

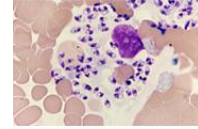
PARAZITOLOGIE

Leishmanióza

Malárie

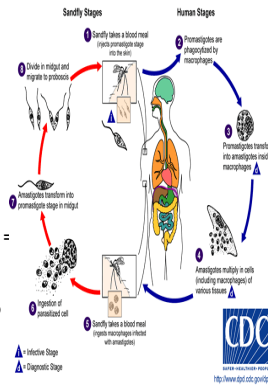
MUDr. Dora Jedličková
Klinika infekčních a tropických nemocí
1. LF UK a NNB

LEISHMANIÓZA



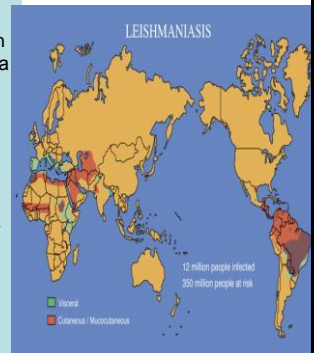
Leishmanióza

- Zoonosa, vyvolavatel **protozoa**
- Vektor – **komárek**
Phlebotomus/Lutzomyia
- Rezervoár – **Starý svět** -psi, hlodavci, lišky..**Nový svět:** hlodavci, lenochod, vačice..
- Formy: **kutánní** (CL – *L. tropica*, *major*, *mexicana* komplex), **mukokutánní** (MCL – *L. braziliensis* komplex), **viscerální** = Kala azar (VL – *L. donovani*, *L. infantum/chagasi*)
- Geografické rozdělení : **Starého světa CL, Nového Světa CL**
- Inkubační perioda: **dny až měsíce** (v průměru 30 dnů)



Epidemiologie, distribuce

- Distribuce: **tropické a subtropické země**
- 350 mil. lidí v rizik. oblastech
- Endemicky v 82 tropických a subtropických zemích
- - 61 zemí Starého světa
- - 21 zemí Nového světa
- Vyšší prevalence u mužů (2:1)
- 0,5 mil případů viscerální leishmaniosy ročně
- 1 – 1,5 mil. Případů kutánní leishmaniosy ročně
- 2 mil. Klinických infekcí ročně
- **Co-infekce s HIV** – nová oportunní inf., incidence se zvyšuje



Phlebotomus/Lutzomyia

- Přenos samičkou v horní části respiračního ústrojí (NE slinné žlázy)
- Sají většinou v noci
- Infikovaný komár přežívá cca 30 dnů
- Množí se v hlodavčích norách, ve spadaném listí
- Závislost na teplotě a srážkách



Kutánní leishmaniosa

- **Starý svět:** *L. major*, *L. tropica*,
- **Nový svět:** *L. mexicana*
- Inkubační doba: dny až několik měsíců

Primární léze

(chronická, nebolestivá, solitární/mnohočetná -
Tvář, krk, končetiny)
erythematózní nodulus – eschara – vřed

Po vyhojení zůstává **invaginovaná jizva** („tissue paper“ - papírová)

Leishmania major

- Středomoří, Střední východ, západní Asie, Indie, Pákistán, ohniska v západní Africe (venkov, pouště)
- IP: 1týden až 2 měsíce
- **VLHKÝ VŘED** s elevovanými okraji
- Roste 3-6 cm za 3-5 měsíců
- Nejčastěji jsou postiženy **KONČETINY**
- Spontánně se **NEVYHOJÍ**



Leishmania tropica

- Středomoří, Blízký východ, Střední Asie, Indie, Pákistán, ohniska ve východní Africe (města)
- IP: 2-4 měsíce
- **SUCHÝ VŘED**
- Satelitní léze
- Roste 1-2 cm za 8-12 měsíců
- Většinou na **TVÁŘI**
- Spontánně se může **VYHOJIT**

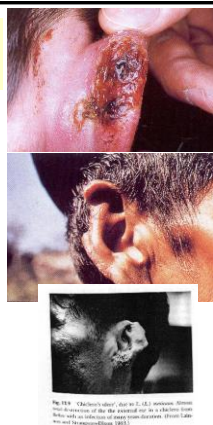


Vyhojené léze *L. tropica* Zanechává skarifikace



Leishmania mexicana

- Léze na **TVÁŘI** a **UŠNÍM BOLTCI**
- Hojení 6-8 měsíců
- Pokud na ušním boltci – postupná **destrukce chrupavky – CHICKLERO**



