



Anna Kuna^{1,2}, Małgorzata Sulima¹, Wojciech Wołyniec³, Agnieszka Wroczyńska⁴, Marcin Renke³,
Wacław Nahorski⁴

¹Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni

²Zakład Parazytologii Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Klinika Chorób Zawodowych i Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Ostra niewydolność nerek w przebiegu malarii po podróży do Gambii i Senegalu

Acute renal failure in the course of malaria in a returning traveler from Gambia and Senegal

ABSTRACT

Malaria is one of the three most dangerous diseases in the world which annually affects 200 million people. Poland has been declared malaria-free since 1963 and all registered cases are imported from areas endemic for the disease. Some of the patients develop acute renal injury, glomerulonephritis and

chronic kidney disease in the course of malaria. We present a case of patient returning from Gambia and Senegal who developed acute renal injury requiring dialysis therapy during the disease of malaria, with subsequent total recovery of the kidney function.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 3, 174–178

Key words: malaria, kidney injury, parasitic diseases

WSTĘP

Malaria jest jedną z trzech najgroźniejszych chorób zakaźnych, obok gruźlicy i zakażenia HIV. Szacuje się, że rocznie choruje na nią około 220 milionów osób na świecie, z których ponad 600 tysięcy umiera. Malaria jest chorobą endemiczną w 106 krajach i terytoriach świata [1]. W Europie praktycznie nie ma obecnie przypadków malarii rodzimej, występują niemal wyłącznie zachorowania importowane z tropiku, których rocznie notuje się około 10 000 [2]. Polska od 1963 roku jest oficjalnie uznawana za kraj wolny od malarii, choć nadal istnieją warunki do transmisji tej choroby. Dlatego WHO uznaje nasz kraj jako „podatny”. W Polsce rocznie stwierdza się kilkadziesiąt zachorowań na malarię [3], choć na podstawie badań serologicznych wydaje się, że

faktycznie na malarię w Polsce i poza granicami kraju może chorować 8–10-krotnie więcej Polaków, niż wynoszą oficjalne statystyki (badania własne).

OPIS PRZYPADKU

Pacjenta w wieku 54 lat przyjęto w trybie dyżurowym do Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej z powodu stanów gorączkowych z dreszczami, trwających od 4 dni, żółtaczki i okresowych zaburzeń świadomości. Chory przez 2 tygodnie przebywał na wycieczce w Gambii i Senegalu, a objawy zaczęły się 2 dni przed powrotem do Polski. Nie stosował profilaktyki malarii ze względu na lęk przed działaniem niepożądanym leków. Dotąd nie chorował przewlekłe.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wojciech Wołyniec
Klinika Chorób Zawodowych
i Wewnętrznych, Instytut Medycyny
Morskiej i Tropikalnej, Gdynia,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Powstania Styczniowego 9b,
81–519 Gdynia
tel.: 58 699 84 02, faks: 58 699 84 02
e-mail: wwolyniec@wp.pl

