

Arthropod-borne parasitic diseases which may threaten health of dogs travelling into Mediterranean area and Portugal. Part. I. Filariasis and leishmaniosis

Zygner W. • Division of Parasitology and Parasitic Diseases, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

During holidays Polish dogs, together with their owners, travel with increased frequency into Mediterranean area and Portugal. It is the region where arthropod-borne parasites, exotic for Polish veterinarians, occur. Author of this paper describes their occurrence in different countries and discusses methods of protection dogs from ticks, mosquitoes and sandflies transmitting potentially lethal infectious parasites, such as *Dirofilaria immitis*, *Leishmania infantum*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Theileria annae*, *Theileria equi* and others agents less pathogenic for dogs. The prevalence and occurrence of the diseases is specific for every country. Heartworm disease occurs in dogs in Portugal, Spain, France, Italy, Greece and Turkey; but subcutaneous dirofilariasis has been noted in Spain, France, Italy, Greece, Croatia and Turkey. Third canine filariasis – *Dipetalonema reconditum* infection, has been recognized only in Spain and Italy. Infection with *Leishmania infantum* in dogs has been noted in almost all countries of Mediterranean area and in Portugal. Piroplasmosis caused by *Babesia canis canis* occurs in France, Italy, Croatia and Portugal but *Babesia canis vogeli* occurs only in Spain and Turkey, whereas *Babesia gibsoni* has been found in Spain and France. *Theileria annae* and *Theileria equi* have been noted in Portugal and Spain, and *Hepatozoon canis* has been found in Spain, Greece, Turkey and Portugal.

Keywords: *Dirofilaria* spp., *Dipetalonema* spp., *Leishmania* spp., *Babesia* spp., *Theileria* spp., *Hepatozoon* spp., dogs, Mediterranean area, Portugal.

W okresie letnich wakacji coraz więcej właścicieli psów wyjeżdża wraz ze swymi podopiecznymi na południe Europy, a w szczególności do krajów śródziemnomorskich. Wyjazdy te, nawet krótkotrwałe, wiążą się z ryzykiem zachorowania psa na chorobę spowodowaną inwazją pasożyta występującego endemicznie na danym obszarze (1). Istnieje również możliwość zawleczenia do Polski chorób egzotycznych, takich jak leiszmanioza, dirofilarioza czy dipetalonemoza, podobnie jak to miało miejsce między innymi w Niemczech, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych oraz Australii (2, 3, 4, 5, 6, 7). Zjawisko rozprzestrzeniania się chorób dotyczy w szczególności chorób przenoszonych za pomocą wektorów, które w przypadku kleszczy mogą być zawlekanne na tereny wolne od określonych gatunków, co wynika z kilku- do kilkun-

Choroby pasożytnicze przenoszone przez stawonogi zagrażające psom wyjeżdżającym do europejskich krajów Basenu Morza Śródziemnego i Portugalii. Część I. Filariozy i leiszmanioza

Wojciech Zygner

z Zakładu Parazytologii i Inwazjologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

stodniowego czasu żerowania tych pasożytów na żywicielu (7, 8). Stwierdzano również występowanie kleszczy niewystępujących w Polsce u psów, które Polski nigdy nie opuszczały (9). Podobne zjawisko zaobserwowano również w Niemczech (1). W tej publikacji przedstawiono charakterystykę chorób pasożytniczych przenoszonych przez stawonogi występujących w śródziemnomorskich krajach europejskich i Portugalii.

Filariozy

Występujące w krajach Basenu Morza Śródziemnego filariozy psów powodowane są przez trzy gatunki nicieni: *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens* oraz *Dipetalonema reconditum*, należące do typu *Nemathelminthes*, rzędu *Spirurida*, rodziny *Filariidae* (10, 11).

Dirofilarioza sercowo-płucna

Choroba powodowana jest przez nicienia *Dirofilaria immitis*, którego wektorem oraz żywicielem pośrednim są, należące do rzędu *Diptera*, komary z rodzaju *Aedes* spp., *Culex* spp. oraz *Anopheles* spp. (10, 12). Występowanie dirofilariozy sercowo-płucnej stwierdzano na całym świecie w strefach tropikalnej i subtropikalnej (10). Po raz pierwszy robaczycza sercowa psów została opisana w 1626 r. w północnych Włoszech, pomiędzy 45° a 47°N szerokości geograficznej, gdzie występuje najpowszechniej (6). Występowanie *D. immitis* stwierdzano w krajach śródziemnomorskich, takich jak Hiszpania, południowa Francja, Grecja, Turcja, a także w pozostałych regionach Włoch oraz w Portugalii (6, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Zawleczenia pasożyta na tereny wolne od niego stwierdzano w Niemczech, Szwajcarii, Austrii, północnej Francji, Holandii, Wielkiej Brytanii oraz Szwecji (5, 6).

Żywicielem ostatecznym są zwierzęta mięsożerne, w tym psy i koty. Zarażeniu

może ulec również człowiek, jednak pasożyt, nie osiągając dojrzałości płciowej, tworzy jedynie guzki robacze w miększu płuc (6, 10, 19, 20).

Dorośle nicienie, długości od kilkunastu do trzydziestu centymetrów, umiejscawiają się w prawej komorze serca oraz tętnicy płucnej. Samice po kopulacji rodzą larwy pierwszego stadium, nazywane mikrofilariami, które krążą wraz z krwią obwodową po całym organizmie. Zarażenie żywiciela pośredniego następuje podczas jego żerowania. Mikrofilarie dostają się do światła jelita komara wraz z pobieraną krwią, skąd przedostają się do cewek Malpighiego (10, 21). Larwy w ciele komara osiągają stadium L3, będące stadium inwazyjnym dla żywiciela ostatecznego, w ciągu około 2 tygodni. Zależnie od temperatury czas ten może ulegać skróceniu do kilku dni bądź wydłużeniu do około miesiąca (10, 19). Minimalna temperatura wymagana do rozwoju larw wynosi 14°C, co ogranicza ekspansję pasożyta na kraje klimatu umiarkowanego (6). Zarażenie żywiciela ostatecznego następuje podczas kolejnego żerowania komara. Larwy inwazyjne wędrują do wargi żywiciela pośredniego, opuszczają ją i osiadają na skórze żywiciela ostatecznego, po czym ją penetrują. Po około tygodniu przekształcają się w stadium L4, które przez około 2–3 miesiące wędrują w tkance podskórnej. Osiągnąwszy po tym czasie stadium L5 rozpoczynają wędrować drogą naczyń krwionośnych do prawego serca. Okres prepatentny wynosi około 6 miesięcy (7, 10, 21).

