

Neurologické komplikace malárie

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Infekční oddělení KN Liberec

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Malárie se vyskytuje ve většině tropických a subtropických oblastí s největším rizikem v subsaharské Africe. Infekce *P. falciparum* představuje u neimunních cestovatelů bez léčby smrtelnou infekci. Tato skutečnost je často opomíjena a přibývá turistů i českých pracovníků, kteří vyjíždí do vysoce rizikových oblastí bez řádné antimalarické profylaxe a bez dostatečných informací o závažnosti, klinických projevech, diagnostice a léčbě malárie. Infekce *P. falciparum* se může projevit i déle než jeden měsíc po návratu z rizikové oblasti, relapsy *P. vivax* a *P. ovale* i za řadu měsíců a let. Při horečnatém onemocnění během pobytu nebo po návratu z malarické oblasti je třeba infekci vyloučit vyšetřením obarvených krevních nátěrů (tlustá kapka, tenký nátěr). Léčba musí být zahájena ihned po diagnóze a probíhá většinou na infekčních odděleních a klinikách, jejichž seznam je dostupný na www.infekce.cz. Lékem volby nekomplikované infekce *P. falciparum* je kombinace artemeter/lumefantrin nebo atovachon/proguanil, meflochin či chinin se používají pouze při jejich nedostupnosti. Chlorochin je možné použít pouze u „non-falciparum“ infekcí, antirelapsová léčba primachinem se nasazuje u terciány vivax a ovale. Profylaxe malárie je založena na ochraně před sáním komárů (expozici profylaxe) a v preventivním užívání antimalarik (antimalarická chemoprophylaxe) při vysokém riziku malárie. V ČR jsou k profylaxi dostupné atovachon/proguanil (Malarone) a doxycyklin. Patogeneze tropické malárie je komplexní soubor dějů vyvolaných produkcí parazitárních antigenů a shlukováním parazitovaných i neparazitovaných erytrocytů ve vnitřních orgánech. Klinický stav může vyústit v poruchy mikrocirkulace, hypoperfuzi orgánů, tkáňovou hypoxii a šokový stav s multiorgánovým selháním. Nejzávažnější komplikací je cerebrální (mozková) malárie, která se projevuje těžkou poruchou vědomí (sopor, koma). V patogenezi cerebrální malárie se uvažuje o vlivu sekvestrovaných parazitovaných erytrocytů a obstrukci mikrocirkulace či lokální produkci oxidu dusnatého, který se může uplatňovat jako falešný neurotransmiter, a tím vyvolávat encefalopatii. Lékem volby cerebrální malárie je i.v. artesunát, ale při jeho nedostupnosti v ČR se používá i.v. chinin v kombinaci s i.v. klindamycinem nebo doxycyklinem. Podpůrná léčba mozkové malárie a dalších komplikací při multiorgánovém selhání probíhá za využití všech dostupných a doporučených modalit podobně jako u jiných urgentních stavů.

Klíčová slova: *Plasmodium falciparum*, multiorgánové selhání, cerebrální malárie, chinin, artesunát.

Neurological complications in malaria

Malaria is distributed in many tropical and subtropical regions, but the risk is highest in sub-Saharan Africa. If untreated, infection with *P. falciparum* is a fatal in non-immune travellers. This fact is often neglected, and there are increasing numbers of tourists as well as Czech workers who travel to high-risk areas without receiving appropriate antimalarial prophylaxis and sufficient information on the severity, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of malaria. Infection with *P. falciparum* may manifest in more than one month after returning from a risk area, and *P. vivax* and *P. ovale* relapses occurring in months or even years. In the case of a febrile disease during a stay in or upon return from a malaria region, the infection has to be ruled out by examining stained blood smears (thick and thin blood smear). Treatment must be initiated immediately after diagnosis and is typically provided at infectious diseases departments, a list of which is available at www.infekce.cz. The combination of artemether and lumefantrine or that of atovaquone and proguanil is the drug of choice in uncomplicated *P. falciparum* infection, with mefloquine or quinine being used only when the above are unavailable. Chloroquine can only be used in non-falciparum infections, and anti-relapse therapy with primaquine is indicated in tertian vivax and ovale malaria. Malaria prophylaxis is based on preventing mosquito bites (exposure prophylaxis) and a preventive use of antimalarial drugs (antimalarial chemoprophylaxis) when there is a high risk of