W badaniu przedmiotowym stwierdzono zażółcenie skóry, powiększenie śledziony i wątroby. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych zawarto w tabeli 1. Rozpoznano ciężką malarię tropikalną: w badaniu mikroskopowym rozmazów krwi obwodowej stwierdzono zarażenie *P. falciparum* (ryc. 1), parazytemia wynosiła 12%, test immunochromatograficzny w kierunku malarii był dodatni. Wdrożono natychmiast leczenie dożylnie przeciw malarii pochodnymi artemizyny (Artesunat) oraz doksykwiną. Mimo to w pierwszej dobie hospitalizacji obserwowano szybkie pogorszenie stanu klinicznego chorego, doszło do niewydolności krążenia ze spadkami ciśnienia tętniczego krwi do wartości 80/50 mm Hg. Wystąpił bezmocz — od chwili przyjęcia pacjent wydalil tylko ślad moczu, narastały wykładniki niewydolności nerek [kreatynina wynosiła 4,44 mg/dl, następnie 6,96 mg/dl i szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) — 8 ml/min]. Pacjenta przeniesiono do oddziału intensywnej opieki medycznej (Klinika Medycyny Hiperbarycznej i Ratownictwa Morskiego UCMMiT). Włączono leczenie nerkozastępcze, stosowano aminy presyjne, kontynuowano leczenie malarii. Z powodu pogorszenia parametrów morfologii krwi oraz zaburzeń krzepnięcia przetaczano preparaty koncentratu krwinek czerwonych, płytkowych, antytrombiny III. W badaniach USG jamy brzusznej opisywano powiększoną śledzionę do 15 cm, w RTG klatki piersiowej nie stwierdzono istotnych zmian. Stan chorego stopniowo poprawiał się, uzyskano spadek kreatyniny do wartości 2,17 mg/dl, a następnie 1,38 mg/dl oraz mocznika do 72–61 mg/dl, wyniki były stabilne między dializami. Pozostałe odchylenia w badaniach laboratoryjnych również stopniowo ulegały normalizacji. Po 26 dniach leczenia pacjent w stanie dość dobrym został wypisany do domu w celu dalszej rekonwalescencji. W czasie kontrolnej hospitalizacji po upływie 5 tygodni obserwowano poprawę stanu chorego i powrót parametrów laboratoryjnych do wartości referencyjnych.

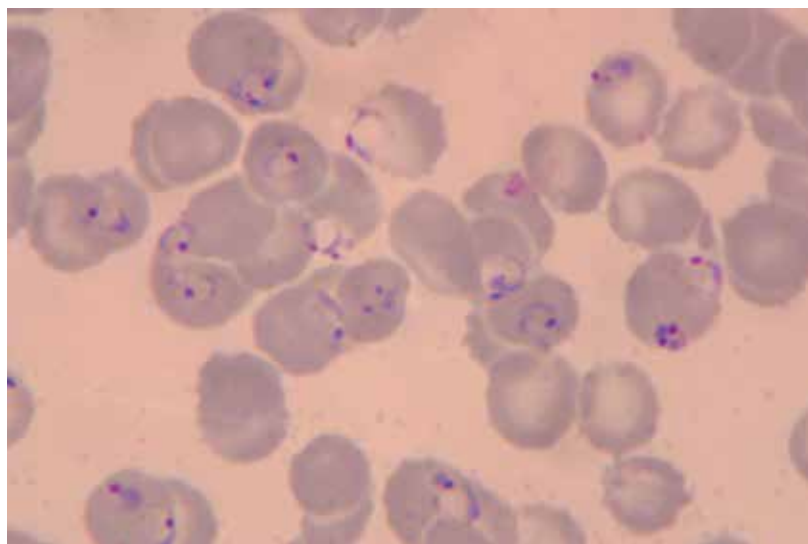
ZIMNICZA CHOROBA NEREK

Szczegółowa wiedza na temat zimniczej choroby nerek nie jest wymagana od polskich nefrologów, wydaje się jednak, że warto znać przynajmniej podstawowe informacje na temat tej choroby. Po pierwsze, malaria jest bardzo częstą chorobą w krajach tropikalnych i szacuje się, że 3,4 miliarda ludzi mieszka na

Tabela 1. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych pacjenta przy przyjęciu do szpitala

Badanie laboratoryjne	Wynik	Norma
Płytki krwi [K/ μ l]	16	150–400
Kreatynina [mg/dl]	4,44	0,7–1,2
Mocznik [mg/dl]	106	15–40
Bilirubina [mg/dl]	8,99	< 1,2
ALAT [j.m./l]	176	< 41
ASPAT [j.m./l]	214	< 40
GGTP [j.m./l]	278	< 71
FALK [j.m./l]	129	40–130
LDH [j.m./l]	780	< 250
INR	1,84	0,8–1,2
APTT [s]	43,7	24–35
D-dimery [ng/ml]	> 20 tys.	< 500
CRP [ng/ml]	115,3	< 5,0
Prokalcytonina [ng/ml]	21,1	< 0,5
Szybki test immunochromatograficzny w kierunku malarii	Dodatni	Ujemny
Rozmazy krwi w kierunku malarii — parazytemia (%)	12	Ujemne

