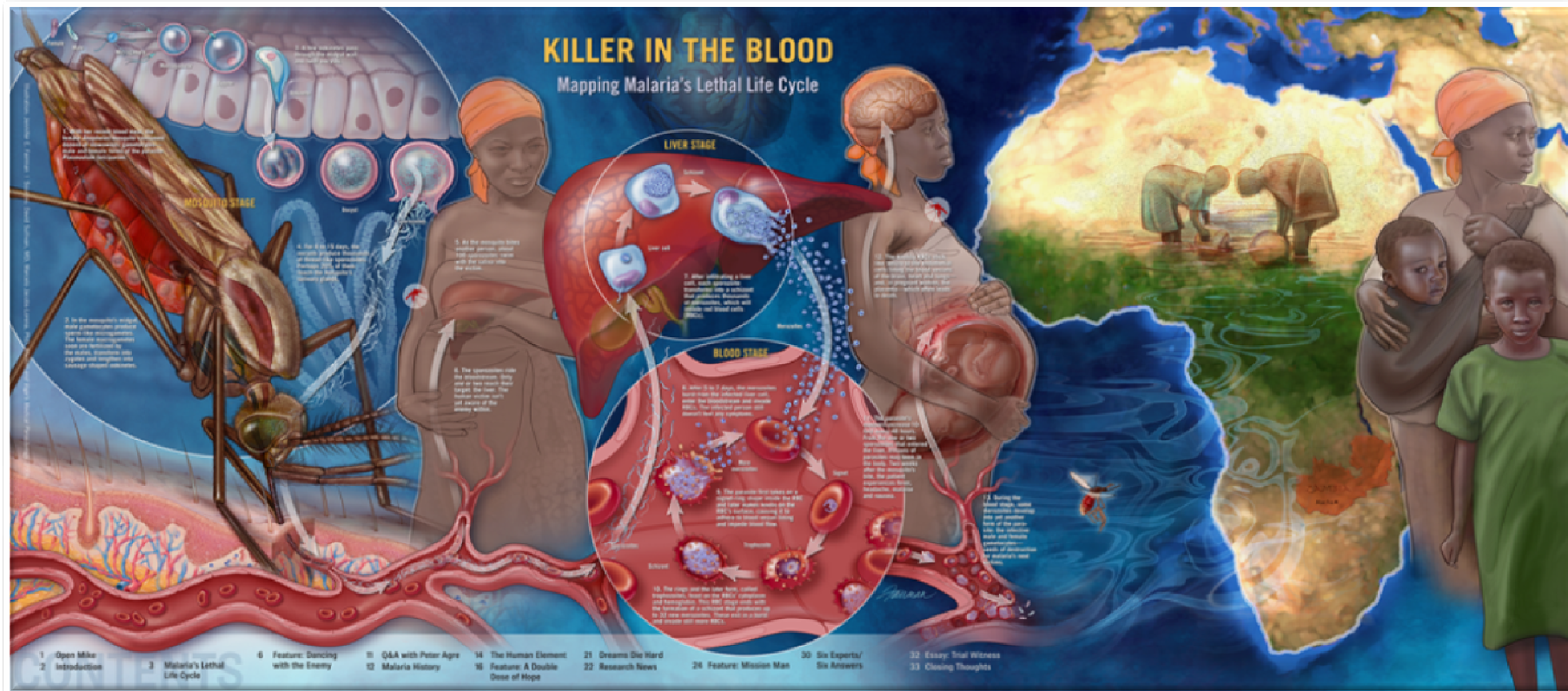




***Plasmodium***  
*Babesia*

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

# Plasmodium



<http://www.fairmanstudios.com>



***Plasmodium falciparum*** - genom

***Plasmodium vivax***

***Plasmodium ovale***

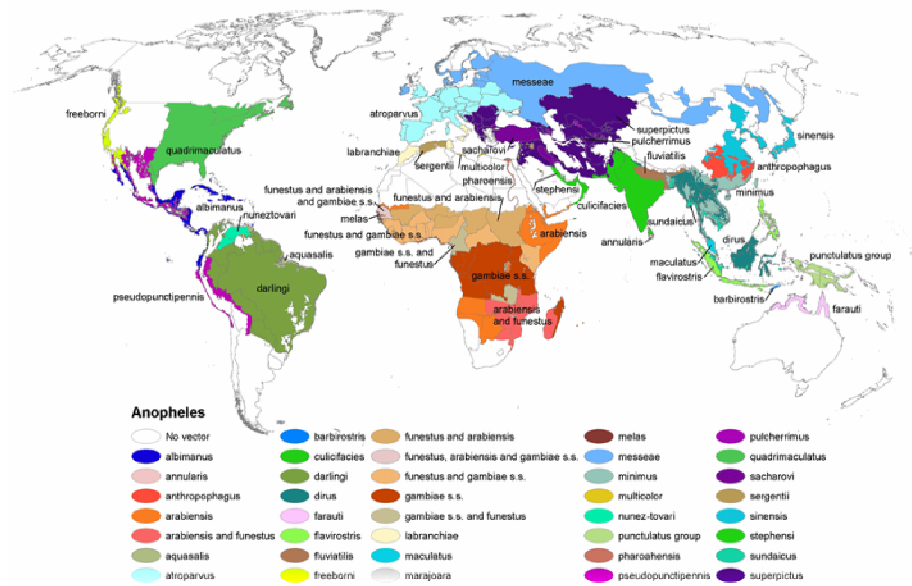
***Plasmodium malariae***

***Plasmodium knowlesi***

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

# PŘENAŠEČ

komár rodu *Anopheles*  
(samičky)



přenos: 60 druhů anofelů

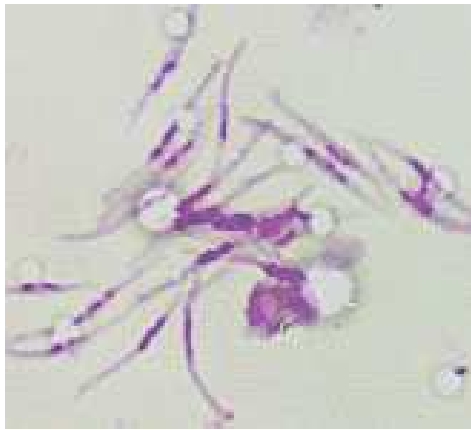
**PŮVODCE:** *Plasmodium* tvoří řadu stádií  
**3 stádia** jsou významná pro průběh nákazy člověka

