

MALÁRIE

MUDr. Dora Jedličková
1. LF UK

Klinika infekčních a parazitárních nemocí NNB



Malárie

- Infekce **červených krvinek**, parazit *Plasmodium* (několik druhů – liší se morfologicky, výskytem, preferencí erytrocytů, časem asex.vývoje=frekvence horeček)
- Intracelulární (vývoj uvnitř hepatocytů a **erytrocytů**)
- Přenašeč: krevsající hmyz = **komár**
- **PARASITEMIE** – procento napadených ery, udávána v %
- V r. 2018 přes 200 milionů případů, výskyt v 91 zemích světa, 90% v Africe



Komár *Anopheles spp.*- vector malárie

- 400 druhů, 70 schopno přenosu malárie, nejdůležitější: *Anopheles Gambiae*
- Samička
- Sají od **západu slunce a během noci**
- Preferují nižší polohy a oblasti s čistou vodou
- Teplota potřebná pro vývoj plasmodií **16-33°C**
- Slinné žlázy



Anopheles



Malárie- etiologie

Druh	Onemocnění	Vývoj	Distribuce	Relapsy	Preference erytrocytů
<i>P. falciparum</i>	Tropická malárie, maligní terciána	24-48 hod.	Afrika, SE Asie, Indie, S and Str. Amerika DOMINUJÍCÍ V AFRICE	NE	Všechny, mnohočet. infekce ery
<i>P. vivax</i>	Benigní terciána vivax	48 hod.	Tropy, subtropy DOMINUJÍCÍ MIMO AFRIKU	ANO	Mladé ery (Duffy+)
<i>P. ovale</i>	Terciána ovale	48 hod.	Tropy – záp. Afrika	ANO	Mladé ery
<i>P. malariae</i>	Quartána	72 hod.	Tropy, subtropy – některé části	NE	Staré ery

Plasmodium knowlesi

- Borneo (malajská část), Malajsie, Filipíny
- Nerelabuje
- **Přirozený hostitel:** primáti (makakové) **zoonóza**
- Přenos z člověka na člověka?
- **Inkubační doba: 9 - 12 dní**
- **Horečka** po 24 hodinách (quotidiána)



Před r. 2000: 2 případy přirozené nákazy člověka

1) JATERNÍ FÁZE – Vývojový cyklus plasmodií

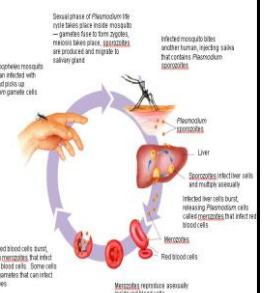
asymptomatická (exoerytrocytární fáze (EE), - intracelulární vývoj v hepatocytech – vznik **merozoitů** (*P.vivax, ovale* – **hypnozoity**)

2) KREVŇÍ FÁZE

(erytrocytární fáze **asex.**) – opak. dělení jádra=mnohojaderný schizont – 15-20 nových merozoitů- prasknutí erytrocytu

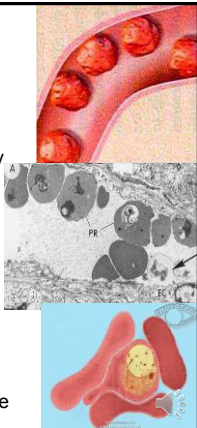
3) KREVŇÍ FÁZE (sex.) –

tvorba **gametocytů** (nezralé sexuální stádium) - v krvi 2-3 dny infekční pro přenašeče **bezvýznamné pro člověka**



Plasmodium falciparum

- Infikuje retikulocyty a erytrocyty - procento nakažených krvinek může být **vyšoké**
 - Modifikuje povrch infikovaných krvinek - nakažené krvinky adherují k endotelu cév a k placentě
 - Starší vývojová stádia indukují tvorbu výrůstků na povrchu erytrocytu = „lepivé“ oblasti – umožňují přichycení infikovaných krvinek k endotelu cév, k placentě tvorba roset
- **ucpání krevních kapilár a venul, narušení cirkulace, provokace zánětu** v kombinaci s dalšími faktory: **příčina smrtelných komplikací** (mozková malárie ...)



Symptomatologie

- **Prodromální příznaky**- nespecifické: nausea, anorexie, cefalea, myalgie
- Onemocnění poté ve 3 fázích:
- **Zimnice** (zvyšuje se tělesná teplota) myalgie a cefalea 10-30 min
- **Horečka** - typické malarické záchvaty
- **Pocení** (vasodilatace, ortostatická hypotense – 4-8 hod.)