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D., fstej@lf1.cuni.cz

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(2): 102–106

Článek přijat redakcí: 31. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2019

malaria. In the Czech Republic, atovaquone/proguanil (Malarone) and doxycycline are available for prophylaxis. The pathogenesis of tropical malaria is a comprehensive set of processes caused by a production of parasitic antigens and accumulation of *P. falciparum* – infected and uninfected red blood cells in many organs. The clinical condition may result in impaired microcirculation, organ hypoperfusion, tissue hypoxia, and shock with multiple organ failure. Cerebral malaria is the most serious complication that is manifested by a severe disturbance of consciousness (sopor, coma). The following are thought to be implicated in the pathogenesis of cerebral malaria: an effect of sequestration of infected red blood cells and obstruction of microcirculatory or a local production of nitric oxide that can act as a false neurotransmitter, and thus induce encephalopathy. IV artesunate is the drug of choice in treating cerebral malaria; however, if unavailable in the Czech Republic, IV quinine in combination with IV clindamycin or doxycycline is used. Supportive treatment of cerebral malaria and other complications in multiple organ failure involves the use of all available and recommended modalities, similarly to other urgent conditions.

Key words: *Plasmodium falciparum*, multiple organ failure, cerebral malaria, quinine, artesunate.

Úvod

Malárie představuje nejzávažnější parazitární infekci. Podle posledních údajů Světové zdravotnické organizace (SZO) žije v oblastech s rizikem malárie kolem tří miliard osob, což představuje asi 40 % populace. Podle odhadů SZO proběhlo v roce 2017 219 milionů nových případů malárie, na něž zemřelo 435 tisíc osob (WHO, 2018). Nejvíce je postižena Afrika s 92 % všech případů a 93 % úmrtí na malárii. Na malárii umírají hlavně děti do pěti let a to především v subsaharské Africe. Přestože incidence malárie poklesla mezi lety 2010 a 2017 ze 72 případů/1 000 obyvatel na 59 případů/1 000 obyvatel, celková morbidita i mortalita v posledních letech spíše stagnuje. Malárie se v současné době vyskytuje v tropických a subtropických oblastech Afriky, Asie a Ameriky v širokém pásmu mezi 45° s.š. a 30° j.š. a v nadmořských výškách asi do 2 500 m. Malárie byla eradikována v Evropě, Severní Americe, Austrálii, Severní Africe a většině oblastí Blízkého Východu. Nevyskytuje se na řadě tropických ostrovů (Karibik s výjimkou Haiti a Dominikánské republiky, Srí Lanka, Zanzibar, Mauritius, Reunion, Seychelly, Maledivy aj.). Vysoké riziko malárie zůstává na ostrovech západního Pacifiku (Timor, Moluky, Papua, Šalamounovy ostrovy) a na Madagaskaru. Malý výskyt je i v řadě turistických destinací v tropech (např. v Thajsku, Malajsii, Myanmaru, Kambodži, na Bali, Jávě, v Mexiku). Na území Československa byly poslední autochtonní případy malárie diagnostikovány v roce 1958 a v roce 1963 bylo naše území vyhlášeno SZO malárií prosté. Od té doby se u nás vyskytují pouze importované případy, kterých je v posledních letech kolem 30 za rok.

Původci malárie

Malárii vyvolávají čtyři druhy lidských plasmodií, *Plasmodium falciparum*, *P. vi-*