ALAT — aminotransferaza alaninowa; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; FALK — fosfataza alkaliczna; GGTP — gamma-glutamylotranspeptydaza; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa



Rycina 1. Rozmaz krwi w zakażeniu *Plasmodium falciparum*

terenach transmisji zimnicy [4]. W Polsce od lat obserwuje się rosnące zainteresowanie podróżami w tropikalne rejony świata, ponadto wiele osób wyjeżdża do tropików służbowo. Sporą grupą Polaków mieszkających na stałe w krajach malarycznych są polscy misjonarze. Wydaje się, że rozwój turystyki wraz z niechęcią do stosowania profilaktycznych leków przeciw malarii (według badań własnych dotyczy to ok. 75% osób) mogą sprzyjać wzrostowi liczby przypadków malarii importowanej

Tabela 2. Częstość poszczególnych zespołów klinicznych w zależności od etiologii

Czynnik etiologiczny	AKI	KZN		Zmiany w moczu, bez objawów klinicznych	Przewlekłe zapalenie cewkowo-śródmiąższowe	Postępująca PChN
		Zespół nerczycowy	Ostry zespół nefrytyczny			
<i>P. malariae</i>	NW	2	NW	2	NW	3
<i>P. falciparum</i>	3	1	1	2	1	NW
<i>P. vivax</i>	2	1	2	1	NW	NW
<i>P. ovale</i>	1	NW	NW	NW	NW	NW
<i>P. knowlesi</i>	1	NW	NW	NW	NW	NW

Częstość występowania: 1 — rzadko, 2 — często, klinicznie istotne, 3 — duże znaczenie epidemiologiczne, NW — nie występuje
AKI (*acute kidney injury*) — ostre uszkodzenie nerek; KZN — kłębuszkowe zapalenie nerek; PChN — przewlekła choroba nerek

do Polski [5, 6]. Sporadycznie zachorowania występują także u osób niewyjeżdżających w tropiki w wyniku tzw. *airport malaria* (malaria lotniskowa).

Po drugie, nerki w przebiegu malarii uszkodzane są często, a mechanizmy uszkodzenia są wielorakie i przez to niezwykle interesujące. Dokładne poznanie wszystkich postaci zimniczej choroby nerek wymaga dogłębnej znajomości wielu zagadnień nefrologii.

Po trzecie, jak wspomniano we wstępie, do lat 50. XX wieku malaria występowała w Polsce. Najwięcej przypadków zachorowań zarejestrowano w 1921 roku, zgłoszono wtedy 52 965 osób i 41 zgonów z tego powodu [7]. W Polsce istnieją potencjalne warunki do powrotu rodzimej malarii, choć wydaje się to mało prawdopodobne.

Warto podkreślić wagę wczesnego rozpoznawania i wdrażania odpowiedniego leczenia malarii przywlekaney do Polski. W przeciwnym razie w ciągu krótkiego czasu (szczególnie w przebiegu malarii tropikalnej, powodowanej przez *Plasmodium falciparum*) może wystąpić u pacjenta wiele ciężkich powikłań wielonarządowych, może również dojść do zgonu.

PASOŻYTY A NEFROPATIE

Spośród 342 pasożytów powodujących choroby u ludzi 20 może wywołać choroby nerek, a 4 spośród nich mają istotne znaczenie kliniczne i epidemiologiczne: schistosomoza, malaria, filarioza i leiszmanioza [8].

Pasożyty mogą powodować nefropatie w różnych mechanizmach: 1. w przebiegu ogólnoustrojowego ciężkiego zakażenia; 2. poprzez aktywację układu odpornościowego organizmu prowadzącą do zapalenia kłębuszków i śródmiąższu oraz 3. poprzez bezpośrednią inwazję pasożyta w drogach moczowych [6]. Dwa pierwsze mechanizmy występują w malarii.

