

Ciężki przypadek malarii powikłanej niedokrwistością autoimmunohemolityczną w przebiegu leczenia dożylnym artesunatem

Kamil Kosal^{1,2,B,C,D}

ORCID: 0009-0008-5441-7668

Julia Zosik^{1,2,B,C,D}

ORCID: 0009-0008-1207-4740

Karolina Kawińska^{3,B,C,D}

ORCID: 0009-0001-0344-5318

Iwona Anderko^{1,2,B,C,D}

ORCID: 0009-0007-4369-9666

Joanna Swarczewicz^{3,B,C,D}

ORCID: 0009-0009-1550-298X

Małgorzata Paul^{4,A,D,E,F}

ORCID: 0000-0003-1327-4062

¹ Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

² Studenckie Koło Naukowe Medycyny Tropikalnej, Pracownia Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

³ Pracownia Diagnostyki Parazytologicznej, Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu,

⁴ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v31.4.2025/k.kosal/i.anderko/j.zosik/j.swarczewicz/k.kawinska/m.paul



STRESZCZENIE

Ciężki przypadek malarii powikłanej niedokrwistością autoimmunohemolityczną w przebiegu leczenia dożylnym artesunatem

Kosal K.^{1,2}, Anderko I.^{1,2}, Zosik J.^{1,2}, Swarczewicz J.³, Kawińska K.³, Paul M.⁴

¹ Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ² Studenckie Koło Naukowe Medycyny Tropikalnej, Pracownia Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ³ Pracownia Diagnostyki Parazytologicznej, Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, ⁴ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Malaria jest ciężką chorobą pasożytniczą wywoływaną przez pierwotniaki z rodzaju *Plasmodium* rozpowszechnioną na obszarach strefy międzyzwrotnikowej i subtropikalnej. Wysokie temperatury i duża wilgotność powietrza sprzyjają namnażaniu wektora zarodźca malarii – komara widliszka z rodzaju *Anopheles*, którego samica jest odpowiedzialna za transmisję zarażenia w naturalnym środowisku przyrodniczym.

W pracy przedstawiono powikłany przypadek malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum* o wysokiej parazytemii 11% z objawami niewydolności wielonarządowej – ostrą niewydolnością nerek

ABSTRACT

A Severe Case of Malaria Complicated by Autoimmune Haemolytic Anaemia after Treatment with Intravenous Artesunate

Kosal K.^{1,2}, Anderko I.^{1,2}, Zosik J.^{1,2}, Swarczewicz J.³, Kawińska K.³, Paul M.⁴

¹ Student Scientific Society of the Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland, ² Student Research Group of Trop, ³ Laboratory of Parasitology, Central Laboratory of Microbiology, Clinical Hospital of the Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland, ⁴ Department of Internal Medicine and Metabolic Disorders, University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Malaria is a severe parasitic disease caused by a protozoan of the *Plasmodium* genus, widespread in the warm climate tropical areas. High temperatures and humidity favor the multiplication of the malaria vector – the *Anopheles* mosquito, whose female is responsible for the transmission of the infection in the natural environment.

The study presents a complicated case of malaria caused by *P. falciparum* with a high parasitemia of 11% and symptoms of multi-organ injuries – acute renal failure with black water fever and anuria, impaired consciousness related to ischaemia of the brain with cerebral malaria, hemorrhagic diathesis, respiratory distress, liver damage, hyperpyrexia,

z czarnomoczem malarycznym i anurią, zaburzeniami świadomości w przebiegu niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego, skazą krwotoczną, niewydolnością oddechową, uszkodzeniem wątroby, hiperpireksją i hipotensją, która rozwinęła się w następstwie opóźnienia rozpoznania i transportu chorego do ośrodka tropikalnego. Pacjent przebywał przez 2 tygodnie w Gwinei w celach służbowych, nie stosując profilaktyki farmakologicznej rekomendowanej dla tej strefy geograficznej świata. Podobnie ciężki obraz kliniczny zimnicy zaobserwowano u współpracownika pochodzącego z Belgii, który był leczony jednocześnie w swoim kraju. W terapii zastosowano dożylny artesunat oraz leczenie objawowe uzyskując całkowitą eradykację parazytemii z krwi obwodowej już w 3. dobie farmakoterapii przeciwmalarycznej.

W 3. tygodniu hospitalizacji w okresie rekonwalescencji pojawiły się wykładniki gwałtownie pogłębiającej się niedokrwistości niemającej związku z nawrotem zarażenia, ani nieskutecznością terapii czy też opornością na zastosowane leki przeciwmalaryczne. Badania immunodiagnostyczne wykrywające obecność immunoglobuliny IgG opłaszczającej erytrocyty pacjenta potwierdziły ostrą anemię hemolityczną o etiologii autoimmunologicznej w następstwie leczenia artesunatem. W terapii rzadkiego powikłania zastosowano transfuzję preparatów krwiopochodnych oraz systemową steroidoterapię z pozytywnym efektem terapeutycznym.

Leczenie powikłanych przypadków malarii wymagających podania parenteralnych preparatów artemizyny powinno odbywać się wyłącznie w ośrodkach referencyjnych, posiadających udokumentowane doświadczenie praktyczne w tym zakresie.

Słowa kluczowe: ciężka malaria, *Plasmodium falciparum*, powikłania, artesunat, niedokrwistość autoimmunohemolityczna.

hypotension, which developed as a result of delayed diagnosis and transport of the patient to a tropical centre. The patient stayed in Guinea for 2 weeks for business purposes, without using pharmacological prophylaxis against malaria recommended for this geographical zone of the world. A similarly severe clinical picture of malaria was observed in a colleague from Belgium, who was treated at the same time in his country. The therapy included intravenous artesunate and symptomatic treatment, achieving complete eradication of parasitaemia from peripheral blood already on the 3rd day of antimalarial pharmacotherapy. In the 3rd week of hospitalization during the convalescence period, there were signs of rapidly deepening anaemia not related to recurrence of infection, ineffective therapy, or resistance to the antimalarial drugs used. Immunodiagnostic tests detecting the presence of immunoglobulin IgG coating the patient's erythrocytes confirmed acute haemolytic anaemia of autoimmune aetiology following artesunate therapy. In the treatment of the rare complication, blood transfusions and systemic steroids were used with a positive therapeutic effect. Treatment of complicated cases of malaria requiring parenteral artemisinin preparations should be carried out in reference centres with documented practical experience in this field.

Keywords: complicated malaria, *Plasmodium falciparum*, sequelae, artesunate, autoimmune haemolytic anaemia.

Wstęp

Malaria jest ostro i gwałtownie przebiegającą chorobą tropikalną rozpowszechnioną na obszarach strefy międzyzwrotnikowej i subtropikalnej. Czynnikiem etiologicznym zarażenia są zarodźce należące do pierwotniaków z rodzaju *Plasmodium* przenoszone na człowieka za pośrednictwem ukłucia samicy widliszka z rodzaju *Anopheles*, która jest aktywna od zmierzchu do świtu. Zarodziec sierpowaty *Plasmodium falciparum* został uznany za najgroźniejszego zabójcę obszarów strefy gorącej. Ze względu na potencjalnie ciężki przebieg kliniczny choroby z niewydolnością wielonarządową i niekorzystnym rokowaniem klinicznym, zarażenie *Plasmodium* spp. jest poważnym problemem zdrowotnym dla mieszkańców strefy endemicznej. Według ostatniego raportu Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) szacuje się, że w 2023 r. na świecie odnotowano 263 mln zachorowań na malarię, co stanowiło 60,4 przypadków na 1000 osób narażonych na ryzyko zachorowania. Zaobserwowano niepokojący wzrost zapadalności o 11 mln więcej w porównaniu do poprzedzającego roku 2022, w którym odnotowano 58,6 przypadków malarii na 1000 osób mieszkających w strefie endemicznej [1]. Malaria stanowi największe zagrożenie zdrowotne dla najmłodszej populacji dziecięcej poniżej 5. r.ż. zamieszkującej strefę endemicznego występowania choroby i kobiet ciężarnych oraz osób podróżujących do tropiku, nieposiadających żadnej odporności przeciwmalarycznej. W Afryce nadal ist-

nieje najwyższe ryzyko wystąpienia malarii, gdzie obserwuje się obecnie ok. 94% wszystkich zachorowań na świecie (246 mln rocznie) [1].