**sporozoit**

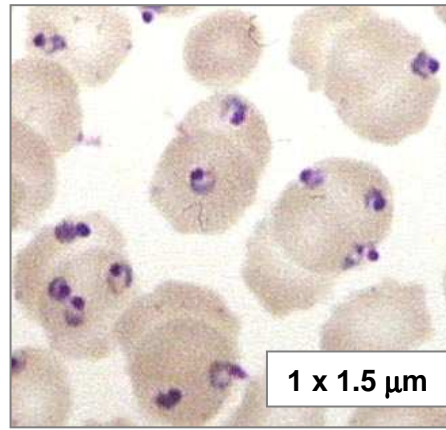
**merozoit**

**gametocyt**

**2 invazivní stádia**



**infekční stádium**  
terminální stádium vývoje  
v přenašeči



**patogenní stádium**  
množí se v erytrocytech

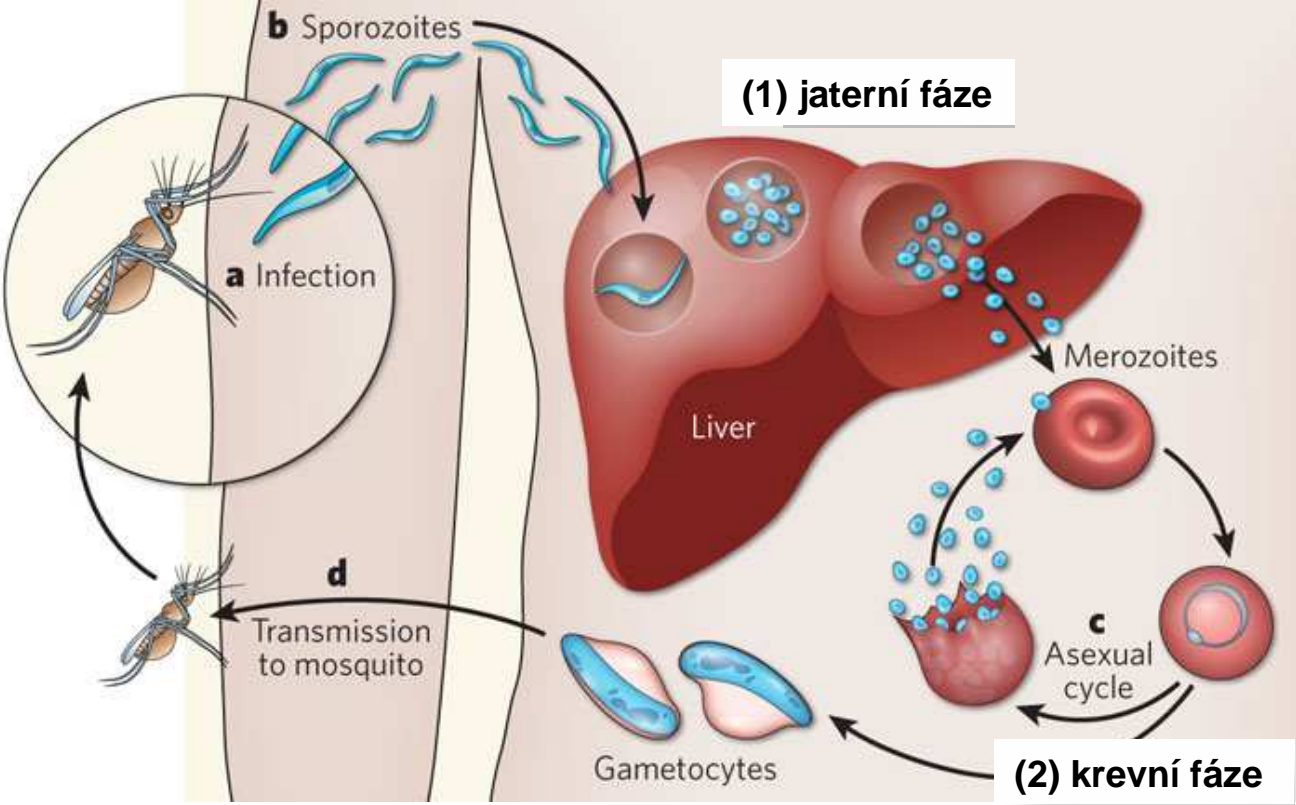
nezralé sexuální stádium



**infekční pro přenašeče**  
terminální stádium vývoje  
v člověku

# ŽIVOTNÍ CYKLUS PLASMODIÍ

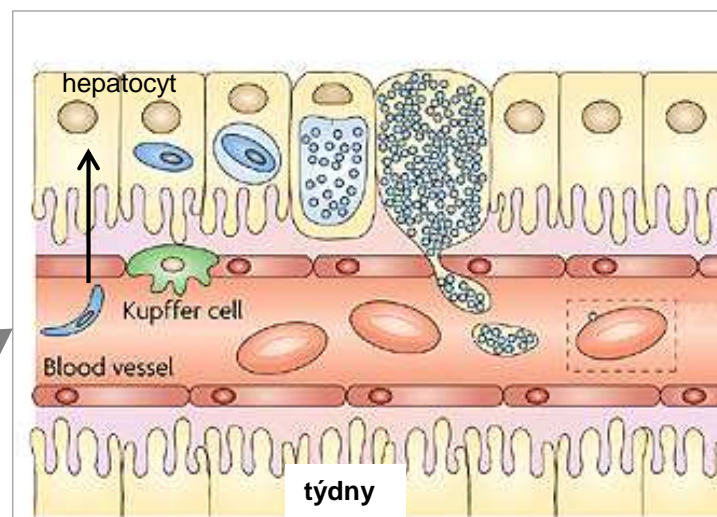
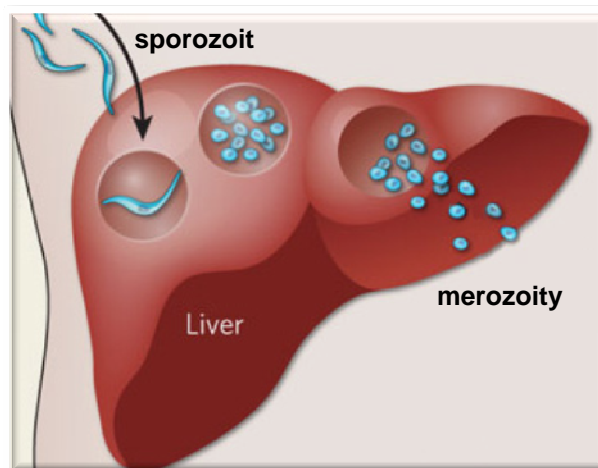
v člověku: 2 fáze



# (1) JATERNÍ FÁZE = exoerytrocytární fáze (EE)

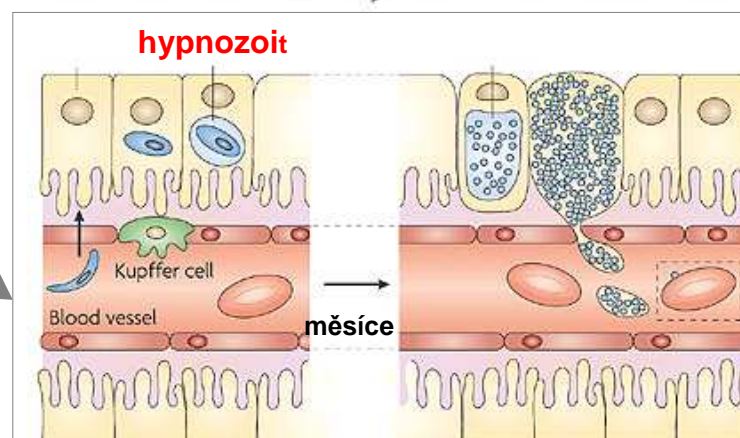
## SPOROZOIT

- extracelulárně v krvi (15-60 minut)
- průnik do hepatocytu
- množení uvnitř hepatocytu
- vznik **merozoitů**
- **návrat do krve**



*P. falciparum*  
*P. malariae*  
*P. knowlesi*

okamžité  
množení

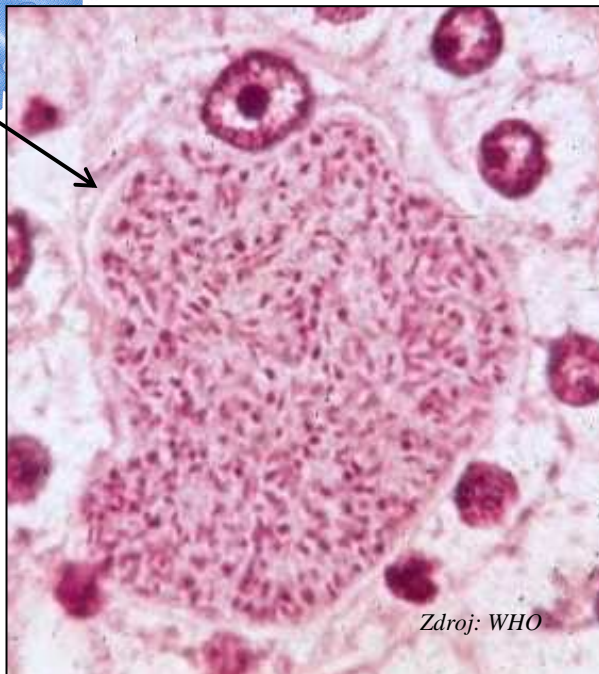
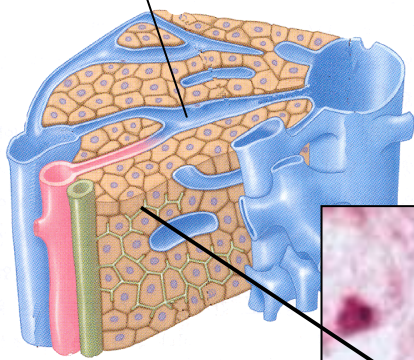


