

Plasmodium

Babesia

přenos: **krevsajícím hmyzem**
infekce: **červených krvinek**

Plasmodium falciparum - genom

Plasmodium vivax

Plasmodium ovale

Plasmodium malariae

Plasmodium knowlesi

- krevní apicomplexa
- intracelulární (vývoj uvnitř hepatocytů a **erytrocytů**)
- přenašeč: komár
- původci **malárie**

PŮVODCE

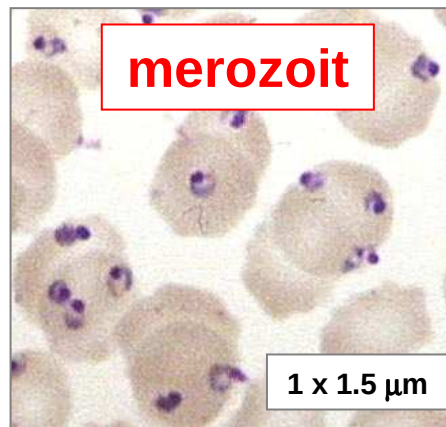
2 invazivní stádia



sporozoit

infekční stádium

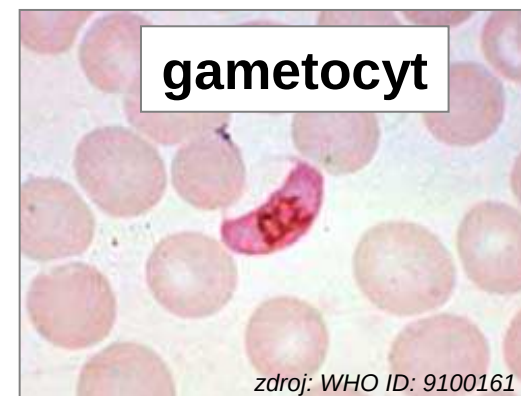
terminální stádium vývoje
v přenašeči



merozoit

patogenní stádium

nezralé sexuální stádium



gametocyt

infekční pro přenašeče

terminální stádium vývoje
v člověku

zdroj: WHO ID: 9100161

PŘENAŠEČ

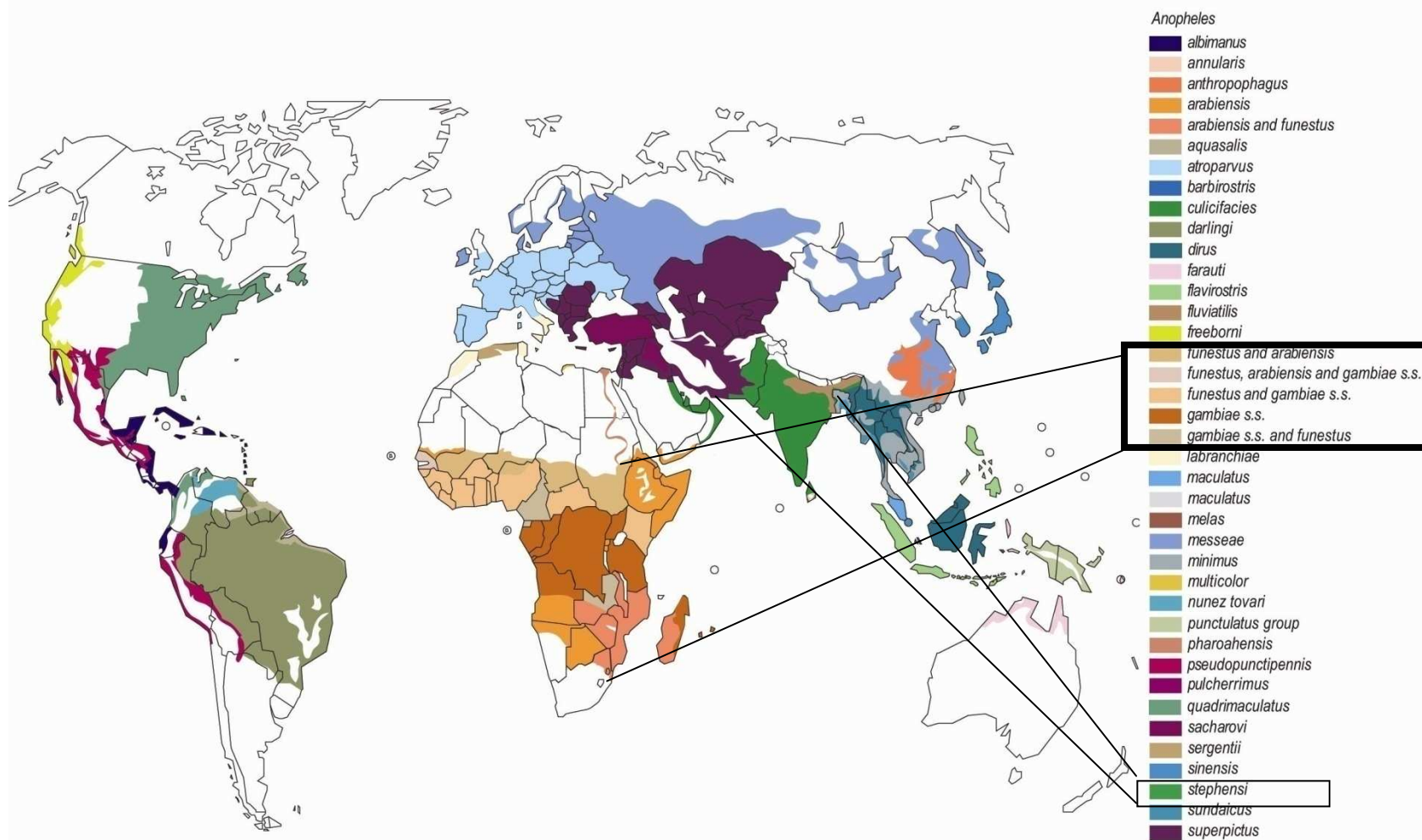
komár rodu *Anopheles* (samičky)



zdroj: WHO ID: 9100113

2003: ROZŠÍŘENÍ DOMINANTNÍCH PŘENAŠEČŮ MALÁRIE

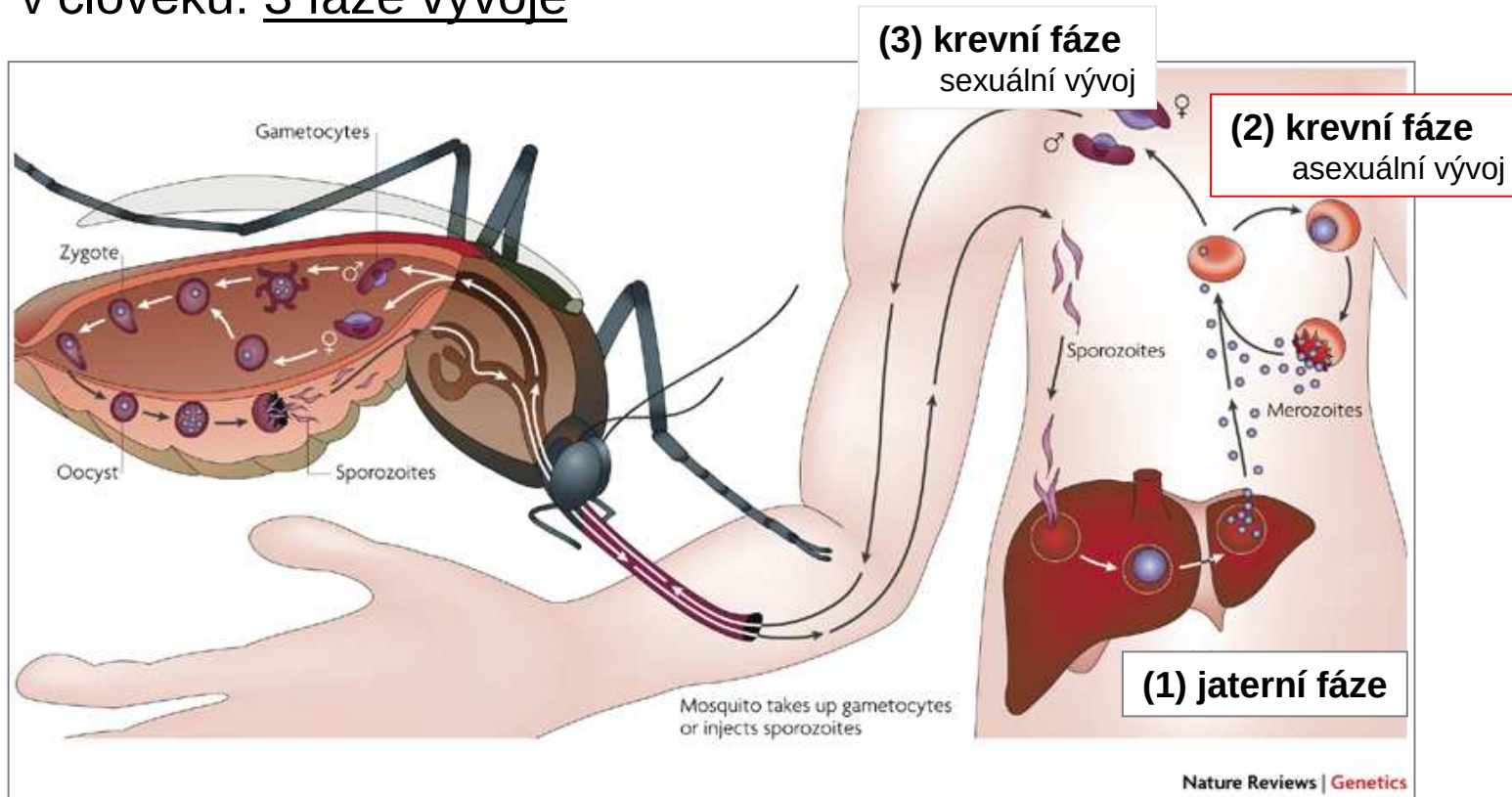
(60 druhů anofelů)