To właśnie w 5 afrykańskich krajach strefy równikowej notowane jest największe ryzyko zarażenia *Plasmodium* spp.: Nigerii (26%), Demokratycznej Republice Konga (13%), Ugandzie (5%), Etiopii (4%) i Mozambiku (4%). W 2023 r. liczba zgonów z powodu malarii na świecie została określona na 597 tys., co stanowiło współczynnik śmiertelności 13,7 na 100 tys. mieszkańców. Region afrykański nadal ponosi największe ryzyko śmiertelności, na które przypada aż 95% szacowanych zgonów z powodu malarii na całym świecie (569 tys.) [1].

Chociaż śmiertelność z powodu malarii znacząco spadła w porównaniu do lat ubiegłych, nadal jest ona ponad 2-krotnie wyższa od poziomu docelowego. W latach 2023–2024 poczyniono znaczne postępy w eliminacji malarii na świecie. Liczba krajów, w których malaria nadal występuje endemicznie zmniejszyła się z 85 w 2022 r. do 83 w roku 2023, w wyniku udokumentowania przez Timor Wschodni i Arabię Saudyjską zerowych przypadków rodzimych przez 3 kolejne lata. Ponadto do 2024 r. łącznie 26 krajów, w których malaria była endemiczna w 2000 r., pomyślnie zgłosiło brak zarejestrowania nowych przypadków rodzimych przez 3 kolejne lata. W 2023 r. Azerbejdżan, Belize, Republika Zielonego Przylądka i Tadżykistan uzyskały certyfikat krajów wolnych od autochtonicznej (rodzimej) transmisji malarii. W 2024 r. Egipt również uzyskał status kraju wolnego od malarii, stając się trzecim pań-

stwem we wschodnim regionie Morza Śródziemnego, który tego dokonał. Ponadto kolejne kraje – Gruzja i Turcja złożyły aktualnie do WHO wnioski o certyfikację swoich obszarów jako wolnych od rodzimej transmisji malarii. Z drugiej strony, ponowny wzrost zachorowań na malarię obserwowany w Republice Iranu w 2022 r., po 4 latach jej nieobecności wśród rdzennych mieszkańców podkreśla stałe ryzyko transmisji zarażenia w środowisku przyrodniczym i konieczność regularnego monitorowania epidemiologicznego nawet na obszarach uznawanych do niedawna za bezpieczne [1].

Według meldunków epidemiologicznych Państwowego Zakładu Higieny – Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego w Warszawie, w Polsce w 2023 r. odnotowano 46 zachorowań na malarię importowaną z tropiku, w tym 44 wymagające hospitalizacji (95,7%) co stanowiło 0,12 przypadków malarii na 100 tys. mieszkańców naszego kraju [2]. Zaobserwowano niepokojący w porównaniu do roku poprzedzającego, prawie 2-krotny wzrost liczby zawlekanych przypadków malarii, który stał się bardzo wyraźny po zakończeniu pandemii SARS-CoV-2, gdyż w 2022 r. zarejestrowano w Polsce tylko 26 przypadków zachorowań, w tym 23 wymagające hospitalizacji (88,5%), co stanowiło 0,07 osób na 100 tys. mieszkańców. Wstępne opracowania epidemiologiczne z 2024 r. wskazują na stabilną liczbę raportowanych w naszym kraju rozpoznanych utrzymującą się na podobnym poziomie 43 przypadków zawlekanych z tropiku, co stanowi 0,11 zachorowań na 100 tys. mieszkańców. Jest to bardzo obiecująca obserwacja, gdyż jeszcze w latach 70./80. rejestrowano w Polsce średnio 150–200 przypadków importowanej malarii każdego roku, a podobna szacunkowa liczba polskich podróżujących ok. 120–150 wymagała leczenia jeszcze podczas pobytu w strefie endemicznej. Podobnie, szczególnie niepokojąca była wówczas śmiertelność z powodu nieodwracalnych objawów niewydolności wielonarządowej w Polsce określana jako 7–16 razy wyższa niż śmiertelność w przypadkach malarii zawlekanych z tropiku do innych krajów europejskich [3].

Powikłaniem zarażenia zarodźcem malarii może być ciężka postać choroby, obserwowana niemal wyłącznie u pacjentów zarażonych zarodźcem sierpowatym *P. falciparum* i odzwierzęcym gatunkiem małpim – *P. knowlesi*, przebiegająca z niewydolnością wielonarządową [4]. Ze względu na swój gwałtowny i trudny do przewidzenia przebieg kliniczny, zimnica może doprowadzić do zgonu w ciągu 24 godzin od momentu pojawienia się objawów klinicznych w postaci wysokiej gorączki z dreszczami. Powikłaną malarię rozpoznaje się na podstawie klinicznych i laboratoryjnych wykładników niewydolności tkanek i narządów wewnętrznych, ściśle zdefiniowanych w postaci kryteriów WHO (tabela 1) [3,5,6].

Objawy ciężkiej malarii zazwyczaj rozwijają się w przedziale 3–7 dni od momentu pojawienia się wysokiej gorączki [4]. Do powikłań ciężkiej malarii należą: ostra niewydolność oddechowa, kwasica metaboliczna, skaza krwotoczna, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, głęboka niedokrwistość, niewydolność wątroby, ostra niewydolność nerek, wstrząs hipoglikemiczny, skrajne wyczerpanie, retinopatia oraz malaria mózgowa, na którą składają się napady padaczkowe, zaburzenia świadomości i śpiączka [3,7]. Takie niedotlenienie ośrodkowego układu nerwowego może powodować długotrwałe ubytki neurologiczne, takie jak m.in: ataksja, niedowład lub porażenie kończyn, epilepsja, zaburzenia mowy, zmiany w zachowaniu, niedowidzenie i głuchota. W ostrej fazie u pacjentów można zaobserwować objawy psychozy, ataksję, przejściowe porażenie nerwów czaszkowych, drżenie kończyn oraz obrzęk mózgu i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego [3,7,8]. Należy podkreślić, że objawy regularnie nawracającej gorączki w przebiegu malarii należą obecnie do rzadkości i zwykle obserwuje się u pacjentów nieregularną gorączkę w postaci kilku epizodów w ciągu doby.

