

Rola śledziony w babeszjozie

Łukasz Adaszek¹, Anna Łojarczyk-Szczepaniak², Beata Dzięgiel¹, Michał Bartnicki¹, Marcin Kalinowski¹, Stanisław Winiarczyk¹

z Katedry Epizootologii i Kliniki Chorób Zakaźnych¹ oraz Pracowni Radiologii i Ultrasonografii² Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Babeszjoza (piroplazmoza) jest transmisyjną chorobą ludzi i zwierząt przenoszoną przez kleszcze. Jej czynnikiem etiologicznym są wewnątrzerytrocytarne pierwotniaki należące do rodzaju *Babesia*, rodziny Babesidae, rzędu Piroplasmida, typu Apicomplexa. Obok *Babesia*, w obrębie rzędu Piroplasmida, wyróżnia się także rodzaje *Theileria* oraz *Cytauxozoon*, których przedstawiciele mogą wywoływać u zwierząt choroby podobne w przebiegu do babeszjozy. Wektorami piroplazm, w zależności od gatunku gospodarza oraz szerokości geograficznej, są różne gatunki kleszczy. Nazwa „piroplazmoza” związana jest z morfologią pierwotniaków, które po podziałach komórki, zachodzących

w obrębie erytrocytów, przyjmują kształt gruszkowaty (gruszka po łacinie *pirum*). Stara nazwa *Piroplasma* jest ciągle w użyciu, a mianem piroplazmozy określa się zarówno babeszjozę, jak i tejleriozę (1).

Obecnie babeszjozy ludzi i zwierząt stwierdzane są na całym świecie. W obrębie rodzaju *Babesia* wyróżnia się ponad 100 gatunków pierwotniaków. Inwazje tych pasożytów z największą częstotliwością stwierdzane są u bydła oraz psów (2, 3).

Babeszjozę charakteryzuje bardzo różnorodny przebieg, uwarunkowany m.in. szczepem pasożyta wywołującym chorobę, wiekiem zwierzęcia, jego statusem immunologicznym, rasą, pochodzeniem, a także współistniejącymi chorobami.

Role of the spleen in babesiosis

Adaszek Ł., Łojarczyk-Szczepaniak A., Dzięgiel B., Bartnicki M., Kalinowski M., Winiarczyk S., Department of Epizootiology and Clinic of Infectious Diseases¹, Unit of Radiology and Ultrasonography², Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This paper aims at the presentation of some features of disease caused by large protozoa of the genus *Babesia*. These protozoa pass the part of their life cycle in erythrocytes and are transmitted by blood-sucking ticks. Clinically the disease is characterized by fever and intravascular hemolysis manifested by anemia, hemoglobinuria and jaundice. Immunity to babesial infection is influenced both by the age and the spleen. This organ has long been recognized as important in both nonspecific and specific immunity to babesial infection. It is responsible for removal of altered erythrocytes and thus is the main site of response to hemoparasitic infections. In this review the role of the presence and absence of spleen in the course of babesiosis has been discussed.

Keywords: *Babesia* spp., spleen, tick-borne diseases.

Istota choroby

Najogólniej można przyjąć, iż choroba występuje w dwóch postaciach: niepowikłanej i powikłanej. Niepowikłana babeszjoza objawia się tylko niedokrwistością, z kolei drugą formę inwazji cechuje upośledzenie funkcji wielu narządów. Niedokrwistość hemolityczna oraz zespół uogólnionej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) są głównymi zaburzeniami prowadzącymi do niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome – MODS; 4, 5, 6). W ich powstawaniu udział biorą co najmniej dwa mechanizmy – zastój krwi oraz sekwestracja erytrocytów (7).

Przypuszcza się, że gromadzenie się opadniętych pasożytami erytrocytów w mikrokrążeniu przyczynia się do spadku przepływu krwi przez łożysko naczyniowe (zastój krwi). Pod wpływem uwalnianego przez *Babesia* antygeny SPA (soluble parasitic antigen) dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych i spadku ciśnienia krwi. Dodatkowo opadnięte pierwotniakami krwinki czerwone nasilają w sposób bezpośredni lub pośredni (poprzez SPA) reakcję ostrej fazy i aktywują układ krzepnięcia krwi. Procesy te łącznie z hipotensją prowadzą do blokowania małych naczyń, upośledzając przepływ krwi i przyczyniając się do nasilenia parazytemii i hipoksji (2).