Splenomegalie – časný příznak - hypersplenismus

K.O. – **ANÉMIE** -Defekt erythropoesy v kostní dřeni, Intravaskulární hemolýza, **TROMBOCYTOPENIE** -snižená produkce a přežívání trombocytů
JT normálně či jen mírně zvýšené, není Ikterus



Maligní malárie

Klinická kritéria

- **Hyperpyrexie > 24 hod.**
- **Oligurie** (< 400 ml/24 h.)
- Makroskop. Haematurie
- **Plicní edém**
- **Šok**, hypotense
- Rychle progred. ikterus
- Rychle progred. anémie
- Hemorrhagie, DIC
- Závažné zvracení
- **Cerebrální malárie:** bezvědomí- koma, epiparosymy, ložiskové neurologické nálezy

Laboratorní kritéria

- **Parasitemie před zahájením léčby > 5%**
- Koncentrace kreatininu < 265 μmol/l (3 mg/dl)
- Bilirubin > 50 μmol/l
- Hematokrit < 20 %
- Haemoglobin < 75 g/l
- Hluboká **trombocytopenie** (< 20 000/μl)
- Haemoglobinurie
- Acidosa (bikarbonate < 15 mmol/l)
- Hypoglykemie (< 2,2 mmol/l)

Maligní malárie – léčba na JIP



MALÁRIE v těhotenství

- Zvýšené riziko potratu, předčasného porodu, snížená porodní váha a riziko úmrtí novorozence, **hypoglykémie!!!!**
- Zvýšená morbidita i mortalita matky
 - Vyšší parazitémie a hlubší anémie
 - Zvýšené riziko hypoglykémie a plicní edém
- **Kongenitální přenos velmi vzácná**, pokud tak spíše u „neimunních“ a u infekcí *P. vivax*, *P. malariae*

Relapsy

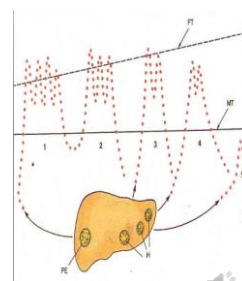
P. vivax; *P. ovale*

Hypnozoiti v jaterních buňkách

- Časové období delší u subtropické (*vivax*) než u tropické relapsy (*ovale*)

Začátek nemoci rychlejší

- Paroxysmy synchronisovány od začátku
- Primachin zahubí cca 80% přítomných hypnozoitů



MALÁRIE A IMUNITA

- Novorozenci chránění prvních 6 měsíců
- Opakovaná expozice: **nonsterilní imunita**
- Parciální imunita – bez expozice vymizí po cca 5 letech

PŘIROZENÁ REZISTENCE K MALÁRII

Onemocnění tvaru ery

(srpkovitá anémie, thalassemie, ovalocytosa)

Enzymatické defekty: deficiencie G6PD

Variabilita povrchových antigenů

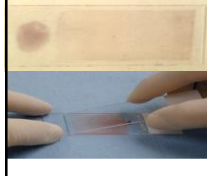
(Duffy(-) in *P. vivax*)

Variabilita imunitního systému (HLA)



Diagnostika malárie

- **tlustá kapka a roztěr** – „zlatý standard“ diagnostiky
- Roztěr periferní krve, opakovat v časově specifických intervalech (12 – 24 hodin); **taktéž v afebrilním období**
- Výše **parasitémie** – důležitý ukazatel odpovědi na léčbu
- Sensitivita tlusté kapky: 50/μl ~ 0,001% parasitémie



kapka a roztěr, barve Giemsou



Terapie nekomplikované malárie

WHO doporučení ACT (artemisin-based combination therapy)

- **ARTEMISININ** - účinný proti všem erytrocytárním stádiím všech druhů plasmodií, V terapii s dalším antimalarikem (kombinace s lumefantrinem-Coartem/Riamet, +meflochin, piperakin, amodiaquin, sulfadoxin a pyrimethamin). Evropská registrace – platná i pro ČR, ne však parenterální preparáty – tyto jsou v Evropě nedostupné.
- **CHININ + DOXYCYCLIN/ KLINDAMYCIN** (10 mg/kg po 8 hod) (možná léčba gravidních během 1.trimestru)
CHININ - účinný proti erytrocytárním stádiím všech druhů plasmodií
- **MEFLOCHIN** - účinný proti erytrocytárním stádiím všech druhů plasmodií, více NÚ (750 – 500 – 250 mg po 8hod)
- **ATOVAQUONE/PROGUANIL=MALARONE** - účinný proti erytrocytárním stádiím všech druhů plasmodií (4 tbl./den po 3 dny)
- **CHLOROCHIN** - účinný proti erytrocytárním stádiím *Pl.vivax*, *Pl.ovale*, *Pl.malariae* a citlivým *Pl.falciparum*!!! **REZISTENCE** !!
- **PRIMACHIN** - účinný proti **hypnozoitům** antirelapsová léčba (*Pl.vivax*, *Pl.ovale*)
- účinný proti gametocytům *Pl.falciparum*

Léčba maligní/komplikované malárie

Chinin i.v.