*P. vivax*  
*P. ovale*

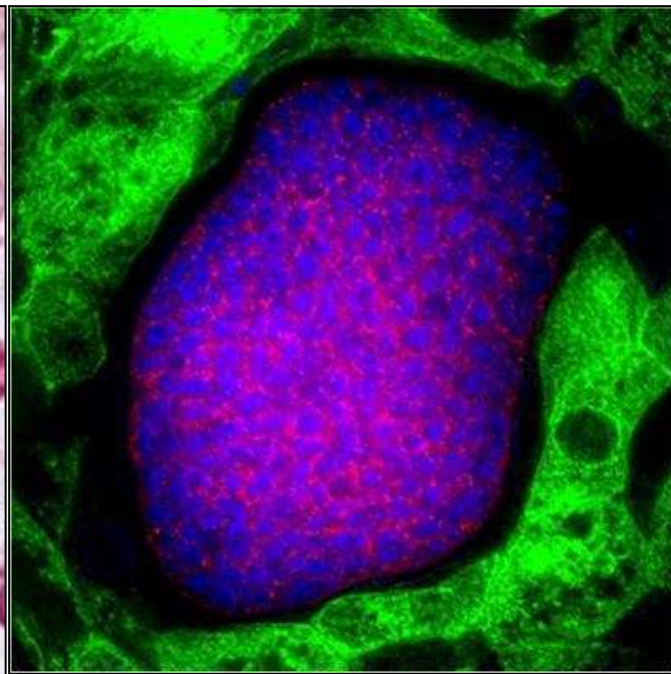
vývoj  
merozoitů  
může být  
oddálen

# MNOŽENÍ PLASMODIÍ V HEPATOCYTECH

SINUSOIDY



Zdroj: WHO



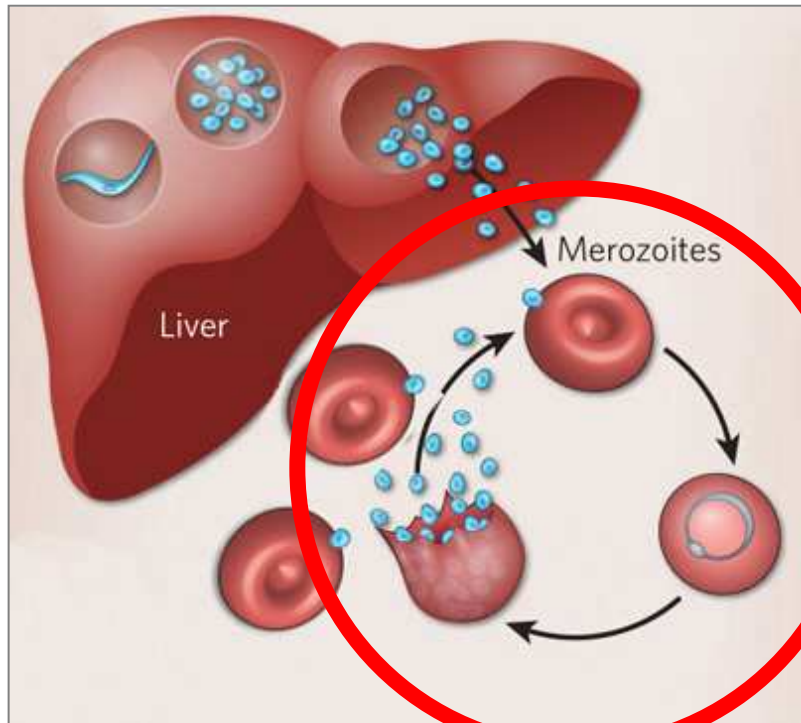


## (2) KREVŇÍ FÁZE = erytrocytární fáze

merozoity z jater přecházejí do krve: **infekce erytrocytů**

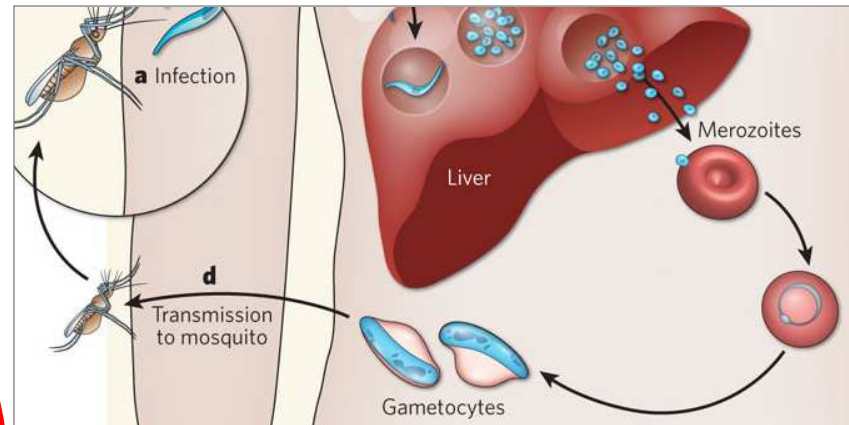
### (2a) **cyklické množení uvnitř erytrocytů**

tvorba nových merozoitů  
infekce dalších erytrocytů



### (2b) **přeměna uvnitř erytrocytů**

tvorba gametocytů  
(merozoit se přemění na **gametocyt**)