Sekwestracja to gromadzenie i przyleganie zarażonych erytrocytów do śródbłonna naczyniowego. Możliwe jest to dzięki swoistym interakcjom pomiędzy obiema tymi strukturami. Ich istota w przebiegu babeszjozy nie została dokładnie poznana, niemniej jednak przypuszcza się, że podobnie jak w malarii, u zwierząt na powierzchni zarażonych erytrocytów pojawiają się specyficzne wypustki oddziałujące na śródbłonek naczyniowy na zasadzie receptor–ligand. Obecności w krążeniu opadniętych pasożytami erytrocytów towarzyszy rozwój reakcji zapalnej i wzrost poziomów cytokin zapalnych. Reakcje te nasilają przyleganie krwinek do śródbłonna, przyczyniając się do blokady przepływu

krwi przez mikrokrążenie. Skutkuje to wzrostem ciśnienia w naczyniach, rozwojem miejscowej reakcji zapalnej, a w konsekwencji rozszerzeniem naczyń i nasileniem parazytemii (2).

Różnorodność objawów klinicznych spotykana w przebiegu babeszjozy wynika nie tyle z bezpośredniego oddziaływania pasożytów na tkanki i narządy, co z indukowanych ich obecnością procesów zapalnych, którymi w różnym stopniu objęte są poszczególne narządy i układy. Głównymi mediatorami tych reakcji zapalnych są: cytokiny, tlenek azotu, wolne rodniki tlenu, eikozanoidy oraz czynnik aktywujący płytki krwi. Mimo że choroba może manifestować się w różny sposób, patomechanizm rozwoju objawów klinicznych jest uniwersalny (8).

Zespół uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) jest wynikiem masowego uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. O zaburzeniu tym może być mowa, gdy stwierdza się występowanie przynajmniej dwóch spośród następujących zaburzeń: tachykardię, tachypnoe, zasadowicę oddechową, hipolub hipertermię oraz leukocytozę lub leukopenię. Z powyższej definicji wynika, że prawie u każdego pacjenta z babeszjozą rozwija się SIRS (9).

Niemal zawsze w przebiegu babeszjozy zwierząt u zarażonych osobników notuje się powiększenie śledziony (ryc. 1). Jest to efekt wzmożonej proliferacji komórek B (10) oraz rozwijającą się dysproporcją pomiędzy liczbą dużych i małych leukocytów w obrębie tego narządu. Śledziona jest zaangażowana w eliminację zarażonych erytrocytów z organizmu, a także w neutralizowanie metabolitów pierwotniaczych.

Celem tego artykułu jest prześledzenie roli, jaką odgrywa śledziona w przebiegu babeszjozy u zwierząt.

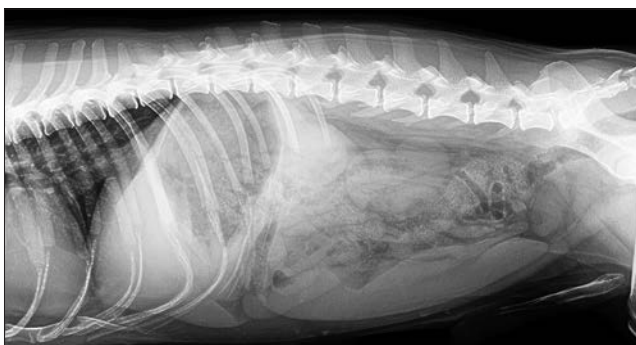
Udział śledziony w niszczeniu pasożytów oraz w zapobieganiu zaburzeniom w przepływie krwi

