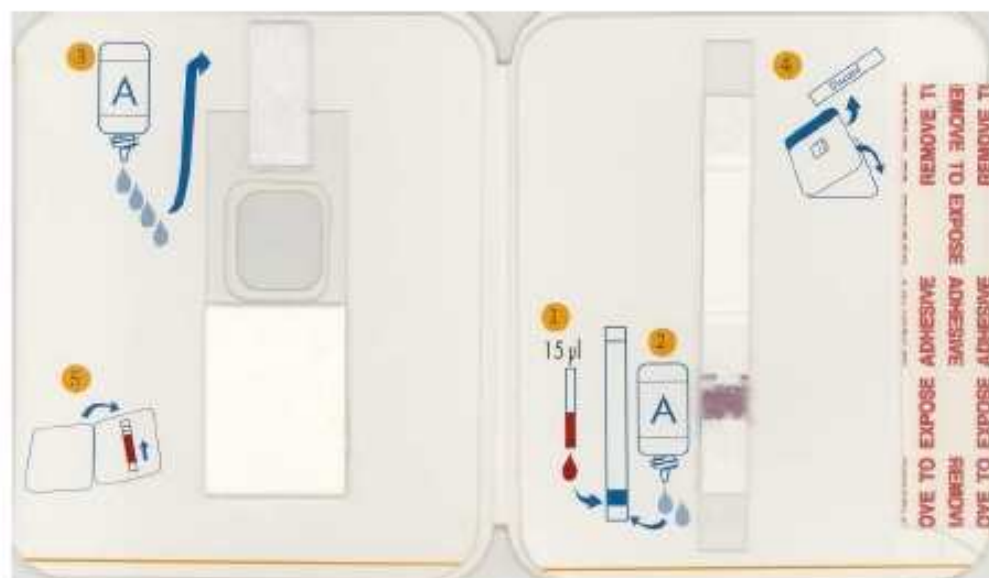
Test	Sensitivita	Specifická
BinaxNOW Malaria	98%	99%

Katalogová čísla

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

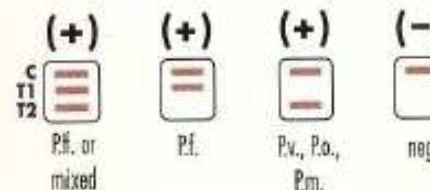
Další produkty BinaxNOW

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



NOW® Malaria

C
T1
T2



binax

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

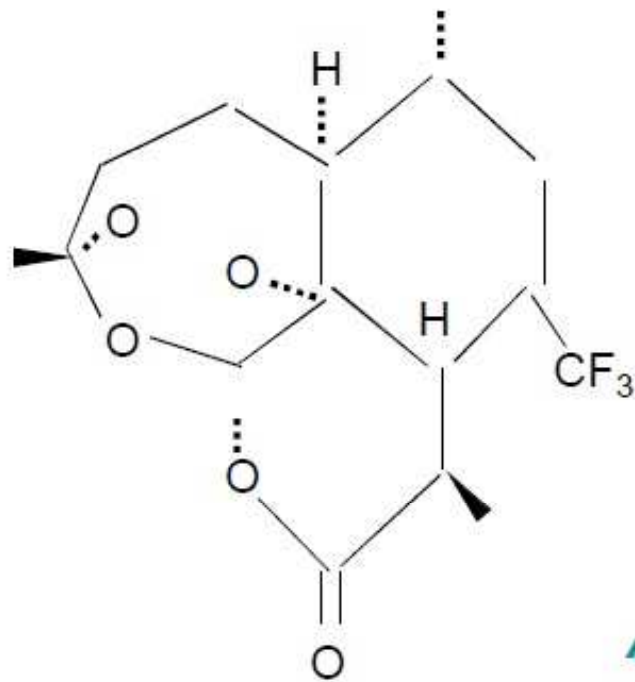
Preparát	Nežádoucí účinky	Kontraindikace	Poznámka	Dostupnost v ČR
Chlorochin	GIT potíže	alergie, epilepsie, porfyrie, myastenie, retinopatie	Léčba revmatických onemocnění	Registrován (Plaquenil)
Artemeter /lumefantrin	GIT potíže	alergie, 1. trimestr těhotenství, poruha elektrolytů		Individuální dovoz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

