

Czy leiszmanioza odzwierzęca zagraża Europie?

Zdzisław Gliński

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Leiszmanioza jest przewlekłą chorobą ludzi i zwierząt wywołaną przez pierwotniaki z rodzaju *Leishmania*, których wektorem są owady z rodzaju *Phlebotomus* w Starym Świecie i *Lutzomyia*

w Nowym Świecie (1). Chociaż niektórzy lekarze i eksperci zajmujący się zdrowiem publicznym uważają leiszmaniozę za typową chorobę tropikalną, to jednak sytuacja epidemiologiczna w ostatnich latach

na świecie, a zwłaszcza w południowej Europie, zdecydowanie temu przeczy (2). Dotyczy to zarówno klinicznych postaci leiszmaniozy u ludzi, jak i bezobjawowego nosicielstwa *Leishmania* u ludzi i zwierząt. Zarówno postać trzewna (visceral leishmaniasis – VL), jak i skórna (cutaneous leishmaniasis – CL) leiszmaniozy wywołana przez *Leishmania infantum* występuje endemicznie w 9 krajach Unii Europejskiej (3). Okazało się przy tym, że z 17 znanych gatunków *Leishmania* (4) aż 13 ma charakter zoonotyczny (5). Leiszmanioza przenoszona z ludzi na zwierzęta wywołana przez *L. tropica* występuje w Grecji, a na

Zoonotic leishmaniasis – a public health threat for Europe?

Gliński Z., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The aim of this article was to present the growing importance of *Leishmania* spp. as protozoan parasite in European countries. Among 17 recognized *Leishmania* spp. known to infect humans, 13 have zoonotic nature. Leishmaniasis occurs in humans, domestic Canidae and rodents; it is an important zoonosis throughout the world except Australia. Leishmaniasis is complex of vector-borne diseases, transmitted by the bite of phlebotomide sand flies which also act as intermediate hosts. Zoonotic visceral and cutaneous leishmaniasis caused by *L. infantum*, with dogs as reservoir host, is now endemic in southern Europe. In large parts of countries of southern EU, canine infection rates may reach 40-80%. Environmental, demographic and human behavioral factors contribute to the changing landscape of leishmaniasis, which includes increasing risk factors for zoonotic cutaneous leishmaniasis and new scenarios associated with the zoonotic visceral leishmaniasis. The number of reports on *Leishmania* infections in wild carnivores, captive macropods (kangaroos, wallabies), rabbits and hares, has increased recently. The disease should be monitored and systems for its identification in domestic and wild reservoir hosts and vectors should be harmonized at both national and international levels. Multilocus enzyme electrophoresis (MLEE) is considered as the gold standard for *Leishmania* spp. parasites identification.

Keywords: zoonotic leishmaniasis, reservoirs, hosts, epidemiology.

Cyprze za leiszmaniozę trzewną i skórą odpowiada *L. donovani* (6). Co więcej, zarażenie psów, które oprócz człowieka są najważniejszymi żywicielami ostatecznymi *L. infantum* na południu Europy, jest bardzo częste i może obejmować od 40 do 80% populacji (7). Około 20–40% seropozytywnych psów jest bezobjawowymi nośnikami pasożyta i źródłem zarażenia dla psów i człowieka (8). W Polsce ogniskiem zarażenia są psy przebywające uprzednio na terenach endemicznego jej występowania. U siedmiu takich psów po pobycie w Turcji zdiagnozowano podkliniczną postać leiszmaniozy, pięć z nich reagowało pozytywnie w teście immunofluorescencji pośredniej, a wszystkie były dodatnie w teście ELISA (9).

Biologia *Leishmania*

Pasożytnicze pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* rozmnażają się ze zmianą żywiciela i występują w dwóch postaciach rozwojowych: amastigota oraz

promastigota. Postać amastigota *Leishmania* jest kulista (2,5–5 × 1,2–2 μm) i pozbawiona wolnej wici, występuje w monocytach, makrofagach i śródbłonku naczyń krwionośnych oraz chłonnych tkanki podskórnej, śledziony, wątroby, węzłów chłonnych i szpiku kostnego żywiciela ostatecznego, jakim jest człowiek i zwierzęta, głównie psy (10), rzadziej koty (11). W Hiszpanii rezerwuarem *L. infantum* jest zając hiszpański (*Lepus granatensis*) i zając europejski (*L. europeus*; 12), a wektorami są muchówki *Phlebotomus perniciosus* i *Ph. ariasi*. Żywicielem ostatecznym oraz pierwotnym lub wtórnym rezerwuarem leiszmanii może też być lis krabojad (*Cerdocyon thous*), opos (*Didelphis* spp.), czarny szczur (*Rattus rattus*), małpa, a w Iranie gryzonia *Tatera indica*. W makrofagach szpiku kostnego kości udowych *T. indica* stwierdza się obecność amastigota *L. major* (10). Informacje te jednak wymagają potwierdzenia na większym materiale na poziomie badania populacji.

Żywicielem pośrednim *Leishmania* są muchówki, moskity z rodziny Phlebotominae w Starym Świecie i Lutzomyia w Nowym Świecie. Ślina owadów krwiopijnych, wektorów pasożyta, zawiera enzymy hamujące krzepnięcie krwi, powodujące rozszerzenie naczyń krwionośnych, o działaniu przeciwzapalnym i znieczulającym. Spełniają one rolę czynników wspomagających zarażenie. W zależności od umiejscowienia geograficznego jest to *Phlebotomus papatasi*, *Ph. argentipes*, *Ph. ariasi*. W Bułgarii są wektorami *Ph. papatasi*, *Ph. sergenti*, *Ph. Perniciosus*, *Ph. balcanicus*, *Ph. tobbi*, przy czym *Ph. perniciosus* odgrywa najważniejszą rolę jako wektor. W Grecji wektorem *L. infantum* jest *Ph. neglectus*, *Ph. tobbi*, *Ph. perfiliewi*, zaś *L. tropica* *Ph. sergenti* (13).