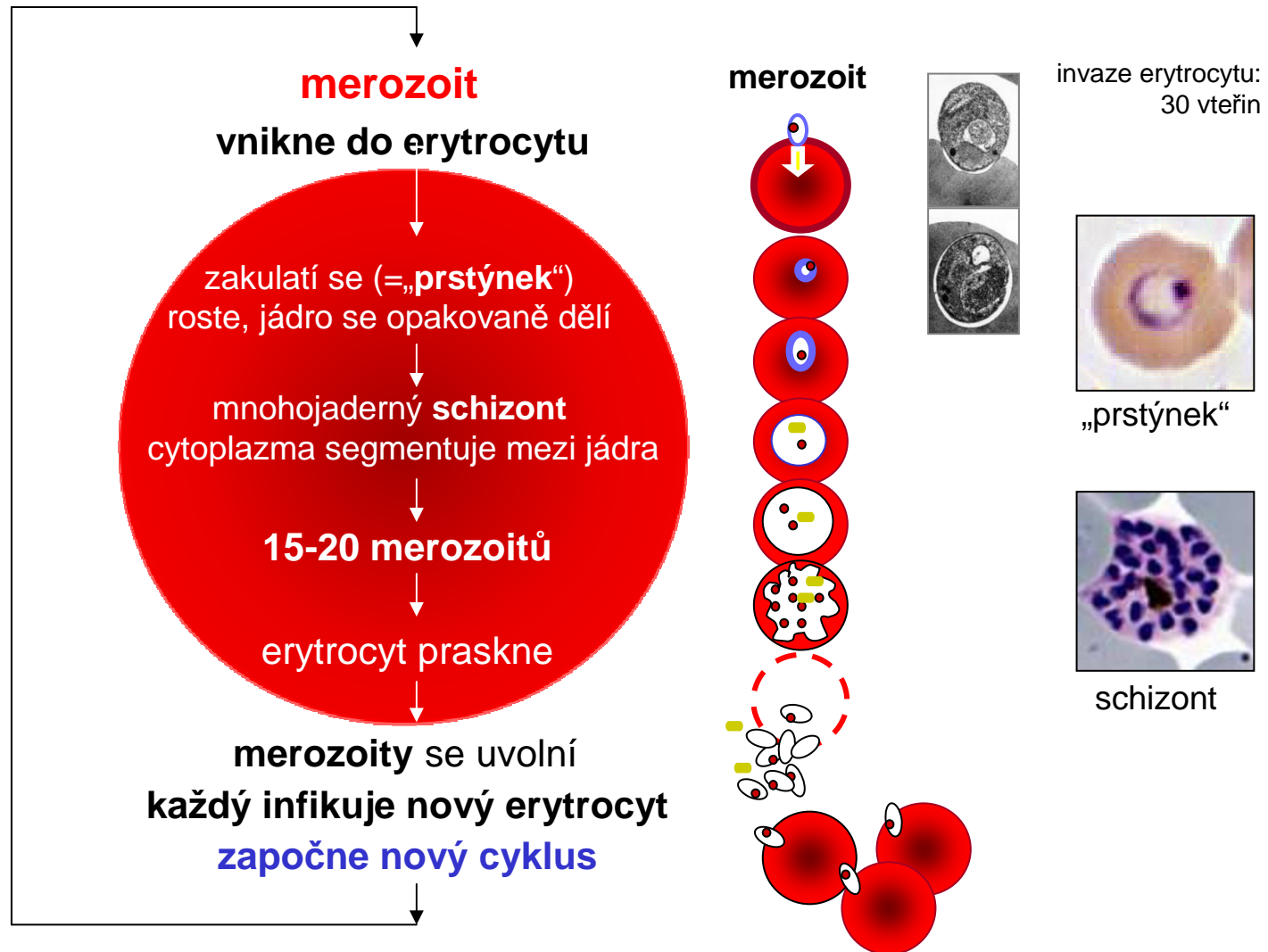


**gametocyt** = nezralé pohlavní stádium

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

(2a) KREVŇÍ FÁZE = erytrocytární fáze asexuální

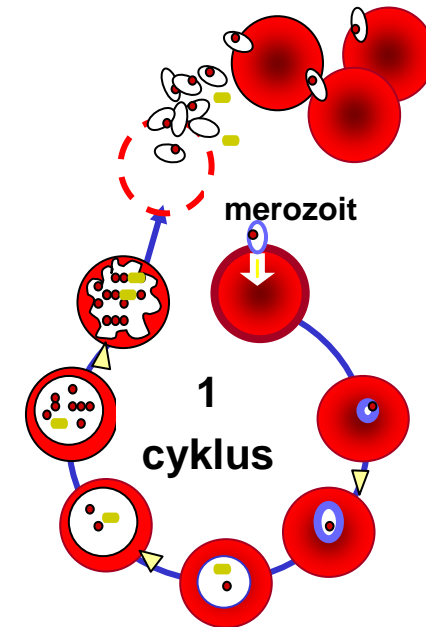
## MNOŽENÍ PLASMODIA UVNITŘ ERYTROCYTU



(2a) KREVNÍ FÁZE = erytrocytární fáze asexuální

**DRUHY PLASMODIÍ SE LIŠÍ DÉLKOU MNOŽENÍ UVNITŘ ERYTROCYTU**  
= délkou 1 cyklu

druh	délka 1 cyklu (hodiny)
<i>Plasmodium falciparum</i>	48
<i>Plasmodium vivax</i>	48
<i>Plasmodium ovale</i>	48
<i>Plasmodium malariae</i>	72
<i>Plasmodium knowlesi</i>	24



**cyklické množení plasmodií uvnitř erytrocytů = klinicky malárie**

Jaterní fáze nákazy = bezpříznaková

# 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*)

zdroj nákazy:  
**člověk**

***Plasmodium knowlesi*** původce dvoudenní malárie  
(*quotidiána*)  
smrtelné případy

zdroj nákazy:  
**primáti**

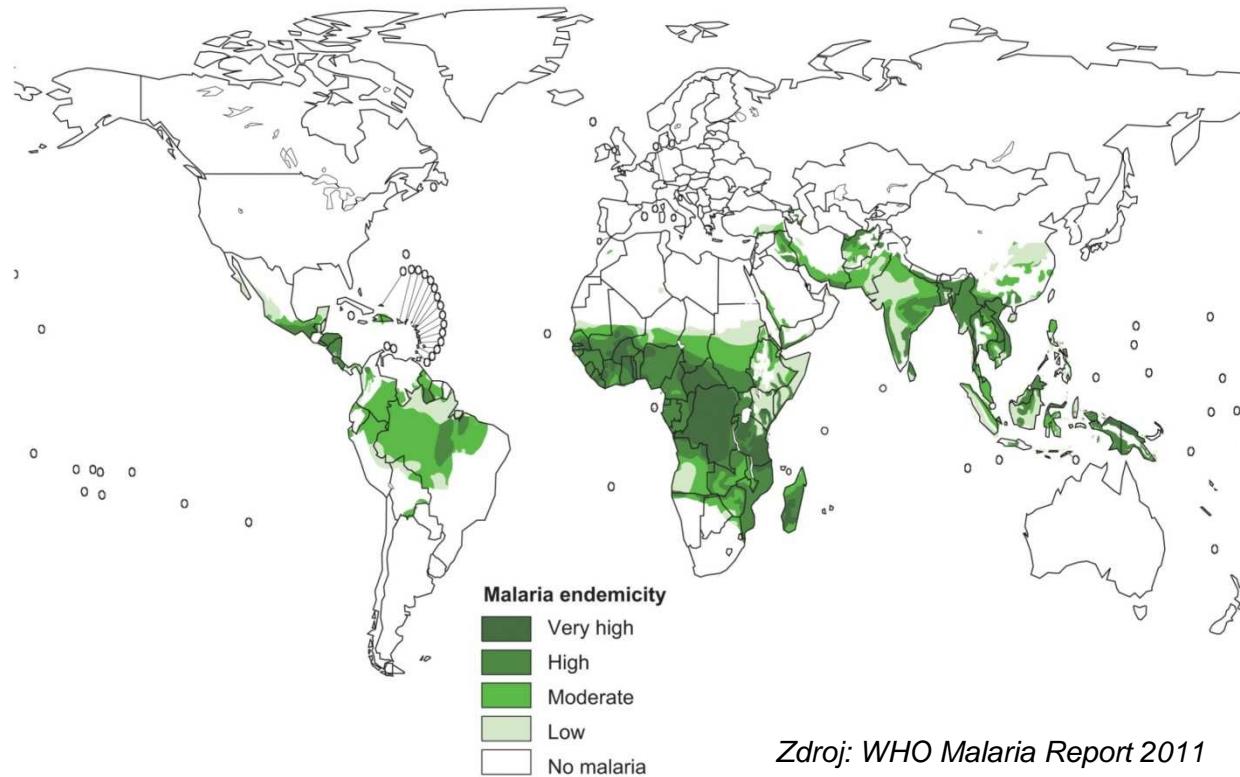
# EPIDEMIOLOGIE MALÁRIE

- nejzávažnější parazitární infekce
- 300 – 500 milionů infikovaných
- 100 milionů klinických případů ročně
- ~ **1 milion úmrtí ročně** (90% subsaharská Afrika: malé děti << 5 let)



# EPIDEMIOLOGIE MALÁRIE

ENDEMICKÉ OBLASTI PŘENOSU MALÁRIE 2010: **109 zemí**

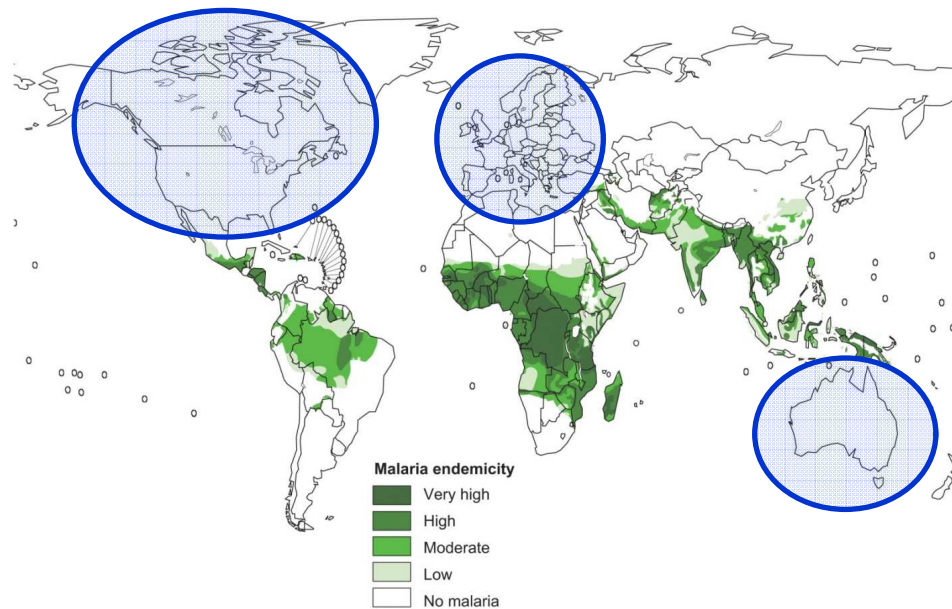


- 45° s.š. – 30° j.š., < 2000 m.n.v.
- subtropy, tropy
- ohniskový výskyt



# EPIDEMIOLOGIE MALÁRIE

- přenos malárie se nevyskytuje v **Evropě, Austrálii, USA:**  
**pouze importované případy**