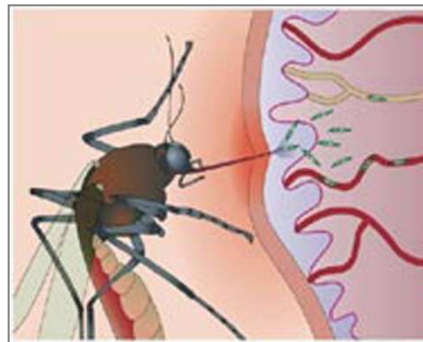
Zdroj: WHO World Malaria Report 2005

VÝVOJOVÝ CYKLUS PLASMODIÍ

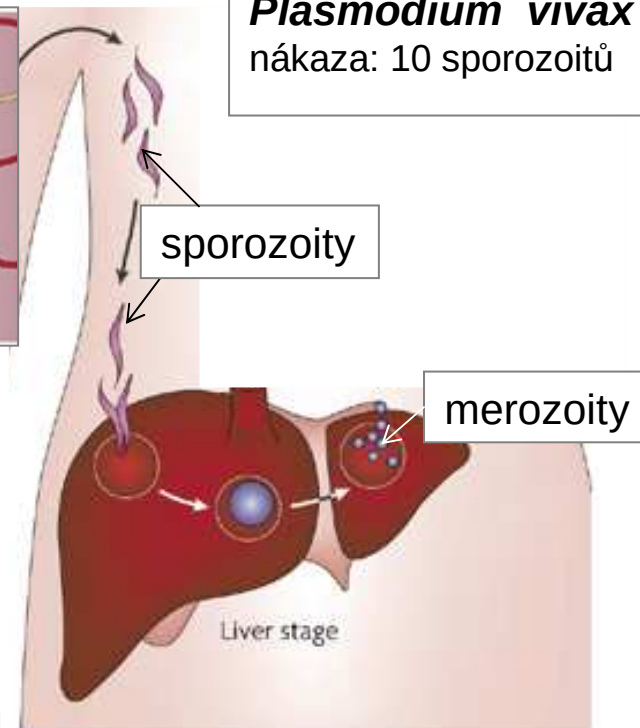
v člověku: 3 fáze vývoje



(1) JATERNÍ FÁZE = exoerytrocytární fáze (EE)



Plasmodium falciparum
Plasmodium vivax
nákaza: 10 sporozoitů

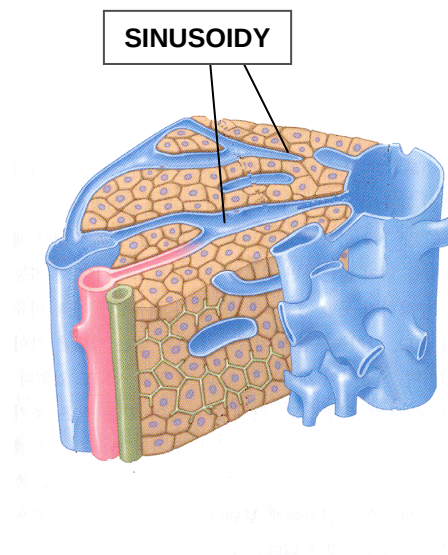


sporozoity

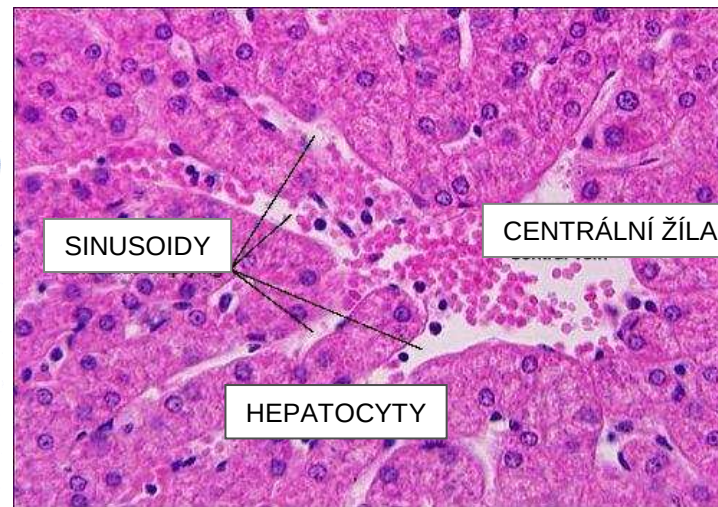
- extracelulárně v krvi (15-60 minut)
- zaneseny do jater
- intracelulární vývoj v hepatocytech
- vznik merozoitů

JATERNÍ FÁZE = exoerytrocytární fáze (EE)

MNOŽENÍ PLASMODIÍ V HEPATOCYTECH



sinusoidy endotel Disseho prostor hepatocyt



hepatocyt
vyplněný merozoity

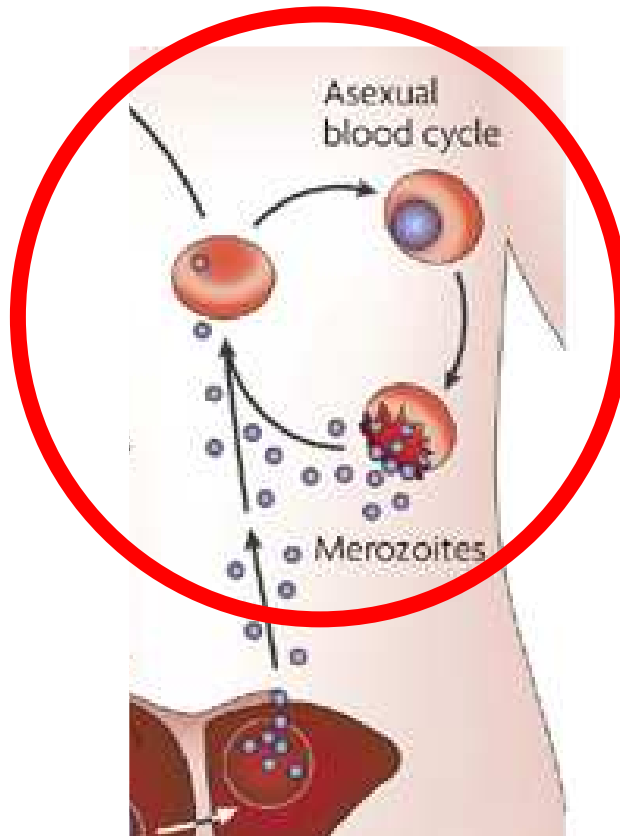
Plasmodium falciparum
Pl. malariae

} okamžité množení všech sporozoitů

Plasmodium vivax
Pl. ovale

} vývoj sporozoitů může být oddálen **týdny - měsíce**
= **hypnozoity** (po vniknutí do hepatocytů se nemnoží ihned)