Samice moskitów w trakcie ssania krwi żywiciela ostatecznego pobierają leukocyty z postacią amastigota *Leishmania*. W ich przewodzie pokarmowym pojawia się postać promastigota, jako wrzecionowate pasożyty (10–15 μm), które po wielu podziałach stają się postacią inwazyjną. W organizmie zakażonego ssaka promastigota przechodzą w postać amastigota i stają się pasożytami wewnątrzkomórkowymi (1, 14). Rzadziej do zakażeń ludzi dochodzi za pośrednictwem transfuzji krwi lub wewnątrzmacicznie (15). Możliwe jest zarażenie poprzez rozgniecenie owada i wtarcie go do rany.

Leiszmaniozę wywołują różne gatunki *Leishmania*. Najważniejsze znaczenie w etiologii choroby powszechnie przypisuje się 5 gatunkom: *L. brasiliensis* jest przyczyną południowoamerykańskiej leiszmaniozy skóry i błon śluzowych (espiñdia), a wektorem są gryzonia, *L. mexicana* wywołuje leiszmaniozę meksykańską,

L. tropica jest przyczyną leiszmaniozy skórnej z ograniczonymi zmianami skórnymi (wrzód bagdadzki), a jej rezerwuarem są gryzonia i psy, leiszmanioza dziecięca (kala-azar) jest spowodowana przez *L. visceralis*, natomiast w europejskich krajach śródziemnomorskich endemicznie występującą leiszmaniozę wywołuje *L. infantum*, transmisja pasożyta ma głównie charakter zoonotyczny, wektorem są moskity z rodzaju *Phlebotomus*, zaś głównym rezerwuarem są psy (16). Marginalną rolę w chorobie odgrywają *L. aethiopica*, *L. archibaldi*, *L. chagasi*, *L. peruviana* i *L. major*. *L. tarentolae* jest niechorobotwórcza dla człowieka, powoduje chorobę u jaszczurek.

Klasyfikacja leiszmanii oraz udział poszczególnych gatunków w odrębnych postaciach choroby na różnych obszarach budzi wiele kontrowersji. Panuje też pogląd, że leiszmaniozę trzewną (VL) powoduje *Leishmania donovani* complex, w skład którego wchodzi oprócz *L. donovani* również *L. infantum*, *L. chagasi* i *L. archibaldi*. Lukes i wsp. (17), wykorzystując techniki biologii molekularnej do analizy filogenetycznej, ustalili, że przyczyną trzewnej postaci leiszmaniozy są dwie monofiletyczne grupy: *L. donovani* i *L. infantum*. Izolaty pochodzące z Sudanu uprzednio identyfikowane jako *L. infantum* lub *L. archibaldi* zakwalifikowano jako *L. donovani*. Okazało się przy tym, że izolaty z Ameryki identyfikowane jako *L. chagasi* można uznać za podgatunek *L. infantum* (18). Obecnie najczęściej przyjmuje się, że *L. infantum* jest pasożytem zoonotycznym i stanowi przyczynę postaci zoonotycznej trzewnej leiszmaniozy w Azji, na Środkowym Wschodzie, w Ameryce Południowej i w Europie, podczas gdy *L. donovani* wywołuje antropozootyczną trzewną leiszmaniozę w Azji, na Środkowym Wschodzie i w Afryce (19). Izolaty *L. infantum* nie są genotypowo jednolite. W obrębie izolatów *L. infantum* z postaci trzewnej i skórnej choroby ludzi w Hiszpanii wyodrębniono 7 genotypów tego pasożyta (20). Ostatnio dużą rolę przypisuje się typowaniu *Leishmania* w oparciu o analizę sekwencji genu 70 białka szoku termicznego (hsp70) i wykorzystaniu uzyskanych wyników w badaniach epidemiologicznych. Wyróżniono 2 podrodzaje: *L. (Leishmania)* i *L. (Viannia)*. Do *Leishmania* zaliczono *L. major*, *L. turanica* + *L. gerbilli*, *L. aethiopica* + *L. tropica*, *L. donovani* complex (*L. infantum* i *L. donovani*), *L. mexicana* complex (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. garnhami*), *L. tarentolae*. Do *L. (Viannia)* należą: *L. siamensis*, *L. lainsoni*, *L. guyanensis* complex (*L. panamensis* i *L. guyanensis*), *L. naiffi*, *L. braziliensis outlier*, *L. braziliensis* complex (*L. brasiliensis*, *L. peruviana*), *Leptomonas* – like (21, 22).