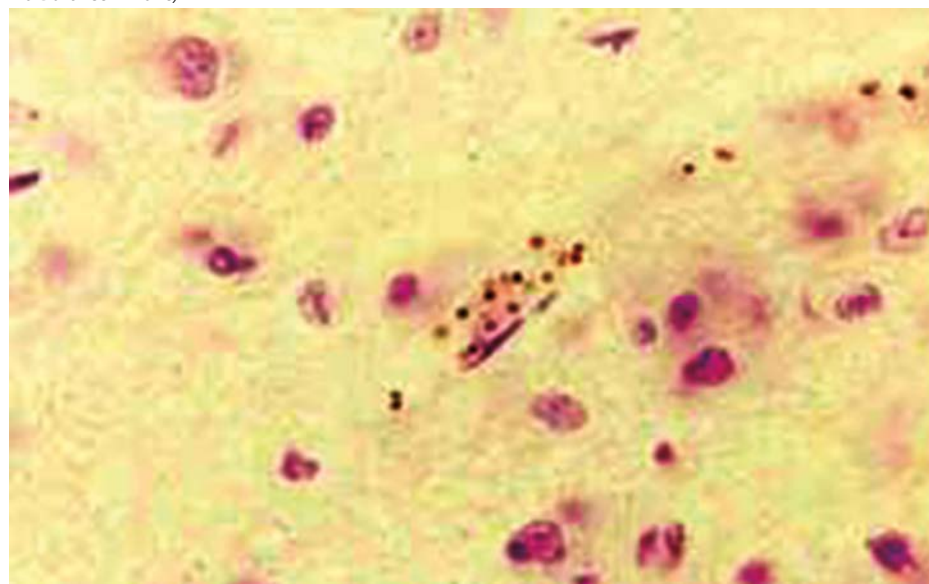
vax, *P. ovale* a *P. malariae*. Infekce člověka mohou způsobit i některá plasmodia primátů, především *P. knowlesi*, které se vyskytuje v jihovýchodní Asii (tabulka 1). *P. falciparum* způsobuje nejzávažnější, bez léčby smrtelné onemocnění, které se nazývá tropická malárie (tropika) nebo maligní terciána. Mírnější infekce vyvolávají *P. vivax* a *P. ovale*, původci třídenní malárie (terciány), nebo *P. malariae*, původce

čtyřdenní malárie (kvartány). Tyto infekce někdy nazýváme „non-falciparum“ malárie. Názvy jednotlivých typů jsou odvozeny od periodicity horeček, jež je dána délkou vývojového cyklu příslušného druhu v erythrocytech (tabulka 1). Malárie je přenášena samičkami komárů rodu *Anopheles* při sání krve, přičemž infekční stadia (sporozoity) rychle pronikají krevní cestou do jater, v nichž se v hepatocytech nepohlavně

Tab. 1. Přehled původců malárie

Původce	Název	Rozšíření	Vývoj v erythrocytu	Inkubační doba (dny)	Relapsy	Rezistence k chlorochinu
<i>P. falciparum</i>	tropická malárie (maligní terciána)	tropy, hlavně Afrika	48 hod.	6–14	ne	vysoká
<i>P. vivax</i>	třídenní malárie (terciána vivax)	tropy, subtropy, hlavně Asie	48 hod.	12–17	ano	místy vysoká (j.v. Asie, Indie)
<i>P. ovale</i>	třídenní malárie (terciána ovale)	západní a střední Afrika	48 hod.	15–18	ano	nízká
<i>P. malariae</i>	čtyřdenní malárie (kvartána)	ostrůvkovitě tropy	72 hod.	18–40	ne	nízká
<i>P. knowlesi</i>	kvotidiána	jihovýchodní Asie	24 hod.	12	ne	nízká (terapie viz tabulka 2)

Obr. 1. Kapilára v CNS vyplněná sekvestrovanými parazitovanými erythrocyty při infekci *Plasmodium falciparum* (preparát byl poskytnut MUDr. Kamilou Benkovou, Patologicko-anatomické oddělení Nemocnice Na Bulovce v Praze)