Obecność dojrzałych nicieni w świetle tętnicy płucnej oraz prawej komorze serca powoduje: proliferację błony wewnętrznej naczyń prowadzącą do ich zwężenia i zamknięcia, powstawanie skrzeplin tworzących zatopy oraz zapalenie błony wewnętrznej naczyń (10, 22). Uszkodzenie naczyń płucnych powoduje zwiększenie ich przepuszczalności, prowadząc do rozwoju obrzęku wokół nich oraz śródmiąższowego nacieku komórkowego, czego efek-

tem może być zwłóknienie płuc (10). Opisany mechanizm prowadzi do powstania nadciśnienia w krążeniu płucnym (22, 23). Zdarza się, że pasożyty wędrują do prawego przedsionka i żyły głównej. Może dojść do powstania niedomykalności zastawki trójdziennej. Prawokomorowa niewydolność serca prowadzić może do wodobrzucha, rozszerzenia żyły szyjnej zewnętrznej oraz powiększenia wątroby w wyniku przekrwienia. Powstające w przebiegu choroby kompleksy immunologiczne przyczyniają się do uszkodzenia kłębuszków nerkowych, co powoduje hipoalbuminemię (10). Sporadycznie zdarza się, iż pojedyncze pasożyty wędrując usadowią się w gałce ocznej bądź naczyńach ośrodkowego układu nerwowego (10, 24).

Choroba objawia się dusznością, kaszlem oraz nietolerancją wysiłkową. Zwierzę chudnie. Występować mogą omdlenia i obecność krwi w odkasztuszanej wydzielinie. Zależnie od nasilenia objawów klinicznych rozróżnia się trzy postaci choroby: I – łagodną, II – umiarkowaną, III – ciężką (10, 23). Osłuchowo stwierdza się rozdzielanie drugiego tonu serca spowodowanego opóźnionym zamykaniem zastawki płucnej (25). W badaniu rentgenowskim stwierdza się powiększenie prawego serca oraz poszerzenie tętnic płucnych (22, 25). W badaniu echokardiograficznym stwierdza się poszerzenie prawego serca oraz przerost ściany prawej komory. Obserwuje się również hiperechogeniczne struktury w świetle prawej komory będące dorosłymi nicieniami (22, 23). W badaniu morfologicznym krwi stwierdzana jest niedokrwistość, eozynofilia, bazofilia oraz sporadycznie monocytopenia (10, 22, 23).

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie wyniku badań dodatkowych. Spośród badań mikroskopowych najprostszy do wykonania jest test polegający na obserwacji świeżej kropli krwi pod szkiełkiem nakrywkowym, gdzie można zaobserwować pod 100-krotnym powiększeniem ruchliwe mikrofilarie. Krew można zhemolizować przez dodanie na szkiełko kropli wody destylowanej. Badanie to jest proste do wykonania i tanie, ma jednak niską czułość i specyficzność; przy niskiej koncentracji stadium L1 we krwi może dawać wyniki fałszywie negatywne (10, 26). Do stwierdzenia obecności mikrofilarii zalecany jest zmodyfikowany test Knotta. Do próbki z 3,8% cytrynianem sodu pobiera się 2 ml krwi żyłnej. Próbkę jest hemolizowana przez dodanie 10 ml 2% formaliny, a następnie wirowana przez 5 minut z prędkością 2500 rpm. Supernatant zlewany jest na szkiełko i barwiony jedną kroplą 0,1% błękitu metylenowego. Preparat obserwuje się pod mikroskopem.

Test ten jest bardziej czuły od poprzedniej metody, jednak podobnie jak w poprzednim przypadku nie pozwala na odróżnienie mikrofilarii *D. immitis* od innych mikrofilarii (10, 16). Niektórzy autorzy zalecają pobieranie krwi do badania w porach najintensywniejszego żerowania komarów, tj. nocą między godziną 22.00 a 2.00 oraz wcześniej rano (20). W rutynowej diagnostyce wykorzystywane są testy ELISA wykrywające antygeny uwalniane z układu rozrodczego dojrzałych samic *D. immitis*. Czułość tych testów dochodzi do 98%, natomiast swoistość do 100%. Testy te jednak mogą dawać wyniki fałszywie ujemne w przypadku obecności samic niedojrzałych płciowo bądź inwazji spowodowanej wyłącznie przez samce opisywanego nicienia (10, 23).

W zwalczaniu inwazji stosowane są dwie grupy leków. Leki bójcze dla postaci larwalnych (tzw. mikrofilarycydy) oraz leki bójcze dla postaci dorosłych (tzw. aduptycydy). Mikrofilarycydy stosowane są na terenach endemicznych dla nicieni z rodziny *Filariidae*. Do leków tych należy iwermektyna (Heartgard[®], Merial)¹; podawana w dawce 50 µg/kg m.c., p.o. raz na miesiąc działa bójczo na mikrofilarie. Stosowana prewencyjnie w dawce 6–12 µg/kg m.c., p.o. raz na miesiąc zapobiega rozwojowi postaci L3, zatrzymując w ten sposób rozwój inwazji. Iwermektyna nie jest skuteczna w zwalczaniu dorosłych pasożytów (10, 23, 27, 28). Lek nie jest zarejestrowany w Polsce dla psów. Iwermektyny nie należy stosować u owczarków szkockich i szetlandzkich oraz ich mieszańców. Objawami zatrucia są: rozszerzenie źrenic, depresja, drżenia, ataksja, wymioty i śpiączka (27, 29). W zapobieganiu robaczycy sercowo-płucnej alternatywą dla iwermektyny może być milbemycina (Interceptor[®], Novartis)¹ stosowana w dawce 0,5–1,0 mg/kg m.c., p.o. raz na miesiąc lub moksydektyna (ProHeart[®], Fort Dodge)¹ stosowana w dawce 3–6 µg/kg m.c., p.o. raz na miesiąc. Milbemycinę i moksydektynę w podanych dawkach można również bezpiecznie stosować u owczarków szkockich (10, 23).

