

MALÁRIE – NEOBVYKLÁ PŘÍČINA FEBRILNÍHO STAVU U KOJENCE

MUDr. Pavel Kosina¹, MUDr. Karel Honegr, Ph.D.¹, MUDr. Miroslav Förstl², MVDr. Zuzana Čermáková²

¹Klinika infekčních nemocí LF a FN v Hradci Králové

²Ústav klinické mikrobiologie LF a FN v Hradci Králové

Diferenciální diagnostika febrilního stavu v kojeneckém věku je vždy obtížná a ke stanovení správné diagnózy je velmi důležité zhodnotit veškeré dostupné údaje včetně epidemiologické anamnézy dítěte. Autoři předkládají případ pětíměsíčního kojence postiženého tropickou malárií a upozorňují na úskalí léčebných možností tohoto onemocnění u malých dětí.

Úvod a charakteristika onemocnění

Malárie je celosvětově rozšířené onemocnění, tvořící v tropických a subtropických oblastech nejčastější příčinu úmrtí u dětí po průjemových onemocněních. Většina úmrtí, která se ročně odhadují na 1,5–2 miliony, je zaznamenána u afrických dětí a je způsobena téměř výhradně parazitem *Plasmodium (Laverania) falciparum* (1). Onemocnění, vyskytující se v mírném pásu, jsou z velké většiny importována nakaženými osobami, zvláštní skupinu tvoří tzv. letištní nebo přístavní malárie, kde zdrojem infekce je komár importovaný do oblasti mírného pásu. Česká republika je od roku 1963 uznávána za území prosté malárie (2). Nejdůležitějším článkem přenosu jsou samičky komára rodu *Anopheles*, při jejichž sání na kůži člověka se infekční sporozoit dostávají do krevního oběhu a po pomnožení v játrech (preerytrocytární fáze) jsou uvolňovány do krevního oběhu. Napadají erytrocyty (erytrocytární fáze), které poškozením praskají a dochází k typickému malarickému záchvatu.

Etiologickým agens třídenní malárie jsou *P. vivax* a *ovale*, čtyřdenní malárii způsobuje *P. malariae* a tropickou malárii *P. falciparum*.

Inkubační doba se pohybuje u tropické malárie mezi 7–14 dny, u malárie způsobené *P. vivax* a *P. ovale* mezi 12–18 dny, u *P. malariae* mezi 18–40 dny. Nejsou vzácné případy, kdy u malárie způsobené *P. vivax* a vzácněji u *P. ovale* dochází díky tvorbě hypnozoitů v játrech (tzv. spících, dormantních stadií) k manifestaci onemocnění – relapsu – 6 až 12 měsíců po pobytu v malarické oblasti (3). *P. malariae* netvoří hypnozoity v játrech, proto zde není možný pozdní relaps, ale ve velmi nízkých koncentracích může přežívat v krevním řečišti mnoho let. Po opětovném objevení se klinických příznaků hovoříme o tzv. rekurencenci.

Prodromální příznaky onemocnění tvoří nevolnost, bolesti hlavy a svalů, které však u malých dětí často nejsou vyjádřeny a na možné onemocnění upozorňuje spíše neklid,

odmítání potravy, zvracení a nápadná bledost. Následuje malarický záchvat s třesavkou a teplotou přes 39 °C způsobený vyplavením plazmodií. U třídenní i čtyřdenní malárie mají záchvaty svoji periodicitu s afebrilním průběhem, která u tropické malárie (syn. tropika, maligní terciána) nebývá vyjádřena, v úvodu onemocnění však může být teplota nepravdělná i u ostatních typů.

Nejzávažnější průběh i s možným smrtelným zakončením je znám u tropické malárie. Laboratorně dominuje různý stupeň hemolýzy, trombocytopenie, porucha hemokoagulace, klinicky bývá zřetelná hepatosplenomegalie a krvácivé projevy na kůži.

Mezi nejzávažnější komplikace tropické malárie patří selhání ledvin, mozkové postižení, plicní edém a disseminovaná intravaskulární koagulopatie (3).

Diagnóza malárie je založena na mikroskopickém průkazu plazmodií v tlusté kapce a v tenkém krevním nátěru, který zároveň umožní i stanovení parazitémie (tabulka 1).

Tato vyšetření je nutné v úvodních dnech opakovat. Mezi vzácněji užívané metody patří rychlá detekce antigenu a průkaz DNA plazmodií (4).