Epidemiologia leiszmaniozy w Europie

Leiszmanioza występuje w 101 państwach w strefie tropikalnej, subtropikalnej i umiarkowanej (23). Ponad 90% zachorowań na postać trzewną leiszmaniozy notuje się corocznie w Indiach, Bangladeszu, Sudanie, Etiopii i Brazylii, na postać skórą, znacznie łagodniejszą, choruje corocznie od 0,7 do 1,2 mln ludzi w Ameryce Łacińskiej, krajach basenu Morza Śródziemnego, Środkowym Wschodzie i w Azji. Z chwilą wzrostu przypadków leiszmaniozy u ludzi, a także u psów w Europie zaczęto zwracać uwagę na drogi transmisji choroby, wektory, rezerwuary i źródła zakażenia oraz na kształtowanie się sytuacji epidemiologicznej. Okazało się, że postać trzewna oraz skórna leiszmaniozy występują endemicznie w 9 krajach Unii Europejskiej. Istnieją dokładne dane sytuacji epidemiologicznej w Bułgarii, Grecji, Chorwacji, we Włoszech, Francji i w Hiszpanii, lecz niepełne dane z innych państw UE (2). Uświadomienie zagrożenia, jakie stanowi leiszmanioza, ułatwiło podjęcie walki z chorobą zarówno u ludzi, jak i u zwierząt.

W Europie *L. infantum* atakuje psy różnych ras i w różnym wieku. Około 20–40% seropozytywnych psów było bezobjawowymi nosicielami pasożyta i źródłem zakażenia dla psów i człowieka pod koniec XX w. (8). Obecnie w krajach leżących na południu Europy odsetek psów zakażonych przez *L. infantum*, która odpowiada za postać zoonotyczną leiszmaniozy człowieka, waha się od 40 do 80% (24). Czas utrzymania się pasożyta w organizmie psa wynosi od 1 miesiąca do 7 lat. Ponadto w ostatnim dziesięcioleciu przesunęła się granica leiszmaniozy z terenów endemicznych na południu Europy na nowe tereny Europy Środkowej i Północnej. W Dalmacji stwierdzono 42,8% psów seropozytywnych (25). Badania Madanego i wsp. (9) wykazały u 7 psów w Polsce po pobycie w Turcji na terenach endemicznego występowania leiszmaniozy obecność zmian na skórze, u 6 psów subkliniczne uszkodzenie wątroby i nerek. W teście immunofluorescencji pośredniej (IFAT) występowały, ale w niskich mianach, przeciwciała przeciwko leiszmaniom i wszystkie psy były seropozytywne w teście ELISA. Przeciwciała utrzymywały się od 6 do 11 miesięcy i zanikały po 15 miesiącach.

We Włoszech, w prowincji Bolonia, endemiczną trzewną leiszmaniozę wywołuje *L. infantum*, której głównym wektorem pasożyta jest *Ph. perniciosus*, a najważniejszym rezerwuarem jest pies, obszar endemiczny od lat 1971–1972 powoli przesuwa się z południa na północ kraju (26). W Bułgarii leiszmanioza występuje sporadycznie od 1921 r. na południu kraju, przy czym dotyczy głównie dzieci, u których występuje

duża śmiertelność. Najważniejszym wektorem pasożyta jest *Ph. perniciosus*, a potencjalnym wektorem jest też *Ph. balcanicus*. W Grecji trzewna leiszmanioza ma charakter endemiczny, natomiast postać skórna występuje spontanicznie. Zarówno u ludzi, jak i u psów oprócz postaci klinicznej występuje postać subkliniczna choroby (27). Zoonotyczna leiszmanioza wywołana przez *L. infantum* przenoszona przez *Phlebotomus* występuje endemicznie u dorosłych osób i dzieci oraz u psów w Dalmacji Centralnej, Północnej i Południowej. Na tych terenach w teście ELISA reagowało w latach 2007–2009 do 42,85% klinicznie zdrowych psów (28). U psów w regionie Kampania we Włoszech w 1999 r. 15% psów było seropozytywnych w teście IFAT, w latach 2005–2009, 14% psów w tym teście wykazywało zarażenie *L. infantum*. Jednak nie udało się wykazać istnienia zależności pomiędzy odsetkiem seropozytywnych psów i falami epidemii leiszmaniozy trzewnej u ludzi z niedoborami immunologicznymi w latach 1982–2012. Głównym wektorem pasożyta jest *Ph. perniciosus*, mniejsze znaczenie odgrywają *Ph. perfiliewi* i *Ph. neglectus* (29). W południowej Francji *L. infantum* wywołuje endemicie u ludzi i psów będących głównym rezerwuarem patogenu, przy czym w zależności od regionu dotyczy od 3 do 66% psów. Leiszmanioza ludzi jest częściowo wiązana z migracjami ludzi z Gujany Francuskiej i Afryki Północnej. Wektorami pasożyta są *Ph. perniciosus* i *Ph. ariasi*. Przyczyną leiszmaniozy skórnej jest *L. major* i *L. guyanensis*. Wśród ludzi dominują bezobjawowi nosiciele (30, 31). U 65% zarażonych psów, u których nie występowały objawy choroby, pasożyty krążyły we krwi.

Patogeneza leiszmaniozy u zwierząt i człowieka

Działanie patogenne leiszmanii jest związane z bezpośrednim uszkodzeniem komórek przez obecnego w nich pasożyta, obniżeniem sprawności układu immunologicznego oraz z uszkadzającym wpływem kompleksów immunologicznych antygen-przeciwciała powodujących uszkodzenie narządów wewnętrznych. W miejscu zarażenia przez *L. infantum* pod wpływem czynnika chemotaktycznego pasożyta (LCF, leishmania chemotactic factor – LCF) szybko pojawia się naciek komórkowy i rozpoczyna się fagocytoza przez neutrofile i makrofagi (32, 33). LCF nie mobilizuje natomiast komórek NK i monocytów. Ponadto produkcja INF- γ przez neutrofile zostaje osłabiona. Zarażone przez pasożyta neutrofile produkują i uwalniają interleukiny, zwłaszcza IL-8, która stymuluje fagocytozę. Fosfatydyloinozytol obecny na powierzchni amastigota *Leishmania*