W zwalczaniu dorosłych postaci *D. immitis* stosowane są dwa leki będące związkami arsenowymi: melarosmina (Immiticide[®], Merial)¹ oraz starszej generacji tiacetarsamid. Malrosmina stosowana jest w dawce 2,5 mg/kg m.c. głęboko domięśniowo, dwukrotnie w odstępie 24 godzin. Obecnie melarosmina jest lekiem z wyboru stosowanym w zwalczaniu dorosłych postaci *D. immitis*. Jest lekiem bezpieczniejszym od tiacetarsamidu, wykazuje niższą nefro- i hepatotoksyczność. Tiacetarsamid stosowany jest w dawce 2,2 mg/kg

m.c., i.v. dwa razy dziennie przez 2 dni. Powikłaniem po zastosowaniu arsenowych aduptycydów są: ostra niewydolność nerek i wątroby oraz zatorowa zakrzepica płuc rozwijająca się w wyniku obumierania pasożytów. Zakrzepica może pojawić się w ciągu 5–30 dni od zastosowania związków arsenowych. W przypadku bardzo ciężkiego przebiegu choroby melarosmina stosowana jest jednorazowo, a po miesiącu powtarzana jest kuracja z zastosowaniem dwóch dawek z 24-godzinnym odstępem. Taki schemat ma na celu stopniowe zabicie nicieni sercowych (10, 21, 22, 23).

W terapii robaczycy sercowo-płucnej stosowano również z powodzeniem chirurgiczne usunięcie części pasożytów z naczyń płucnych. Zabieg miał na celu obniżenie nasilenia powikłań po zastosowaniu leków arsenowych przy bardzo intensywnej inwazji (10, 22).

W leczeniu wspomagającym stosuje się: prednizon 0,5–1,0 mg/kg m.c., p.o. 2 razy dziennie, sól wapniową heparyny w dawce 50–100 IU/kg m.c., s.c. 3 razy dziennie lub sól sodową heparyny w dawce 200–400 UI/kg m.c., s.c. 3 razy dziennie (stosowanie heparyny należy rozpocząć na dwa tygodnie przed podaniem arsenowych aduptycydów i kontynuować przez dwa do sześciu tygodni po ich zastosowaniu). Wspomagająco w leczeniu zatorowej zakrzepicy płuc stosowany może być kwas acetylosalicylowy w dawce 3–10 mg/kg m.c., p.o. raz dziennie. W leczeniu zastoinowej niewydolności serca oraz nadciśnienia w krążeniu płucnym stosowane są: diltiazem, będący pochodną benzotiazepiny, blokujący kanały wapniowe typu I, w dawce 1,0–1,5 mg/kg m.c., 3 razy dziennie; digoksyna, glikozyd napatnicy wełnistej, w dawce 5–10 µg/kg m.c., p.o. 2 razy dziennie oraz furosemid w dawce 0,5–2,0 mg/kg m.c., p.o. 2–3 razy dziennie. W przypadku silnej duszności zastosowanie znajduje również tlenoterapia. Stosowane w leczeniu wspomagającym glikokortykosteroidy powodują obniżenie wrażliwości pasożytów na związki arsenowe (22, 23, 30).

Dirofilarioza tkanki podskórnej

Choroba powodowana jest przez nicienia *Dirofilaria repens* (syn. *Nochtiella repens*), którego wektorem i żywicielem pośrednim, podobnie jak w przypadku *D. immitis*, są komary z rodzaju *Aedes spp.*, *Culex spp.* oraz *Anopheles spp.* (6, 10, 12). Choroba występuje na świecie: w Ameryce Północnej, Azji, Afryce oraz na południu Europy. Spośród omawianych krajów pasożyt ten stwierdzany był u psów w Hiszpanii, Francji, Włoszech, Grecji, krajach byłej Jugosławii.

¹ Preparat niezarejestrowany w Polsce.

Tabela 1. Leiszmaniozy (wg 36)

Gatunek zbiorczy <i>Leishmania</i> spp.	Gatunek	Wektor	Występowanie	Postać choroby
<i>L. donovani</i> complex	<i>L. chagasi</i>	<i>Lu. longipalpis</i>	Azja Południowa i Wschodnia,	leiszmanioza trzewna
	<i>L. infantum</i>	<i>Ph. major</i> <i>Ph. perniciosus</i>	Ameryka Południowa i Środkowa, Afryka, południowa Europa	
	<i>L. donovani</i>	<i>Ph. argentipes</i> <i>Ph. chinensis</i> <i>Ph. martini</i> <i>Ph. orientalis</i>		
<i>L. tropica</i> complex	<i>L. tropica</i>	<i>Ph. sergenti</i> <i>Ph. ansarii</i> <i>Ph. guggisbergi</i> <i>Ph. rossi</i>	Afryka, Azja	leiszmanioza skórna
	<i>L. major</i>	<i>Ph. papatasi</i> <i>Ph. duboscqi</i> <i>Ph. guggisbergi</i> <i>Ph. rossi</i>		
	<i>L. killicki</i>	<i>Ph. guggisbergi</i> <i>Ph. rossi</i>		
	<i>L. aethiopica</i>	<i>Ph. guggisbergi</i> <i>Ph. rossi</i>		
<i>L. braziliensis</i> complex	<i>L. braziliensis</i>	<i>Lu. wellcomei</i> <i>Lu. squamiventris</i> <i>Lu. complexus</i>	Ameryka Południowa i Środkowa, południowe stany Stanów Zjednoczonych, Wyspy Karaibskie	leiszmanioza śluzówkowo-skórna
	<i>L. columbiensis</i>	<i>Lu. hartmanni</i>		
	<i>L. guyanensis</i>	<i>Lu. umbratilis</i> <i>Lu. whitmani</i>		
	<i>L. mexicana</i>	<i>Lu. olmeca</i>		
	<i>L. peruviana</i>	<i>Lu. verrucarum</i> <i>Lu. peruviansis</i>		

ślawni oraz Turcji (10, 15, 31, 32, 33, 34), z czego najwięcej przypadków opisano we Włoszech (19). Opisywane były również zawielenia dirofilariozy tkanki podskórnej do Niemiec (5).