Tab. 2. Terapie malárie

Preparát	Dávkování – dospělí	Dávkování – děti
Nekomplikovaná malárie (<i>P. vivax</i>, <i>P. ovale</i>, <i>P. malariae</i>) senzitivní na chlorochin		
Chlorochin báze (Plaquenil)	600 mg, za 6 hod. 300 mg, 24 a 48 hodin po 1. dávce 300 mg p.o.	10 mg/kg, za 6 hod. 5 mg/kg, 2. a 3. den po 5 mg/kg
Antirelapsová léčba infekce <i>P. vivax</i> a <i>P. ovale</i>		
Primachin báze (Primaquine ¹)	15 mg/den (30 mg/den ²), 14 dnů	0,25 mg/kg/den (0,375 mg/kg/den ²), 14 dnů
Nekomplikovaná infekce <i>P. falciparum</i>, <i>P. knowlesi</i> a <i>P. vivax</i> rezistentní na chlorochin		
Artemeter (20 mg) + lumefantrín (120 mg); (Riamet ¹ = Coartem)	8 tbl./den po 3 dny: 4 tbl. a dále á 4 tbl. po 8, 24, 36, 48 a 60 hod. (osoby ≥ 35 kg)	5–14 kg: 1 + 1 tbl., 3 dny 15–24 kg: 2 + 2 tbl., 3 dny 25–35 kg: 3 + 3 tbl., 3 dny ≥ 35 kg: 4 + 4 tbl., 3 dny
Atovachon (250 mg) + proguanil (100 mg); (Malarone)	1 000 mg/den atovachonu + 400 mg/den proguanilu (4 tbl./den) po 3 dny (osoby > 40 kg)	16 mg/kg/den atovachonu + 6,4 mg/kg/den proguanilu po 3 dny
Meflochin (Lariam ¹)	750 mg (3 tbl.), 500 mg (2 tbl.) a 250 mg (1 tbl.) s odstupem 8 hod.	12,5 mg/kg, 8 mg/kg a 4 mg/kg s odstupem 8 hod.
Chinin sulfát + doxycyklin ³ či klindamycin	650 mg á 8 hod. 7 dnů + 100 mg á 12 hod. 7 dnů či 600 mg á 8–12 hod., 7 dnů	10 mg/kg á 8 hod. 7 dnů + 1,5 mg/kg á 12 hod., 7 dnů či 7–13 mg/kg á 8 hod. 7 dnů
Komplikovaná infekce <i>P. falciparum</i>, <i>P. knowlesi</i> nebo <i>P. vivax</i>		
Chinin dihydrochlorid (báze) nebo Quinimax ¹ i.v. nebo i.m. + doxycyklin ³ či klindamycin	20 mg/kg úvodní dávka v 5% glukóze v pomalé infuzi (4 hod.) a pokračovat 10 mg/kg á 8 hod. (max. 1 800 mg/den) po dobu 3–5 dnů; po té přechod na p.o. terapii 650 mg á 8 hod. (děti 10 mg/kg á 8 hod.) celkem po dobu 7 dnů + 1,5 mg/kg á 12 hod. či 10 mg/kg á 8–12 hod. po dobu 7 dnů	
Artesunát ¹ i.v., i.m. + doxycyklin ³ či klindamycin či meflochin (ne u poruchy vědomí)	1. den: 2,4 mg/kg/dávku i.v. nebo i.m. á 12 hod. (celkem 300 mg); děti 3 mg/kg/dávku 2. – další dny: 1,2–1,6 mg/kg i.v. nebo i.m. (100 mg/den), minimálně 3 dny doxycyklin, klindamycin, meflochin – dávky viz výše	

¹ V ČR není registrován;

² Zvýšená dávka promachinu se podává v oblastech se sníženou citlivostí *P. vivax* (Indonésie, východní Pacifik, některé oblasti j. v. Asie a Indie)

³ Kontraindikován u dětí do osmi let

v jednom cyklu pomnoží. Tento exoerytrocytární cyklus probíhá bez příznaků a trvá několik dnů až týdnů. Sporozoity *P. vivax* a *P. ovale* se mohou po průniku do hepatocytů transformovat v dormantní stadia, tzv. hypnozoity, a po několika měsících i letech mohou vyvolávat tzv. pozdní relapsy třídní malárie. Merozoity (asexuální stadia parazitů) uvolněné z hepatocytů okamžitě napadají červené krvinky, v nichž se opakovaně nepohlavně množí (White et al., 2014). Tato erytrocytární fáze nákazy je spojena s klinickými příznaky malárie, je postupně synchronizována, přičemž jeden cyklus trvá podle druhu plasmodia 24–72 hodin (tabulka 1). Rozpad nakažených erytrocytů a uvolnění velkého množství parazitárních antigenů vyvolává malarický záchvat (obrázek 1). Nejzávažnější, bez léčby smrtelnou infekci, způsobují *P. falciparum* (popř. *P. knowlesi*) a vzácně i *P. vivax*. *P. ovale* a *P. malariae* vyvolávají mírnější formy malárie. Část merozoitů se v červených krvinkách transformuje na samičí a samčí gametocyty a po jejich nasátí anofely může cyklus pokračovat v hmyzím vektoru.

Klinické příznaky malárie

Počáteční příznaky malárie jsou nespecifické a připomínají běžné chřipkové onemocnění. Objevuje se postupně narůstající horečka s bolestmi hlavy, svalů a kloubů, celková únava, vyčerpanost až schvácenost, nevolnost, ne-

chutenství, někdy i zvracení a u dětí průjem. Stav se postupně zhoršuje, horečka se zvyšuje a u terciány *vivax*, terciány *ovale* a kvartány se objevují typické malarické záchvaty každý třetí nebo čtvrtý den. Infekce *P. falciparum* nemusí charakteristické malarické záchvaty vyvolávat, horečka může být kontinuální nebo intermitentní každý den. Malárie není doprovázena dalšími příznaky, není přítomna vyrážka ani nejsou zvětšené lymfatické uzliny, u dětí může být zvětšená slezina. V krevním obraze bývají zpočátku normální hodnoty hemoglobinu i celkových leukocytů. Typická je trombocytopenie, která se objevuje časně, a to i u terciány a kvartány. V laboratoři dále bývají mírně až středně zvýšené jaterní aminotransferázy, zvýšené jsou ukazatele zánětu (CRP) a u těžších případů i bilirubin.