Obecnie znanych jest 5 gatunków zarodźców malarii (*Plasmodium falciparum*, *malariae*, *vivax*,

ovale i *knowlesi*). Każdy z nich może powodować uszkodzenie nerek. Najczęściej choroby nerek wywołuje *Plasmodium falciparum*, wskaźnik śmiertelności sięga w tym przypadku nawet 45%, w ostatnich dekadach coraz częściej opisuje się ostre uszkodzenie nerek w przebiegu zarażenia *Plasmodium vivax*. Z kolei *P. ovale* i *P. knowlesi* powodują nefropatię jedynie sporadycznie [8–13]. Czynniki prognostyczne dla ostrego uszkodzenia nerek w malarii obejmują wysoką parazytemię (dla osób niezimmunizowanych > 2%), hiperbilirubinemię, hipowolemię, hemolizę wewnątrznaczyniową, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) i posocznicę [14].

Malaria i nefropatie z nią związane towarzyszą ludzkości od zawsze. Pierwsze wzmianki o chorobie nerek w przebiegu malarii odczytuje się w pismach Hipokratesa 400 lat p.n.e. [15].

Nefropatie występujące w przebiegu malarii można podzielić na 6 postaci zespołów klinicznych. Ich częstość i znaczenie epidemiologiczne są różne w zależności od czynnika etiologicznego i wieku chorych (tab. 2).

OSTRE USZKODZENIE NEREK

Z punktu widzenia opieki nad podróżnymi ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*) jest najważniejszą z nefropatii. Najczęściej do AKI prowadzi zarażenie *P. falciparum*. W przebiegu tej infekcji choroba występuje średnio u 1–4% pacjentów [6, 15]. Niewielki na pozór 1% chorych w przypadku malarii oznacza 4 mln pacjentów z AKI rocznie na całym świecie. Częstość AKI jest znacznie większa wśród chorujących na malarię niezimmunizowanych Europejczyków — do 30% [10].

Niektórzy autorzy szacują, że w przebiegu złośliwej postaci malarii u nawet do 60% chorych rozwija się AKI [15, 16]. W krajach tropikalnych malaria odpowiada za 2–39% hospitalizacji z powodu AKI [10, 15]. Śmiertelność w AKI wynosi 15–45% i najwyższa była opisywana

►► Niewielki na pozór 1% chorych w przypadku malarii oznacza 4 mln pacjentów z AKI rocznie na całym świecie ◀◀

w przypadkach czarnomoczu zimniczego (*black water fever*). Do masywnej hemolizy na tle autoimmunologicznym i czarnomoczu dochodziło kiedyś głównie u osób leczonych chininą, które miały niekiedy niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD). Chorzy z niedoborem tego enzymu (występuje u 7,5% populacji świata, w niektórych rejonach Afryki u 32% [10, 17]) nie powinni przyjmować chininy i prymachiny.

Do AKI dochodzi w przebiegu ciężkiego zarażenia *P. falciparum* z uwolnieniem wielu mediatorów zapalenia [18]. W przebiegu „burzy cytokinowej” występują zaburzenia hemodynamiczne prowadzące do niewydolności wielonarządowej, w tym do AKI [19]. Poza zmniejszeniem przepływu krwi przez nerki prowadzącym do ostrej martwicy cewek nerkowych za AKI odpowiadają także hemoliza wewnątrznaczyniowa i wykrzepianie śródnaczyniowe. Ponadto u części chorych występują zmiany zapalne w śródmiąszku oraz w kłębuszkach (ryc. 2) [10]. Rzadko w przebiegu zarażenia *P. falciparum* rozwija się pełnoobjawowy zespół nefrytyczny [19]. Ostre uszkodzenie nerek zwykle współistnieje z żółtaczką, niedokrwistością, hiponatremią i hipoglikemią. Inne typowe zaburzenia to hiperkaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia i kwasica, czasem ciężka.