Terapie malárie závisí na typu plazmodia, na rezistenci k antimalarikům (v konkrétních oblastech viz www.who.int) a jejich dostupnosti, na věku pacienta a event. přidružených onemocněních. Mezi u nás dostupné léky patří chlorochin, meflochin, proguanil, doxycyklin,

atovaquone/proguanil, ve světě se užívají další přípravky, které u nás nejsou běžně dostupné (halofantrin, sulphadoxin/pyrimethamin, deriváty artemisininu, chinin). K prevenci relapsů se užívá primachin.

Kazuistika

Pětíměsíční kojeneček trvale žijící v Kamerunu tráví s rodiči dovolenou v České republice u příbuzných. V osobní anamnéze nejsou prodělané závažnější choroby, dítě pochází z dobrých sociálních podmínek, je řádně očkováno. Osmnáctý den pobytu v České republice dochází k náhlému vzestupu teploty až na 39 °C, dítě je nápadně apatické, matce se jeví bledé. Při symptomatické terapii (paracetamol, ibuprofen) nedochází ke zlepšení stavu a dítě je následující den přijato na spádové dětské oddělení. Při přijetí výrazně alterované, bez známek infekce respiračního či močového traktu, laboratorně dominují vysoké zánětlivé markery, anémie, trombocytopenie a porucha koagulace. Pacient zajištěn antibiotiky a překládán k další péči na Klinikou infekčních nemocí FN Hradec Králové se závěrem: Incipientní septický stav při infekci nejasné etiologie. Pro progredující těžkou anemii (Hb 43 mg/l) podávány transfuze erytrocytů již během převozu RZP. Na našem pracovišti pokračováno v korekci anémie, z důvodu rozvíjející se koagulopatie se známkami krvácivých projevů podávána čerstvá mražená plazma. Pro nejasnost celkového stavu a pozitivní epidemiologickou

Tabulka 1. Metodika diagnostiky malárie

Tlustá kapka

Po dezinfekci kůže břicha prstu ruky provedeme vpich jehlou, první dvě kapky krve lehce oťme buničitou vatou pro odstranění zbytků dezinfekce a odebereme vzorek přiložením podložního sklíčka shora na vytvořenou kapku. Výhodnější je ale použít odebranou žilní krev přímo ze stříkačky a na sklíčko nanést tři milimetrové kapičky „do trojúhelníku“. V obou případech rohem dalšího skla nebo jehlou vzorek krouživým pohybem rozetřeme do velikosti mince a usušíme při laboratorní teplotě bez použití zdroje tepla! Nefixovaný preparát barvíme v laboratoři Giemsou, prohlížíme imerzi. Přes dobře udělanou tlustou kapku má být čitelné novinové písmo a při barvení se nesmývá. Je asi 20x koncentrovanější než tenký roztěr a je zde proto větší pravděpodobnost zachytu krevních parazitů.

Tenký krevní roztěr

Tato metoda je využívána jak k identifikaci krevních parazitů z periferní krve, tak k počítání parazitémie (procento parazitovaných erytrocytů). Fixujeme pět minut metanolem, barvíme Giemsou a pomocí imerzního objektivu hledáme plazmodia, ale i mikrofilárie nebo trypanosomy. V ideálním tenkém roztěru jsou rozprostřeny jednotlivé erytrocyty v hustotě cca 100–300 na zorné pole (3).

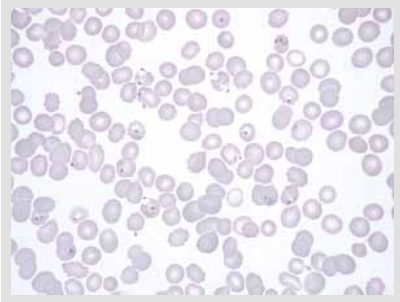
Obrázek 1. Tlustá kapka, obarvený preparát. (Förstl)



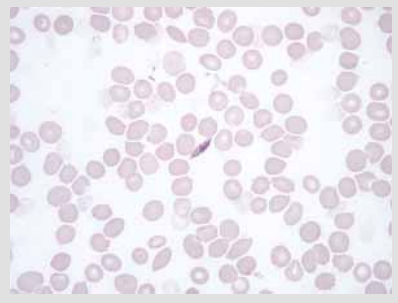
Obrázek 2. Tenký krevní roztěr, obarvený preparát. (Förstl)



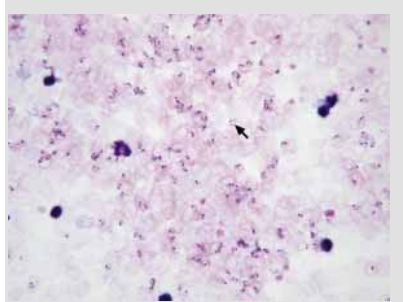
Obrázek 4. V tenký krevním roztěru je šipkou označen mladý trofozoit („prstýnek“) vydouvající erytrocyt. U *P. falciparum* je běžná i vícečetná invaze erytrocytu (2–3 v jediné krvince). (Förstl)