Mukokutánní leishmanióza

- *L. brasiliensis*, komplex (druhy *L. brasiliensis*, *panamensis*, *guyanensis*, *peruviana*)
- **Primární kožní léze** (většinou 1), často dolní končetiny; spontánní vyhojení
- **Sekundární slizniční infekce**
Během 2 let (15% pacientů bez primární léze)
- Nejčastěji postižena nasální mucosa, 1/3 případů: pharynx, larynx
- Symptomatologie: Nasální obstrukce, epistaxe, lokální lymphadenopatie
- Formy: **Hypertrofická (espundia)** x **Ulcerativní**
- Neléčená je fatální z důvodu k sekundární bakteriální infekci



Diagnostika: CL a MCL

Přímý průkaz parazita: **biopsie vředu**
(material odebrán z **periferní části vředu – z okrajů**)

LÉČBA CL A MCL

- Lokální
- Systémová

- Sb^v i.v or locally - **Glucantime**, Pentostam (*L. tropica*, *L. braziliensis*)
- **Amfotericin B i.v.** (*L. tropica*, *L. braziliensis*)
- **Ketokonazol** (Nizoral) 600 mg/day p.o.
- Terbinafin (Lamisil) 300 mg/day p.o.
- Paromomycin ung. 15% (*L. major*)
- **Chirurgická léčba, kryoterapie, thermoterapie**

L. braziliensis complex Bolivia, local treatment

Viscerální leishmaniasis (Kala azar)

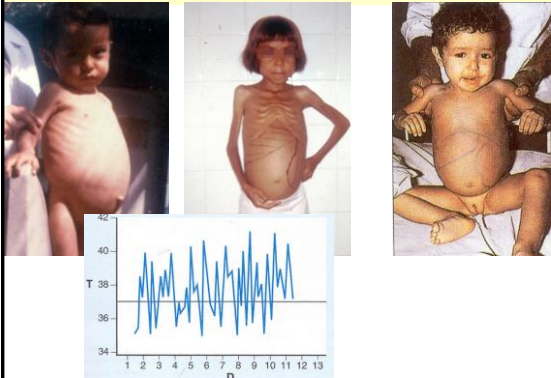
- Původce: **L. donovani**, *infantum*, *chagasi*
- Chronické onemocnění
- 90% všech případů – Bangladesh, Brazílie, Indie, Nepal, Sudan
- **Kala-azar**, „black fever“ (černá horečka)

- **Nedostatečná imunitní odpověď** → disseminace do sleziny, kostní děně a lymfatických uzlin
- Risk faktory: **Malnutrice**, **Imunosuprese** (HIV, transplantace, neoplasie, kortikosteroidní léčba etc.)

Symptomatologie VL

- IP: 2-4 měsíce, velmi pomalá progresse
- Většina infekcí- asymptomatická serokonverze
- **Nepravidelná horečka**, slabost, únava, bolesti hlavy, nechutenství, suchý kašel, průjem, váhový úbytek,
- **Hepatosplenomegalie** (slezina je výrazně zvětšená, nebolestivá, při vyšetření elastická)
- **Generalizovaná lymfadenopatie**
- **Epistaxe**
- **Kožní změny**: hyperpigmentace (Indie: kala-azar); post-kala-azar dermal leishmaniasis
- Příčina smrti: sekundární infekce- TBC, pneumokokové infekce, bronchopneumonie, spalničky....

Hepatosplenomegalie

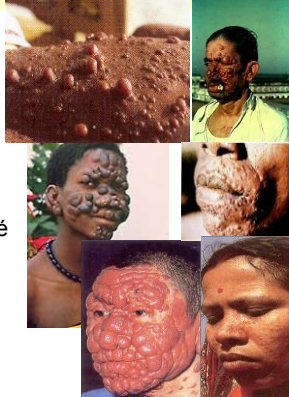


Laboratorní nález

- Krevní obraz: **PANCYTOPENIE**
 - **anémie** (normochromní, normocytární) - Hb i pod 70g/ (sekvestrace ery ve slezině, hemolýza, nenefektivní erytropoéza)
 - **neutropenie** (sekvestr.)
 - **trombocytopenie** (sekvestr.)
- Elevace CRP, zvýšená sedimentace
- Játra:
 - Normální JT
 - Snížená hladina albuminu (below 2g/l), ale hyperglobulinémie, hypergamaglobulinémie

Post Kala-Azar dermální leishmanioza

- *L. donovani*
- 6-20% Indie, 2-5% Východní Afrika
- 1-2 roky po infekci
- **Hypopigmentované léze**
(brada, rty, krk, extenzorové strany končetin...)
- **Noduly**
(verukózní, papilomatózní..)
- Dif. Dg.: lepra, sarkoidóza, TBC