Preferowanym leczeniem w ciężkiej malarii jest zastosowanie dożylnych preparatów artesunatu przez minimum 24 godziny aż do momentu odzyskania świadomości, a następnie włączenie doustnej terapii skojarzonej opartej na pochodnych artemizyny (*artemisinin-based combination therapy*, ACT) [6]. Terapia ACT jest obecnie stosowana jako leczenie z wyboru pierwszej linii terapeutycznej w zarażeniach wywoływanych przez *P. falciparum* na obszarach chlorochinooporności i oporności wielolekowej, zwłaszcza w Afryce Subsaharyjskiej, Azji Południowo-Wschodniej i Ameryce Południowej. Odkrycie wartości leczniczej artemizyny wywodzącej się z bylicy jednorocznej (*Artemisia annua*), stosowanej już od ponad 1500 lat w chińskiej medycynie ludowej jako środek przeciwgorączkowy, przeciwzapalny i przeciwdrobnoustrojowy, ratuje każdego roku życie wielu milionom mieszkańców tropiku zarażonych najgroźniejszym dla człowieka zarodźcem *P. falciparum*. Za wyizolowanie artemizyny w 1972 r., a następnie wynalezienie efektywnej metody jej ekstrakcji oraz opracowanie wysoce aktywnych półsyntetycznych pochodnych została przyznana Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w grudniu 2015 r. dla chińskiej farmakolog klinicznej i specjalistki chemii farmaceutycznej pani profesor Tu Youyou z Akademii Tradycyjnej Medycyny Chińskiej w Pekinie. Badaczka prowadziła swoje prace naukowe nad artemizyną od 1969 r. w ramach tajnego projektu wojskowego znanego pod kryptonimem „Projekt 523”, poszukując nowych rozwiązań farmakologicznych dla żołnierzy cierpiących z powodu malarii podczas wojny wietnamskiej. Herbata z liści drzewa

Tabela 1. Kryteria rozpoznania ciężkiej malarii według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, 2023)

Zaburzenia świadomości	<11 punktów w skali GCS u dorosłych lub <3 w skali BCS u dzieci
Głęboka niedokrwistość	Hematokryt <20% lub stężenie hemoglobiny we krwi <7 g/dl przy jednoczesnej parazytemii >10 000/μl
Uszkodzenie wątroby	Stężenie bilirubiny w surowicy >3,0 mg/dl przy parazytemii >100 000/μl ponad 3-krotny wzrost aminotransferaz
Ostra niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy >3 mg/dl (265 μmol/l) lub stężenie mocznika >20 mmol/l
Obrzęk płuc lub ostra niewydolność oddechowa	Obrzęk płuc potwierdzony badaniem radiologicznym lub wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej <92% z częstotliwością oddechów >30/min, paradoksalnymi ruchami klatki piersiowej oraz trzeszczeniami w badaniu osłuchowym
Wstrząs	Nawrót kapilarny >3 s lub dystalne ochłodzenie kończyn dolnych
Hiperparazytemia	Parazytemia >10%
Kwasica	Deficyt zasad >8 mEq/l lub HCO_3^- <15 mmol/l lub mleczany >5mmol/l
Hipoglikemia	<2,2 mmol/l lub <40 mg/dl
Napady drgawkowe	>2 napady drgawkowe w ciągu 24 godz.
Skrajne wyczerpanie	Niemожność samodzielnego siadania

Qinghao (ang. *sweet wormwood*) była bowiem bardzo znana i ceniona od dawna w chińskiej medycynie ludowej. Wysoka aktywność tej substancji roślinnej w połączeniu z niewielkim ryzykiem oporności stawia artemizynę na czele jednych z najskuteczniejszych leków przeciwmalarycznych. Sama artemizyna stosunkowo słabo rozpuszcza się w wodzie i tłuszczach, dlatego też zastosowanie praktyczne znajdują jej związki pochodne. Szersze zastosowanie preparatów artemizyny, takich jak artemeter i artesunat okazało się być krokiem milowym w zakresie skutecznej terapii i eradykacji malarii na świecie oraz w istotny sposób zrewolucjonizowało dotychczas stosowane metody leczenia tej choroby. W Klinice Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych w Poznaniu, skojarzone leczenie przeciwmalaryczne opierające się na preparatach artemizyny jest stosowane z powodzeniem od lat 90. XX w. i w znaczący sposób wyparło stosowaną wcześniej chininę [3].

Rycina 1. Plantacja bylicy jednorocznej (*Artemisia annua*) w Fort Portal (Uganda, Afryka). Kolekcja własna

Niedawno zaobserwowano, że dożylnie leczenie artesunatem wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia ostrej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, określanej jako PADH (ang. *post-artesunate delayed hemolysis*), rzadkiego powikłania terapii tym lekiem. Hemoliza pojawia się zazwyczaj w okresie 7–30 dni od pierwszego dożylnego podania artesunatu [9,10]. Obserwacje różnych autorów wskazują na rozbieżne dane na temat częstości występowania tego powikłania wśród ciężkich pacjentów wymagających parenteralnego leczenia przeciwmalarycznego, wahające się od 2,7% do nawet 42,8% w zależności od grupy badanej [9,11,12].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta cierpiącego na malarię złośliwą wywołaną przez *P. falciparum* o krytycznej parazytemii we krwi obwodowej i skrajnie ciężkim przebiegu klinicznym, u którego rozwinął się pełnoobjawowy zespół PADH, oraz omówienie zastosowanego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego.

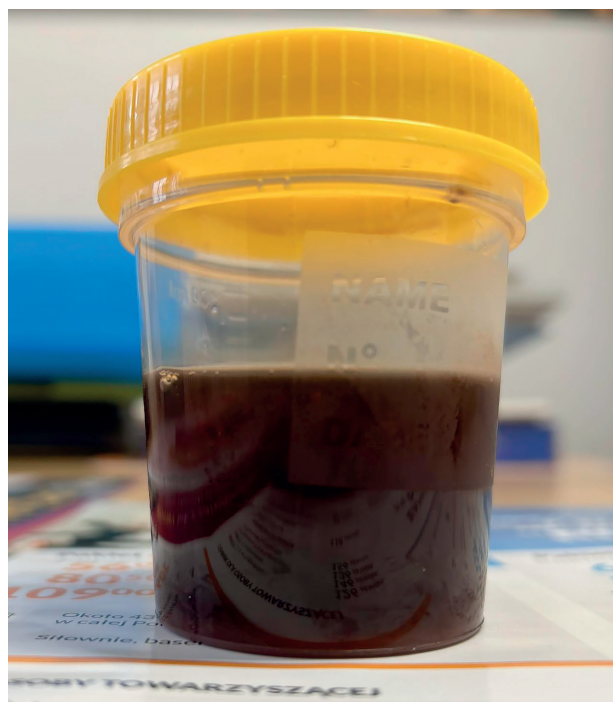
Opis przypadku

Prezentujemy przypadek 52-letniego mężczyzny przekazanego w stanie klinicznym ciężkim z oddziału chorób zakaźnych z objawami niewydolności wielonarządowej z powodu ograniczonych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w szpitalu rejonowym. Wywiad chorobowy pacjenta obejmował nadciśnienie tętnicze od ok. 15 lat regularnie leczone metoprololem, lerkanidypiną, indapamidem i peryndoprylem oraz dnę moczanową podczas terapii allopuryolem. W wywiadzie epidemiologicznym pacjent podawał liczne podróże służbowe do krajów Afryki, w ostatnim czasie przebywał przez 2 tygodnie w Gwinei, niestosując profilaktyki farmakologicznej w kierunku malarii reko-