(2) KREVNÍ FÁZE = erytrocytární fáze asexuální



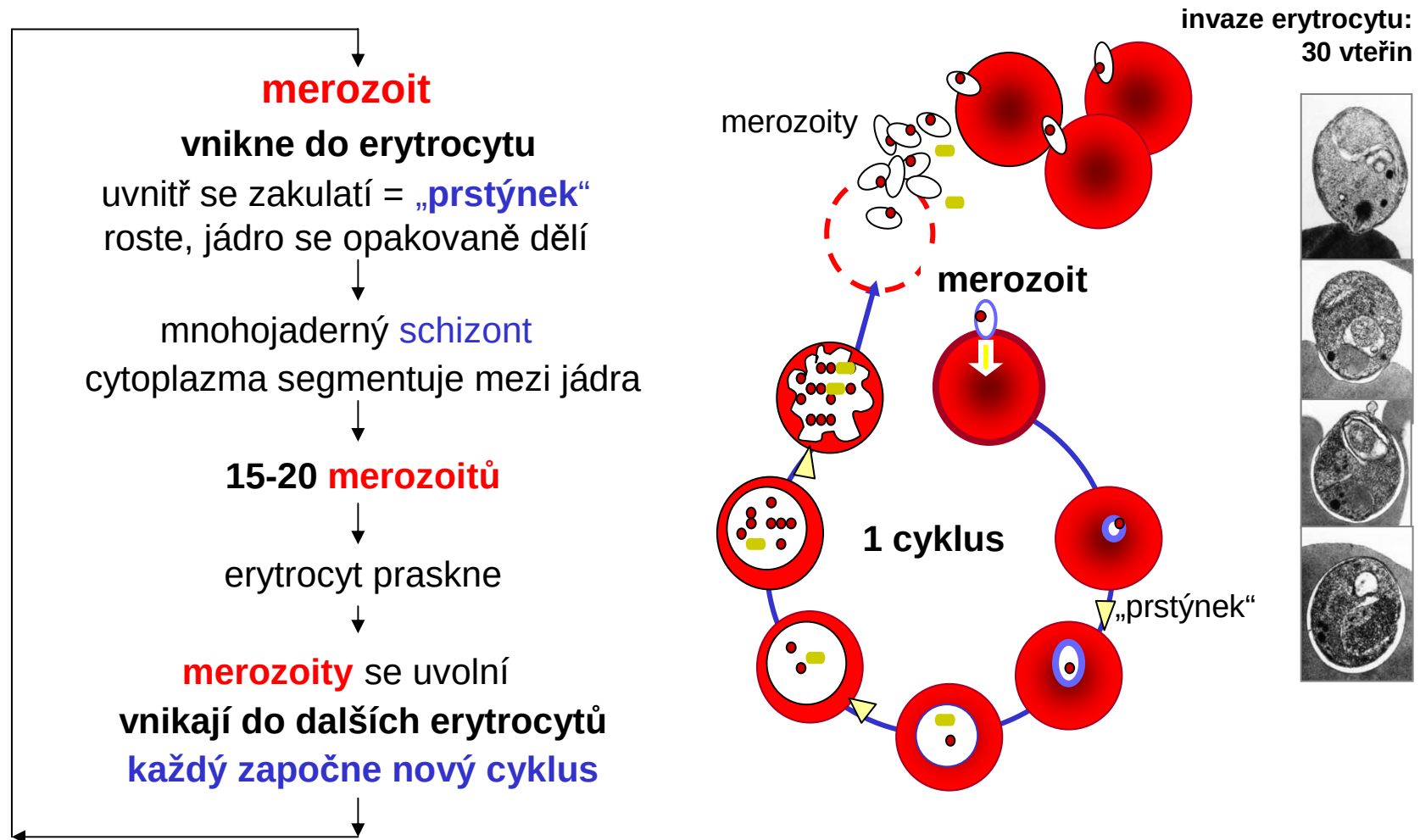
merozoity

z jater zpět do krve

➡ **intracelulární vývoj v erytrocytech**

(2) KREVNÍ FÁZE = erytrocytární fáze asexuální

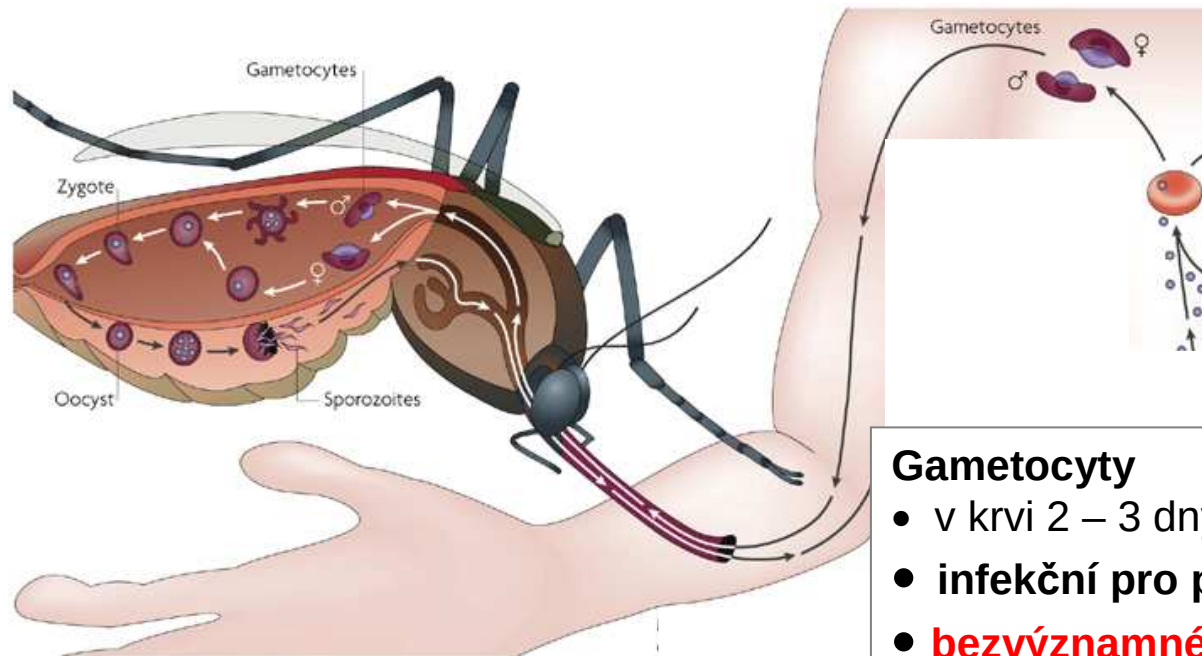
CYKICKÉ MNOŽENÍ PLASMODIÍ V ERYTROCYTECH



(3) KREVŇÍ FÁZE = erytrocytární fáze sexuální

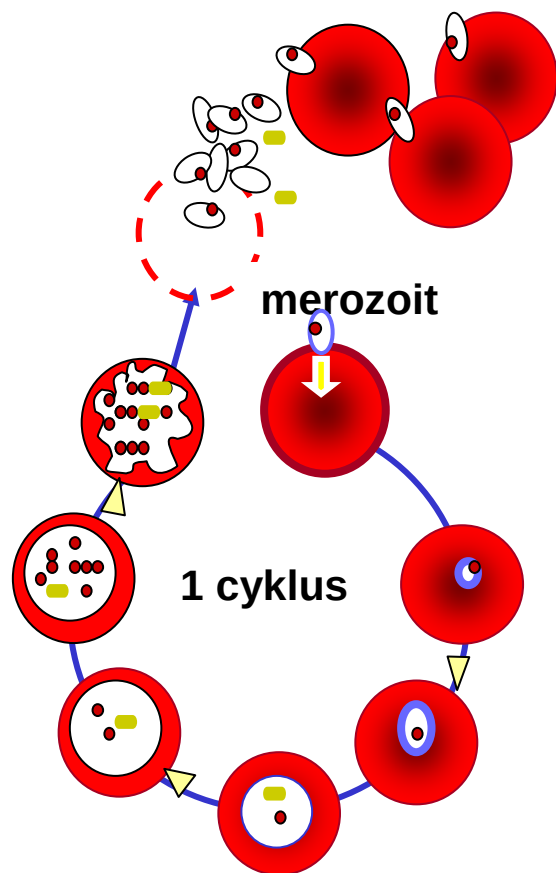
TVORBA GAMETOCYTŮ V ERYTROCYTECH

merozoit se v krvince přemění na gametocyt (nezralé sexuální stádium)



Gametocyty

- v krvi 2 – 3 dny
- infekční pro přenašeče
- **bezvýznamné pro člověka**



(2) KREVNÍ FÁZE = erytrocytární fáze

1 cyklus = doba vývoje plasmodia v erytrocytu

Plasmodium falciparum
Plasmodium vivax
Plasmodium ovale

48 hodin

Plasmodium malariae

72 hodin

Plasmodium knowlesi

24 hodin

cyklické množení merozoitů v erytrocytech

klinicky: **malárie**

MALÁRIE

Plasmodium falciparum

původce „tropické“ malárie (*maligní terciána*)

neimunní osoby: **akutní průběh, neléčená smrtelná**

Plasmodium vivax

původce třídenní malárie (*benigní terciána*)

Plasmodium ovale

původce třídenní malárie (*benigní terciána*)

Plasmodium malariae

původce čtyřdenní malárie (*kvartána*)

Plasmodium knowlesi

původce dvoudenní malárie (*quotidiána*)

smrtelné případy

zdroj nákazy:
člověk

zdroj nákazy:
primáti

EPIDEMIOLOGIE MALÁRIE

- nejzávažnější parazitární infekce
- 300 – 500 milionů infikovaných
- 100 milionů klinických případů ročně
- **1,5 – 2,7 milionů úmrtí ročně** (malé děti << 5 let)



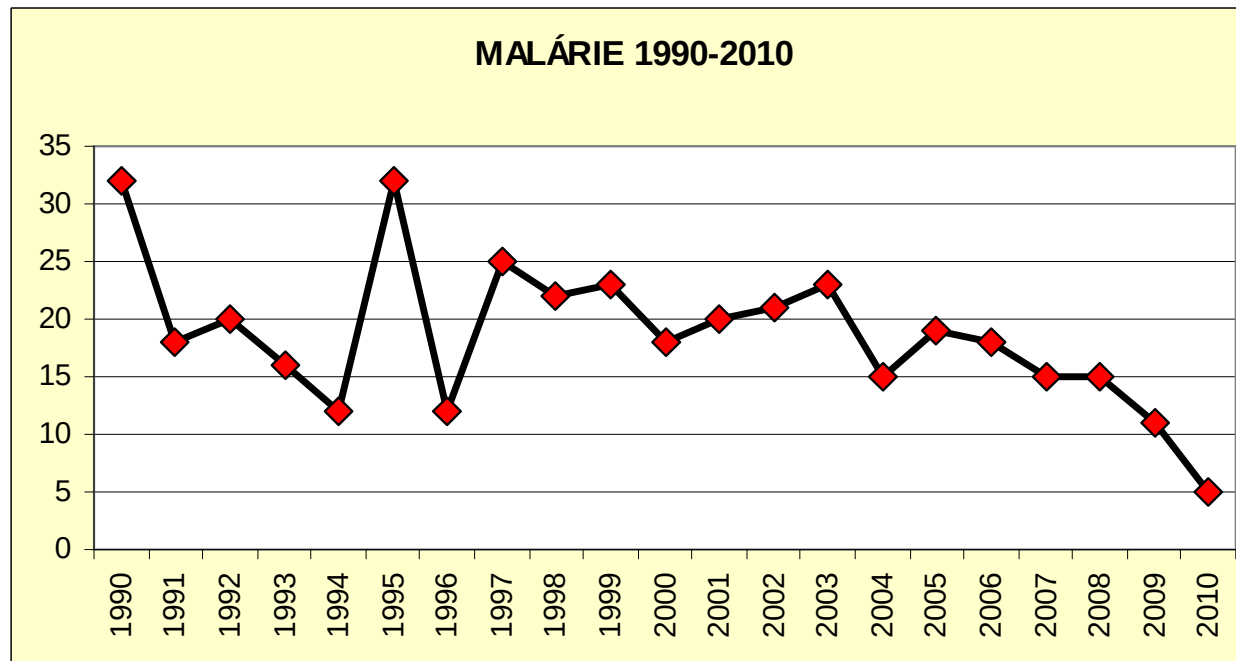
zdroj: WHO ID: 9300706

zdroj: WHO ID: 9100137

- • eradikace: **Evropa, Austrálie, USA** (v současnosti pouze importované případy)
- • redukce: **severní Afrika**
- • vzestup: **Afrika** (subsaharská oblast), 9 zemí: redukce (2009)
jihovýchodní Asie
střední a Jižní Amerika