ułatwia przeżycie i rozmnażanie pasożyta w fagosomach, zaburza też szlaki sygnałowe, w których uczestniczy kinaza tyrozynowa (PTK), kinaza białka C (PKC) i jony wapnia. W zarażonym organizmie produkcja czynnika martwicy guza – α (TNF- α) ulega intensyfikacji, zmniejsza się liczba limfocytów CD4+ (34). Badania na modelach eksperymentalnych wykazały, że wrażliwość na zarażenie przez *Leishmania* jest ściśle uzależniona od produkcji cytokin przez limfocyty pomocnicze Th2. W przebiegu choroby nasila się produkcja TNF- α (35, 36). U pacjentów z leiszmaniozą trzewną dominuje odpowiedź humoralna, a słabnie odpowiedź komórkowa na pasożyta.

U psów zarażonych na drodze naturalnej postaci choroby zależy od rozwoju i nasilenia odporności komórkowej. U psów z bezobjawowym przebiegiem zarażenia znacznie zwiększa się poziom IL-12, TNF- α i INF- γ w porównaniu do psów z kliniczną postacią leiszmaniozy (36). Wysoki poziom TNF- γ stymuluje wytwarzanie IL-10 (37). Humoralna odpowiedź immunologiczna jest słaba lub nie występuje, śródskórny test alergiczny z leiszmaniną wypada dodatnio. Postęp klinicznej postaci choroby wiąże się ściśle z osłabieniem odpowiedzi komórkowej, wyraźną odpowiedzią humoralną oraz dodatnim wynikiem odczynu transformacji blastycznej na antygeny *Leishmania*. Limfocyty CD4+ odgrywają kluczową rolę w odporności na *Leishmania* zarówno przez produkcję cytokiny, jak i interakcję z zarażonymi makrofagami. W jawnej postaci choroby poziom komórek TCD4+ jest znacznie niższy niżeli u psów niezarażonych lub z postacią bezobjawową. Interakcja zarażonych przez pasożyta makrofagów z komórkami T jest osłabiona, zaburzona jest produkcja INF- γ , w efekcie czego pasożyt może rozmnażać się i nie ulega destrukcji (35, 38). Zarówno u chorych psów, jak i chomików w następstwie nacieku przez makrofagi i komórki olbrzymie rozwija się różnego stopnia obrzęk wątroby i śledziony i rozwija się zapalenie ziarniniakowe. U psów występuje niedokrwistość i leukopenia o średnim nasileniu w okresie od 8 do 2 tygodni po zakażeniu. Hiperglobulinemię (4,5 g/100 ml) stwierdzano 4 tygodnie po zakażeniu (39).

Leiszmanioza psów

W Europie pierwsze przypadki leiszmaniozy psów stwierdzono w 1903 r. w krajach usytuowanych w basenie Morza Śródziemnego. Powoli choroba rozprzestrzeniała się na północ i obecnie nie tylko pojedyncze przypadki, ale i endemic stwierdza się w wielu krajach w Europie. W 2000 r. choroba wystąpiła w USA, w 2008 r. zaczęły chorować psy w Kanadzie, a następnie

w Ameryce Południowej. W Starym Świecie najważniejszą przyczyną leishmaniozy u psów jest *L. infantum*, rzadziej *L. tropica*. W Nowym Świecie przyczyną choroby są: *L. infantum*, *L. mexicana*, *L. braziliensis complex*, rzadko *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. pifanoi* i leishmanie z podrodzaju *Viannia*, takie jak: *L. guyanensis complex*. Głównym wektorem jest *Phlebotomus* spp., a w Amerykach *Lutzomyia* spp., ale możliwe jest zarażenie przez kontakt z krwią i wydzielinami chorego zwierzęcia oraz zarażenia transplacentarne (38).

W zależności od stanu odporności psów i patogenności pasożyta występują trzy postaci kliniczne choroby: skórna, trzewna (układowa) i bezobjawowe nosicielstwo pasożyta. Są pewne różnice w podatności na chorobę w zależności od rasy psów, np. neapolitańskie mastify są bardziej wrażliwe na zarażenie. W Polsce notuje się przypadki choroby u psów powracających z terenów endemicznych w rejonie Morza Śródziemnego (9). W postaci trzewnej objawy są zróżnicowane w zależności od zaatakowanego narządu i cechują się różnym nasileniem. Zajęciu ulega szpik kostny, węzły chłonne, śledziona, wątroba, nerki, jelita

i gałki oczne. Ta postać choroby charakteryzuje się gorączką, splenomegalią, hepatomegalią, biegunką, śródmiąższowym zapaleniem nerek, powiększeniem węzłów chłonnych, zaburzeniami widzenia i ślepotą. W miarę upływu choroby psy tracą apetyt i chudną. Błony śluzowe są blade. Występują bóle kostno-stawowe, zwiększa się pragnienie i wydalanie moczu (40).

Postać skórna cechuje symetryczne łysienie, depigmentacja i łuszczenie się naskórka skóry głowy. Zmiany wykazują tendencję do szerzenia się na inne partie ciała. Drugim rodzajem zmian są owrzodzenia skóry kończyn oraz miejsc przejścia skóry w błony śluzowe. Kolejnym rodzajem zmian są guzki skórne, a następnie postępujące i uogólnione wrzodziejące lub złuszczone zapalenie skóry (tab. 1, 2). Jednocześnie może występować kilka rodzajów zmian i proces chorobowy może atakować śluzówki jamy nosowej, jamy ustnej, język i prącie (42).