mendowanej dla tej strefy geograficznej świata. Używał jedynie indywidualnej profilaktyki mechanicznej w postaci repelentu stosowanego okresowo na skórę (dietylenotoluamid – Mugga). Pacjent nie był przygotowywany do wyjazdu przez specjalistę medycyny tropikalnej, ani lekarza medycyny podróży. Pacjent zastosował wybrane szczepienia ochronne przeciwko chorobom zakaźnym, obowiązkowe i zalecane w międzynarodowym ruchu turystycznym zlecone przez lekarza rodzinnego, m.in. w kierunku żółtej gorączki, duru brzuszego i wirusowych zapaleń wątroby A i B. W czasie pobytu w Afryce nie zgłaszał żadnych dolegliwości chorobowych, obserwował natomiast liczne ukłucia owadów w porze nocnej. Po 10 dniach od momentu powrotu do kraju u mężczyzny pojawiły się niepokojące objawy chorobowe: wysoka gorączka przekraczająca 39°C poprzedzona dreszczami, wzmożona potliwość, nudności i krwiste wymioty, bóle brzucha, luźne wypróżnienia, brak apetytu, duszność wysiłkowa i wyczerpanie. Pacjent zauważył również ciemne zabarwienie moczu. W pierwszej dobie objawów klinicznych mężczyzna zgłosił się do Poradni Lekarza Rodzinnego, gdzie otrzymał leki przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, przeciwwirusowe i suplementy elektrolitowe bez wykonania badań diagnostycznych w kierunku chorób tropikalnych. Wobec pogarszającego się stanu zdrowia, w 3. dobie objawów chorobowych pacjent zgłosił się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego, w którym zastosowano empiryczną antybiotykoterapię parenteralną ceftriaksonem oraz nawodnienie dożylnie. Zlecono wykonanie posiewów mikrobiologicznych krwi obwodowej w kierunku obecności bakterii chorobotwórczych. W podstawowych badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych w regionalnym szpitalu zwracały uwagę skrajnie wysokie stężenia parametrów stanu zapalnego (białko C-reaktywne 334,67 mg/l, zakres referencyjny 0–5 mg/l; prokalcytonina 2,897 ng/ml, zakres referencyjny 0–0,05 ng/ml), znacząca hipertransaminazemia (aminotransferaza alaninowa 391 U/l, zakres referencyjny 0–55 U/l; aminotransferaza asparaginianowa 331 U/l, zakres referencyjny 5–34 U/l), hiperbilirubinemia (bilirubina całkowita 3,9 mg/dl, zakres referencyjny 0,2–1,2 mg/dl), małopłytkowość (płytki krwi $91 \times 10^3/\mu\text{l}$, zakres referencyjny $150\text{--}420 \times 10^3/\mu\text{l}$), zaburzenia w układzie krzepnięcia i fibrynolizy (D-dimery 14 658 ng/ml, zakres referencyjny 0–500 ng/ml) oraz wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej (906 U/l, zakres referencyjny 125–220 U/l) i fosfatazy alkalicznej (166 U/l, zakres referencyjny 40–150 U/l). Ze względu na wysoką gorączkę pacjent został przekazany na najbliższy oddział chorób zakaźnych w szpitalu wojewódzkim. Dopiero po uzyskaniu informacji o zachorowaniu na malarię u współpracownika pochodzącego z Belgii wykonano przesiewowy test immunochromatograficzny

na obecność antygenów *Plasmodium* spp. uzyskując wynik dodatni w kierunku *P. falciparum* / malarii mieszananej bez możliwości dalszej identyfikacji gatunku lub gatunków zarodźca malarii. Zdecydowano wówczas o pilnym przekazaniu pacjenta do oddziału chorób tropikalnych, a na czas transportu medycznego choroby otrzymał doraźnie 100 mg dożylną doksycyklinę oraz 4 tabletki atowakwonu skojarzonego z proguanilem (Malarone, 250 + 100 mg) ze względu na brak dostępności do innych preparatów przeciwmalarycznych i stan bezpośredniego zagrożenia życia chorego, z uwagi na gwałtownie rozwijające się objawy niewydolności wielonarządowej.

Pacjent został przekazany do Ośrodka Medycyny Tropikalnej transportem sanitarnym na przełomie 4. i 5. doby trwania objawów chorobowych w stanie ogólnym ciężkim. W badaniu przedmiotowym stwierdzano wysoką gorączkę 40,2°C, żółto-sine zabarwienie powłok, wyczuwalne powiększenie śledziony i wątroby, obrzęki obwodowe, cechy zastojów nad polami płucnymi, ciemnomocz malaryczny (rycina 2), cechy skazy krwotocznej oraz hipotensję. W 1. dobie hospitalizacji w przebiegu niedotlenienia mózgu mężczyzna rozwinął również zaburzenia orientacji auto- i allopsychicznej, był splątany, bez logicznego kontaktu z otoczeniem, okresowo pojawiały się urojenia i stany lękowe (skala zaburzeń świadomości GCS 9 punktów).



Rycina 2. Czarnomocz malaryczny (hemoglobinuria) niekorzystnym wykładnikiem klinicznym powikłanej malarii wywołanej przez *P. falciparum*. Kolekcja własna

W celu potwierdzenia malarii wykonano rozmazy parazytologiczne krwi obwodowej (preparaty grubej kropli i cienkiego rozmazu) barwione metodą Giemsy,

ujawniające krytyczną parazytemię *Plasmodium falciparum* na poziomie 11% z wykładnikami mikroskopowymi niekorzystnego rokowania klinicznego: licznymi złoami hemozoiny w neutrofilach i schizontami zarodźca sierpowatego obserwowanymi we krwi obwodowej (ryciny 3 A i B). W podstawowych badaniach laboratoryjnych morfologiczno-biochemicznych wykazano liczne odchylenia: skrajnie wysokie parametry stanu zapalnego (białko C-reaktywne 273,1 mg/l, zakres referencyjny <5 mg/l; prokalcytonina 2,51 ng/ml, zakres referencyjny <0,50 ng/ml), znaczną małopłytkowość ($34 \times 10^3/\mu\text{l}$, zakres referencyjny $130\text{--}400 \times 10^3/\mu\text{l}$), leukocytozę $13,28 \times 10^3/\mu\text{l}$, zakres referencyjny $3,90\text{--}11,0 \times 10^3/\mu\text{l}$), niewielką niedokrwistość (hemoglobina 13,1 g/dl, zakres referencyjny 13,5–17,2 g/dl; hematokryt 35,5%, zakres referencyjny 39,5–50,5%; krwinki czerwone $4,28 \times 10^6/\mu\text{l}$, zakres referencyjny $4,20\text{--}5,80 \times 10^6/\mu\text{l}$), znaczną hiperbilirubinemię (bilirubina całkowita 14,24 mg/dl, zakres referencyjny <1,20 mg/dl), wysoką hipertransaminazemię (aminotransferaza alaninowa 612 U/l, zakres referencyjny 10–41 U/l; aminotransferaza asparaginianowa 1102 U/l, zakres referencyjny 10–37 U/l), hipoproteinemię (białko całkowite 4,45 mg/dl, zakres referencyjny 6,40–8,30 g/dl), hipalbuminemię (albumina 2,05 g/dl, zakres referencyjny 3,50–5,20 g/dl), zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (sód 130 mmol/l, zakres referencyjny 136–145 mmol/l; potas 3,34 mmol/l, zakres referencyjny 3,50–5,10 mmol/l), zaburzenia w układzie krzepnięcia i fibrynolizy (fibrynogen 611 mg/dl, zakres referencyjny 200–393 mg/dl; D-dimery 14,06 $\mu\text{g/ml}$, zakres referencyjny <0,50 $\mu\text{g/ml}$; wskaźnik INR 0,80, zakres referencyjny 0,86–1,14; czas protrombinowy 8,7 s, zakres referencyjny 9,4–12,5 s; wskaźnik protrombinowy 125%, zakres referencyjny 87–116%), wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej (722 U/l, zakres referencyjny 135–225 U/l), a także ciemne zabarwienie moczu z białkomoczem, hemoglobinurią i podwyższonym stężeniem barwników żółciowych. Na podstawie badań immunodiagnostycznych wykluczono inne potencjalne przyczyny infekcyjne: m.in. zakażenie SARS-CoV-2, RSV, grypę, zakażenia arbowirusowe, wirusowe zapalenia wątroby oraz zakażenie HIV/AIDS. Ujemne wyniki posiewów bakteriologicznych krwi i moczu pozwoliły również na wykluczenie sepsy. Badania funkcji nerek wykazywały gwałtownie postępującą ostrą niewydolność ze skąpomoczem,