EPIDEMIOLOGIE MALÁRIE

ČR: pouze importovaná malárie
5 osob na malárii zemřelo

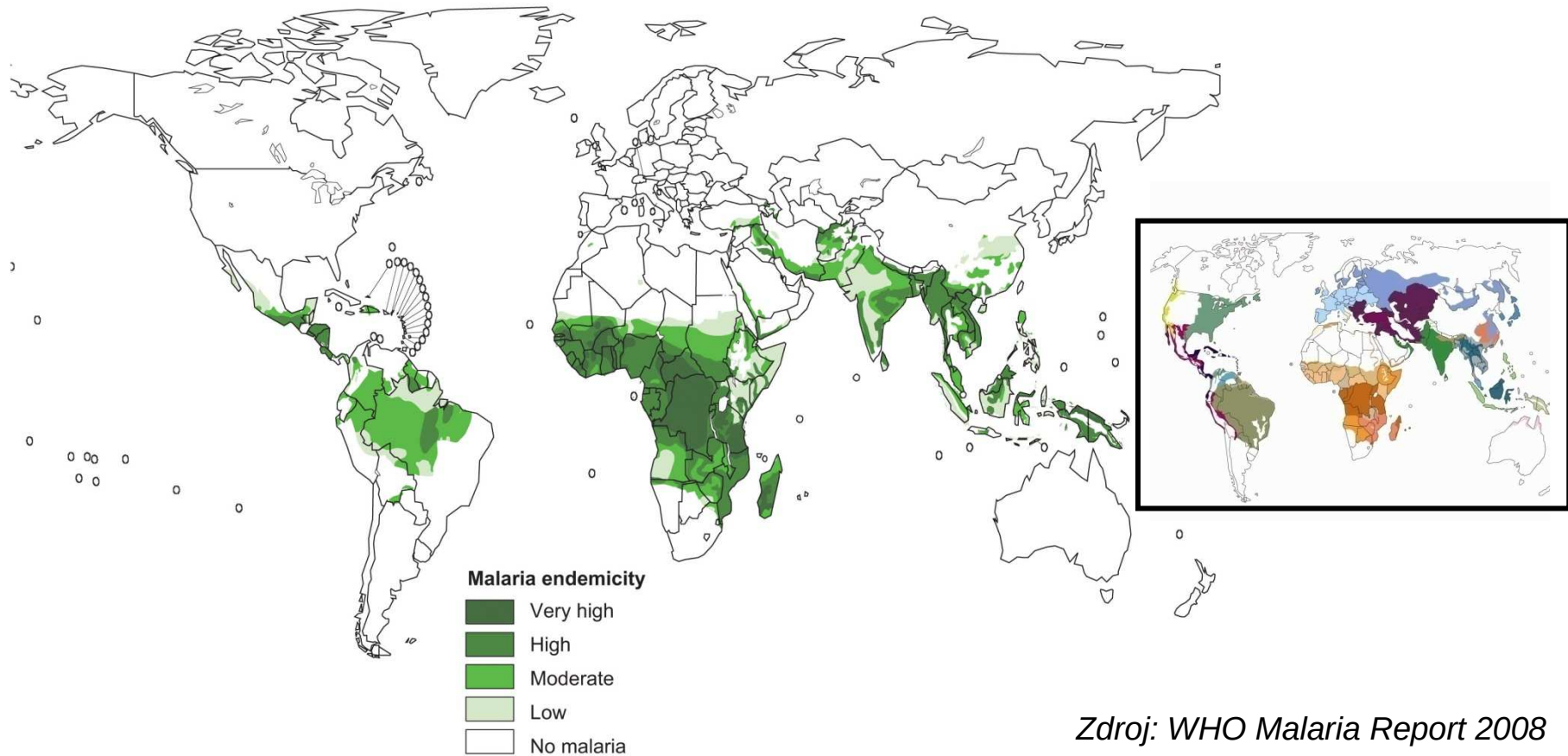


Zdroj: NRL pro diagnostiku tropických parazitárních infekcí

zásadní význam: cestovní anamnéza

EPIDEMIOLOGIE MALÁRIE

ENDEMICKÉ OBLASTI PŘENOSU MALÁRIE 2008: **109 zemí**



Zdroj: WHO Malaria Report 2008

- 45° s.š.–30° j.š., < 2000 m.n.v.
- ohniskový výskyt
- autochtonní přenos malárie se nevyskytuje v Austrálii a v Evropě

EPIDEMIOLOGIE MALÁRIE

AFRIKA

Anopheles gambiae



PŘENAŠEČ

ASIE:

Anopheles stephensi



PATOGENEZE MALÁRIE

- souvisí výhradně s cyklickým množením plasmodií v erytrocytech a jeho důsledky
- liší se podle vlastností a chování původce onemocnění

PATOGENEZE MALÁRIE

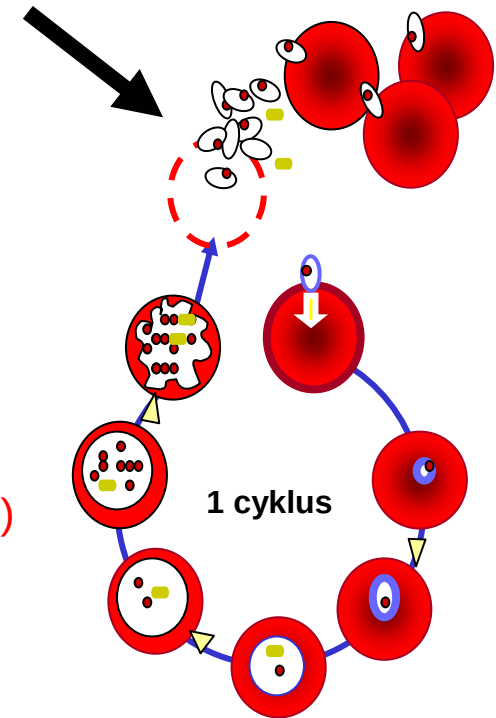
- Souvislost s cyklickým množením plasmodií v erytrocytech

- • při rozpadu nakažených erytrocytů se uvolní do krve:

- • • merozoity
- • • odpadní a metabolické produkty plasmodií
malarický toxin, malarický pigment

- • důsledek: malarický záchvat

opakování záchvatu = teplotní paroxysmus
závisí na délce vývoje plasmodia v erytrocytu
po 48 hodinách: *Pl.vivax*, *Pl.ovale*, (*Pl.falciparum*)
po 72 hodinách: *Pl.malariae*
po 24 hodinách: *Pl. knowlesi*



PATOGENEZE MALÁRIE

Malarický toxin

falešný signál pro makrofágy k produkci **TNF- α** a **IL-1** (endogenní pyrogeny)

důsledky:

- účinek na termoregulační centrum v hypothalamu: **horečka**
- mnohostranné patologické účinky
poškození cév a okolních tkání, krvácení do tkání, nekrózy v různých orgánech
(mozek, plíce, střevo, ledviny)

hlavní činitel patogenity *Plasmodium falciparum*

Malarický pigment

fagocytován monocyty, inhibice funkce monocytů

důsledek: imunosupresivní stav

PATOGENEZE TROPICKÉ MALÁRIE

- Liší se podle vlastností a chování původce onemocnění

Plasmodium falciparum

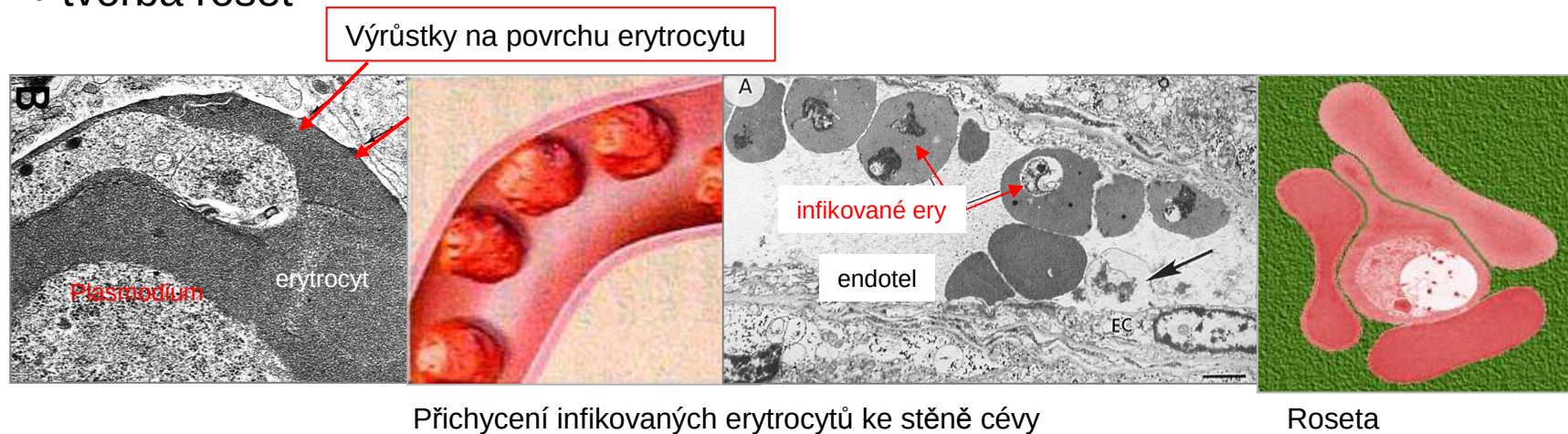
- infikuje retikulocyty a erytrocyty:
důsledek: procento nakažených krvinek může být **vysoké**
- modifikuje povrch infikovaných krvinek:
důsledek: nakažené krvinky adherují k endotelu cév a k placentě