Diagnostika malárie

Laboratorní diagnostika malárie je založena na přímém mikroskopickém průkazu plasmodií na krevních nátěrech (tlustá kapka a tenký nátěr) obarvených dle Giemsa-Romanowski. Vyšetřuje se periferní krev z bříška prstu nebo nesrážlivá žilní krev odebraná do heparinu nebo do EDTA (jako na krevní obraz). Krevní nátěry nebo nesrážlivá krev se musí okamžitě doručit do diagnostické laboratoře, kde se zpracují, nafixují a obarví. Výsledek vyšetření je k dispozici asi za 90 minut. Při podezření na malárii se

provádí nátěry okamžitě, i v případě, že je pacient afebrilní, a nečeká se na vzestup horečky. Na nátěrech se odečítá druh plasmodia, jeho stadium a parazitemie (procento infikovaných erytrocytů). Jsou-li nátěry negativní a trvá-li podezření na malárii, odběry se opakují obvykle dvakrát s odstupem 24 hodin. Krevní nátěry jsou „zlatým standardem“ diagnostiky malárie, ostatní metody (rychlé imunochromatografické testy na detekci antigenu, PCR) jsou pomocné (Stejskal et al., 2018). Sérologie se k diagnostice akutní infekce nepoužívá. Rychlé imunochromatografické testy (RDT) se u nás používají především při nedostupnosti přímé parazitologické diagnostiky (v nočních hodinách a o víkendech) a vždy je třeba zároveň připravit krevní nátěry. Po stanovení diagnózy se ihned zahajuje účinná léčba a pravidelně, po 24 hodinách, kontroluje na krevních nátěrech její účinnost.

Terapie malárie

Léčba malárie obvykle probíhá na infekčních odděleních a klinikách, jejichž seznam je dostupný na stránkách Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (www.infekce.cz). Volba antimalarika se řídí především druhem plasmodia, výší parazitemie, oblastí nákazy (výskyt rezistence na antimalarika) a klinickým stavem nemocného (Stejskal et al., 2018). Důležité je také, zda nemocný užíval antimalarickou che-

Tab. 3. Antimalarická profylaxe

Preparát (generikum)	Dávkování – dospělí	Dávkování – děti	Délka profylaxe
Chlorochin báze (Plaquenil)	2 tbl. (300 mg) 1x týdně	5 mg/kg báze 1x týdně	začít 1 týden před vstupem, pokračovat 4 týdny po návratu
Atovachon/proguanil (Malarone)	250 mg/den + 100 mg/ den (1 tbl./den)	4 mg/kg/den + 1,6 mg/kg/den	začít v den vstupu, pokračovat 7 dnů po návratu
Meflochin (Lariam ¹)	1 tbl. (250 mg) 1x týdně	5 mg/kg 1x týdně	začít 2 týdny před vstupem, pokračovat 4 týdny po návratu
Doxycyklin ²	1 tbl. (100 mg)/ den	1,5 mg/kg/den	začít 1 den před vstupem, pokračovat 4 týdny po návratu