Zmiany we krwi dotyczą spadku wartości hematokrytu i trombocytopenię. Niewydolności nerek towarzyszy azotemia, zwiększony poziom azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi, hiperfosfatemia,

hipermagnezemia i proteinuria. Na uszkodzenie wątroby wskazuje wzrost aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), transferazy alaninowej (ALT) i hipercholesterolemia. Często występuje hiperproteinemia z hipergammaglobulinemią oraz hipoalbuminemią.

Zmiany sekcyjne zależą od postaci choroby. W postaci skórnej występują wyłysienia, łuszczenia naskórka, owrzodzenia i guzki skórne. Postać trzewną cechuje najczęściej krwotoczne zapalenie jelit cienkich i wrzodziejące zapalenie jelit grubych, powiększenie wątroby i śledziony, zapalenie rogówki i spojówek. W postaci subklinicznej ma miejsce uszkodzenie wątroby i nerek. Ta postać nie zawsze jest wyodrębniana przez klinicystów w USA. W preparatach histologicznych sporządzonych z wątroby, śledziony, szpiku kostnego i węzłów chłonnych często występują formy amastigota leishmanii. Test immunohistochemiczny umożliwia identyfikację gatunku pasożyta

W rozpoznaniu choroby uwzględnia się dane z wywiadu, obraz kliniczny, badanie punktatów węzłów chłonnych, śledziony i szpiku w kierunku obecności *Leishmania* oraz badania serologiczne (IFAT, ELISA, RT-PCR oraz MLEE (multilocus enzyme electrophoresis)). Techniki molekularne cechują się wysoką czułością, swoistością i powtarzalnością wyników. W diagnostyce różnicowej leishmaniozy skórnej psów należy uwzględnić nużycę, rogowacenie skóry na innym tle, zapalenie gruczołów łojowych, ropne zapalenie skóry, toczeń rumieniowaty, grzybice i nowotwory skóry oraz włóknienie skóry. W przypadku leishmaniozy trzewnej w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić erlichiozę, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych i chłoniaka złośliwego.

Leczenie trzewnej postaci leishmaniozy rzadko przynosi zadowalające efekty. Rokowanie u zwierząt wyniszczonych jest niepomyślne i stanowi wskazanie do eutanazji (43). W leczeniu przede wszystkim stosuje się lek przeciwprzewodniaczy antymonian megluminy oraz allopurinol lub antymonoglukonian sodowy (44). U ludzi stosuje się INF- γ i IL-1. Cytokiny te powodują zwiększenie puli Th1, a tym samym wzmacniają odporność typu komórkowego, zwiększając możliwość eliminacji pasożyta. Monitoring stanu zdrowia obejmuje nie tylko okresowe oznaczanie miana swoistych przeciwciał przeciwko *Leishmania* w trakcie leczenia, ale również unormowanie parametrów krwi.

Początkowo eksperymentowano ze szczepionkami zawierającymi żywe pasożyty, nieoczyszczonymi lub natywnymi wyciągami pasożytów, a ostatnio w stadium badań są szczepionki DNA oraz szczepionki zawierające białka *Leishmania*

Tabela 1. Charakter zmian chorobowych i częstość ich występowania u psów z leishmaniozą skórą (16, zmienione)

RODZAJE ZMIAN	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA (%)
Uogólniony symetryczny obrzęk węzłów chłonnych	71,2–96,1
Różnorodne zmiany na skórze	75,0–89,0
Bładość błon śluzowych	58,0–94,2
Spadek masy ciała	30,7–70,0
Gorączka	23,0–70,0
Ospalność	18,0–70,0
Brak apetytu	18,0–70,0
Obrzęk śledziony	15,0–53,3
Niewydolność nerek	16,0–22,0
Zmiany w gałce ocznej	16,0–50,0
Krwawienie z nozdrzy	10,0–37,0
Zwyrodnienie stawów	4,0–6,4
Ostra niedomoga nerek bez innych objawów leishmaniozy	4,0

Tabela 2. Charakter oraz częstość występowania zmian skórnych u psów z leishmaniozą skórą (16)

CHARAKTER ZMIAN	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA (%)
Suuche złuszczone zapalenie skóry	56,0–90,9
Owrzodzenia	32,8–40,0
Wyłysienie wokół oczodołów	18,0
Wyłysienie rozproszone	14,0
Szponowatość pazurów	24,0–54,5
Zanokcica	13,6
Jałowe krostkowe zapalenie skóry	1,6–13,6
Depigmentacja nosa	4,5
Niewrzdziejające guzki	4,5–16,8
Nadmierne rogowacenie skóry nosa i kończyn	4,5

z epitopami limfocytów T, które można by wykorzystać u zwierząt i ludzi (45). W Brazylii szczepi się profilaktycznie psy szczepionką opartą na *L. donovani*, uzyskując w 87% działanie ochronne przeciwko trzewnej postaci choroby. Badaniem serologicznym nie można odróżnić psów zarażonych na drodze naturalnej od szczepionych. Szczepienie przyczyniło się do istotnego spadku zachorowań u ludzi na trzewną postać leishmaniozy (46). W UE jest dostępna szczepionka CaniLeish do uodporniania przeciwko *L. infantum*. U 93% psów szczepionych nie rozwija się postać trzewna choroby. Szczepionka zmodyfikowana genetycznie zawierająca żywe niepatogenne *L. donovani* pozbawione genu LdCen¹, który zapobiega wzrostowi i rozmnażaniu pasożyta w makrofagach, cechuje się dużymi właściwościami immunogennymi.