ČR: 20 – 25 importovaných případů/rok  
7 osob na malárii zemřelo



# PATOGENEZE MALÁRIE

- **důsledek cyklického množení plasmodií v erythrocytech**

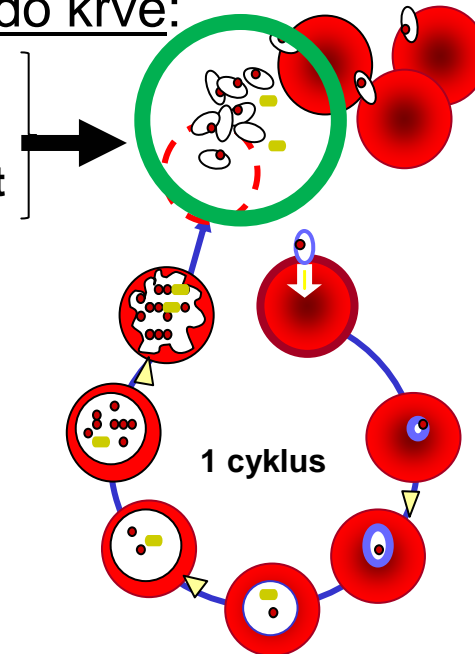
# PATOGENEZE MALÁRIE

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: *P.vivax*, *P.ovale*, (*P.falciparum*)  
po 72 hodinách: *P.malariae*  
po 24 hodinách: *P. knowlesi*



# PATOGENEZE MALÁRIE

## Malarický toxin

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

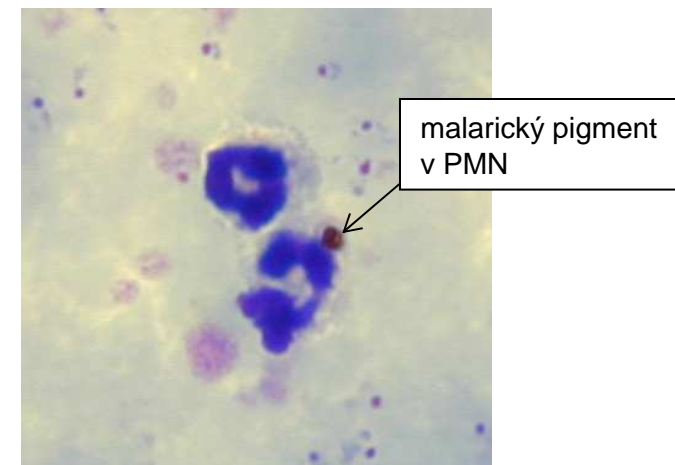
důsledky:

- 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)

## Malarický pigment

fagocytován monocyty, inhibice funkce monocytů

důsledek: **imunosupresivní stav**



# PATOGENEZE MALÁRIE

- liší se podle vlastností a chování původce onemocnění

# PATOGENEZE TROPICKÉ MALÁRIE

původce: *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

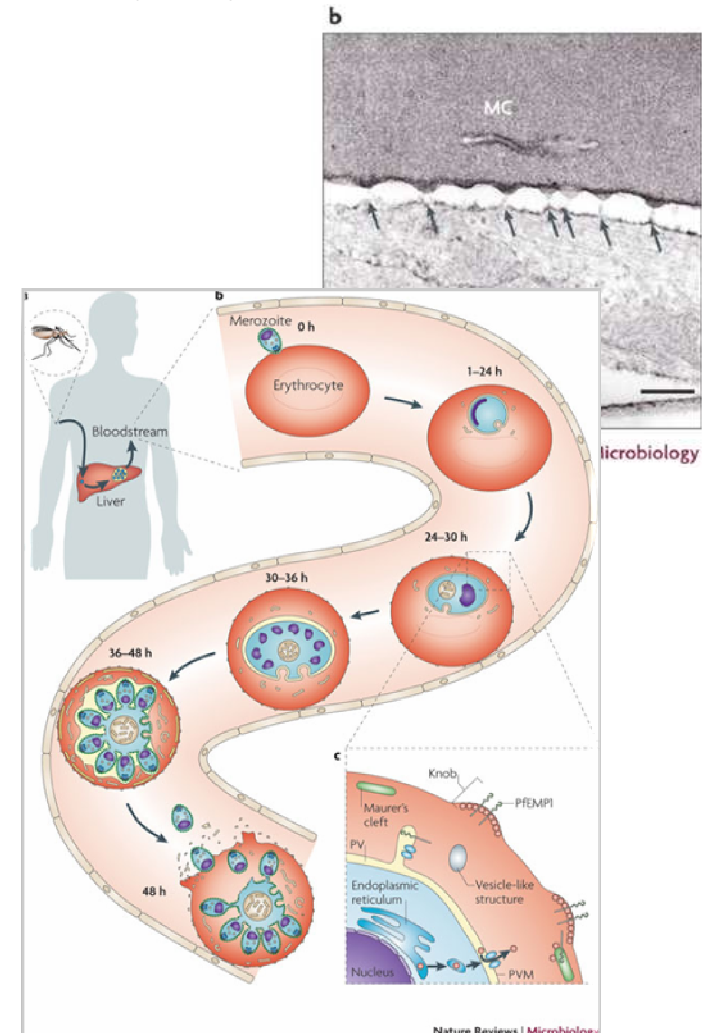
## *Plasmodium falciparum*

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

- přichycení infikovaných krvinek  
k endotelu cév, k syncytiotrofoblastu placenty
- tvorba roset

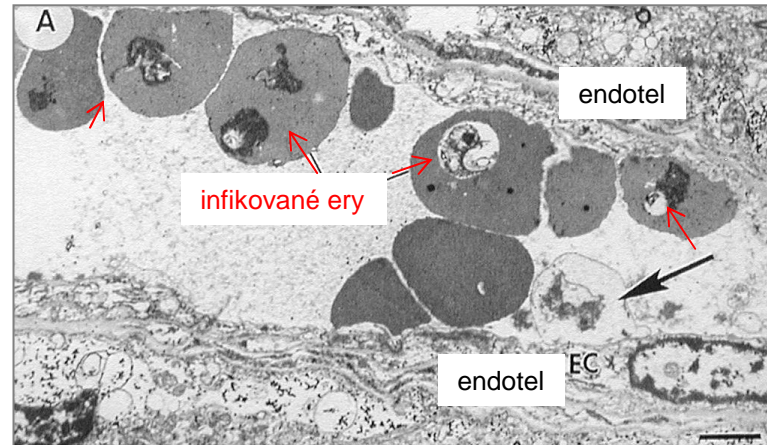
### patologické důsledky:

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

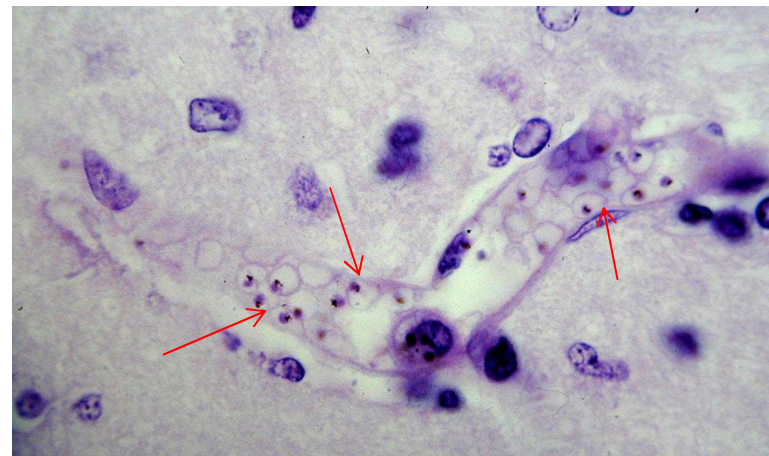


# PATOGENEZE TROPICKÉ MALÁRIE

Mozková kapilára vyplněná nakaženými erytrocyty



Transmisní elektronová mikroskopie

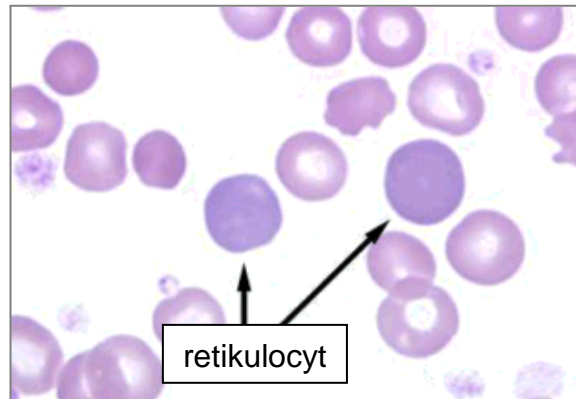
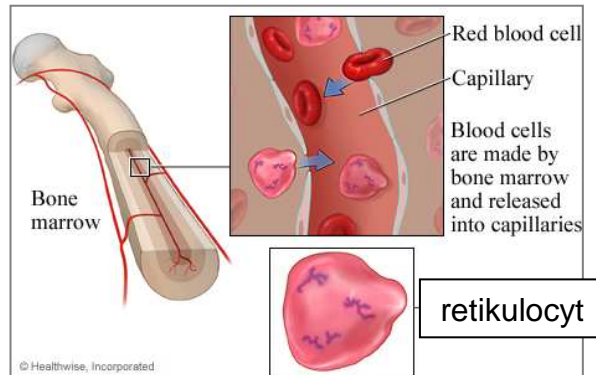


Histologie

# PATOGENEZE **TERCIÁNY**

původce: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*

- infikují retikulocyty:  
důsledek: procento nakažených krvinek **nepřekročí 2%**





# PATOGENEZE **KVARTÁNY**

původce: *Plasmodium malariae*

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

## PATOGENEZE QUOTIDIÁNY

původce: *Plasmodium knowlesi*

- infikuje všechna stádia erytrocytů:  
důsledek: procento nakažených krvinek může **přesáhnout 2%**



## KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

- (1) nekomplikovaná malárie**
- (2) komplikovaná malárie**

# KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

## (1) nekomplikovaná malárie

### (a) TŘÍDENNÍ MALÁRIE (terciána)

původce: *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale*

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

příznaky: • na začátku nespecifické (prodromální): 2 – 3 dny

• poté: opakovaný horečnatý záchvat = **malarický záchvat**

teplotní paroxysmus: **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**

**Možný relaps onemocnění:** vzplanutí onemocnění po ukončení léčby

# KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

## (1) nekomplikovaná malárie

### (b) ČTYŘDENNÍ MALÁRIE (kvartána) - nejméně závažná malárie

původce: *Plasmodium malariae*

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

průběh: • chronická, asymptomatická

• příznaky: **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

## (1) nekomplikovaná malárie (?)

### (c) DVOUDENNÍ MALÁRIE (quotidiána)

původce: *Plasmodium knowlesi*

výskyt: JV Asie (Malajsie, Filipíny, Thajsko, Vietnam, Barma)

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

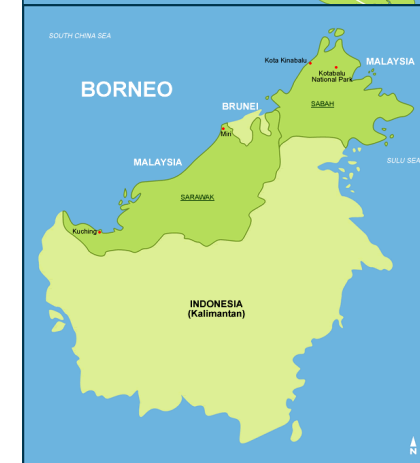
inkubační doba: **9 - 12 dní**

příznaky: mírný průběh – smrtelná nákaza

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

---

před r. 2000: 2 případy přirozené nákazy člověka



# KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

## (1) nekomplikovaná malárie

### (d) TROPICKÁ MALÁRIE

původce: ***Plasmodium falciparum***

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

inkubační doba: **7 - 21 dní**

příznaky: na začátku nespecifické: i několik dnů

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

**!!! Nekomplikovaná tropická malárie  
se může velmi rychle změnit na těžké onemocnění !!!**

# KLINICKÝ OBRAZ MALÁRIE

## (2) těžká komplikovaná malárie = maligní terciána

- příznaky:**
- **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.

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.

**Parazitémie** = procento nakažených erytrocytů v periferní krvi

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

## PŘÍMÝ PRŮKAZ

### Metody:

- (a) **mikroskopie**
- (b) rychlé diagnostické testy (RDT)
- (c) PCR

## NEPŘÍMÝ PRŮKAZ

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

- diagnosticky nepřínosná
- význam epidemiologický

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

## (a) MIKROSKOPIE

**materiál:** periferní krev (kapilární, žilní)

**odběr:** kdykoliv (i mimo horečku)

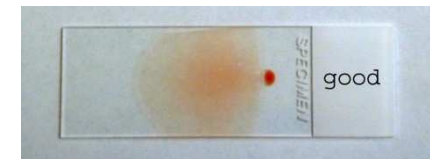
**metoda:** krevní nátěry

(1) „tlustá kapka“

(2) tenký nátěr



(1) tlustá kapka



(2) tenký nátěr

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

## PŘÍPRAVA KREVNÍCH NÁTĚRŮ

kapilární krev: **ihned po odběru!!!**

žilní krev: do 2 hodin po odběru

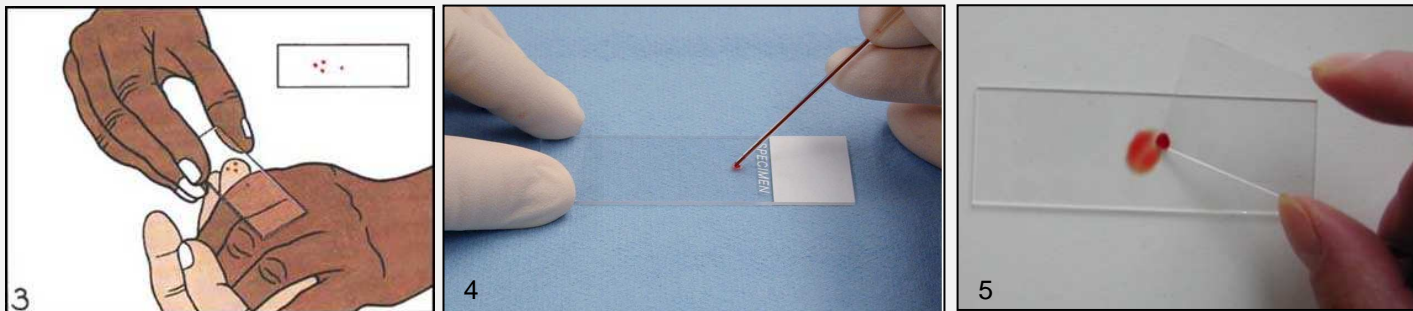
1. otřít břicho prstu čistým luhem

2. bodnout jehlou

3. ke kapce krve shora přiložit podložní sklo (4. alternativně: kápnout na podložní sklo kapku žilní krve)

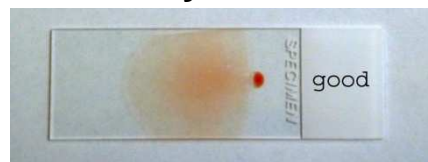
5.-7. **tenký nátěr**: rozetřít hranou druhého podložního skla

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE



5. **tlustá kapka**: rozetřít rohem druhého podložního skla do plochy o průměru ~ 1cm