Czynnikami wpływającymi na to, czy u zwierząt dojdzie do rozwoju babeszjozy

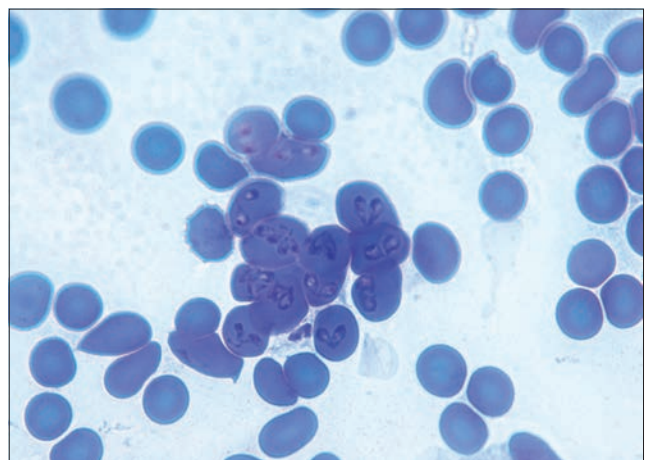
są: wiek zwierząt oraz obecność lub brak śledziony. Dorosłe krowy są z reguły wrażliwe na inwazję *B. bovis*, podczas gdy cielęta wykazują odporność na zarażenie (11). Odporność ta jest najsilniejsza w grupie cieląt 3–6-miesięcznych. W ich przypadku splenektomia prowadzi do uwrażliwienia zwierząt na zarażenie. Usunięcie śledziony skutkuje także bardziej ostrym przebiegiem choroby u osobników dorosłych. Dzieje się tak, gdyż śledziona zaangażowana jest zarówno w mechanizmy nieswoistej, jak i swoistej odporności przeciwko pierwotniakom *Babesia*. Już we wczesnej fazie inwazji w śledzionie dochodzi do fagocytozy zarażonych oraz zmienionych erytrocytów oraz wolnych pierwotniaków. Początkowo w proces ten zaangażowane są komórki NK (naturalnie cytotoksyczne) oraz niedojrzałe komórki dendrytyczne w strefie brzeżnej śledziony, które następnie przemieszczają się ku centralnej części narządu z dużą liczbą komórek T (12). Procesy te są niezależne od przeciwciał i przyczyniają się do zmniejszenia ilości pasożytów we krwi (13).

U krów z usuniętą śledzioną, zarażonych *B. bovis* dochodziło do rozwoju mózgowej babeszjozy. Zjawisko to wiązało się prawdopodobnie z tym, że u zwierząt z zachowaną śledzioną narząd ten uczestniczył w filtrowaniu aglutynin zarażonych krwinek czerwonych lub krwinek opłaszczonych włóknikiem (bardziej lepkich), które uczestniczą w zjawiskach zastój krwi i sekwestracji. Dzięki takiemu działaniu narząd ten zapobiega zaburzeniom przepływu krwi przez małe naczynia, np. mózgu, nerek czy wątroby.

Także w obrębie śledziony ma miejsce niszczenie merozoitów *Babesia* zlokalizowanych w obrębie erytrocytów przy udziale tlenu azotu (NO; 14,15,16). NO ma krótki czas trwania, w związku z czym obszar jego aktywnego działania ogranicza się jedynie do narządów limfatycznych, jak śledziona, w obrębie których dystans pomiędzy zarażonymi erytrocytami a komórkami efektorowymi jest minimalny (13). Tlenek



Ryc. 1. Powiększenie śledziony widoczne na radiogramie wykonanym u psa z babeszjozą



Ryc. 2. Nasilona parazytemia u psa z usuniętą śledzioną chorego na babeszjozę

azotu w obrębie śledziony produkowany jest przez monocyty i makrofagi w odpowiedzi na obecność zarażonych pierwotniakami krwinek czerwonych. Jego produkcja i uwalnianie regulowane są przez interferon (IFN gamma) i TNF alfa oraz IL10 (13).