LÉČBA VL

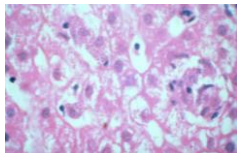
- **Stibium Sb^v**
 - Sodium stibogluconate (Pentostam, SKB) – 100 mg Sb^v/ml
 - Meglumin antimoniate (Glucantime, Aventis) - 85 mg Sb^v/ml
 - 20 mg/kg Sb^v i.v. or i.m. for 20 – 28 days
 - Side effects: pankreatitis, cardiotoxicity (sudden death), nephrotoxicity
- **Amfotericin B**
 - 0,3-0,5 mg/kg/day (1mg/kg ob day) i.v., 21 days
 - Liposomal 2-3 mg/kg/day, altogether 21 mg/kg during 7-10 days
- **Pentamidin isethionát** (Pentacarinat)
 - 4 mg/kg/day i.m. or i.v. 3 times per week for 5-25 weeks
- **Paromomycin/aminosidin** (Humatin)
 - 15 mg/kg/day i.v. or i.m. during 10-21 days
- **Miltefosin** (alkyl phospholipid derivate for p.o. therapy)
 - 100 mg/day p.o. for 4 weeks
- Klinická odpověď cca po 7-10 dnech, kontrola po 3 – 6 -12 měsících

VISCERÁLNÍ LEISHMANIÓZA A AIDS

- Španělsko, Francie, Itálie, Brazílie, Ethiopia, Sudan
- **Aktivace asymptomatické infekce** *L. infantum*, *L. braziliensis* v pokročilých stádiích AIDS (CD4⁺ 50-100/mm³)
- Amastigoti v mnoha různých orgánech, pozitivita v kostní dřeni či buffy coatu
- Stav komplikován aplastickou anémií, častá diseminace
- „Challenging therapy“, časté relapsy



L. infantum - Španělsko



Amastigoti v játrech

MALÁRIE



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**
- **PARAZITÉMIE** – procento napadených ery, udávána v %
- V r. 2015 212 milionů případů, výskyt v 91 zemích světa, 90% v Africe



Komár *Anopheles spp.*- vektor 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	Preferencí 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

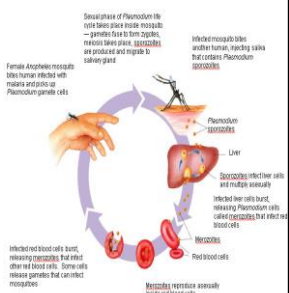
1) JATERNÍ FÁZE – Vývojový cyklus plasmodií

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

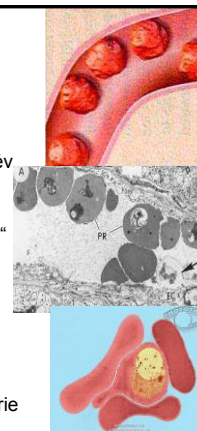
3) KREVŇÍ FÁZE (**sex.**) – tvorba **gametocytů** (nezralé sexuální stádium) - v krvi 2-3 dny infekční pro přenašeče **bezvýznamné pro člověka**



Plasmodium falciparum

- Infikuje retikulocyty a erytrocyty - procento nakažených krvinek může být **vysoké**
- Modifikuje povrch infikovaných krvinek - nakažené krvinky adheří 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 potě 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.)

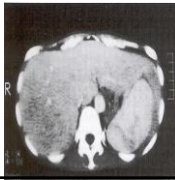
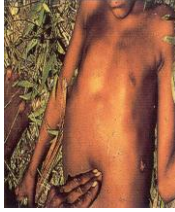
Splenomegalie – časný příznak

Anémie – nedostatek retikulocytů = suprese kostní dřeně, **trombocytémie**

Ikterus – chybí, JT normálně či jen mírně zvýšené

Děti: Horečka, kašel, zvracení, průjem, anémie

- Rychlejší progres (1-2 dny)
- Plicní edém, renální selhání vzácné



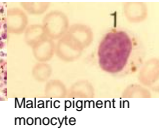
KREVNI OBRAZ - PANCYTOPENIE

• Anémie

- Defekt erythropoese v kostní dřeni
- Intravaskulární hemolýza, hypersplenismus

• Trombocytopenie

- Snížená produkce a přežívání trombocytů



Maligní malárie

Klinická kritéria

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

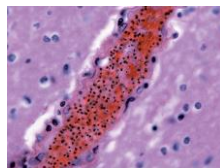
Laboratorní kritéria

- **Parazitémie před zahájením léčby > 5%**
- Koncentrace kreatininu < 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl)
- Bilirubin > 50 $\mu\text{mol/l}$
- Hematokrit < 20 %
- Hemoglobin < 75 g/l
- Hluboká **trombocytopenie** (< 20 000/ μl)
- Hemoglobinurie
- Acidóza (bikarbonát < 15 mmol/l)
- Hypoglykémie (< 2,2 mmol/l)