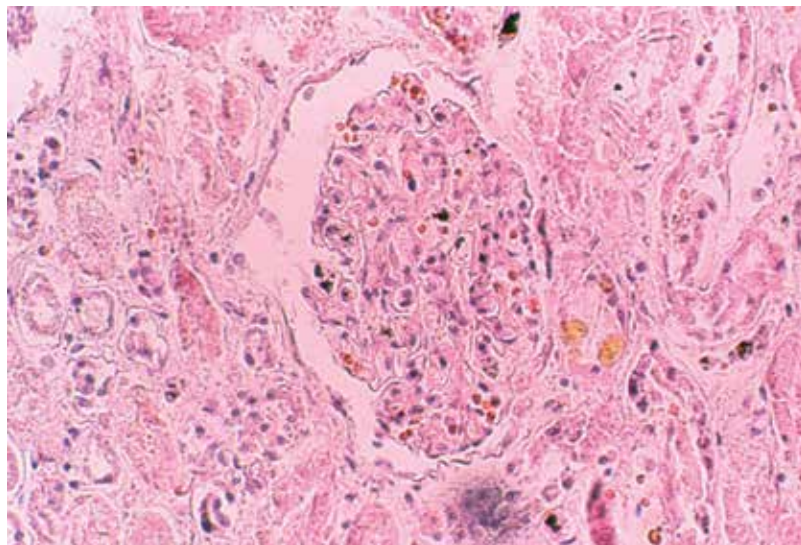
Ostre uszkodzenie nerek związane jest głównie z zarażeniem *P. falciparum*, jednak od kilku dekad wzrasta częstość występowania AKI, a także kłębuszkowego zapalenia nerek u chorych z *P. vivax*, zwłaszcza dzieci [10]. Co ciekawe, w przypadku pacjentów z robaczycami rzadziej występują cytoadherencja i żółtaczka, dwa czynniki predysponujące do AKI [20].

Według różnych szacunków 20–80%, a nawet ponad 90% [21] chorych z zimniczym AKI wymaga leczenia nerkozastępczego [10, 16]. Ze względu na niestabilność krążeniową bezpieczniejsza od hemodializy jest dializa otrzewnowa [15], metoda praktycznie niestosowana w wielu krajach Afryki [22].

KŁĘBUSZKOWE ZAPALENIE NEREK — PRZEWLEKŁA ZIMNICZA GLOMERULOPATIA

W przebiegu niektórych zarażeń pasożytniczych (malariai, schistosomatozy, filariozy, leiszmaniozy, trychinozy, bąblowicy, toksoplazmozy i trypanosomozy) może dochodzić do zmian w kłębuszkach nerkowych. Są one wynikiem odpowiedzi immunologicznej ustroju na infekcje i zwykle mają charakter ostry, często subkliniczny, samoograniczający się.

W malarii mogą występować typowe dla kłębuszkowych zapaleń nerek zespoły objawów.



Rycina 2. Zmiany histopatologiczne w przebiegu malarii



Rycina 3. W tropikalnym szpitalu

Choć występują one stosunkowo rzadko, to biorąc pod uwagę częstość malarii, szacuje się, że jest to najczęstsza przyczyna wtórnego zespołu nerczycowego na świecie [15].

Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek występuje głównie w przebiegu zarażenia *P. malariae*, u dzieci około 5. roku życia (ryc. 3). Najwyższa częstość zachorowań występuje w Nigerii i Ugandzie. Choroba przebiega z zespołem nerczycowym [19]. W biopsji nerki najbardziej typowe są zmiany błoniasto-rozplemowe [błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN, *membranoproliferative glomerulonephritis*) typ 1]. Leczenie przeciomalaryczne, steroidy i immunosupresja są nieskuteczne [19].

►► Biorąc pod uwagę częstość malarii, szacuje się, że jest to najczęstsza przyczyna wtórnego zespołu nerczycowego na świecie ◀◀

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Brak skutecznego leczenia przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek powoduje, że prowadzi ono do rozwoju niewydolności nerek. Związek przewlekłej niewydolności nerek z malarią opisany jest od 1884 roku [15], ale nadal zapobieganie rozwojowi przewlekłej choroby nerek w przebiegu zarażenia *P. malariae* stanowi olbrzymie wyzwanie dla nefrologów.

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE CEWKOWO-ŚRÓDMIĄSZOWE

Choć ten typ uszkodzenia spotykany jest w innych infekcjach pasożytniczych, głównie w leishmaniozie [23], nie jest istotny w malarii [15, 19]. U ludzi nie stwierdza się izolowanych postaci zapalenia śródmiąszu w przebiegu malarii (choć występuje ono u zwierząt). Najczęściej zapalenie śródmiąszu towarzyszy AKI w zakażeniu *P. falciparum* [10].