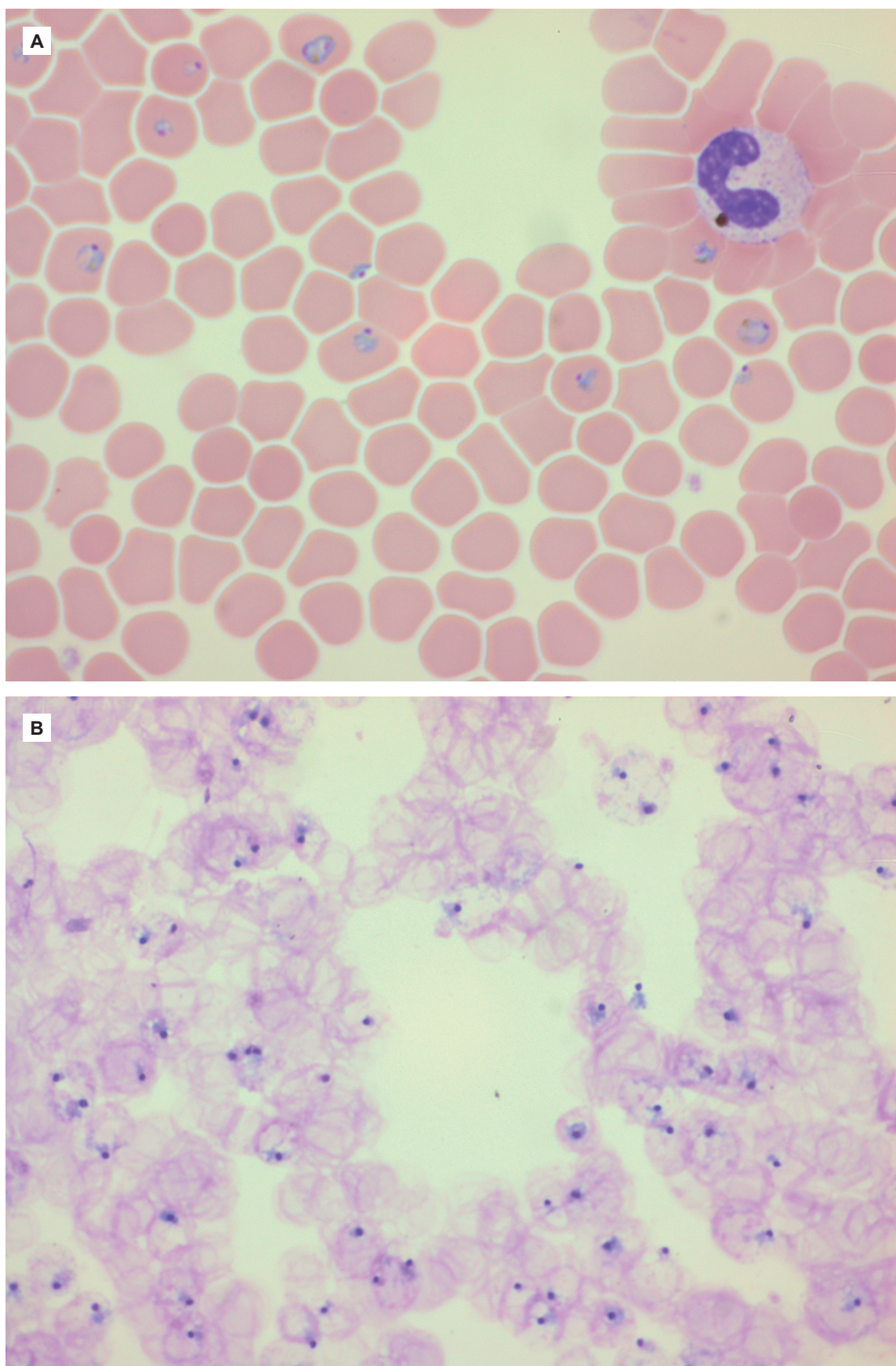
a następnie anurią w obrazie klinicznym (tabela 2). W skali niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA) pacjent otrzymał 14 punktów.

W leczeniu ciężkiej malarii o wysokiej intensywności zarażenia *P. falciparum* zastosowano niezwłocznie parenteralny artesunat w skojarzeniu z preparatami wspomagającymi o działaniu przeciwpierwotniaczym – doksycykliną i azytromycyną, a także wielokierunkowe leczenie objawowe – przeciwkrwotoczne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwwymiotne, moczopędne, hepatoprotekcyjne, uszczelniające naczynia krwionośne, suplementację żelazem, osłaniającą błonę śluzową żołądka, nawodnienie parenteralne (krystaloidy, koloidy) oraz preparaty krwiopochodne (20% albuminy).

W 2. dobie hospitalizacji pojawiła się anuria mimo maksymalnego nawodnienia parenteralnego oraz stosowania wysokich dawek diuretyku pętlowego i oszczędzającego potas. Obserwowano też objawy ostrej niewydolności oddechowej o umiarkowanym nasileniu ze spadkiem saturacji do 86% wymagającej okresowej tlenoterapii biernej. Zwracały uwagę wykładniki skazy krwotocznej z krwistymi wymiotami oraz krwawieniem z centralnego wkłucia dożylnego i cewnika Foleya. W związku z postępującą niewydolnością nerek i anurią oraz okresową niewydolnością oddechową przez 3 dni prowadzono leczenie nerkozastępcze, tlenoterapię i monitorowanie funkcji życiowych na Oddziale Intensywnej Terapii, a następnie kontynuowano dializoterapię przez następnych 10 dni podczas pobytu na oddziale tropikalnym. Już w 3. dobie hospitalizacji w wyniku intensywnego leczenia przeciwmalarycznego i objawowego uzyskano całkowitą eradykację parazytemii *P. falciparum* z krwi obwodowej pacjenta. W badaniach immunodiagnostycznych wykazano serokonwersję swoistych przeciwciał IgG przeciwko *P. falciparum* we krwi obwodowej (indeks >10, wyniki dodatnie przy wartościach >1,1). Niezależnie, na podstawie mikrobiologicznych badań mikroskopowych i molekularnych kału wykluczono egzotyczne i kosmopolityczne zarażenia pasożytnicze i infekcyjne przewodu pokarmowego. Nie wykazano też obecności swoistych przeciwciał w kierunku tropikalnych zarażeń endemicznych występujących w Afryce – schistosomozy (bilharczozy), amebozy i leishmaniozy trzewnej (choroby kala-azar).

Tabela 2. Zmiany parametrów funkcji nerek u pacjenta z powikłaną malarią wywołaną przez *P. falciparum* hospitalizowanego w Klinice

Parametr	1. doba	2. doba	3. doba godz. 12:00	3. doba godz. 19:00	Zakres norm
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	0,74	3,82	6,22	6,78	0,70–1,20
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	>60	17	10	9	>60
Mocznik w surowicy [mg/dl]	51,4	-	153,0	163,0	17–50



Rycina 3. Preparaty krwi obwodowej pacjenta z powikłaną malarią *P. falciparum* leczonego w Klinice. Barwienie metodą Giemsy. Axioskop (Zeiss, Niemcy). Powiększenie 1000 razy. Kolekcja własna. A. Skupisko hemozoiny w granulocycie obojętnochłonnym i schizonty *P. falciparum* w erytrocytach jako niekorzystne wykładniki mikroskopowe ciężkiej malarii w preparacie cienkiego rozmazu krwi obwodowej. B. Niepoliczalne trofozoity *P. falciparum* w preparacie grubej kropli krwi obwodowej