PATOGENEZE TROPICKÉ MALÁRIE

Plasmodium falciparum

starší vývojová stádia indukují tvorbu výrůstků na povrchu erytrocytu = „lepivé“ oblasti umožňují

- přichycení infikovaných krvinek k endotelu cév, k placentě
- tvorba roset

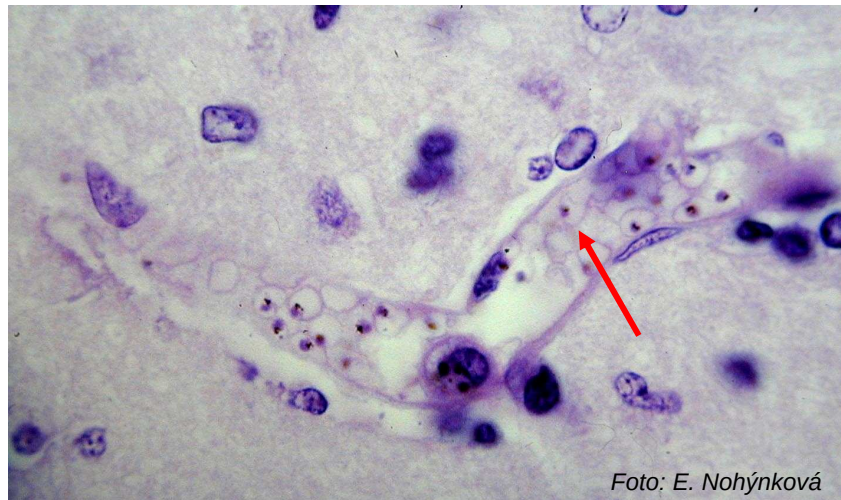


patologické důsledky:

- ucpání krevních kapilár a venul, narušení cirkulace, provokace zánětu
- v kombinaci s dalšími faktory: **příčina smrtelných komplikací** (mozková malárie ...)

PATOGENEZE TROPICKÉ MALÁRIE

Plasmodium falciparum



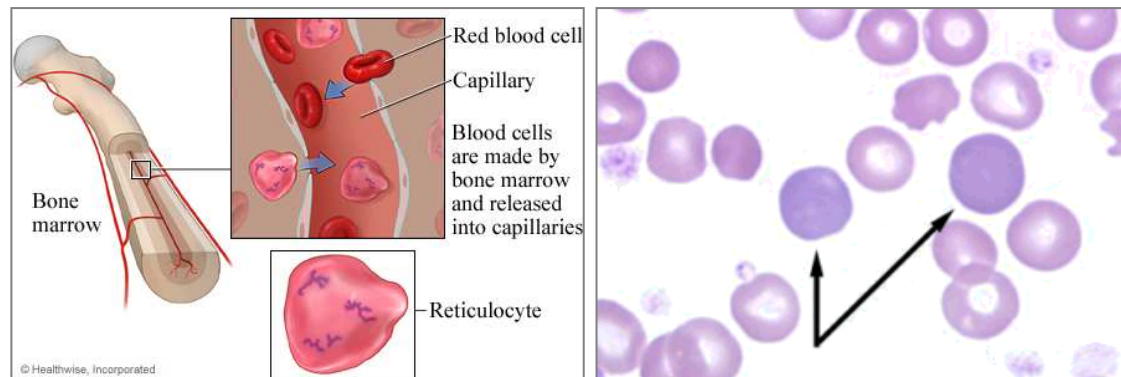
Mozková kapilára vyplněná nakaženými erytrocyty

PATOGENEZE TERCIÁNY

- Liší se podle vlastností a chování původce onemocnění

Plasmodium vivax, Plasmodium ovale

- **jaterní fáze:**
tvoří hypnozoity: příčina (1) oddálení nástupu malárie, (2) relapsu
- **krevní fáze**
infikují retikulocyty:
důsledek: procento nakažených krvinek **nepřekročí 2%**



Plasmodium vivax

infikuje retikulocyty s Duffy + antigenem

Plasmodium ovale

infikuje retikulocyty s Duffy - antigenem

PATOGENEZE KVARTÁNY

- Liší se podle vlastností a chování původce onemocnění

Plasmodium malariae

- infikuje „staré“ erytrocyty:
důsledek: procento nakažených krvinek velmi **nízké**

PATOGENEZE QUOTIDIÁNY

- Liší se podle vlastností a chování původce onemocnění

Plasmodium knowlesi

- infikuje všetchna stadia erytrocytů:
důsledek: procento nakažených krvinek může **přesáhnout 2%**

KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

Nekomplikovaná malárie

TŘÍDENNÍ MALÁRIE (terciána)

původci: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*

výskyt: tropy, většina oblastí s vyšší teplotou

inkubační doba: **2 - 4 týdny** (několik měsíců)

příznaky:

- na začátku nespecifické: 2 – 3 dny
- teplotní paroxysmy: **malarický záchvat po 48 hodinách**
 - • **chladná fáze** (bílá): 15-60 minut
chladná, suchá kůže,
chladné končetiny, rychlý puls
zimnice, třesavka
 - • **horká fáze** (červená): 2-6 hodin
vysoká horečka 40- 41°C
intenzivní bolest hlavy
pokles teploty, pocení

Léčba ➡ **relaps**: vzplanutí onemocnění po ukončení léčby (aktivací jaterních hypnozoitů)

KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

Nekomplikovaná malárie

ČTYŘDENNÍ MALÁRIE (kvartána)

původce: *Plasmodium malariae*

výskyt: tropy

inkubační doba: **16 – 60 dnů** (i několik měsíců)

nejméně závažná malárie:

- chronická, asymptomatická

- **příznaky:**

teplotní paroxysmy: **malarický záchvat po 72 hodinách**

Rekrudescence:

velmi nízký počet plasmodií v krvi přetrvává 10 i více let

náhlá aktivace (např. při splenektomii)

Přenos krevní transfúzí

KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

Nekomplikovaná malárie

TROPICKÁ MALÁRIE

původce: ***Plasmodium falciparum***

výskyt: tropy a subtropy, teplota neklesá pod 20°C
(subsaharská Afrika, JV Asie)

inkubační doba: **7 - 21 dní**

příznaky: začátek - nespecifické příznaky i několik dnů

- bolesti hlavy, končetin, zad, v krku
- nechutenství, únava, průjem
- pocit chladu
- **horečka** (neodpovídá malarickému záchvatu! kontinuální !!!)

!!! může se velmi rychle změnit na těžké onemocnění !!!



KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

Těžká komplikovaná malárie = maligní malárie

původce: *Plasmodium falciparum*

- **mozková malárie** (30% případů: smrtelná)
- **těžká anémie**
- renální selhání
- plicní edém
- hypoglykémie
- šok
- spontánní krvácení
- opakované křeče
- metabolická acidóza
- **hyperparazitémie > 5% (ČR > 2%)**
- hyperpyrexie > 40°C



zdroj: WHO ID: 9300706

prognóza: závisí na stupni poškození důležitých orgánů

KAZUISTIKA

69-letý český turista byl na 14-denním turistickém zájezdu v Keni. Vrátil se 14.června. Neužíval žádnou antimalarickou profylaxi. O 14 dnů později začal mít horečky, pro které byl hospitalizován na infekčním oddělení nemocnice.

Šestý den (!) hospitalizace byly odeslány preparáty na vyšetření malárie, a to z druhého, čtvrtého a pátého dne pobytu v nemocnici. Bylo prokázáno *Plasmodium falciparum*. Parazitémie na preparátech z druhého dne byla 8%, z pátého dne 30%. Pacient byl převezen na jednotku intenzivní péče infekční kliniky, kde byla okamžitě zahájena léčba. Druhý den parazitémie výrazně poklesla na 1.6%, třetí den na 0.13%, čtvrtý na 0.01%. Pátý den ráno pacient zemřel.



KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

DVOUDENNÍ MALÁRIE (quotidiána)

původce: *Plasmodium knowlesi*

výskyt: JV Asie (Malajsie, Filipíny)

přirozený hostitel: primáti (makakové) zoonóza
přenos z člověka na člověka?

inkubační doba: **9 - 12 dní**

příznaky: mírný průběh – smrtelná nákaza

- bolesti hlavy, zimnice, kašel, bolest břicha, zvracení
- **horečka po 24 hodinách**



před r. 2000: 2 případy přirozené nákazy člověka

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

PŘÍMÝ PRŮKAZ

- **mikroskopie**
- rychlé imunochromatografické testy
- PCR

NEPŘÍMÝ PRŮKAZ

průkaz specifických protilátek v séru: **pomocná metoda**

- diagnosticky nepřínosná
- význam epidemiologický

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

a. MIKROSKOPICKÝ PRŮKAZ

poskytuje nejvíc informací

- druh malarického plasmodia
- procento nakažených erytrocytů v periferní krvi = **parazitémie**

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

a. MIKROSKOPICKÝ PRŮKAZ

materiál: periferní krev (prst, ušní lalůček)

odběr: kdykoliv (i mimo horečku)

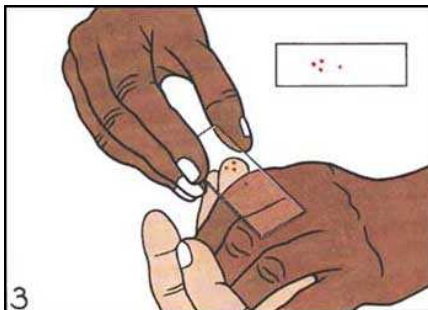
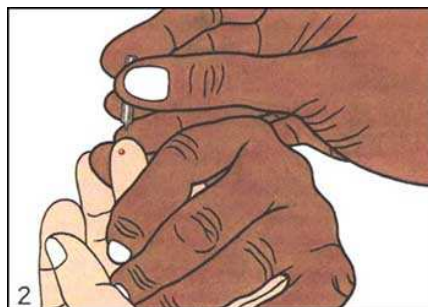
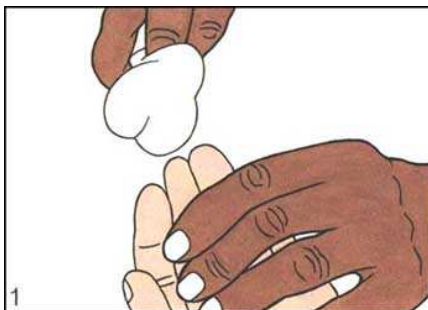
metoda: krevní roztěry „tlustá kapka“ a tenký nátěr

Výsledek ovlivňují:

- léky používané k chemoprolaxi
- léky (ne antimalarika), ovlivňující metabolismus krevních stádií
- provedení roztěrů

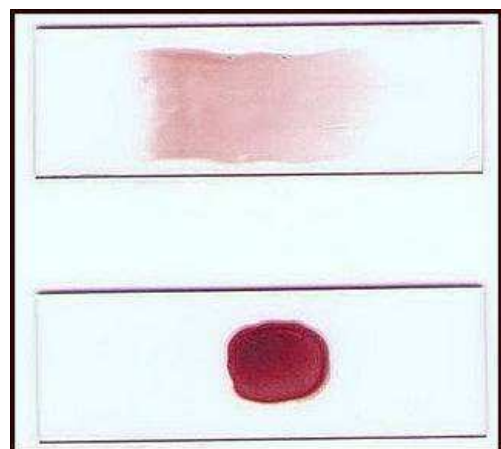
LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

PŘÍPRAVA KREVNÍCH ROZTĚRŮ **IHNED PO ODBĚRU!!!**



4 MIKROSKOPICKÁ PODLOŽNÍ SKLA
INJEKČNÍ JEHLA
ČISTÝ LÍH
BUNA

1. otřít bříško prstu lihem
2. bodnout jehlou
3. ke kapce krve shora přiložit podložní sklo
4. rozetřít druhým podložním sklem

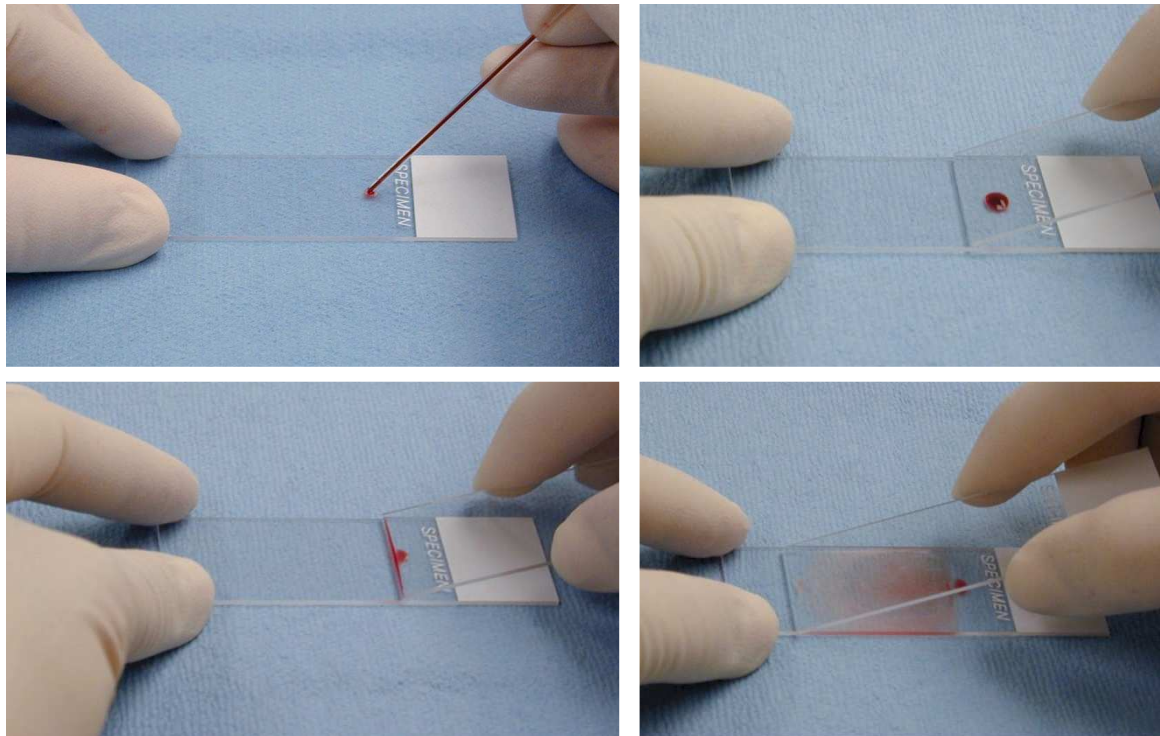


tenký nátěr

tlustá kapka

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

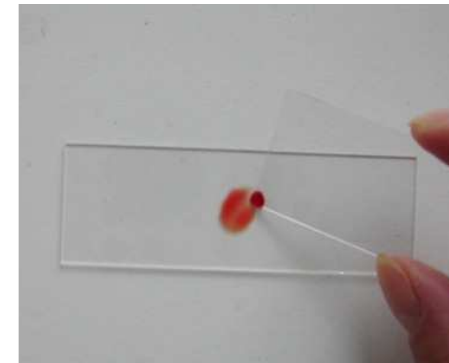
Tenký nátěr



Po zaschnutí

- fixovat metanolem
- barvit vodným roztokem Giemsa-Romanowski

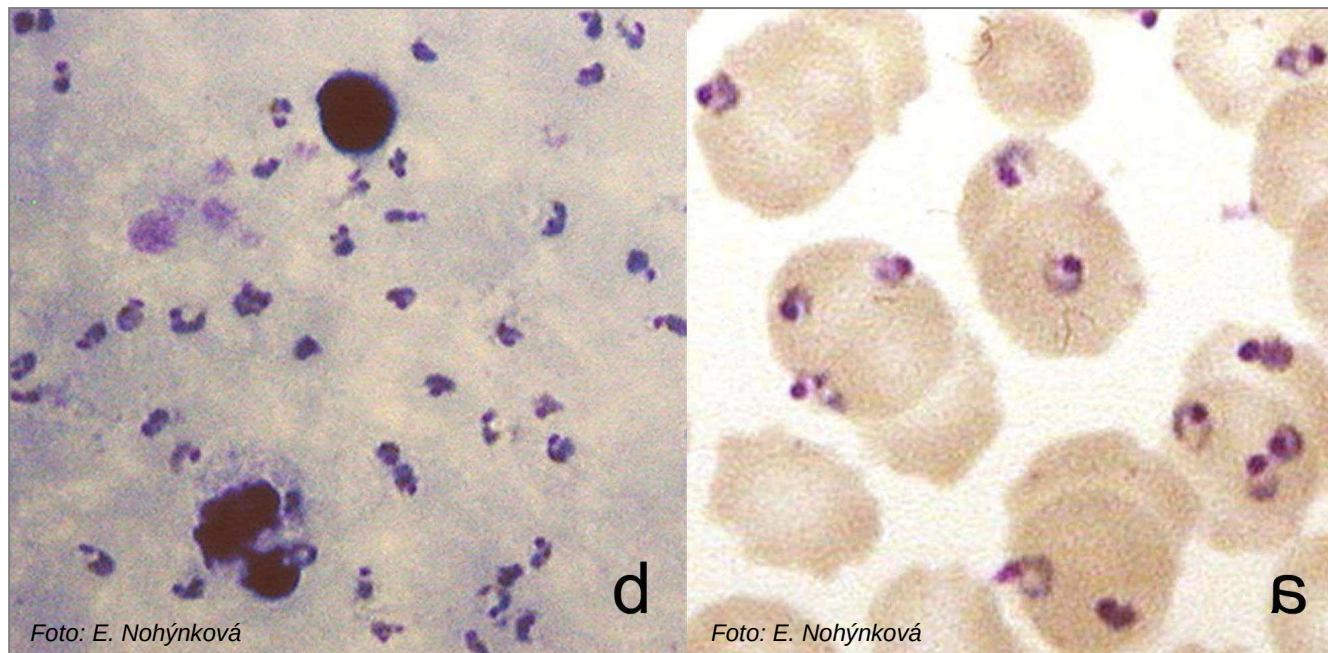
Tlustá kapka



Po zaschnutí

- nefixovat
- barvit vodným roztokem Giemsa-Romanowski

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE



tlustá kapka

kvalitativní vyšetření: **ANO/NE**
(vyšetří se větší objem krve)