Żywicielem ostatecznym są psy, koty, lisy, niedźwiedzie oraz ludzie (10). U ludzi choroba po raz pierwszy została opisana w 1867 r. w Turcji (34).

Cykl rozwojowy *D. repens* jest podobny do cyklu *D. immitis*. Dorosłe osobniki osiągają rozmiary od kilku do kilkunastu centymetrów i umiejscawiają się w tkance podskórnej, tworząc guzki. Najczęściej zmiany dotyczą okolicy oczu, powiek, głowy, szyi, brzucha, kończyn miednicznych i okolicy łędźwiowo-krzyżowej. Okres prepatentny wynosi 6–10 miesięcy, natomiast dojrzałe pasożyty żyją około 2–4 lat (10, 19, 32).

Dirofilarioza tkanki podskórnej objawia się występowaniem zmian skórnych w postaci guzków oraz ropni. U psów cierpiących z powodu tej choroby opisywano liczne wyłysienia, nadmierne rogowacenie, hiperpigmentację bądź rumień zajętych przez pasożyta części ciała oraz świąd (10, 32, 35).

W rozpoznaniu choroby użyteczne są opisane powyżej badania mikroskopowe pozwalające stwierdzić obecność mikrofilarii we krwi. Badania te nie pozwalają jednak określić gatunku stwierdzonych filarii. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie testów serologicznych wykluczających inwazję *D. immitis*, badania krwi metodą PCR w oparciu o startery dla fragmentu genu małej podjednostki rybosomu rodziny *Filariidae* oraz sekwencjonowaniu uzyskanego produktu, biorąc pod uwagę obraz kliniczny choroby (10, 16, 32, 33).

Do zwalczania choroby stosowane są te same leki, co w leczeniu przyczynowym oraz zapobieganiu dirofilariozy sercowo-płucnej. Z powodzeniem stosowano jako aduptycyd melarosminę w dawce 2,5 mg/kg m.c., głęboko domięśniowo dwukrotnie w odstępie 24 godzin oraz jako mikrofilarycyd doramektynę (Dectomax®, Pfizer)² w dawce 0,4 mg/kg m.c., s.c. jednorazowo 5 dni po zastosowaniu aduptycydu. W leczeniu stosowano również chirurgiczne usunięcie dorosłych osobników z ropni i guzków (10, 35).

Dipetalonemoza

Najmniej poznana filarioza psów jest dipetalonemoza. Powodować ją mogą dwa gatunki nicieni z rodzaju *Dipetalonema* (syn. *Acanthocheilonema* spp.): *D. reconditum* (syn. *A. reconditum*) oraz *D. dracunculoides* (syn. *A. dracunculoides*). Wektorem i żywicielem pośrednim tych nicieni są: pchły z rodzaju *Ctenocephalides* spp. i *Pulex* spp., wszy z rodzaju *Linognathus* spp. oraz kleszcze z gatunku *Rhipicephalus sanguineus*. Choroba występuje w Stanach Zjednoczonych, Afryce, Australii oraz Włoszech i Hiszpanii (6, 10, 16, 31). Stwierdzano również zawielenia dipetalonemozy do Niemiec (5). Żywicielem ostatecznym są psy. Cykl rozwojowy podobny jest do cyklu nicieni *Dirofilaria repens*. Zażenie jednak następuje przez zjedzenie żywiciela pośredniego, z którego uwalniają się inwazyjne larwy (L3). Dorosłe osobniki umiejscawiają się w tkance podskórnej. Ponieważ żywicielem pośrednim są pchły, wszy i kleszcze, zażenie następować może podczas całego roku, a nie jedynie w okresie występowania komarów (10). Na świecie opisano pojedyncze przypadki dipetalonemozy ludzi, u których pasożyt umiejscawiał się w gałce ocznej. Choroba spowodowana była jednak inwazją nicienia *D. sprenti*, którego żywicielem ostatecznym jest bóbr oraz *D. arbuta*, którego żywicielem ostatecznym jest jeżozwierz (19). Objawy choroby są bardzo słabo wyrażone w porównaniu z dirofilariozą tkanki podskórnej (10). Rozpoznanie stawiane jest na podstawie mikroskopowego badania krwi na obecność mikrofilarii. Mikrofilarie z rodzaju *Dipetalonema* spp. różnią się od mikrofilarii *Dirofilaria* spp.; są od nich mniejsze i węższe, posiadają hak na przednim końcu ciała, natomiast ogon jest długi i zaopatrzony w dwie bądź więcej brodawek (10, 19). Leczenie nie zostało opracowane, wydaje się jednak, iż skuteczne w zwalczaniu inwazji może być stosowanie tych samych leków, co w terapii przyczynowej dirofilariozy tkanki podskórnej.

Leiszmanioza

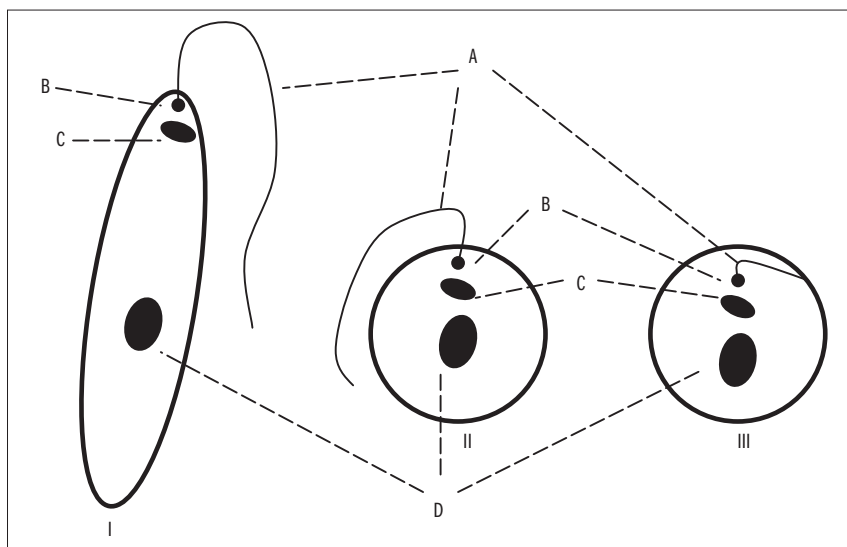
Choroba powodowana jest przez pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* spp., należące do typu *Sarcomastigophora*, rzędu *Kinetoplastida*, rodziny *Trypanosomatidae*. W rodzinie tej rozróżnia się trzy tzw. gatunki zbiorcze: *Leishmania donovani*, *L. tropica* oraz *L. braziliensis* (tab. 1). Do zbiorczego gatunku *L. donovani* zalicza się: *L. chagasi*, *L. infantum* oraz *L. donovani*. Do zbiorczego gatunku *L. tropica* zalicza się: *L. tropica*, *L. major*, *L. killicki* oraz *L. aethiopica*. Do zbiorczego gatunku