TERAPIE TROPICKÉ MALÁRIE – *Pl. falciparum*

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

NOVÁ ANTIMALARIKA

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



Artemisinin

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

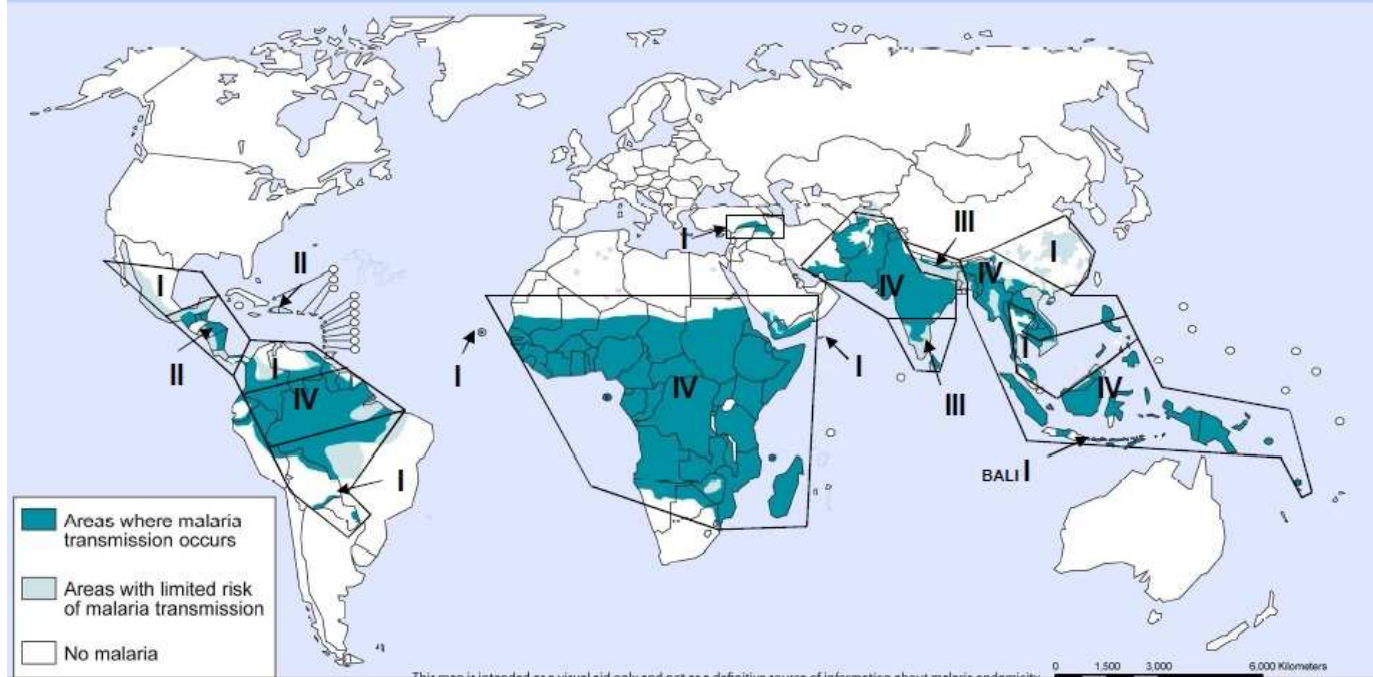


PREVENCE MALARICKÉ INFEKCE