Leishmanioza jako zoonoza

Strefa inwazji leishmaniozy u ludzi, podobnie, jak u zwierząt, uległa poszerzeniu, co ma związek ze zwiększeniem się zasięgu występowania i przeżywaniem wektorów pasożyta na nowych terenach. U ludzi przypadki choroby pojawiają się poza obszarami naturalnego występowania pierwotniaka dotyczą nie tylko pacjentów, którzy zarazili się podczas przebywania na terenie endemicznego występowania choroby, ale też zarażonych od psów czasowo przebywających na tych terenach. W Polsce notuje się przypadki choroby u ludzi i psów powracających z rejonu Morza Śródziemnego. Muchówki (*Phlebotomus*), które nocą napastują ludzi i zwierzęta, zaś w dzień ukrywają się w oborach, stajniach, piwnicach i szopach, przenoszą w Europie wszystkie postaci leishmaniozy człowieka. Ich ukłucie pozostawia w ciągu kilku dni, a nawet tygodnia, ślad w postaci ropiejącej swędzącej grudki (5, 14).

Leishmanioza u ludzi przebiega w trzech postaciach klinicznych: trzewnej (VL) określanej często jako leishmanioza układowa, skórnej (CL) oraz leishmaniozy skóry i błon śluzowych (mucocutaneous leishmaniasis – ML). Czasem rozróżnia się jeszcze inne postaci kliniczne będące odmianą CL, jak: rozlaną leishmaniozę skóry występującą często u ludzi z immunosupresją, leishmaniozę nawracającą (leishmaniasis recidivans) w postaci drobnych guzków wokół wyleczonych blizn, post-kala-azar leishmaniozę, która rozwija się po postaci trzewnej w formie rozległych zmian skórnych. Jedną z odmian postaci trzewnej jest leishmanioza śródziemnomorska (kala-azar).

Zoonotyczną leishmaniozę w Europie wywołuje *L. infantum* odpowiedzialna za VL i CL oraz *L. tropica* odpowiedzialna

za CL, której głównym rezerwuarem jest pies. Postać skórna dominuje i może przejść w pozostałe postaci choroby. Postać trzewna jest najcięższą postacią choroby i nieleczona lub nieodpowiednio leczona prowadzi do zgonu pacjenta. Zmiany w rozlanej leishmaniozie skóry przypominają swoim wyglądem trąd, zaś postać ML, która rozpoczyna się postępującymi owrzodzeniami skóry, jest przyczyną trwałych uszkodzeń tkanek, zwłaszcza nosa i jamy ustnej (5, 15).

Leishmanioza trzewna ma przewlekły przebieg i cechuje się nawracającą gorączką, obrzękiem wątroby i śledziony, niedokrwistością, powiększeniem węzłów chłonnych. Nieodpowiednio leczona może kończyć się zgonem. Rzadziej do zakażeń dochodzi za pośrednictwem transfuzji krwi, zakażeń płodu w macicy lub drogą parenteralną. Okres wylegania choroby waha się od kilku tygodni do 6 miesięcy. Głównie chorują dzieci w wieku 1–4 lat (5, 10); ogniska endemiczne choroby znajdują się w Europie Południowej, Afryce Północnej i Azji Środkowej. W basenie Morza Śródziemnego stosunek zachorowań dzieci do dorosłych wynosił do niedawna 7:3, średni wiek dzieci nie przekraczał 4 lat. Ostatnio w południowej Europie około 50% zachorowań dotyczy dorosłych, co wiąże się ściśle z zachorowaniami na AIDS oraz wzrostem osób z immunosupresją na tle transplantacji, chorób nowotworowych oraz niepożądanych efektów immunosupresyjnych niektórych leków.

Leishmanioza skórna (leishmaniosis cutanea), określane jako wrzód wschodni, występuje endemicznie w klimacie subtropikalnym i tropikalnym i ogranicza się do zmian skórnych w miejscu zakażenia. Zaczyna się swędzącą zaczerwienioną plamką na skórze w miejscu zarażenia przez *L. infantum* lub *L. tropica*, która zmienia się w guzek, a następnie w owrzodzenie pokryte strupem z wałowatym brzegiem. Po kilku tygodniach przechodzi w złuszczyjący się sączący guz. Następuje powolne samowyleczenie, najczęściej pozostawiając przebarwioną bliznę.

Leishmanioza skóry i błon śluzowych, często określane jako leishmanioza południowoamerykańska, występuje endemicznie w Ameryce Środkowej i Południowej. Po 2–16-tygodniowym okresie wylegania występują grudki, guzki oraz krwawiące i błyszczące owrzodzenia zwane espiñdia, z obrzękiem okolicznych węzłów chłonnych na skórze i błonie śluzowej jamy nosowej, podniebienia oraz krtani. Choroba ma tendencję do uogólniania się. Przyczyną jest *L. brasiliensis* (*L. brasiliensis* complex).

Leishmanioza śródziemnomorska endemiczna w strefie subtropikalnej, w rejonie Morza Śródziemnego, określane jako kala-azar (czarna choroba), występuje

szczególnie u dzieci i jest wywołana przez *L. donovani* (*L. donovani* complex). Roznoszą ją moskity z rodzaju *Phlebotomus*. Oprócz ukłuc moskitów wrotami zakażenia jest uszkodzona skóra. Objawy to: nieregularna gorączka, powiększenie wątroby i śledziony, niedokrwistość, leukopenia, wyniszczenie, ciemne zabarwienie skóry, kaszel i wymioty.