² Preparat niezarejestrowany w Polsce.

L. braziliensis zalicza się: *L. braziliensis*, *L. columbiensis*, *L. guyanensis*, *L. mexicana* oraz *L. peruviana*. Obecnie na podstawie analizy izoenzymatycznej gatunki *Leishmania spp.* dzieli się na tzw. zymodemy (ang. zymodeme). Poszczególne gatunki *Leishmania spp.* wywołują różne postaci leiszmaniozy: trzewną, skórą i śluzówkowo-skońą. Wektorem i żywicielem pierwotniaków z rodzaju *Leishmania spp.* są, należące do rzędu *Diptera*, ćmianki z rodzaju *Phlebotomus spp.* oraz *Lutzomyia spp.* (12, 20, 36, 37, 38).

W krajach śródziemnomorskich stwierdzano występowanie *Leishmania infantum* w: Hiszpanii (w tym również na Majorce), Francji, Włoszech, Grecji Chorwacji, Turcji oraz na Cyprze (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). Stwierdzono również występowanie *L. infantum* w Portugalii (53, 54, 55). Leiszmanioza występuje w rejonach, w których zimą temperatura nie spada poniżej 15,5°C; jest to graniczna temperatura dla rozwoju ćmianek (36). Zawleczenia leiszmaniozy psów z krajów Basenu Morza Śródziemnego opisano m.in. w Niemczech i Kanadzie (3, 4, 56). Leiszmanioza psów powodowana jest przez gatunki *L. infantum* na południu Europy oraz *L. chagasi* w krajach Ameryki Południowej i Środkowej (36, 52). Pies, często będąc bezobjawowym nosicielem, uważany jest za główny rezerwuuar inwazji *L. infantum* u ludzi (52, 57, 58, 59).

Zarażenie psa bądź człowieka następuje podczas ssania krwi przez ćmiankę. Pierwotniaki w postaci wiciowej, określanej jako promastigota, wprowadzane są wraz ze śliną ćmianki do skóry żywiciela (ryc. 1). Następnie pierwotniak inwaduje komórki skóry i tkanki podskórnej, gdzie wytwarza tzw. ognisko pierwotne. Tam traci wic, przechodząc w postać sferomastigota, a następnie amastigota. Postać amastigota po sfagocytowaniu namnaża się w makrofagach, monocytach oraz neutrofilach, wraz z którymi przez chłonkę i krew przedostaje się do śledziony, wątroby oraz szpiku kostnego. Ćmianki zarażają się, pobierając krew zarażonego ssaka. W przewodzie pokarmowym krwio pijnego owada forma amastigota przekształca się w postać promastigota, która inwaduje komórki ściany przewodu pokarmowego, namnażając się w nich przez podział podłużny. Postać promastigota jest postacią inwazyjną dla ssaka. W cyklu rozwojowym pierwotniaków z rodzaju *Leishmania spp.* nie rozróżnia się żywicieli pośredniego i ostatecznego, gdyż występuje tu przemiana bezpłciowych pokoleń rozmnażających się przez podział komórkowy. Dotyczy to również innych rodzajów z rodziny *Trypanosomatidae*. W przypadku rodzaju *Leishmania spp.* przyjęć można, iż występuje dwóch żywicieli: ćmianki oraz ssa-