- **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 chemoprofylaxe

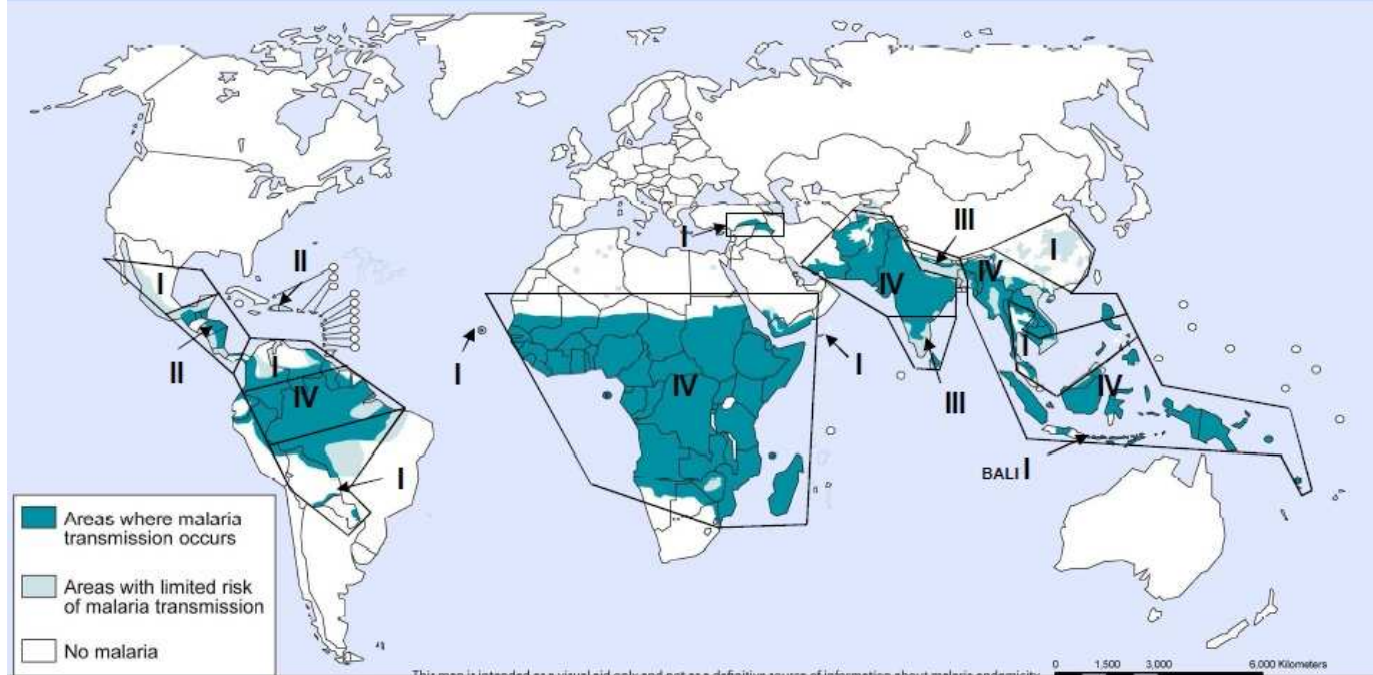
III – chlorochin + proguanil

II – chlorochin

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

<u>PREPARÁT (GENERIKUM)</u>	<u>DÁVKOVÁNÍ DOSPĚLÍ</u>	<u>DÁVKOVÁNÍ DĚTI</u>	<u>DĚLKA PROFYLAXE</u>
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 chemoprolaxie