Postęp w walce z leishmaniozą nastąpił z chwilą zastosowania dokładniejszych technik diagnostycznych i skuteczniejszych leków oraz insektycydów zwalczających przenosicieli *Leishmania* i wprowadzenia na endemicznych terenach szczepienia psów efektywnymi szczepionkami. Efektem tych działań jest przerwanie łańcucha epidemiologicznego choroby i ograniczenie rezerwuaru patogenu (5, 10).

Diagnostyka obejmuje izolację i identyfikację pierwotniaka w biopatach śledziony, wątroby i/lub szpiku kostnego oraz powiększonych węzłów chłonnych. W tym celu stosuje się bezpośrednie badanie mikroskopowe, testy IFAT, PCR. Dodatkowe badania dotyczą obrazu krwi obwodowej, poziomu immunoglobulin i albumin surowicy krwi.

W leczeniu stosuje się antymonian męgluminy, antymonoglukonian sodu, amfoterycynę B, ketakonazol, miltefozynę, paromomycynę i pentamidynę (47). Duży postęp w terapii trzewnej leishmaniozy, zwłaszcza u dzieci, przyniosło zastosowanie liposomalnej amfoterycyny B (48, 49).

Piśmiennictwo

- Gundlach J.L., Sadzikowski A.B.: *Parazytologia i parazytozy zwierząt*. PWRiL, Warszawa 2004.
- Gradoni L.: Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 3–5.
- Gradoni L., Gramiccia M., Leishmania infantum tropism: strain genotype or host immune status? *Parasitol. Today* 1994, **10**, 264–267.
- Gabriel M., O'Grady J.E.: The immunology of canine leishmaniasis; strong evidence for a developing disease spectrum from asymptomatic dogs. *Vet. Parasitol.* 2000, **151**, 395–400.
- Gramiccia M., Gradoni L.: The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *Int. J. Parasitol.* 2005, **35**, 1169–1180.
- Antoniou M., Haralambous C., Mazeris A., Pratiog F., Dedet J.P., Soteriadou K.: Leishmania donovani leishmaniasis in Cyprus. *Lancet Infect. Dis.* 2008, **8**, 6–7.
- France A.O., Davies C.R., Mylne A., Dedet J.P., Gallego M., Ballart C.: Predicting the distribution of canine leishmaniasis in Western Europe based on environmental variables. *Parasitology*, 2011, **138**, 1878–1891.
- Moretti A., Pierrilli Fioretti D., Farinelli M.: Leishmaniasis canina. *Obiettivi Doc. Vet.* 1995, **10**, 19–25.
- Madany J., Winiarczyk K., Gundlach J.L., Łopuszyński W., Grądzki Z.: Podkliniczna postać leishmaniozy psów – obserwacje własne. *Med. Weter.* 2004, **60**, 1071–1074.
- Quinelli R.J., Courtenay O.: Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology* 2009, **136**, 1915–1934.
- Maia C., Campino L.: Can domestic cats be considered reservoir hosts of zoonotic leishmaniasis? *Trends Parasitol.* 2011, **27**, 341–344.
- Ruiz-Fons F., Ferroglio E., Cortázar C.: Leishmania infantum in free-ranging hares, Spain 2004–2010. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 78–82.
- Harizanov R., Rainova I., Tzvetkova N., Kaftandijev I., Bikov I., Mikov O.: Geographical distribution and

- epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in Bulgaria, 1988 to 2012. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 10–15.
14. Stefański W.: *Parazytologia weterynaryjna. II. Arachnontomologia*. PWRiL, Warszawa, 1970.
 15. CDC: Leishmaniasis: General information. <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>
 16. Noli C.: Canine leishmaniasis. *Waltham Focus* 1999, **9**, 16–24.
 17. Lukes J., Mauricio I.L., Schonian G., Dujardin J.C., Soteriadou K., Dedet J.P., Kuhis K., Tintaya K.W.O., Jirku M., Chocholova E., Haralambous C., Pratieng F., Obornik M., Horak A., Atala F.J., Miles M.A.: Evolutionary and geographical history of the Leishmania donovani complex with a revision of current taxonomy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, **104**, 9375–9380.
 18. Mauricio I.L., Stothard J.R., Milne M.A.: The strange case of Leishmania chagasi. *Parasitology Today* 2000, **16**, 1888–1889.
 19. Shaw J.J.: Further thoughts on the use of the name Leishmania infantum chagasi for the aetiological agent of visceral leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2006, **101**, 577–579.
 20. Chicharro C., Lianem-Acevedo I.P., Garcia E., Nieto J., Moreno J., Cruz I.: Molecular typing of Leishmania infantum isolates from a leishmaniasis outbreak in Madrid, Spain, 2009–2012. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 65–76.
 21. Montalvo A.M., Fraga J., Maes I., Dujardin I.C., Van der Aunera G.: Three new sensitive and specific heat-shock protein 70 PCR for global Leishmania species identification. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012, **31**, 1453–1461.
 22. Van der Auvera G., Maes I., De Doncker S., Ravel C., Cnops L., Van Esbroeck M., Van Gompel A., Clerinx J., Dujardin J.C.: Heat-shock protein 70 gene for Leishmania species typing in European tropical infectious disease clinics. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 83–91.
 23. WHO: Control of the leishmaniases: report of the meeting of the WHO Experts Commission on the Control of Leishmaniases, Geneva 22–26, March 2010. *WHO Techn. Rep. Series*, 2010, 949.
 24. Brandonisio O., Fumarola L., Maggi P., Cavaliere L., Spinelli R., Pastore G.: Evaluation of a rapid immunochromatographic test for serodiagnosis of visceral leishmaniasis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2002, **21**, 461–464.
 25. Zivcinkaj T., Martinkovic E., Marinculic A., Mrljak V., Kučer N., Matijatko V., Mihajević Z., Bartić-Rafaj R.A.: Seroprevalence of canine visceral leishmaniasis among apparently healthy dog in Croatia. *Vet. Parasitol.* 2005, **131**, 35–43.
 26. Verani S., Cagarelli R., Meichionda F., Attard L., Salvadori C., Finarelli A.C., Gentilomi G.A., Tigani R., Rangoni R., Todeschini R., Scalone A., Muccio T.D., Gramiccia M., Gradow L., Viale P., Landini M.P.: Ongoing outbreak of visceral leishmaniasis in Bologna province, Italy, November 2012 to May 2013. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 6–9.
 27. Papadopolou C., Kostoula A., Dimitriou D., Panagiou A., Bobojlannic C., Antoniadis G.: Human and canine leishmaniasis in asymptomatic and symptomatic population in Northwestern Greece. *J. Infect.* 2005, **50**, 51–60.
 28. Šiško-Krajčević K., Jerončić A., Mohar B., Punda-Polić V.: Asymptomatic Leishmania infantum infections in human living in endemic and non-endemic areas of Croatia, 2007–2009. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 24–31.
 29. Gramiccia M., Scalone A., Di Muccio T., Orsini S., Fiorentini E., Gradow L.: The burden of visceral leishmaniasis in Italy from 1982 to 2012: a retrospective analysis of the multi-annual epidemic that occurred from 1989 to 2009. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 32–40.
 30. Lackaud I., Detet J.P., Marty P., Buffet P.D., Gangneux J.P., Ravel C., Bastion P.: Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012. *Euro. Surveill.* 2013, **18**, 41–47.
 31. Michel G., Pomares C., Ferrua B., Marty P.: Importance of worldwide asymptomatic carriers of Leishmania infantum (L.chagasi) in human. *Acta Trop.* 2011, **119**, 69–75.
 32. Thalhofer C.J.: Leishmania infantum chagasi induces a dynamic cellular inflammatory response. <http://ir.uio-wa.edu/etd/1091>
 33. Olivier M., Badaro R., Medrano F.J., Moreno J.: The pathogenesis of Leishmania/HIV co-infection: cellular and immunological mechanisms. *Anns Trop. Med. Parasitol.* 2003, **97**, 79–98.
 34. McMahon-Pratt D., Alexander J.: Does the Leishmania major paradigm of pathogenesis and protection hold for New World cutaneous leishmaniases or the visceral disease? *Immunol. Rev.* 2004, **201**, 206–224.
 35. Abranches P., Santos-Gomes G., Rachmamim N., Campino L., Schnur L., Jaffe C.L.: An experimental model for canine leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 1991, **13**, 537–550.
 36. Eddlestone S.M.: Visceral leishmaniasis in a dog from Maryland. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 2000, **217**, 1686–1688.
 37. Nylen S., Sacks D.: Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends Immunol.* 2007, **28**, 378–384.
 38. Mancini F., Sozzi S.: Isolation of Leishmania from a newborn puppy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995, **89**, 402–411.
 39. Binahim A.A., Chapman W.L., Skin S.S., Hanson W.L.: Determination of virulence and pathogenesis of canine strain of Leishmania infantum in hamsters and dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1993, **54**, 113–121.
 40. Ciaramello P., Oliva G., Luna R.D.: A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 1550 dogs naturally infected by Leishmania infantum. *Vet. Rec.* 1998, **76**, 173–180.
 41. Ferrer L., Rabanal R., Fondevila D., Ramos J.A., Domingo M.: Skin lesions in canine leishmaniasis. *J. Small Anim. Pract.* 1988, **29**, 381–388.
 42. Font A., Roura X., Fondevilla D.: Canine mucosal leishmaniasis. *J. Amer. Hosp. Ass.* 1996, **32**, 131–137.
 43. Miro G., Cardoso L., Pennisi M.G., Oliva G., Baneth G.: Canine leishmaniasis—new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. *Trends Parasitol.* 2008, **24**, 371–377.
 44. Bourdiseau D., Denerelle P.: Traitement de la leishmaniose canine: actualities. *Rev. Med. Vet.* 2000, **151**, 395–400.
 45. Palatnik de Sousa C.B.: Vaccins for canine leishmaniasis. *Front. Immunol.* 2012, **3**, 69–74.
 46. Palatnik de Sousa C.B., Silva-Antunes I., Morgało Ade A., Menz I., Palatnik M., Lavor C.: Decrease of the incidence of human and canine visceral leishmaniasis after dog vaccination with Leishmania in Brazilian endemic areas. *Vaccine* 2009, **27**, 3505, 3512.
 47. Soto J., Toledo J.T.: Oral miltefosine to treat American cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect. Dis.* 2007, **7**, 7–11.
 48. Cascio A., di Martino L., Occorsio P., Giacchino R., Catania S., Gigliotti A.R., Aissa C., Iaria C., Giordano S., Colomba C., Polara V.F., Titone L., Gradow L., Gramiccia M., Antinori S.: A 6 day course of liposomal amphotericin B in the treatment of infantile visceral leishmaniasis: the Italia experience. *J. Amer. Chemother.* 2004, **54**, 217–220.
 49. Palumbo E.: Treatment strategies for mucocutaneous leishmaniasis. *J. Glob. Infect. Dis.* 2010, **2**, 147–150.