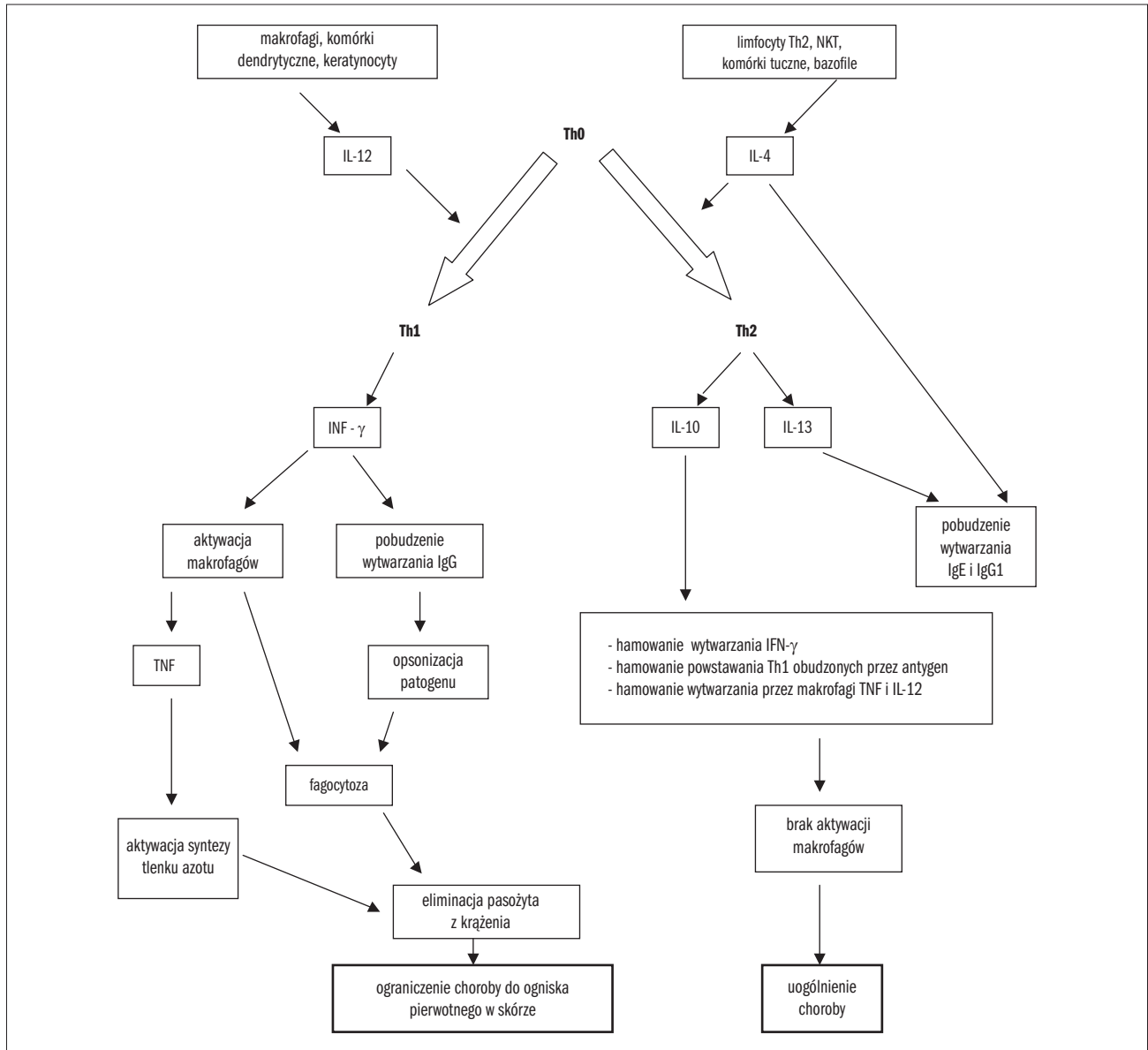
Ryc. 1. Formy rozwojowe *Leishmania spp.* (wg 36). I - promastigota, II - spheromastigota, III - amastigota; A - wic, B - kinetosom, C - kinetoplast, D - jądro komórkowe

ki. Zarażenie ssaków może również nastąpić poprzez transfuzję krwi oraz drogą śródmaciczną (36, 52, 57).

U niektórych psów, mimo inwazji, choroba się nie rozwija. Stan taki może trwać kilka miesięcy bądź nawet lat. Główną rolę odgrywa tu odporność komórkowa; przełamanie jej przez pasożyta powoduje rozwój choroby. Postacie amastigota zajmują wtedy komórki śledziony, wątroby oraz szpiku kostnego, gdzie się namnażają (57). Przebieg choroby oraz natężenie objawów klinicznych zależą zarówno u ludzi, jak i u psów od typu odpowiedzi układu immunologicznego (ryc. 2). W przypadku odpowiedzi o przewadze typu Th2 rozwija się przewlekła, postępująca choroba. Jeśli natomiast przeważa odpowiedź typu Th1, inwazja może mieć przebieg bezobjawowy bądź pojawić się mogą słabo wyrażone objawy kliniczne. Odporność na inwazję zależy również od predyspozycji genetycznych żywiciela. Wrażliwe na zarażenie zwierzęta wykazują znacznie silniejszą odpowiedź humoralną z równocześnie osłabioną odpowiedzią komórkową (52). Przewaga odpowiedzi zależnej od przeciwciał prowadzi do zahamowania wytwarzania interferonu γ , odgrywającego kluczową rolę w zwalczaniu inwazji *Leishmania spp.* Interferon- γ (IFN- γ) produkowany przez limfocyty Th1 aktywuje makrofagi, indukuje wytwarzanie przeciwciał klasy IgG, biorących udział w opsonizacji i fagocytozie oraz wspólnie z TNF (tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworu) wytwarzanym przez makrofagi powoduje wzrost ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu obecnej w komórkach śródbłonna naczyń. Aktywacja makrofagów oraz nasilone uwalnianie tlenu azotu sprzyjają eliminacji pasożyta z krwi. W przypadku odpowiedzi typu Th2 uwalniane są przez te limfocyty IL-4 oraz IL-10

hamujące produkcję IFN- γ oraz innych cytokin produkowanych przez limfocyty Th1, jak i powstawanie samych limfocytów Th1, co prowadzi do ograniczenia zabijania pasożytów i uogólnienia choroby. IL-10 hamuje również wytwarzanie przez makrofagi i monocytów IL-12 oraz TNF, a co za tym idzie syntezę tlenu azotu (52, 56, 60, 61, 62). O tym, czy rozwinię się odpowiedź typu Th1 czy Th2, decydują cytokiny oddziałujące na limfocyty Th0. Działająca na limfocyty Th0 interleukina-12, wytwarzana przez makrofagi, keratynocyty oraz komórki dendrytyczne, indukuje powstawanie limfocytów Th1, a co za tym idzie odpowiedzi typu komórkowego, skutecznej w ograniczeniu rozwoju inwazji pasożyta. Z kolei IL-4, produkowana przez limfocyty NKT (natural killer T cells) i Th2, stymuluje powstawanie odpowiedzi typu Th2 poprzez indukcję różnicowania limfocytów Th2 oraz wzmożenie ekspresji receptora dla samej siebie na limfocytach Th2. Wspólnie z IL-13 wytwarzaną przez limfocyty Th2 aktywuje ona i pobudza również proliferację limfocytów B oraz wytwarzanie przeciwciał klas IgE i IgG1 (60, 61, 63, 64).