tenký nátěr

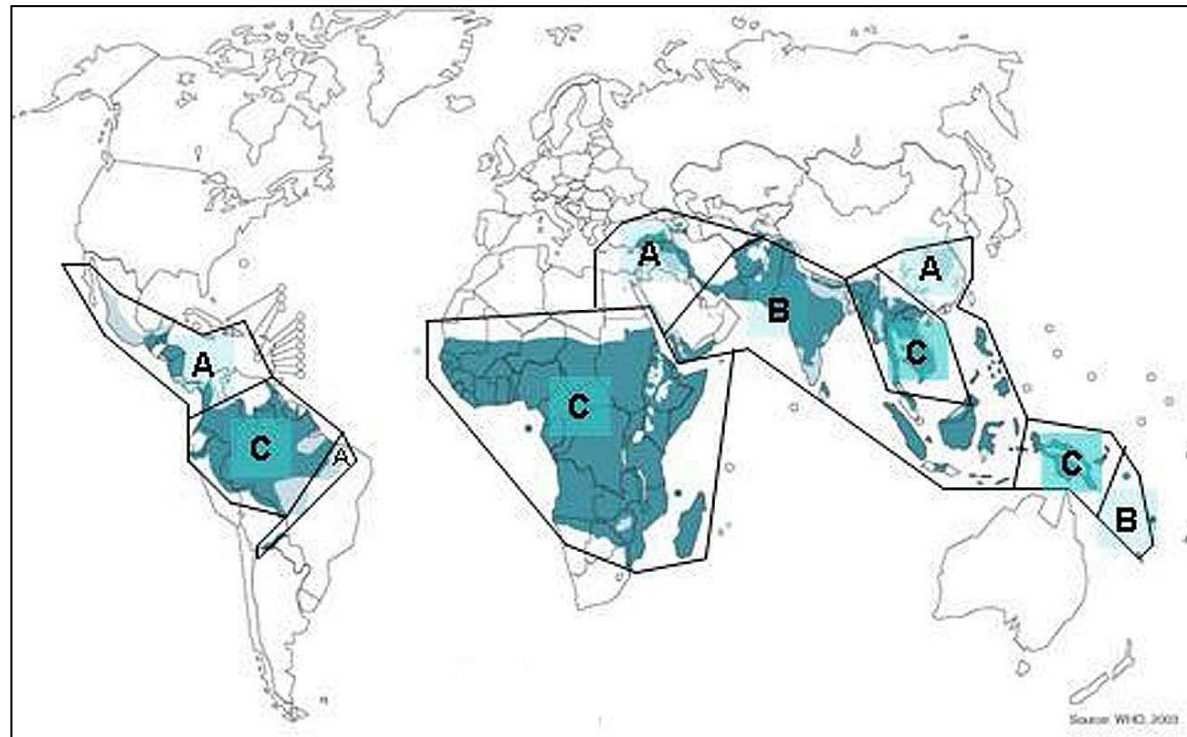
- druh plasmodia
- výpočet parazitémie

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

URČENÍ DRUHU PLASMODIA

význam:

- výběr léku (**rezistence**)
- rozhodnutí o antirelapsové léčbě (terciána *Pl. vivax*, *Pl. ovale*)



LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

URČENÍ DRUHU PLASMODIA

Plasmodium falciparum

- v periferní krvi:
pouze „prstýnky“ (starší vývojová stádia vychytána) nebo **gametocyty**
- infikované krvinky nejsou zvětšené

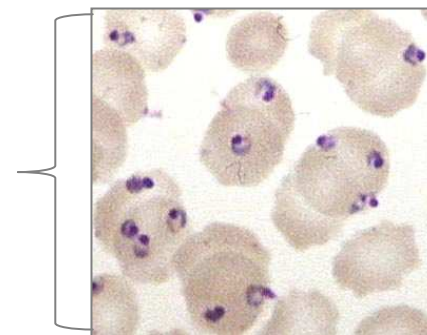
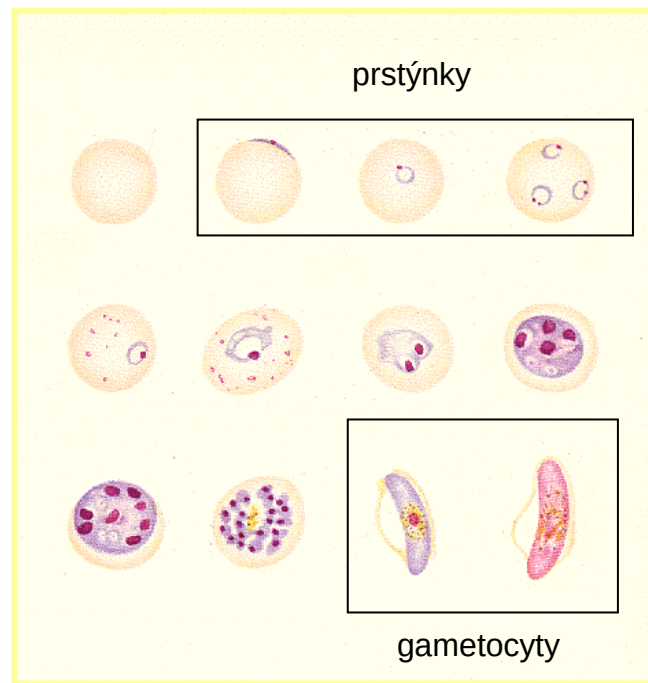
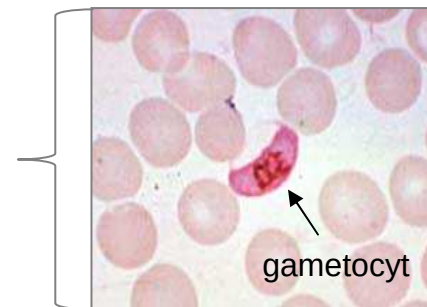


Foto: E. Nohýnková

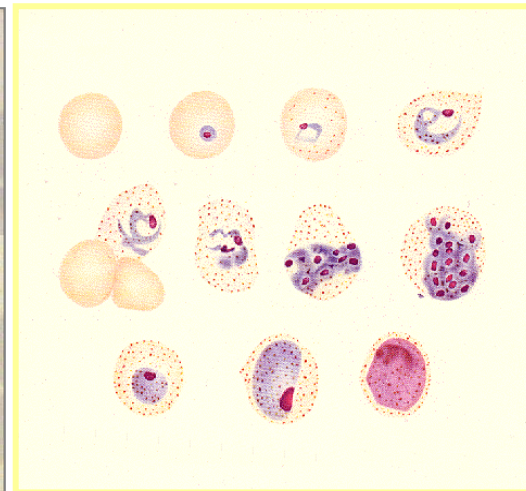
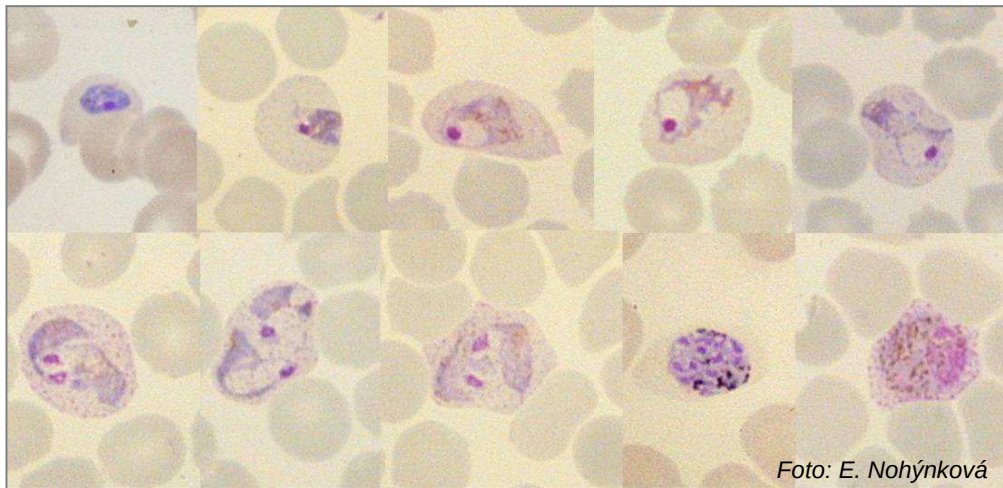


LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

URČENÍ DRUHU PLASMODIA

Plasmodium vivax

- v periferní krvi:
všechna vývojová stádia
- infikované krvinky výrazně zvětšené a „tečkované“