Modulujący wpływ śledziony na zjadliwość pierwotniaków *Babesia*

Wykazano, że śledziona wykazuje wpływ modulujący na zjadliwość pasożytów. Wielokrotne pasażże szczepów *B. bovis* (knob +), wytwarzających na powierzchni erytrocytów charakterystyczne wypustki (knobs), na osobnikach po splenektomii, prowadziły do zmniejszenia zjadliwości pierwotnego szczepu pierwotniaków, przejawiającej się zmniejszeniem liczby wypustek na powierzchni zarażonych krwinek czerwonych. Z kolei pasaż szczepów indukujących powstawanie niewielkiej ilości wypustek na powierzchni erytrocytów, na bydłe z zachowaną śledzioną, skutkowało izolowaniem z krwi zwierząt pasożytów bardziej zjadliwych, stymulujących powstawanie znacznej ilości wypustek na zarażonych krwinkach. Podobne obserwacje poczyniono na małpach zarażanych *Plasmodium falciparum*. Wynika z nich, iż w pewnych sytuacjach zmiany, jakim ulegają pasożyty w śledzionie, mogą przyczynić się do zaostrzenia procesu chorobowego (7).

Rola śledziony w zwalczaniu inwazji *Babesia* – przegląd przypadków klinicznych

Dostępnych jest wiele doniesień opisujących cięższy przebieg babeszjozy u zwierząt i ludzi po splenektomii w porównaniu do tych z zachowaną śledzioną. Máthé i wsp. (17) przeprowadzili badania kliniczne, w przebiegu których eksperymentalnie zarażano szczepami *B. canis* psy z zachowaną śledzioną oraz pozbawione tego narządu. W przypadku osobników po splenektomii przebieg choroby był cięższy, a zwalczanie inwazji było możliwe dopiero po zastosowaniu leków przeciwprzywrotniacyjnych. Pies z zachowaną śledzioną powrócił do zdrowia po wdrożeniu jedynej terapii wspomagającej. Cięższy przebieg babeszjozy u zwierząt po splenektomii był niewątpliwie efektem immunosupresji wywołanej brakiem tego narządu.

Bajer i wsp. (18) opisali przypadek dwuletniego psa, u którego doszło do spontanicznego pęknięcia śledziony. Po splenektomii u zwierzęcia wystąpiły objawy ostrej babeszjozy, a we krwi stwierdzono obecność pierwotniaków. W opisywanym przypadku pies cierpiał prawdopodobnie na subkliniczną babeszjozę, która była pośrednią przyczyną pęknięcia śledziony, a zabieg

splenektomii doprowadził do ujawnienia się choroby.

Inne doniesienie (19) przedstawia przebieg babeszjozy u 3-letniego psa rasy foks-terier, któremu w przeszłości usunięto śledzionę. Przebieg choroby był bardzo ostry, z wysoką parazytemią, której towarzyszyła wysoka leukocytoza, trombocytopenia i degeneratywna niedokrwistość. Pomimo wczesnego rozpoznania choroby i wdrożenia odpowiedniego leczenia, u psa doszło do rozwoju ostrej niewydolności nerek w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów inwazji, efektem której był upadek zwierzęcia. Tak piorunujący przebieg choroby spotykany jest niezwykle rzadko w inwazjach na tle *B. canis canis* i niewątpliwie związany był z brakiem śledziony u opisywanego psa.

Brak śledziony może być także przyczyną wystąpienia babeszjozy u gatunków uznawanych za niewrażliwe na inwazję *Babesia*. Taką sytuację u myszokoczków zarażonych *B. ovis* opisali Yeruham i wsp. (20). Choroba rozwinęła się jedynie u osobników po splenektomii, podczas gdy osobniki z zachowaną śledzioną okazały się w pełni odporne na zarażenie. Co więcej, autorzy ci krwią pobraną od chorych myszokoczków zarażali jagnięta z usuniętą śledzioną, co prowadziło do rozwoju u tych zwierząt babeszjozy, chociaż powszechnie uznaje się, iż ta grupa wiekowa (mniej więcej do uzyskania wieku 6 miesięcy) jest odporna na zarażenie (13, 21).

Kuttler i wsp. (22) przedstawili opis babeszjozy u krów wywołanej pierwotniakami *B. bigemina*, do rozwoju której doszło po usunięciu śledziony. Zwierzęta wykorzystane w badaniach przed splenektomią reagowały dodatnio w teście immunofluorescencji pośredniej (IFA) dla *B. bigemina*, jednak żadne z nich nie wykazywało klinicznych objawów babeszjozy. Usunięcie śledziony było czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju klinicznej choroby, prowadzącej do upadków 60% zarażonych osobników.