W patogenezie największe znaczenie ma odpowiedź układu immunologicznego. W przypadku odpowiedzi o przewadze typu komórkowego następuje ograniczenie inwazji do ogniska pierwotnego w skórze, gdzie patogen został wprowadzony przez ćmiankę. Rozwijają się miejscowe, ograniczone zapalenie skóry z wyłysieniem. Uogólnienie choroby następuje w wyniku przełamania odpowiedzi komórkowej. Pasożyt wraz z komórkami żernymi dostaje się do śledziony, wątroby, węzłów chłonnych i szpiku kostnego. Dochodzi do nasilenia produkcji i uwalniania przeciwciał klas IgE oraz IgG. We krwi pojawiają się kompleksy immunologiczne, będące przyczyną



Ryc. 2. Typy odpowiedzi immunologicznej w przebiegu leiszmaniozy (opis w tekście)

kłębuszkowego zapalenia nerek, zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia stawów oraz zapalenia naczyń (52, 64).

Leiszmanioza trzewna, powodowana inwazją *L. donovani* complex, określana jest również w literaturze jako leiszmanioza narządowa Starego Świata, Kala-azar, czarna choroba bądź też gorączka Dum-Dum (36). Choroba może mieć przebieg subkliniczny przez kilka miesięcy lub nawet lat (65, 66). Najbardziej charakterystycznym objawem choroby u ludzi jest gorączka z dwoma szczytami temperatury w ciągu doby; objaw ten nie jest opisywany u psów (36). Wśród objawów klinicznych leiszmaniozy psów wymienia się: osłabienie, krwawienie z nosa, gorączkę, wychudzenie, wymioty, biegunkę, czasem z krwią, poliurię, poli-dypsję oraz brak apetytu. W badaniu klinicznym stwierdza się: błądź błon śluzowych, żółtaczkę, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, przewlekłe złuszczone zapalenie skóry oraz wyłysienia okolicy

grzbietu nosa, brzegów małżowin usznych i wokół oczu. Spośród zmian skórnych wymienia się również: nadmierny wzrost pazurów, owrzodzenia, nadmierne rogowacenie, guzki tkanki podskórnej i przetoki. Ponadto w przebiegu leiszmaniozy psów występują: kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie naczyńówki, zapalenie spojówek, zapalenie wielostawowe, zapalenie mięśni oraz ich zanik, zapalenie kości i szpiku (52, 56, 65, 66). W badaniu morfologicznym krwi stwierdza się niedokrwistość hemolityczną, trombocytopenię oraz limfopenię. W badaniach biochemicznych surowicy obserwuje się wzrost aktywności transaminaz alaninowej i asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny, hipergammaglobulinemię oraz hipoalbuminemię. W badaniu moczu stwierdza się obecność białka (52, 56, 65, 67, 68). Spośród wymienionych oznaczeń najbardziej charakterystyczne są wzrost stężenia globulin oraz spadek stężenia albumin we krwi (66).

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie stwierdzenia obecności pasożyta w monocytach lub makrofagach, w rozmazach barwionych metodą Giemsy uzyskanych z węzłów chłonnych, szpiku kostnego bądź śledziony (52, 69, 70). Czułość badania mikroskopowego wynosi od 60 do 85%. Zwiększenie jej uzyskać można przez zakładanie hodowli na podłożach Schneidera lub Grace'a. Czułszą metodą diagnostyczną jest wykrywanie DNA pasożyta w łańcuchowej reakcji polimerazy w oparciu o startery dla fragmentu genu kinetoplastu. U ludzi stosuje się również test aglutynacji lateksowej wykrywający antygeny *Leishmania spp.* w moczu. Można też wykrywać przeciwciała klasy IgG w moczu psów zarażonych *L. infantum*. W diagnostyce weterynaryjnej największe zastosowanie znajduje badanie metodą ELISA, którego czułość na początku inwazji jest niska i wynosi 41%, jednak w przebiegu pełnoobjawowej choroby czu-

łość sięga 100%, a specyficzność 96% (52, 65, 66, 71, 72).

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących zwalczania inwazji *Leishmania spp.* u psów. Rozpoznanie leiszmaniozy u psa stawia lekarza weterynarii przed trudnym wyborem. Należy podjąć decyzję czy leczyć psa, czy też poddać go eutanazji, gdyż stanowi rezerwuar groźnej dla zdrowia i życia człowieka choroby. W krajach endemicznych dla leiszmaniozy porównywano ekstensywność inwazji w rejonie, gdzie psy zarażone *L. infantum* poddawano eutanazji z ekstensywnością w rejonie, gdzie takiej interwencji nie przeprowadzano. Po pięciu latach badań okazało się, że procent zwierząt zarażonych w rejonie, w którym psy poddawane były eutanazji, spadł z 35 do 14%. Równocześnie na tym samym terenie stwierdzono spadek zachorowań ludzi na leiszmaniozę z 12 przypadków na 1000 osób na 2 przypadki na 1000 osób rocznie. W rejonie, gdzie nie poddawano psów eutanazji, nie odnotowano spadku liczby zarażeń spowodowanych *L. infantum* (57). Polska nie jest jednak krajem endemicznym dla leiszmaniozy, więc czy również w Polsce zarażone psy należy poddawać eutanazji? Wydaje się, że nie, gdyż zarażenie człowieka od psa nastąpić może prawie wyłącznie za pośrednictwem ćmianki, dla której Polska jest krajem zbyt chłodnym, mimo iż stwierdzano u nas przypadki leiszmaniozy u ludzi (36, 73).

Bezpośredni kontakt z psem bądź nawet sączącymi zmianami skórными niesie ze sobą małe prawdopodobieństwo zarażenia człowieka, choć oczywiście wszelkie zabiegi wykonywane u psa ze stwierdzonej leiszmaniozą należy wykonywać w rękawiczkach, a opiekunów zwierzęcia należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku jakie niesie ze sobą kontakt z chorym psem. Szczególną ostrożność powinny zachować dzieci oraz osoby z obniżoną odpornością (65, 66). Należy w tej sytuacji zwalczać inwazję poprzez leczenie psów, jednak preparaty stosowane w leczeniu przyczynowym zarażenia *L. infantum* nie zawsze są skuteczne i dość często zdarzają się nawroty (52, 57). Najbardziej problematyczna wydaje się leiszmanioza w okresie inkubacji, który trwać może wiele lat (65). W tym przypadku istnieje ryzyko, iż pies może stać się źródłem inwazji dla ćmianek i pośrednio dla człowieka, w przypadku kolejnej podróży do rejonów o cieplejszym klimacie.