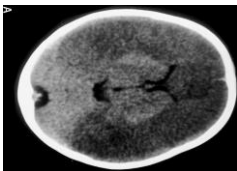
Maligní malárie – léčba na JIP



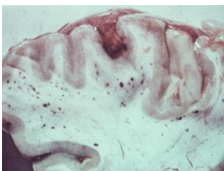
unconsciousness, cerebral malaria



Cerebral malaria



Oedema of brain, cerebral malaria



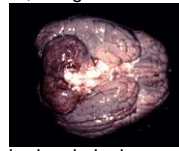
Multiple petechias, cerebral malaria



DIC, malaric patient



Hepatic failure, hemozoin



Cerebral malaria, hemozoin



Ikterus

MALÁRIE v těhotenství

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

Relapsy

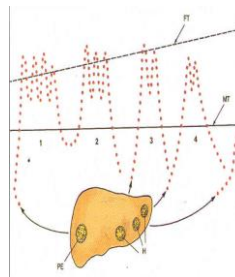
P. vivax; *P. ovale*

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 : důležité

- **Není lymfadenopatie**
- **Není exantém**
- **Hepatosplenomegalie**; mírné zvýšení JT
- Inkubační doba- **min 8 dnů**
- Elevace CRP
- **Fatální komplikace nemoci se může objevit během 48 hodin**
- **NEVZNIKÁ OCHRANNÁ IMUNITA !!!!**



MALÁRIE A IMUNITA

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

PŘIROZENÁ REZISTENCE K MALÁRII

Onemocnění tvaru ery

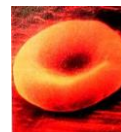
(srpkovitá anémie, thalassemie, ovalocytosa)

Enzymatické defekty: deficiencie G6PD

Variabilita povrchových antigenů

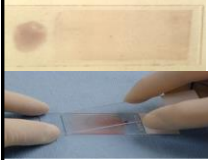
(Duffy(-) in *P. vivax*)

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 **parazitémie** – důležitý ukazatel odpovědi na léčbu
- Senzitivita tlusté kapky: 50/μl ~ 0,001% parazitémie



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 antimalariem (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: resistance popsána v lednu 2009 v JV Asii
- *Pl. vivax*
 - Chloroquine: Oceánie, PNG, některé části Indonésie, JV Asie, Brasílie, Guayana, Peru, Columbia
 - Primachine: Indonésie, PNG, Západní Pacifik
- *Pl. malariae*
 - Chloroquine: příležitostně Sumatra

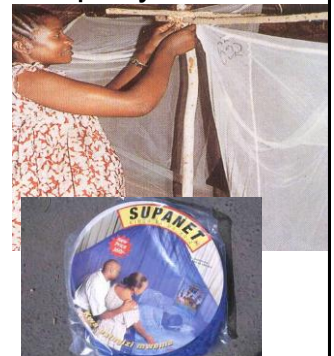
Antimalarická profylaxe

- Záleží na přítomnosti a resistenci *Pl. falciparum*
- Vždy kombinovat s **expoziční 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 záleží na teplotě, vlhku, proudění vzduchu, kvalitě repelentů a koncentraci

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

Délka ochrany záleží na koncentraci

REPELENTY

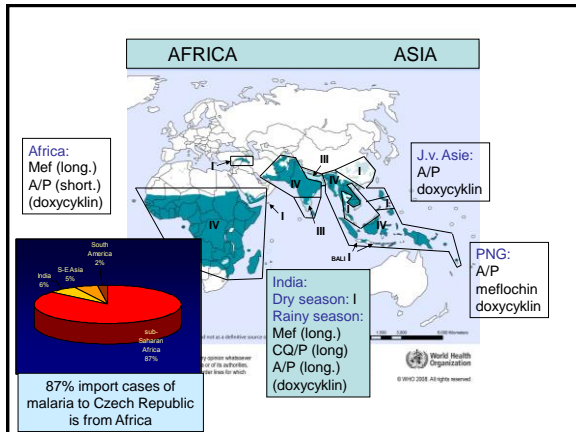


Koncentrace koncentrací DEET (%)	Trvání ochrany (hodiny)
30	6
15	5
10	3
5	2



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
 - Meflochine (LARIAM) – 1 tbl./week
 - 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



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