20 mg/kg i.v. + 10 mg/kg po 8 hod.

ev.v komb.s klindamycinem i.v.

Artesunat	2,4 mg/kg i.v. n. i.m. + 1,2 mg/kg každých 12, 24 h + další 3 dny
Artemether	3,2 mg/kg i.m. + 1,6 mg/kg/day min. 3 dny

Resistence plasmodií k antimalarikům

- *Pl. falciparum*
 - Chloroquine: **sensitivní pouze ve střední Americe**
 - Fansidar: **Asie, Afrika (zvl.východní), Jižní Amerika; sensitivita – Arabský poloostrov**
 - Meflochin: **JV Asie (Thailand,Cambodia, Barma, Vietnam), Amasonia jen některé části**
 - Quinine: **snížení sensitivity v JV Asii, subsahar. Africe a Amasonii**
 - Artemisininy: **resistence popsána v lednu 2009 v JV Asii**
- *Pl.vivax*
 - Chloroquine: **Oceanie, PNG, některé části Indonésie, JV Asie, Brasilia, Guayana, Peru, Columbia**
 - Primachine: **Indonésie, PNG, Západní Pacific**
- *Pl.malariae*
 - Chloroquine: **příležitostně Sumatra**

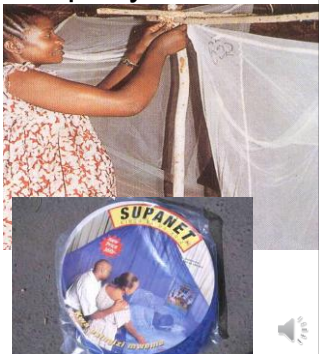
Antimalarická profylaxe

- Záleží na přítomnosti a resistenci *Pl. Falciparum*
- Vždy kombinovat s **exposiční profylaxí**
- **Efekt nikdy není 100%**, ochrana proti fatálnímu průběhu nemoci
- Ve vysoce endemických oblastech je lepší neadekvátní profylaxe než žádná
- Léky používané v profylaxi jsou používány i v terapii, liší se dávkováním a frekvencí užívání



Nespecifická profylaxe

- Moskytiéry
- Repelenty
- Insekticidy



Protektivní efekt závisí na teplotě, vlhku, proudění vzduchu, kvalita repelentů a koncentrace

REPELENTY

Déletrávající efekt dosáhneme aplikací na šaty, často v kombinaci s insekticidem

Délka ochrany závisí na koncentraci

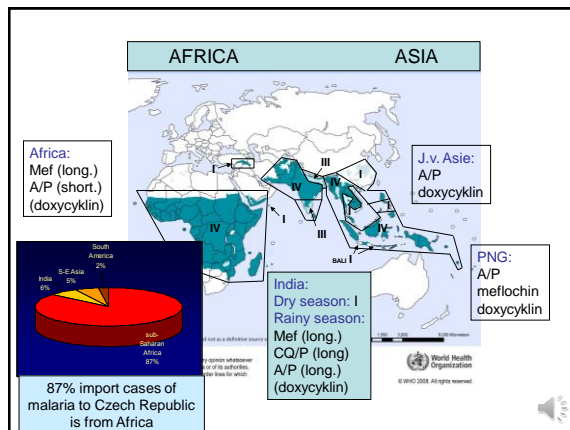


Koncentrace DEET (%)	Trvání ochrany (hodiny)
30	6
15	5
10	3
5	2



Antimalarická profylaxe

- Zone A:
 - Meso America, North Africa, Middle East, N. China
 - Chloroquine (DELAGIL) – 2 tbl./week
 - Begin 1 week before travel, continue 4 weeks after return
- Zone B:
 - India, Indonesia
 - Chloroquine + proguanil (PALUDRINE) - 2 tbl./day
 - proguanil: begin 1-2 days before and continue 4 weeks after return
- Zone C:
 - Trop. Africa, S America, SE. Asia, Oceania
 - Begin week before travel, continue 4 weeks after return
 - Atovaquon + proguanil (MALARONE) - 1 tbl./day
 - Begin 1 day before travel, continue 7 days after return
 - Doxycykline (DEOXYMYCOIN) – 1 tbl./day
 - SE.
 - Asia – begin 1-2 days before and continue 4 weeks after return
 - Meflochine (LARIAM) – 1 tbl./week



Vakcína proti malárii RTS,S/AS01 (GSK)

- Results of phase III. Trial published in NEJM
- Based on „Circumsporozoit protein“
- Three doses with 1 month in between with or without booster in 18th month
- **55.8% protekce u dětí mezi 5-17 měsíci, závažná forma malarie - protekce 47.3%**
- Protection against cerebral malaria 34.8% in both groups