W 17. dobie hospitalizacji w okresie rekonwalescencji niespodziewanie pojawiły się wykładniki ostrej niedokrwistości hemolitycznej o etiologii autoimmunologicznej po intensywnym leczeniu parenteralnym artesunatem. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano wówczas gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny do 5,6 g/dl (zakres referencyjny 13,5–17,2 g/dl), hematokrytu do 16,4% (zakres referencyjny 39,5–50,5%) oraz liczby krwinek czerwonych do $1,83 \times 10^6/\mu\text{l}$ (zakres referencyjny $4,2\text{--}5,8 \times 10^6/\mu\text{l}$) wraz z wysoką retikulocytozą do 87,6‰ (zakres referencyjny 6–22‰) i podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej we krwi obwodowej (285 U/l, zakres referencyjny 135–225 U/l). W badaniach immunologicznych uwidoczniło się cząsteczki immunoglobuliny IgG opłaszczające na krwinkach czerwonych pacjenta, co pozwoliło na ostateczne udokumentowanie rozpoznania klinicznego. Pacjent otrzymał przetoczenie 4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych zgodnych grupowo z dobrą tolerancją oraz systemową steroidoterapię metyloprednizonem w dawce 24 mg/dobę przez 7 dni, a następnie po tygodniu dawki stopniowo zmniejszające. W osłonie przeciwbakteryjnej podczas immunosupresji chory otrzymał skojarzoną antybiotykoterapię piperacyliną z tazobaktamem wraz z leczeniem probiotycznym. Uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie i szybką poprawę stanu klinicznego pacjenta. W 10. dobie steroidoterapii uzyskano wzrost stężenia hemoglobiny do 11,6 g/dl i liczby erytrocytów do $3,76 \times 10^6/\mu\text{l}$. Mężczyzna został wypisany ze szpitala w stanie ogólnym dobrym po 27 dniach hospitalizacji z zaleceniem suplementacji preparatów żelaza i kwasu foliowego w trybie ambulatoryjnym. Leczenie pacjenta zakończyło się pełnym sukcesem terapeutycznym – mimo bardzo ciężkiego przebiegu klinicznego podczas wizyty kontrolnej po 3 miesiącach nie stwierdzano żadnych odległych powikłań, ubytków neurologicznych, ani innych nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym i analizach laboratoryjnych.

Dyskusja

Mimo prowadzonych na szeroką skalę lokalnych i międzynarodowych projektów globalnego zwalczania i eradykacji malarii na świecie nadal stanowi ona najważniejszy problem zdrowotny dla krajów rozwijających się położonych na obszarach strefy gorącej. Gwałtowny i nieprzewidywalny przebieg kliniczny zarażenia jest zawsze ogromnym wyzwaniem dla pracowników ochrony zdrowia ze względu na szybkość występowania groźnych dla życia powikłań wielonarządowych, które mogą okazać się nieodwracalne [13,14]. Przedstawiony opis przypadku klinicznego obrazuje niezwykle rzadkie, ale ciężkie powikłanie w postaci ostrej niedokrwistości autoimmunohemoli-

tycznej po leczeniu dożylnym artesunatem u pacjenta z powikłaną postacią malarii. Opóźnione rozpoznanie i leczenie malarii oraz rozwój ostrego uszkodzenia nerek znacząco wpłynęły na przebieg choroby. Dzięki intensywnemu, skojarzonemu leczeniu przyczynowemu i objawowemu stan kliniczny pacjenta stopniowo poprawiał się w ciągu kilku tygodni hospitalizacji. Zaskakujący i niepokojący pozostaje jedynie fakt, że mimo typowych objawów gorączkowych po powrocie z Afryki Zachodniej pacjent został skierowany do Ośrodka Tropikalnego dopiero po otrzymaniu informacji o rozpoznaniu ciężkiej malarii u współpracownika pochodzącego z Belgii, u którego też w tym samym czasie rozwinęła się ostra niewydolność nerek, wymagająca dializoterapii. Opóźnienie ustalenia rozpoznania i transportu pacjenta przekazanego do ośrodka referencyjnego dopiero po upływie 4. doby trwania objawów chorobowych znacząco wpłynęło na rozwój niewydolności wielonarządowej i konieczność szybkiego wdrożenia terapii dożylnym artesunatem, gdyż na doustne pochodne artemizyny było już zdecydowanie za późno. Tymczasem Gwinea jest obszarem o wysokim ryzyku zarażenia *P. falciparum* na terenie całego kraju, gdzie w roku 2023 zarejestrowano ponad 4,6 mln zachorowań, co stanowiło 32% całej populacji mieszkańców [1].

W przedstawionym przypadku, podobnie jak w badaniach przeprowadzonych w Hubei w Chinach w latach 2013–2018, podróże zawodowe do krajów afrykańskich stanowią istotny czynnik ryzyka zachorowania na malarię, zwłaszcza wobec braku przyjmowania właściwie dobranej profilaktyki farmakologicznej. W badaniach tych zidentyfikowano 763 przypadki importowanej malarii, z czego 69,2% z nich było wywołanych przez najgroźniejszego dla człowieka zarodźca – *P. falciparum*. Najczęstszym źródłem zarażeń były kraje Afryki równikowej, a brak skutecznej ochrony przed malarią, w tym profilaktyki farmakologicznej, zwiększał istotnie ryzyko rozwoju ciężkiego przebiegu choroby [15].

Wieloośrodkowe badania Europejskiej Sieci Naukowej ds. Chorób Importowanych z Tropiku – European Research Network on Imported Infectious Diseases Surveillance (TropNetEurop) wykazały, że wśród Europejczyków powracających do swoich rodzinnych krajów z malarią zawleczoną z tropiku, zdecydowana większość zarażeń nabywana jest właśnie na obszarach Afryki Zachodniej. W 2008 r. wśród europejskich podróżnych rozpoznano łącznie 412 przypadków malarii zawleczonej z obszarów endemicznych wywołanej przez *P. falciparum*, z czego 76,9% pacjentów nie korzystało ze specjalistycznej konsultacji przedwyjazdowej ($n = 317$), a 80,7% chorych nie stosowało żadnej chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej ($n = 331$). Spośród szczególnie niebezpiecznych krajów afry-

kańskich znalazły się 4 z największym ryzykiem zarażenia – Nigeria, Kamerun, Benin i Ghana, a średni czas wyjazdu chorych z rozpoznaną malarią wynosił 30 dni (raport TropNetEurop, dane niepublikowane, 2009).

W opracowaniu Kliniki Chorób Zakaźnych w Warszawie wszyscy pacjenci spełniający kryteria ciężkiej, powikłanej malarii leczonej parenteralnym artesunatem ulegli zarażeniu w Afryce. Podobnie jak w naszym przypadku, ocena kliniczna w skali SOFA okazała się bardzo przydatna w określeniu stopnia zaburzeń funkcjonowania narządów wewnętrznych i zakwalifikowania chorych do intensywnego leczenia przeciwmalarycznego [16].

Nasz pacjent, który przebywał w Gwinei (Afryka Zachodnia), nie zastosował odpowiednich środków ochrony przeciwmalarycznej, co doprowadziło do wystąpienia u niego poważnych powikłań. Dodatkowo wiek pacjenta (52 lata) stanowił kolejny czynnik ryzyka, który mógł wpłynąć na nasilenie objawów oraz rozwój niewydolności wielonarządowej, co również zostało uwzględnione w badaniach innych autorów dotyczących importowanej malarii [15]. Opóźnione ustalenie rozpoznania, szczególnie gdy przekracza 3 dni od momentu pojawienia się pierwszych objawów klinicznych, jest kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu malarii [15]. Pacjent początkowo otrzymał jedynie leczenie objawowe, co opóźniło wdrożenie odpowiedniego leczenia przeciwmalarycznego i przyczyniło się do pogorszenia jego stanu zdrowia. Badania przeprowadzone w Chinach w latach 2014–2021 wskazują, że zarówno opóźnione szukanie pomocy, jak i ustalenie rozpoznania miały znaczący wpływ na nasilenie objawów i następstw choroby, szczególnie w przypadkach wywołanych przez inne niż *P. falciparum* gatunki zarodźców malarii [17].