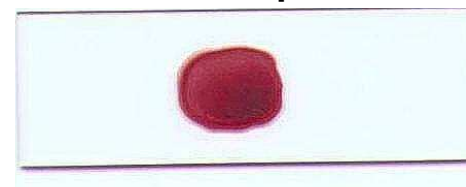
**tenký nátěr**



po zaschnutí

- fixuje se metanolem
- barví se vodným roztokem Giemsa-Romanowski

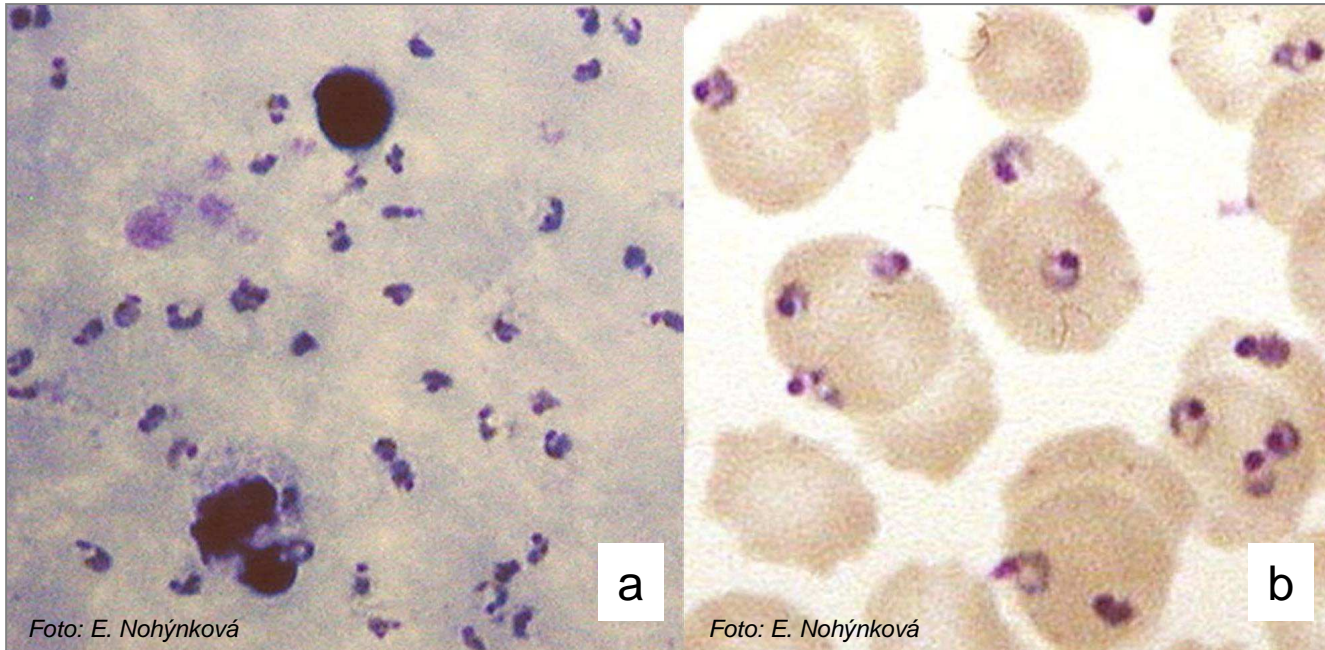
**tlustá kapka**



po zaschnutí

- nefixuje se
- barví se vodným roztokem Giemsa-Romanowski

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE



## **tlustá kapka**

kvalitativní vyšetření: **ANO/NE**

(vyšetří se větší objem krve)

## **tenký nátěr**

zachovaná morfolgie

- druh plasmodia
- výpočet parazitémie

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

**Mikroskopie** poskytuje nejvíc informací

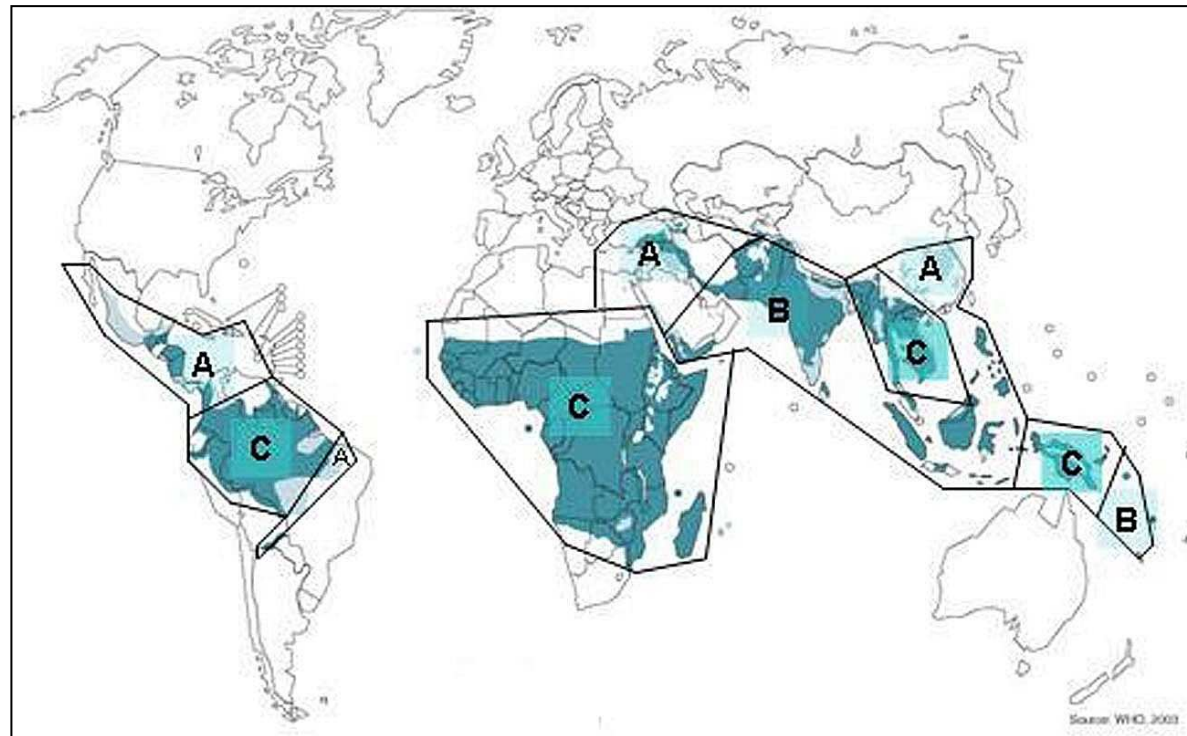
- jakým **druhem malarického plasmodia** je pacient nakažen
- jaká je **parazitémie**

# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

## URČENÍ DRUHU PLASMODIA

### význam:

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

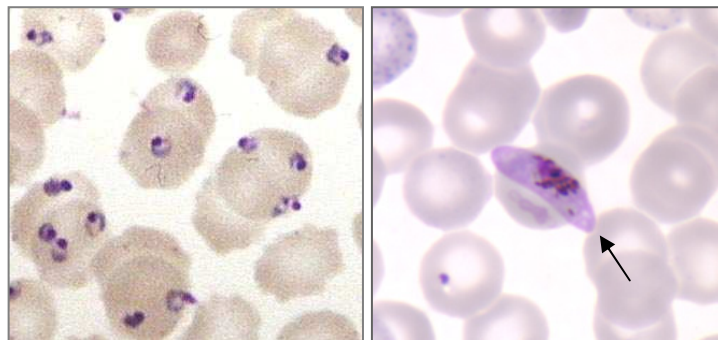




# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA MALÁRIE

## URČENÍ DRUHU PLASMODIA

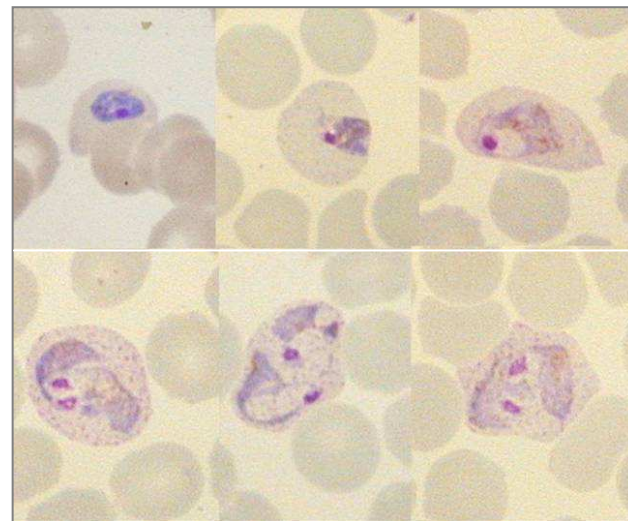
druh	v periferní krvi	infikované erythrocyty
<i>Plasmodium falciparum</i>	„prstýnky“ (gametocyty)	nezvětšené
<i>Plasmodium vivax, P. ovale</i>	všechna stádia	zvětšené