¹ V ČR není registrován² Kontraindikován u dětí do osmi let

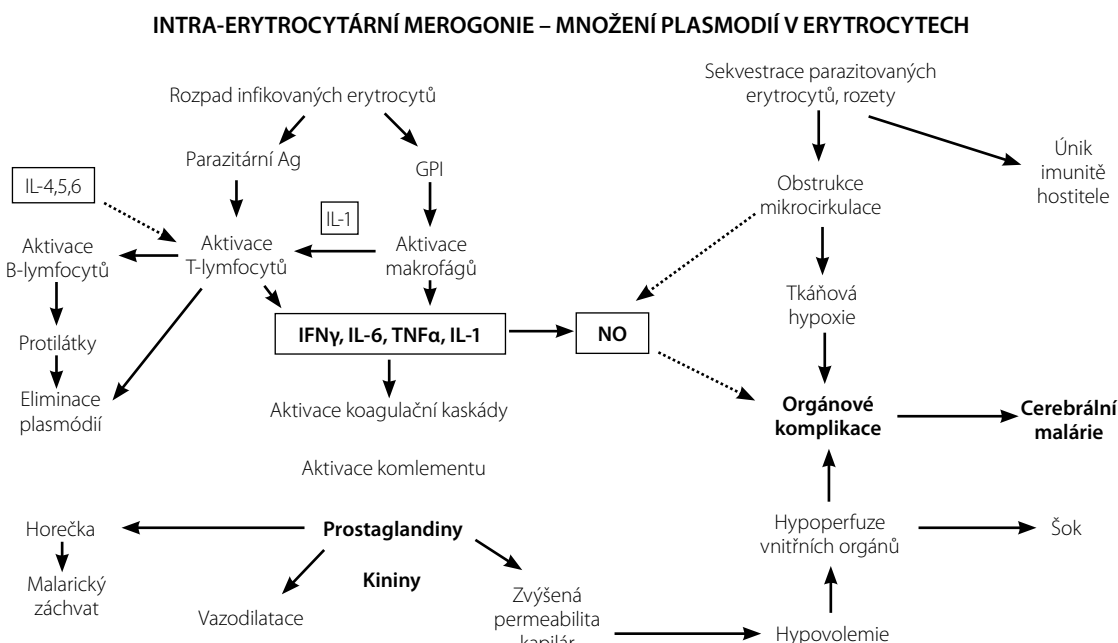
moprofylaxi. Pacienti s tropickou malárií by měli být vždy hospitalizováni. Při vysoké parazitěmii ($\geq 5\%$) nebo přítomnosti klinických a laboratorních známek maligního (komplikovaného) průběhu jsou nemocní umístěni na JIP nebo ARO. Po nasazení antimalarik by měla parazitémie klesat nejpozději po 48 hodinách. K léčbě malárie se nejčastěji používají kombinované preparáty s artemisininy, případně atovachon s proguanilem, meflochin nebo chinin v kombinaci s doxycyklinem či klindamycinem (tabulka 2). Perorální chinin se pro časté nežádoucí účinky (arytmogenní účinky, cinchonizýmus) již běžně nepoužívá, ale lze jím léčit malé děti (≤ 5 kg) a ženy v prvním trimestru těhotenství, a to v kombinaci s klindamycinem. Chlorochin je v současné době účinný pouze na *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*, přičemž kmeny *P. vivax* z jihovýchodní Asie a Indie mohou být rezistentní. K prevenci relapsů terciány *vivax* a *ovale* se užívá primachin, neboť jako jediný působí na hypnozoity v jaterních buňkách. Před nasaze-

ním primachinu se doporučuje vyšetřit aktivitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy v červených krvinkách. U terciány získané v oblastech s výskytem snížené citlivosti (Indie, jihovýchodní Asie a západní Pacifik jižně od rovníku) se anti-relapsová dávka primachinu zvyšuje (tabulka 2). Primachin blokuje též vývoj gametocytů a sporogonii v komárech, a proto se využívá k prevenci přenosu malárie při její eradikaci.

Pacienti s komplikovanou (maligní) malárií se léčí na jednotkách intenzivní péče intravenózně podaným chininem (v kombinaci s doxycyklinem nebo klindamycinem) nebo artesunátem (Ascling et al., 2012), který ale zatím není v ČR dostupný (tabulka 2). Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkou tropickou malárií léčených intravenózně artemisininy byla nižší mortalita než u těch, kteří byli léčeni chininem (White et al., 2014). Těžké případy tropické malárie jsou často komplikovány sekundární bakteriální infekcí, zvl. pneumonií a gramnegativní sepsí, a musí se zároveň intravenózně podávat širokospektrá antibiotika.