Wczesne ustalenie rozpoznania i szybkie leczenie malarii, zwłaszcza wywołanej przez *P. falciparum*, są kluczowe dla zapobiegania powikłaniom i zmniejszenia śmiertelności. Programy takie jak np. *Early Detection and Treatment* (EDT), wspierane testami *Rapid Diagnostic Tests* (RDT) i terapią *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT), znacząco obniżają wskaźniki zachorowań i umieralności, szczególnie w trudno dostępnych regionach geograficznych świata [18]. Przykłady z Tajlandii, Mjanmaru i Senegalu pokazują, że szybko wdrożone leczenie przeciwmalaryczne po pojawieniu się pierwszych objawów gorączki istotnie zmniejsza ryzyko ciężkiego przebiegu malarii. Opóźnione ustalenie rozpoznania znacząco zwiększa ryzyko powikłań, dlatego szybkie wykrywanie i leczenie są kluczowe w eliminacji pierwotniaka *Plasmodium* spp. z krwi obwodowej [18].

Kolejną istotną uwagą dotyczącą omawianego przypadku jest rozwój ostrej niewydolności nerek

(AKI), która stanowi jedno z poważniejszych powikłań malarii wywołanej przez *P. falciparum*. U prezentowanego pacjenta AKI wystąpiło mimo skutecznej eradykacji parazytemii po leczeniu artesunatem i uzupełniającymi antybiotykami o działaniu przeciwpierwotniaczym. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Rotterdamie, obejmującym aż 485 pacjentów z malarią wywołaną przez *P. falciparum*, ostre uszkodzenie nerek wystąpiło u 8% ogółu zakażonych, a wśród pacjentów z ciężką malarią – aż u 38%. Pacjenci z importowaną malarią, szczególnie nieimmunizowani, byli bardziej narażeni na rozwój powikłań, w tym AKI. Większość z nich nie wymagała leczenia nerkozastępczego (RRT), a funkcje nerek poprawiały się po leczeniu przeciwmalarycznym i płynoterapii. W grupie pacjentów wymagających RRT, 5 z 8 odzyskało pełną sprawność funkcji nerek [19]. W przypadku omawianego pacjenta, mimo podobnego leczenia, rozpoznano ostrą niewydolność nerek, która wymagała intensywnej terapii nerkozastępczej oraz podtrzymania funkcji życiowych przez 3 dni na Oddziale Intensywnej Terapii. Dializoterapia była kontynuowana przez kolejne 10 dni. Zastosowanie ujednoliconych kryteriów KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) umożliwiło wczesną identyfikację AKI, co jest kluczowe dla szybszego wdrożenia odpowiedniego leczenia i poprawy wyników terapeutycznych [19]. Zbyt późne przekazanie pacjenta do ośrodka tropikalnego i bardzo wysoka parazytemia we krwi obwodowej o wartościach krytycznych przyczyniły się podczas leczenia do masywnego rozpadu pierwotniaka i uszkodzonych krwinek czerwonych, uwolnienia dużych stężeń białka i wywołania ostrej martwicy kanalików nerkowych.

W kontekście leczenia malarii, niezwykle rzadkim, ale dobrze udokumentowanym powikłaniem jest ostra niedokrwistość autoimmunohemolityczna po leczeniu dożylnym artesunatem (PADH). Zjawisko to występuje zazwyczaj już po zakończeniu leczenia przeciwmalarycznego i objawia się znacznym spadkiem stężenia hemoglobiny, podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz obniżonym poziomem haptoglobiny, wskazując na masywną, ostrą hemolizę [20]. Powikłanie PADH jest złożonym schorzeniem, którego mechanizmy nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione. Najczęściej przyjmuje się hipotezę mechanizmu o nazwie „pitting”, polegającego na usuwaniu martwych pasożytów malarii z erytrocytów w śledzionie, co prowadzi do ich uszkodzenia i skrócenia życia tych komórek do zaledwie 7–21 dni [21]. Oprócz tego, PADH może być wynikiem zniszczenia zdrowych erytrocytów, zahamowania produkcji nowych czerwonych krwinek w szpiku kostnym przez artesunat oraz reakcji autoimmunologicznych, które prowadzą do produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko własnym erytro-

cytom pacjenta. Te mechanizmy mogą powodować stopniowy rozwój niedokrwistości, której nasilenie zależy od czasu leczenia i stopnia zainfekowania organizmu zarodźcem malarii [21]. Zespół PADH jest bardzo ciężkim następstwem farmakoterapii, gdyż dotyczy pacjentów z powikłaną malarią o niekorzystnym rokowaniu klinicznym, którzy ze względu na niewydolność wielonarządową musieli otrzymać terapię parenteralnym artesunatem, gdyż nie kwalifikowali się już do leczenia doustnymi preparatami artemizyny. Niezależnie, takim pacjentom towarzyszy również ciężka niedokrwistość wynikająca z wysokiej parazytemii i dużej intensywności zarażenia erytrocytów przez *P. falciparum*, dodatkowo pogłębiona ich ostrą i niespodziewaną hemolizą w wyniku mechanizmów autoimmunologicznych. Zespół objawów klinicznych nie jest łatwy do rozpoznania a narastająca niedokrwistość mimo wdrożonej farmakoterapii stwarza wiele trudności diagnostycznych i najczęściej jest mylnie interpretowana jako nawrót zimnicy lub brak efektywności dotychczasowego leczenia przeciwpierwotniaczego. Nieznajomość tego powikłania może dodatkowo w drastyczny sposób jeszcze bardziej pogorszyć przebieg kliniczny i rokowanie chorego, gdy kontynuowane jest leczenie parenteralnym artesunatem w przypadku niewłaściwie podejrzewanej oporności na ten lek albo w obawie przed jego nieskutecznością. Z drugiej strony, zjawisko opóźnionej hemolizy jest zwykle bardzo zaskakującym dla lekarza i nieoczekiwanym powikłaniem, którego można się nie spodziewać u pacjenta, u którego eradykacja pierwotniaka z krwi obwodowej zakończyła się wcześniej sukcesem terapeutycznym.

Badania wskazują, że opóźniona hemoliza może wystąpić u 20–25% pacjentów leczonych dożylnym artesunatem, co wymaga systematycznego monitorowania w celu skutecznego zidentyfikowania i nadzorowania tego powikłania [20]. W tej sytuacji, uwzględniając historię leczenia naszego pacjenta, rozpoznano PADH, które zostało rozpoznane na podstawie określonych kryteriów diagnostycznych. Najważniejsze z tych wyznaczników laboratoryjnych to pojawienie się anemii hemolitycznej po ponad 7 dniach od rozpoczęcia leczenia artesunatem, co stanowi charakterystyczny wzorzec „opóźnionego typu” PADH. Przy przyjęciu nie obserwowano ewidentnych wykładników niedokrwistości: stężenie hemoglobiny wynosiło 13,1 g/dl (zakres referencyjny 13, –17,2 g/dl), liczba erytrocytów $4,28 \times 10^6/\mu\text{l}$ (zakres referencyjny $4,20\text{--}5,80 \times 10^6/\mu\text{l}$), a poziom hematokrytu 36,5% (zakres referencyjny 39,5–50,5%). Dodatkowymi kryteriami diagnostycznymi są wyniki badań laboratoryjnych, w tym spadek stężenia hemoglobiny o co najmniej 10% w porównaniu z wartościami wyjściowymi, obniżenie poziomu haptoglobiny poniżej 0,1 g/l oraz wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej po-

wyżej 390 IU/l po 7 dniach stosowania artesunatu [21]. U naszego pacjenta, poddanego leczeniu artesunatem w 3. tygodniu hospitalizacji, pojawiły się typowe objawy dla PADH, takie jak znaczący spadek poziomu hemoglobiny do poziomu 5,6 g/dl oraz hematokrytu do wartości 16,4%, wysoka retikulocytoza do $0,169 \times 10^6/\mu\text{l}$ (zakres referencyjny $0,03\text{--}0,10 \times 10^6/\mu\text{l}$) oraz podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej na poziomie 285 U/l. Istotnym elementem diagnostyki jest również wykluczenie innych przyczyn hemolizy, takich jak uogólnione infekcje, choroby autoimmunologiczne czy wrodzone niedobory enzymatyczne [21]. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zespołu PADH, jak wskazują niektóre źródła, może być także hiperparazytemia we krwi obwodowej (obciążenie pasożytami wynoszące 4–37%), która u opisywanego pacjenta wynosiła 11% [22].