III – chlorochin + proguanil

II – chlorochin

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

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



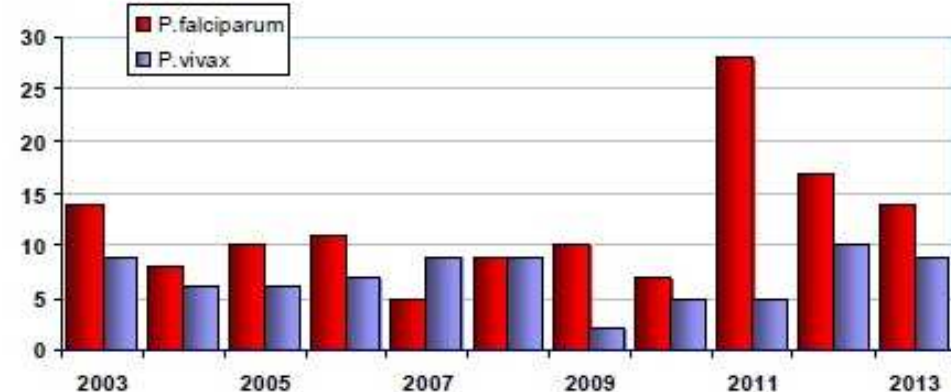
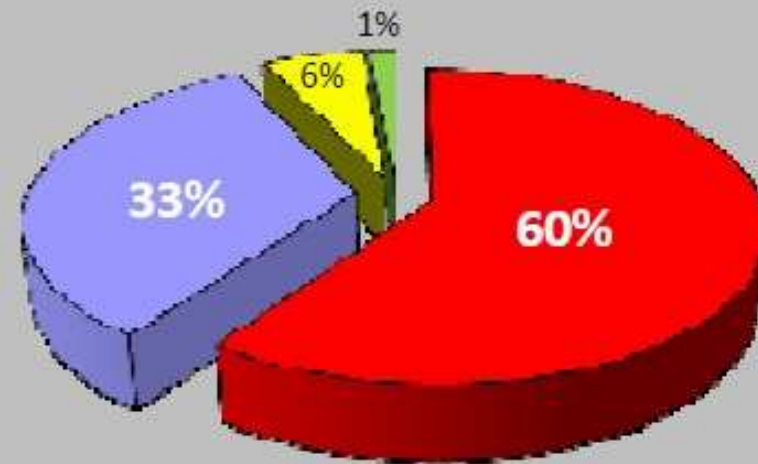
MALÁRIE IMPORTOVANÁ DO ČESKÉ REPUBLIKY

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*



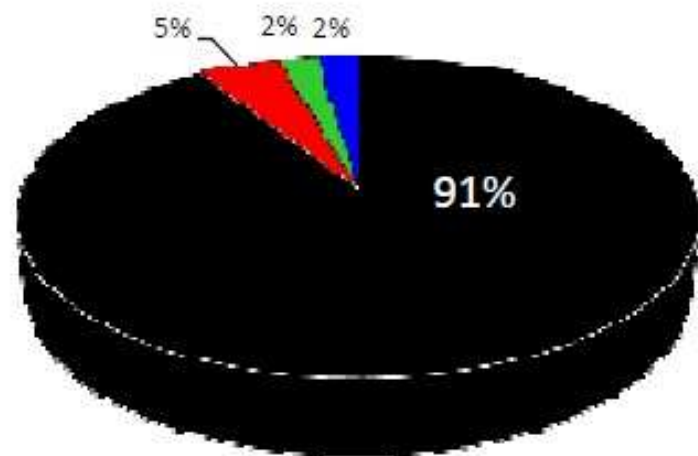
MALÁRIE IMPORTOVANÁ DO ČESKÉ REPUBLIKY

EPIDEMIOLOGIE 2003 - 2013

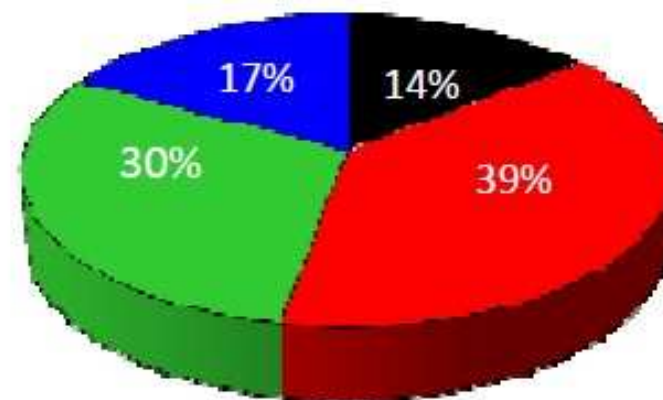
Hlavní oblasti nákazy

- 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

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