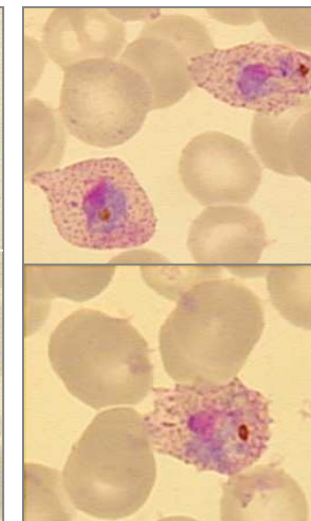
prstýnky

gametocyt

***Plasmodium falciparum***



***Plasmodium vivax***



***P. ovale***

# 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**)

### *Plasmodium vivax, P. ovale, P. malariae*

- parazitémie v periferní krvi odpovídá počtu infikovaných krvinek v těle

# CHEMOTERAPIE MALÁRIE

úspěšná při eliminaci parazitů do 7 dnů

## CHININ

- účinný proti **erythrocytárním stádiím** všech druhů plasmodií
- neúčinný proti hypnozoitům

## MEFLOCHIN

- účinný proti **erythrocytárním stádiím** všech druhů plasmodií
- neúčinný proti hypnozoitům

## CHLOROCHIN

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

## PRIMACHIN

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

## ARTEMISININ a kombinace

- účinný proti **erythrocytárním stádiím** všech druhů plasmodií
- neúčinný proti hypnozoitům



*Artemisia annua*

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

- **expoziční ochrana**

lidé žijící v endemických oblastech

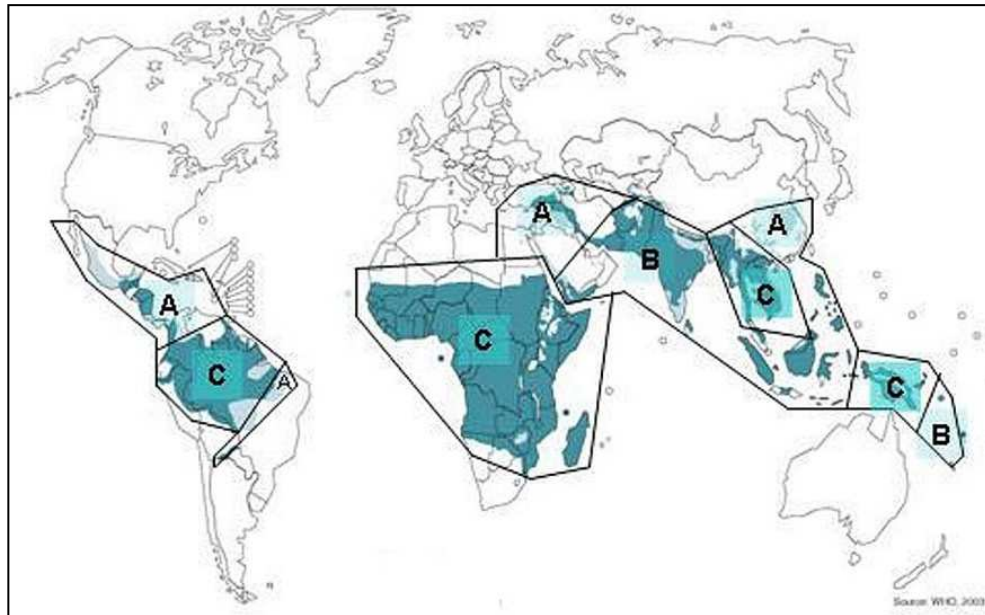
cestovatelé



# 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

## EXPOZIČNÍ OCHRANA

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

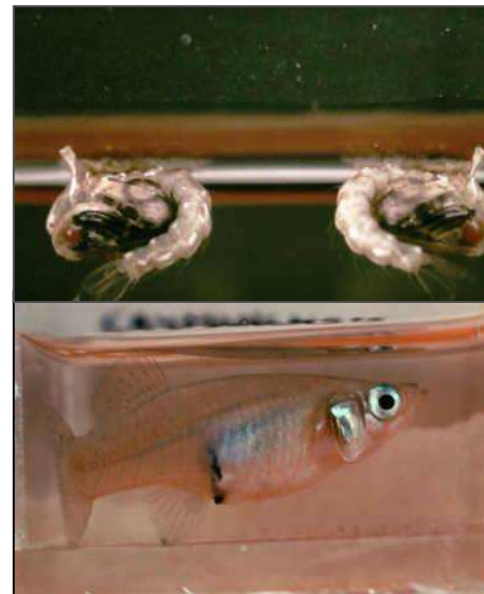


zdroj: WHO ID: 03001852

# 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



# EPIDEMIOLOGIE BABESIÓZY

## PŘENOS

- **prostřednictvím přenašeče**

přenašeč: klíšťa (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)

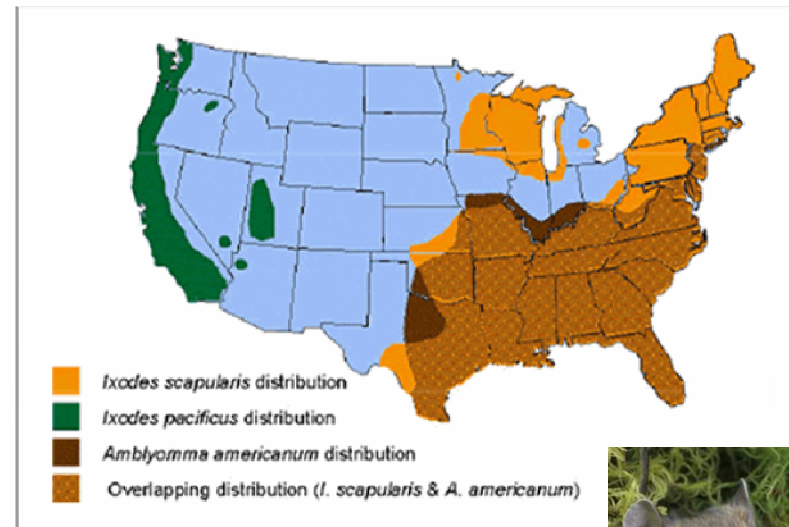
# EPIDEMIOLOGIE BABESIÓZY

## ***Babesia microti***

„hlodavčí“ parazit (drobní hlodavci)

**USA (východní pobřeží):** endemicky

**přenašeč:** klíště *Ixodes scapularis*



**EVROPA:** hojně v drobných hlodavcích

**přenašeč:** *I. trianguliceps*

***Ixodes ricinus***

**2007: 1. případ autochtonní nákazy v Evropě**

## KLINICKÝ OBRAZ BABESIÓZY

**škála:** chronická subklinická nákaza –  
fulminantní horečnaté onemocnění s těžkým až smrtelným průběhem  
**příznaky:** horečka, žloutenka, hemoglobinurie

## DIAGNOSTIKA BABESIÓZY

**shodná s malárií:** přímý průkaz na nátěrech z periferní krve  
parazitémie: až 20%

# EPIDEMIOLOGIE BABESIÓZY

## ***Babesia divergens***

„dobyččí“ parazit (hovězí dobytek)

přenašeč: klíšata *Haemaphysalis*, *Dermacentor*

***Ixodes ricinus***

**EVROPA:** velmi vzácné případy (31 od roku 1957)

výhradně **splenektomovaní pacienti**

40% smrtelné nákazy