Profylaxe malárie

Prevence malárie spočívá v ochraně před sáním komárů (expozici profylaxe) pomocí repelentů (50 % DEET u dospělých), insekticidů, moskytiér, vhodného oděvu a při vysokém riziku infekce (subsaharská Afrika, západní Pacifik a některé oblasti Amazonie) v preventivním užívání antimalarik (antimalarická chemoprofylaxe). Volba antimalarika závisí na přítomnosti *P. falciparum* v navštívené oblasti, míře rizika infekce, výskytu rezistence na antimalarika, na délce a charakteru pobytu a v neposlední řadě na věku a zdravotním stavu cestovatele (Stejskal et al., 2018). Chemoprofylaxi je třeba užívat po celou dobu pobytu a ještě po návratu z rizikové oblasti (tabulka 3). V České republice jsou v současné době dostupné především atovachon/proguanil (Malarone) a doxycyklin, které také mají nejméně nežádoucích vedlejších účinků. Malarone je výhodný pro krátkodobé pobyty a profylaxi na poslední chvíli („last minute“ pobyty). Přestože SPC omezuje profylaxi na jednoměsíční pobyt v malarické oblasti, v praxi se používá i pro dlouhodobé pobyty (řadu měsíců). Malarone je kontraindikován u těhotných a kojících žen. Dolní hmotnostní limit u dětí byl snížen na 5 kg, takže ho lze využít u většiny kojenců. V brzké době by měly být v ČR dostupné i pediatrické tablety Malarone. Využití meflochinu v profylaxi bude v budoucnu klesat vzhledem k ukončení jeho registrace

Obr. 2. Patogenetické mechanismy infekce *Plasmodium falciparum* (Stejskal, 1995)

a nedostupnosti v řadě evropských zemí. Na rozdíl od Malarone a doxycyklinu se však může užívat i ve druhém a třetím trimestru gravidity.

Patogeneze a neurologické komplikace infekce *Plasmodium falciparum* (tropické malárie)

Nejzávažnější a u neimunních osob bez léčby smrtelnou infekci způsobuje především *P. falciparum*, které může napadat erythrocyty každého stáří a parazitemie může dosáhnout několika desítek procent. Inkubační doba je minimálně šest dnů. Erythrocyty infikované *P. falciparum* na svém povrchu nesou parazitární antigeny, pomocí kterých adhezuji k endotelu kapilár a drobných venul všech vnitřních orgánů, což umožní parazitu uniknout hostitelské imunitě a změnami v mikrocirkulaci v postižených orgánech vyvolávat smrtelné komplikace s multiorgánovým selháním (Taylor et al., 2015). Ke smrtelným komplikacím tropické malárie může dojít během několika dnů (u dětí i 48 hodin) od prvních klinických příznaků, nejsou-li včas nasazena účinná antimalarika. Patogeneze tropické malárie je komplexní soubor dějů vyvolaných produkcí parazitárních antigenů („toxinová hypotéza a malarický toxin, který pravděpodobně představuje glykosylfosfatidylinositol – GPI“) a shlukováním (sekvestrací) parazitovaných i neparazitovaných erythrocytů (obrázek 1) ve vnitřních orgánech („korpuskulární hypotéza“). Klinický stav může vyústit v poruchy mikrocirkulace, hypoperfuzi orgánů, tkáňovou hypoxii a šokový stav s multiorgánovým selháním (obrázek 2). Postiženy mohou být ledviny (akutní tubulární nekróza s renálním selháním), plíce (plicní edém), játra (jaterní selhávání) či srdce a krevní oběh (oběhové selhání). Rozvíjí se poruchy vnitřního prostředí jako např. laktátová acidóza, hypoglykemie a hyperkalemie. Nejzávažnější je však cerebrální (mozková) malárie, která se projevuje

poruchou vědomí (sopor, koma) s GCS < 11. Nepochůdné koma („unrousable coma“) se u malárie stanovuje nejlepší motorickou nelokalizovanou odpovědí a nejlepší nesrozumitelnou hlasovou odpovědí na bolestivé stimuly. Tato definice byla vybrána proto, že nižší stupně poruchy vědomí se obtížně odlišují od vlivu samotné vysoké horečky. Cerebrální malárie představuje difúzní a symetrickou encefalopatii, přičemž fokální neurologické příznaky jsou vzácné. Další klinické projevy mozkové malárie u dospělých mohou zahrnovat generalizované křeče, mírnou krční rigiditu, abnormální pohyby očí, silné sevření čelistí, skřípavé pohyby zubů (bruxismus), absenci břišních reflexů, opisthotonus a abnormální flexorové reflexy horních a dolních končetin, dekortikální a decerebrální rigiditu s flektovanými pažemi a nataženými dolními končetinami. U dětí jsou častější křeče a abnormální pohyby očí. Na sítnici mohou být při vyšetření očního pozadí typické abnormality (bělavé skvrny, bílá nebo oranžová diskolorace cév či retinální hemoragie). Zobrazovací vyšetření mozku (CT, MRI) jsou obvykle normální, nebo jsou přítomny pouze známky mírného edému způsobeného zvýšeným objemem krve v mozku. Výrazný mozkový edém se objevuje až v terminálních fázích infekce a může se na něm podílet zvýšený objem krve přitékající do mozku při sníženém venózním odtoku. Při lumbální punkci je obvykle normální nebo pouze mírně zvýšený nitrolební tlak, v likvoru může být mírně zvýšená bílkovina a laktát, ale pleocytóza není přítomna. Úmrtnost na cerebrální malárii je i při využití intenzivní terapie 30–50 %. Postmalarický neurologický syndrom je vzácný a může se projevit agitovaností, zmateností, deliriózními stavy nebo přechodnou paranoidní psychózou.