Stosowany powszechnie immunochromatograficzny test diagnostyczny oparty na wykrywaniu białka bogatego w histydynę 2 (HRP-2), które jest specyficznym antygenem produkowanym przez *P. falciparum*, może stać się przydatnym i dostępnym w rejonach endemicznych narzędziem do wczesnego potwierdzenia malarii, oceny skuteczności leczenia oraz monitorowania ewentualnych pozostałości pasożyta po nieskutecznej terapii. Badania przeprowadzone przy użyciu testów paskowych opartych na wykrywaniu białka HRP-2, wykazały obiecującą skuteczność w rozpoznawaniu PADH, osiągając czułość na poziomie 89% oraz swoistość wynoszącą 73% [21]. Wyniki te mogą stanowić istotny krok w rozwoju praktycznego narzędzia diagnostycznego, umożliwiającego wczesne wykrywanie PADH w przyszłości na obszarach tropikalnych. W Klinice Chorób Zakaźnych w Warszawie, testy immunochromatograficzne są powszechnie stosowane w rozpoznawaniu zarażeń *Plasmodium* spp. [16]. Szybkie testy antygenowe są proste w użyciu, lecz stwarzają istotne ryzyko nieswoistych reakcji krzyżowych z zakażeniami arbowirusowymi i chorobami odkleszczowymi. Wymagają one zawsze ostatecznego potwierdzenia mikroskopowego z zastosowaniem preparatów grubej kropli i cienkiego rozmazu krwi obwodowej, ocenianych przez doświadczonego parazytologa.

Zespół PADH może mieć charakter samoograniczający się, ale w większości przypadków wystarczające jest wspomagające leczenie immunosupresyjne [22]. U pacjentów z ciężką niedokrwistością transfuzje krwi są jednak niezbędne do stabilizacji poziomu hemoglobiny i niwelowania skutków wcześniejszego niedotlenienia spowodowanego rozetkowaniem zarażonych i niezarażonych krwinek czerwonych, mikrozatorowością, wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym i cytoadherencją zarażonych pierwotniakiem erytrocytów do śródbłonna drobnych naczyń włosowatych w tkankach

i narządach wewnętrznych [23]. W opisywanym przypadku przetoczenie 4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych było kluczowe dla stabilizacji poziomu hemoglobiny oraz poprawy stanu ogólnego pacjenta. Ponadto wdrożenie terapii steroidowej z metyloprednizolonem okazało się bardzo efektywne, prowadząc do szybkiej poprawy stanu klinicznego chorego. Mimo rozwoju dysfunkcji wielonarządowej, w przypadku dobrze prowadzonej malarii w ośrodku specjalistycznym możliwe jest osiągnięcie pełnego powrotu do zdrowia bez żadnych odległych następstw i powikłań.

Piśmiennictwo

1. Venkatesan P.: The 2023 WHO World malaria report. *Lancet Microbe* 2024; 5(3): e214. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00016-8.
2. Czarkowski M.P., Wielgosz U.: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2023 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Warszawa: 2024, 1-176.
3. Dziębański T.H., Kacprzak E., Kajfasz P. et al.: Malaria w Polsce i na świecie – wczoraj i dziś. W: Knap J.P. i Myjak P. red. Bielsko-Biała: α-medica press; 2009, wyd. II, 1-246.
4. Trampuz A., Jereb M., Muzlovic I. et al.: Clinical review: severe malaria. *Crit Care* 2003; 7(4): 315–323. doi: 10.1186/cc2183.
5. World Health Organization: Management of severe malaria: a practical handbook. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2012: 1-83.
6. World Health Organization: WHO guidelines for malaria, 2023. Geneva: World Health Organization; 2023: 1-447.
7. Balaji S.N., Deshmukh R., Trivedi V.: Severe malaria: Biology, clinical manifestation, pathogenesis and consequences. *J Vector Borne Dis* 2020; 57(91): 1-13. doi: 10.4103/0972-9062.308793.
8. Song X., Wei W., Cheng W. et al.: Cerebral malaria induced by *Plasmodium falciparum*: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 939532. doi: 10.3389/fcimb.2022.939532.
9. Roussel C., Caumes E., Thellier M. et al.: Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications. *J Travel Med* 2017; 24(2): taw093. doi: 10.1093/jtm/taw093.
10. Jaita S., Madsalae K., Charoensakulchai S. et al.: Post-artesunate delayed hemolysis: a review of current evidence. *Trop Med Infect Dis* 2023; 8(1):49. doi: 10.3390/tropical-med8010049.
11. Abanyie F., Ng J., Tan K.R.: Post-artesunate delayed hemolysis in patients with severe malaria in the United States – April 2019 through July 2021. *Clin Infect Dis* 2023; 76(3): e857–e863. doi: 10.1093/cid/ciac719.
12. Roussel C., Ndour P.A., Kendjo E. et al.: Intravenous artesunate for the treatment of severe imported malaria: implementation, efficacy, and safety in 1391 patients. *Clin Infect Dis* 2021; 73(10): 1795–1804. doi: 10.1093/cid/ciab133.
13. World Health Organization: Malaria. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 23.09.2025).
14. Mayo Clinic: Malaria symptoms and causes. Mayo Clinic; 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/malaria/symptoms-causes/syc-20351184> (accessed 23.09.2025).
15. Xia J., Wu D., Wu K. et al.: Epidemiology of *Plasmodium falciparum* malaria and risk factors for severe disease in Hubei Province, China. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(4): 1534–1539. doi: 10.4269/ajtmh.20–0299.
16. Makowiecki M., Bednarska A., Paciorek M. et al.: Usefulness of SOFA score and artesunate-based treatment in severe malaria – a single center study. *Przegl Epidemiol* 2018; 72(2): 215-221.
17. Zhang T., Wang D., Qian Y. et al.: Profile and determinants of delayed care-seeking and diagnosis among patients with imported malaria: a retrospective study in China, 2014-2021. *Infect Dis Poverty* 2022; 11: 125. doi.org/10.1186/s40249-022-01050-3.
18. Landier J., Parker D.M., Thu A.M. et al.: The role of early detection and treatment in malaria elimination. *Malar J* 2016; 15: 363. doi: 10.1186/s12936-016-1399-y.
19. Koopmans L.C., van Wolfswinkel M.E., Hesselink D.A. et al.: Acute kidney injury in imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J* 2015; 14: 523. doi: 10.1186/s12936-015-1057-9.
20. Foster A.: Post-artesunate delayed hemolysis after treatment of malaria with intravenous artesunate: A case study. *IDCases* 2022; 27: e01418. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01418.
21. Jaita S., Madsalae K., Charoensakulchai S. et al.: Post-artesunate delayed hemolysis: a review of current evidence. *Trop Med Infect Dis* 2023; 8(1): 49. doi: 10.3390/tropical-med8010049.
22. Alsolami E.: Intravenous artesunate treatment of severe malaria in a patient with systemic lupus erythematosus: a case of post-artesunate delayed hemolysis. *Cureus* 2023; 15(8): e44201. doi: 10.7759/cureus.44201.
23. Plewes K., Haider M.S., Kingston H.W. et al.: Severe falciparum malaria treated with artesunate complicated by delayed onset haemolysis and acute kidney injury. *Malar J* 2015; 14: 246. doi: 10.1186/s12936-015-0760-x.

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów związany z niniejszą publikacją.

Adres do kontaktu:

Małgorzata Paul
e-mail: mpaul@ump.edu.pl