Obrázek 5. Typický „rohličkovitý“ gametocyt. V krevním roztěru vidíme u *P. falciparum* na rozdíl od ostatních vždy jen mladé trofozoity a poté až gametocyty. (Förstl)



Obrázek 3. Tlustá kapka. Šipkou je označen jeden z mnoha viditelných trofozoitů. (Förstl)



anamnézu (nedávný příjezd z Kamerunu) zhotovena tlustá kapka a tenký krevní nátěr k vyloučení malárie. Již během kontroly krevního obrazu je hematologem vysloveno podezření na přítomnost plasmodií. V nočních hodinách zahájena léčba meflochinem v celkové dávce 25 mg/kg, kterou dítě dobře toleruje, nezvrací. V krátkém časovém odstupu je potvrzena vyšetřujícím mikrobiologem přítomnost plasmodií s určením typu parazita – *P. falciparum* a stanovena parazitémie, která před zahájením léčby dosahovala 19,25%. Následující parazitémie vyšetřovaná s odstupem 10 hodin je již výrazně nižší – 8,9%. Další opakované kontroly ve dvanactihodinových intervalech ukazují na výrazné zlepšení laboratorních nálezů – pokles parazitémie na 0,1%, vzestup trombocytů a erytrocytů, úprava koagulace, provázené zlepšováním klinického stavu. V dalším průběhu přetrvává mírná trombocytopenie a splenomegalie, nejsou známky rozvoje komplikací tropické malárie, dítě nadále toleruje příjem per os. Sedmý den hospitalizace propuštěno do ambulantní péče.

Diskuze a závěr

V našem případě se jednalo o závažný, život ohrožující průběh tropické malárie u kojence, kde včasné zahájení léčby společně s korekcí těžké anémie a léčbou nastupující disseminované intravaskulární koagulace zabránily fatálnímu průběhu onemocnění. K nákaze muselo dojít těsně před opuštěním Kamerunu, neboť k manifestaci onemocnění došlo až za hranici inkubační doby obvyklé pro tento druh plasmodia (1, 4).

Možnosti léčby i profylaxe malárie u dětí jsou značně omezené, neboť většina preparátů, které je možné použít v útlém věku, neexistuje v sirupové formě a má hořkou

chuť, pro kterou děti často lék odmítají. Dle současných názorů lze v léčbě tropické malárie podávat meflochin (LARIAM) i dětem s hmotností méně než 5 kg (4). Aktuálně již dostupný kombinovaný preparát atovaquone/proguanil (MALARONE) je vyhrazen pro děti s hmotností nad 10 kg. V některých zemích jsou k dispozici parenterální formy antimalarik (chinin, artesunát) užívané při intoleranci léčby per os nebo k léčbě multirezistentních plasmodií (5, 6). Dostupnost těchto antimalarik se s proběhlým vstupem do EU snadlepší. Opakované vyšetření parazitémie je nezbytné k odhalení možného selhání léčby, které je charakterizováno poklesem parazitémie menším než 75% během 48 hodin od jejího zahájení (4) s nutností změny antimalarika nebo zvolení vhodné kombinace (6).

Do budoucna lze předpokládat, že stále stoupající počet rodičů, cestujících s malými dětmi do exotických zemí, povede k častějšímu setkávání praktických pediatrů s touto jinak v našich krajích neobvyklou chorobou a povede k nutnosti upozorňovat rodiče na možná rizika a vhodnost profylaktického užívání antimalarik.

Literatura

1. Gordon C. Cook. Manson's Tropical Diseases, 23rd edition. W.B. Saunders. 2003, sec. 10. 1205–1208.
2. Lobovská A. Infekční nemoci. Karolinum 2002: 229–231.
3. Förstl M, et al. Praktický atlas lékařské parazitologie. Nucleus 2003.
4. Herber L. DuPont, Robert Steffen. Textbook of Travel Medicine and Health. 2nd edition. B.C. Decker INC 2001. ch. 21. 184–188
5. Seidlein L. Jaffar S. Treatment of African children with a new antimalarial drug. J. Inf. Dis. 1997. 1113–1116.
6. Luxemburger C.. Single day mefloquine-artesunate combination in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. Trans R soc Trop Med Hyg 1994; 88: 213–217.