STRESZCZENIE

Malaria jest jedną z trzech najgroźniejszych chorób zakaźnych na świecie, powodującą rocznie 220 milionów zachorowań. Polska od 1963 roku uznawana jest za kraj wolny od malarii, a notowane przypadki choroby są importowane z rejonów dla niej endemicznych. W przebiegu malarii u części pacjentów dochodzi do zajęcia nerek pod postacią ostrego uszkodzenia, kłę-

buszkowego zapalenia i przewlekłej choroby nerek. W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku pacjenta po powrocie z Gambii i Senegalu, u którego w przebiegu malarii tropikalnej wystąpiło ostre uszkodzenie nerek wymagające dializoterapii z całkowitym powrotem prawidłowej funkcji nerek.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 3, 174–178

Słowa kluczowe: malaria, uszkodzenie nerek, choroby pasożytnicze

Piśmiennictwo

1. www.cdc.gov/malaria/about/facts.html.
2. www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf.
3. www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html.
4. www.cdc.gov/malaria/about/facts.html.
5. Jaremin B., Myjak P., Gandurski P. Case of acute renal failure in malignant malaria. *Pol. Tyg. Lek.* 1980; 35: 357–358.
6. Renke M., Kryger T., Renke W. i wsp. Ostra niewydolność nerek u pacjenta z ciężką malarią tropikalną. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2001; 5: 246–248.
7. Myjak P., Knap J. Malaria w Polsce i na świecie — wczoraj i dziś. Alfa-Medica Press, Białystok 2009.
8. Barsoum R.S. Parasitic kidney disease: milestones in the evolution of our knowledge. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 501–513.
9. Barber B., William T., Grigg M. A prospective comparative study of knowlesi, falciparum, and vivax malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from Plasmodium knowlesi and Plasmodium vivax but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 383–397.
10. Mishra S.K., Das B.S. Malaria and acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2008; 28: 395–408.
11. Barsoum R.S. Malarial nephropathies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1588–1597.
12. Barsoum R.S. Malarial acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 2147–2154.
13. Lau Y.L., Lee W.C., Tan L.H. i wsp. Acute respiratory distress syndrome and acute renal failure from Plasmodium ovale infection with fatal outcome. *Malar. J.* 2013; 12: 389.
14. Kute V., Trivedi L., Vanikar V. Plasmodium vivax Malaria-associated Acute Kidney Injury, India, 2010–2011. *Em. Inf. Dis.* 2012; 18: 842–845.
15. Barsoum R.S. Tropical parasitic nephropathies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (supl. 3): 79–91.
16. Marks M., Armstrong M., Walker D., Doherty T. Imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: analysis of the literature. *Malar. J.* 2014; 13: 79.
17. Kottowski A. Malaria. W: Kottowski A. *Medycyna i higiena tropikalna*. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 2006; 186–216.
18. Wroczyńska A., Nahorski W., Bakowska A., Pietkiewicz H. Cytokines and clinical manifestations of malaria in adults with severe and uncomplicated disease. *Int. Marit. Health* 2005; 56: 103–114.
19. Rodriguez-Itrube B., Burdman E.A., Barsoum R.S. Glomerular diseases associated with infection. W: Floege J., Johnson R.J., Feehally J. (red.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Saunders, United States of America 2010; 662–674.
20. Nacher M., Singhasivanon P., Silachamroon U. i wsp. Helminth infections are associated with protection from malaria-related acute renal failure and jaundice in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001; 65: 834–836.
21. Metha K.S., Halankar A.R., Makwana P.D. Severe acute renal failure in malaria. *J. Postgrad. Med.* 2001; 47: 24–26.
22. Abu-Aisha H., Elamin S. Peritoneal dialysis in Africa. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 23–28.
23. Efstratiadis G., Boura E., Giamalis P. i wsp. Renal involvement in a patient with visceral leishmaniasis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 235–236.