W związku z przedstawionymi danymi literaturowymi wydaje się, że można podjąć się leczenia leiszmaniozy u psa, po przedstawieniu właścicielowi zwierzęcia ryzyka oraz rokowania. Rokowanie jest ostrożne,

często zdarzają się przypadki nie poddające się leczeniu. W przypadku nawrotów choroby oraz niewydolności nerek rokowanie jest złe (65, 66). W leczeniu przyczynowym stosowane są: antymonian megluminy (Glucantime®, Aventis)³, allopurynol (Allopol®, Polfa Grodzisk Mazowiecki)³ oraz amfoterycyna B (Abelcet®, Elan Pharma; AmBisome®, Gilead Sciences)³. Leki te stosowane są samodzielnie bądź we wzajemnych kombinacjach. Antymonian megluminy, działający na wiciowce *Leishmania spp.* najprawdopodobniej przez hamowanie ich układów enzymatycznych oraz zaburzenie czynności błon komórkowych pierwotniaków, stosowany jest u psów w dawce 100 mg/kg m.c. s.c. raz dziennie przez 3–4 tygodnie (30, 52, 74). Amfoterycyna B w postaci liposomalnej, powodująca zaburzenia przepuszczalności błony komórkowej, stosowana jest u psów w dawce 3–3,3 mg/kg m.c., i.v. w powolnym wlewie kroplowym w roztworze 5% glukozy, co 48 godzin, aż do osiągnięcia całkowitej dawki 15 mg/kg m.c. (30, 52, 65, 74). Allopurynol, przekształcając się w rybonukleotyd allopurynolu, przyłącza się do cząsteczki kwasu rybonukleinowego, hamując w ten sposób syntezę białek pasożyta. U psów stosowany jest w dawce 15–20 mg/kg m.c., p.o. raz dziennie, przez 4–5 miesięcy (30, 52, 66, 74). Stosuje się również łączenie terapii allopurynolem z antymonianem megluminy ze względu na ich synergistyczne działanie. Allopurynol podawany jest wtedy w dawce 20 mg/kg m.c. p.o. raz dziennie, równocześnie z antymonianem megluminy podawanym w dawce 100 mg/kg m.c., s.c. raz dziennie, przez 20 dni. Następnie leczenie kontynuuje się przez 4–5 miesięcy stosując sam allopurynol w dawce 20 mg/kg m.c. raz dziennie (52, 74).

Zastosowanie wymienionych leków niestety niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Długotrwałe stosowanie allopurynolu powodować może uszkodzenie wątroby oraz wystąpienie ksantynowej kamicy pęcherza moczowego, z kolei zarówno amfoterycyna B, jak i antymonian megluminy cechują się nefrotoksycznością, szczególnie wysoką dla amfoterycyny B. Ponadto dożylnie podanie amfoterycyny B spowodować może gorączkę, wymioty oraz zapalenie żył, co złagodzić można przez dodanie do roztworu 5% glukozy i amfoterycyny B, hydrokortyzonu. Antymonian megluminy powodować może również ostrą niewydolność wątroby oraz zapalenie trzustki (30, 52, 74). Ponadto w zwalczaniu leiszmaniozy u ludzi stosowano również stiboglukonat sodu (syn. antymonoglukonian sodowy) oraz pentamidynę (30, 75, 76). W zwalczaniu leisz-

maniozy psów z powodzeniem stosowano również: paromomycynę (Humatin®, Pfizer – preparat jedynie w postaci dostupnej)³ w dawce 10–20 mg/kg m.c., i.m. raz dziennie, przez 14–30 dni oraz pentamidynę (Pentacarinat®, Aventis)³, upośledzającą syntezę RNA pasożyta, w dawce 4 mg/kg m.c., i.m. ośmiokrotnie, co 3 dni, następnie powtarzano schemat leczenia po 3 tygodniach. Pentamidyna stosowana była również u psów w leczeniu przyczynowym babeszjozy, trypanosomozy oraz pneumocystozy. Lek ten po podaniu powoduje bolesność w miejscu iniekcji, tachykardię, wymioty oraz spadek ciśnienia krwi. Prowadzić może również do wystąpienia niewydolności nerek i wątroby (30, 74). Spośród leków o niskiej skuteczności stosowanych w leczeniu przyczynowym leiszmaniozy psów wymienić również można: metronidazol, enrofloksacynę, spiramycynę, ketokonazol, fluokonazol, itrakonazol oraz terbinafinę (74, 77). Badana jest również skuteczność leku cytostaticznego, miltefozyny (74). W terapii leiszmaniozy psów z wyboru stosuje się antymonian megluminy w kombinacji z allopurynolem bądź pentamidynę (77). W leczeniu wspomagającym stosowanie leków przeciwzapalnych, wybór antybiotyku, rodzaj płynoterapii oraz dobór stosowanych ewentualnie innych leków zależy od występujących objawów. Leczenie psów cierpiących z powodu leiszmaniozy najczęściej prowadzi jedynie do ustąpienia objawów klinicznych choroby, co udaje się osiągnąć, jeśli choroba nie jest w stadium zaawansowanym. Jednak rzadko osiągnięta jest całkowita eliminacja pasożyta z organizmu (52, 74). W związku z brakiem wysoce skutecznej terapii leiszmaniozy psów oraz znacznym potencjałem zoonotycznym tej choroby, w krajach endemicznych trwają prace nad przygotowaniem szczepionki przeciwko tej chorobie, jednak do tej pory nie udało się uzyskać zadowalających rezultatów. Na modelu mysim testowano immunizację, stosując: zabite bądź żywe atenuowane pierwotniaki, rekombinowane oraz syntetyczne białka i peptydy, antygeny niebiałkowe oraz nagie DNA. Do tej pory niewiele jednak prób przeprowadzono na ludziach i psach. Pewne nadzieje pokładane są w szczepionkach nowej generacji, takich jak szczepionki z nagiego DNA (52, 57, 78).

Piśmiennictwo zostanie zamieszczone w drugiej części artykułu.

Lekarz wet. W. Zygnier, Zakład Parazytologii i Inwazyjologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa

³ Preparat zarejestrowany w Polsce do stosowania u ludzi.