Patogeneze cerebrální malárie není zcela jasná, uvažuje se o vlivu sekvestrace parazitovaných erythrocytů a obstrukci mikrocirkulace. TNF

stimuluje expresi „adhezivních“ erythrocytů a jeho vlivem dochází k lokální produkci oxidu dusnatého (NO), který se může uplatňovat jako falešný neurotransmitter a tím vyvolávat encefalopatii. Lokální hypoxie vede ke zvýšené anaerobní glykolýze a zvýšené koncentraci laktátu. Histologicky se v kapilárách a venulách mozku nalézají parazitované erythrocyty a tzv. rozety, shluky normálních erythrocytů okolo parazitovaných krvinek (obrázek 1). V okolí drobných cév mohou být kruhové hemoragie a proliferyující neuroglie může subkortikálně tvořit granulomy (WHO, 2014).

Pacienti s cerebrální malárií musí být umístěni na jednotkách ARO nebo JIP, je nutno udržovat průchodné dýchací cesty, často je potřeba intubace a umělá plicní ventilace včetně komplexní podpůrné terapie ke snížení nitrolebního tlaku (WHO, 2014). Glukokortikoidy se nepoužívají, studie ukázaly, že dexametason nesnižuje úmrtnost, prodlužuje délku bezvědomí a zvyšuje riziko infekcí a krvácení z gastrointestinálního traktu. U dětí s cerebrální malárií a elevací nitrolebního tlaku se může podat bolus manitolu (1 g/kg 20% roztoku v infuzi na 15–20 min.) jednorázově, popř. opakovat maximálně 1x během 24 hod. U dospělých se manitol nepodává. Horečka se snižuje paracetamolem, metamizolem, studenými zábaly a chladným vzduchem. Acylpyrin je u dětí kontraindikován, neboť může vyvolat Reyův syndrom, acidózu a krvácení z gastrointestinálního traktu. U dětí i dospělých se křeče tlumí benzodiazepiny (diazepam, lorazepam) nebo fenytoinem.

Infekce *P. vivax* může být během záchvatu spojena s neurologickými komplikacemi ale koma a bezvědomí je extrémně vzácné (Anstey et al., 2009). Byl popsán postmalarický syndrom s tremorem a myoklonem podobně jako po tropické malárii. Dalšími vzácnými komplikacemi byly oboustranné obnvy lícního nervu, akutní zánětlivá polyneuropatie, akutní diseminovaná encefalomyelitida a přední ischemická neuropatie optiku.

LITERATURA

1. Anstey NM, Russel B, Yeo TW, Price RN. The pathophysiology of vivax malaria. *Trends Parasitol* 2009; 25: 220–226.
2. Ascling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhauf P. Management of imported malaria in Europe. *Malaria Journal* 2012; 11: 328–343.
3. Stejskal F, Nohýnková E, Kosina P, Kulichová J. Diagnostika, léčba a profylaxe malárie. *Klin mikrobiol inf lék* 2018; 24: 20–30.
4. Stejskal F. Nové poznatky o patogenезi malárie. *Prakt lék* 1995; 75: 512–513.
5. Taylor TE, Rathod PK, Mishra SK, Mohanty S, Arevalo-Herrera M, Duraisingh MT, Smith JD. Investigating the pathogenesis of severe malaria: A multidisciplinary and cross-geographical approach. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93(Suppl 3): 42–56.
6. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolo OA,

Dondrop AM. *Malaria*. *Lancet* 2014; 383: 723–735.

7. WHO: World Malaria Report 2018. Dostupný na WWW: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>.

8. WHO: Severe Malaria, *Trop Med International Health* 2014; 19(Suppl. 1): 7–131. Dostupný na WWW: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/severe-malaria-tmih-2014/en/>.