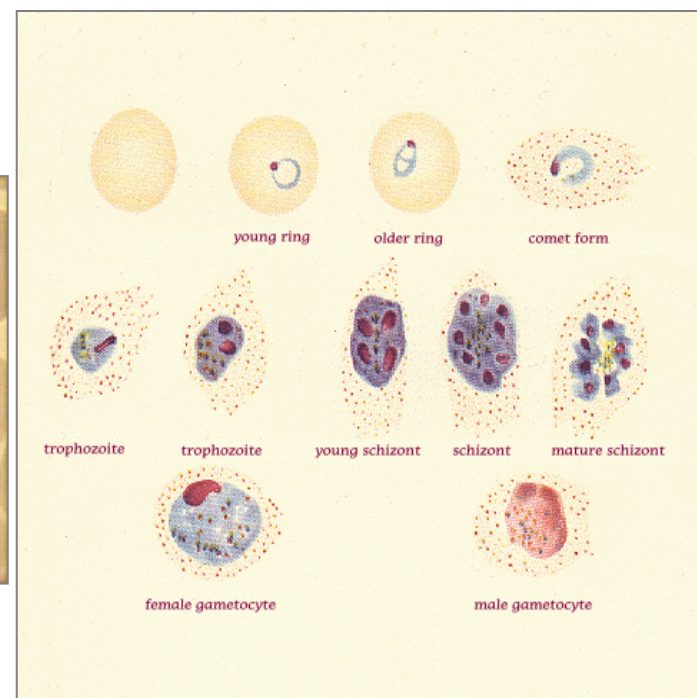
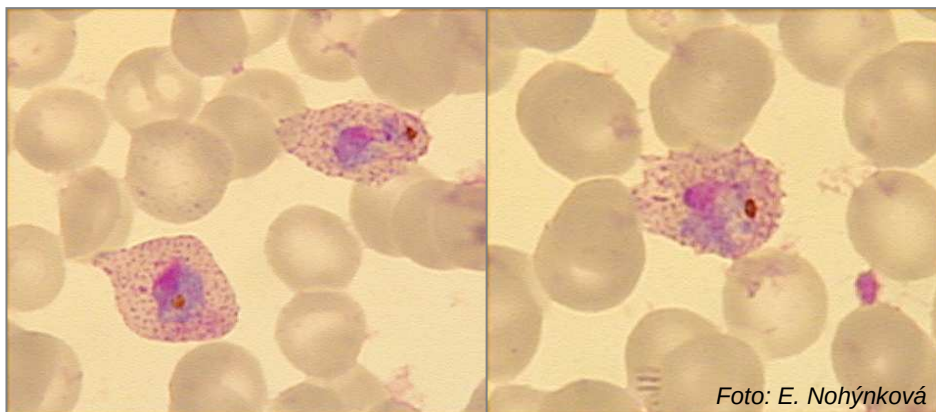


LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

URČENÍ DRUHU PLASMODIA

Plasmodium ovale

- v periferní krvi:
všechna vývojová stádia
- infikované krvinky zvětšené a „tečkované“



LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

VÝPOČET PARAZITÉMIE

význam:

- péče o pacienta
- sledování účinnosti terapie

Plasmodium falciparum

- parazitémie v periferní krvi neodpovídá počtu infikovaných krvinek v těle
- parazitémie přes **2%**: „**maligní**“ **malárie** (**komplikace**)

Pl. vivax, Pl. ovale, Pl. malariae

- parazitémie v periferní krvi odpovídá počtu infikovaných krvinek v těle

CHEMOTERAPIE MALÁRIE

úspěšná při eliminaci parazitů do 7 dnů

CHININ

- účinný proti erytrocytárním stádiím všech druhů plasmodií
- neúčinný proti hypnozoitům

MEFLOCHIN

- účinný proti erytrocytárním stádiím všech druhů plasmodií
- neúčinný proti hypnozoitům

CHLOROCHIN

- účinný proti erytrocytárním stádiím *Pl.vivax*, *Pl.ovale*, *Pl.malariae* a citlivým *Pl.falciparum* !!! REZISTENCE !!!
- neúčinný proti hypnozoitům

PRIMACHIN

- účinný proti hypnozoitům antirelapsová léčba (*Pl.vivax*, *Pl.ovale*)
- účinný proti gametocytům *Pl.falciparum*

ARTEMISININ a kombinace

- účinný proti všem erytrocytárním stádiím všech druhů plasmodií
- neúčinný proti hypnozoitům



zdroj: WHO ID: 9100022

OBRANA PROTI MALÁRII

- **imunita**

endemické oblasti: částečná imunita po mnohaleté opakované expozici plasmodiím

- **očkování**

snaha o vývoj vakcíny

- **přirozená odolnost**

endemické oblasti: selekce mutací nevýhodných pro plasmodia (Duffy antigen; srpkovitá anémie; ovalocytóza)

- **chemoprolaxe**

cestovatelé

- **ochrana před poštípáním**

endemické oblasti

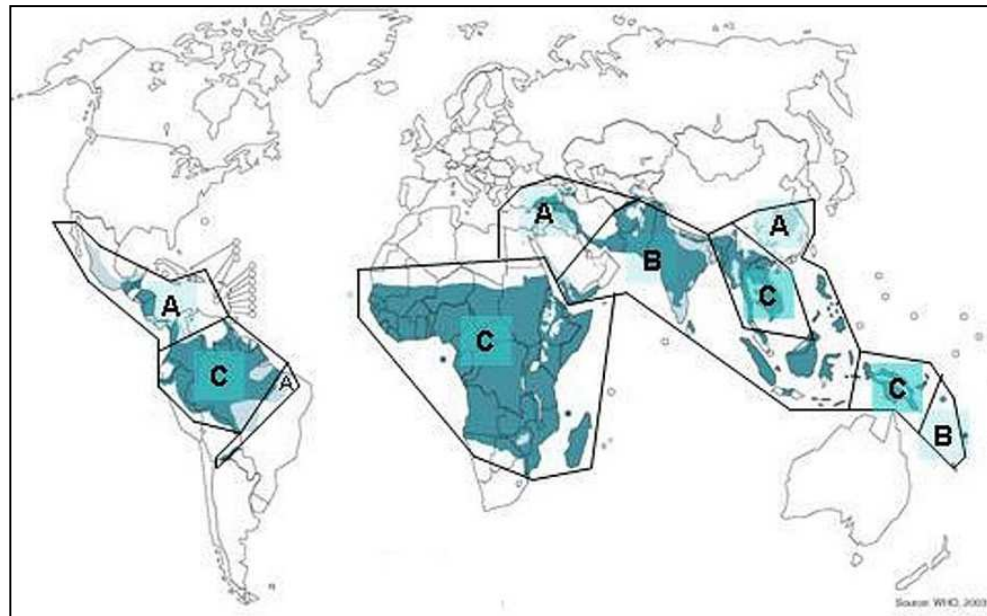
cestovatelé



OBRANA PROTI MALÁRII

CHEMOPROFYLAXE

- preventivní užívání antimalarik
- nezamezí nákaze
- **zamezí těžkému průběhu**
- výběr léku: podle aktuální rezistence *Plasmodium falciparum*



Zóny rezistence *Plasmodium falciparum* ke chlorochinu

OBRANA PROTI MALÁRII

OCHRANA PŘED POŠTÍPÁNÍM

- repelenty (Autan)
- sítě v oknech
- **moskytiéry** (impregnované insekticidy)

zdroj: WHO ID: 03001827

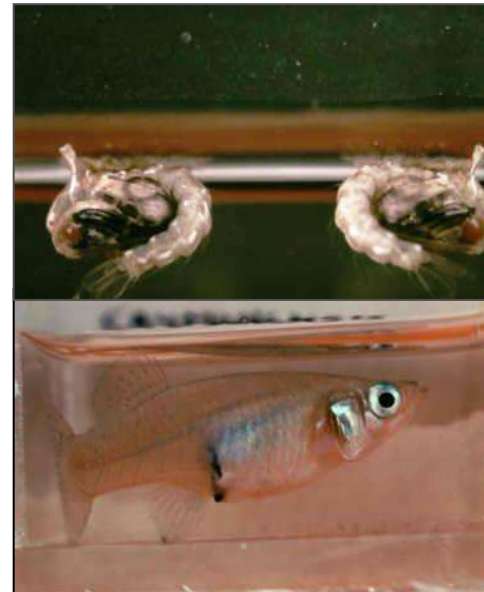


zdroj: WHO ID: 03001852

PREVENCE A KONTROLA MALÁRIE

REDUKCE POČTU PŘENAŠEČŮ

- změny prostředí (vysoušení močálů, nádoby s dešťovou vodou)
- insekticidy
- biologická kontrola



Larvy komárů
při hladině

Gambusia

2009

Globální financování kontroly malárie: **1.7 bilionů USD**

Babesia microti

B. divergens

- krevní apicomplexa
- intracelulární (vývoj uvnitř **erytrocytů**)
- přenašeč: klíště
- **paraziti zvířat**
- původci babesiózy velmi vzácná v Evropě

PŘENOS



- **prostřednictvím přenašeče**

přenašeč: klíšťata (nymfy, dospělé samice)

přichycení 36 hod > zvýšené riziko přenosu

- **krevní transfúzí**

- • koncentráty erytrocytů (i zmražené): *B. microti* přežije až 19 dnů
- • bezpříznaková nákaza dárce (Německo: protilátky u 8% dárců krve)

VÝSKYT LIDSKÉ BABESIÓZY

Babesia microti

„hlodavčí“ parazit

USA (JV): endemicky

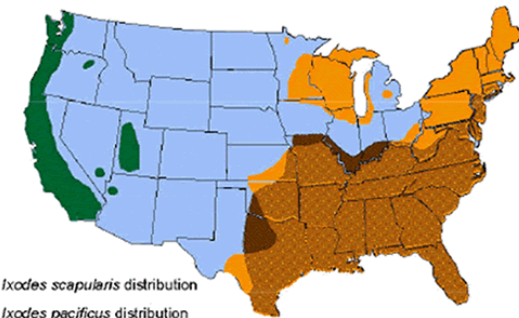
přenašeč: *Ixodes scapularis*

EVROPA: hojně v drobných hlodavcích

přenašeč: *I. trianguliceps*

Ixodes ricinus

2007: 1. případ autochtonní nákazy v Evropě



Babesia divergens

„dobytčí“ parazit

EVROPA: splenektomovaní pacienti