Także u ludzi brak śledziony jest czynnikiem usposabiającym do rozwoju babeszjozy. Jak wynika z obserwacji Rosnera i wsp. (23), prawie jedna trzecia wszystkich przypadków piroplazmozy notowanych w medycynie ludzi dotyczy osób po splenektomii. W tej grupie pacjentów choroba przebiega niewątpliwie ostrzej i niejednokrotnie pomimo wdrożenia odpowiedniego leczenia kończy się śmiercią zarażonych osób (24, 25, 26, 27).

Podsumowanie

Powyżej przytoczony przegląd wskazuje, iż śledziona odgrywa bardzo istotną rolę w zwalczaniu inwazji na tle *Babesia*. Brak tego narządu powoduje, że przebieg

choroby jest znacznie cięższy, a parazytemia większa (ryc. 2), jej leczenie trudne, a odsetek przypadków kończących się śmiertelnie wyższy, aniżeli u osobników z zachowanym narządem. Usunięcie śledziony w babeszjozie może być usprawiedliwione tylko sytuacją, gdy w przebiegu inwazji dojdzie do pęknięcia tego narządu (28, 29). W żadnym wypadku splenektomia nie powinna być natomiast traktowana jako zabieg pomagający zwalczyć inwazję u zwierząt, z czym autorzy zetknęli się w praktyce klinicznej przy przypadkach przewlekłej babeszjozy u psów. Długotrwałe utrzymywanie się pasożytów w organizmie chorych zwierząt, pomimo stosowania leków przeciwprzywrotniacyjnych, może wynikać z ich migracji z krwi do śledziony w okresie działania chemioterapeutyków (30). Taka sytuacja wymaga jednak zastosowania alternatywnej metody leczenia (1), a nie przeprowadzenia zabiegu, konsekwencją którego może być zaostrzenie objawów chorobowych, a nawet śmierć pacjenta.

Piśmiennictwo

- Adaszek Ł., Garbal M., Górna M., Ziętek J., Winiarczyk S.: Terapia babeszjozy u zwierząt. *Weterynaria w Praktyce* 2012, 1–2, 39–43.
- Adaszek Ł., Garbal M., Kutrzuba J., Kalinowski M., Ziętek J., Winiarczyk S.: Powikłania ze strony serca w przebiegu babeszjozy psów. *Życie Wet.* 2013, 88, 115–117.
- Homer M.J., Aguilar-Delfin L., Telford S.R. 3rd, Krause P.J., Persing D.H.: Babesiosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 3, 451–469.
- Zygnier W., Gójska O., Rapacka G., Jaros D., Wedrychowicz H.: Hematological changes during the course of canine babesiosis caused by large *Babesia* in domestic dogs in Warsaw (Poland). *Vet. Parasitol.* 2007, 145, 146–151.
- Petrigh R., Ruybal P., Thompson C., Neumann R., Morretta R., Wilkowsky S., Draghi G., Echaide I., de Echaide S.T., Farber M.: Improved molecular tools for detection of *Babesia bigemina*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1149, 155–157.
- Adaszek Ł., Winiarczyk S.: Aktualny stan wiedzy a temat babeszjozy (piroplazmozy) psów. Cz. I. Istota choroby. *Magazyn Wet.* 2011, 20, 742–746.
- Schettlers T.P., Eling W.M.: Can *Babesia* infections be used as a model for cerebral malaria? *Parasitol. Today* 1999, 15, 492–497.
- Matijatko V., Torti M., Schettlers T.P.: Canine babesiosis in Europe: how many diseases. *Trends Parasitol.* 2012, 28, 99–105.
- Lobetti R.: *The pathophysiology of renal and cardiac changes in canine babesiosis*. LAP Lambert Acad. Publ. 2010.
- Inchley C.J., Grieve E.M., Preston P.M.: The proliferative response of mouse lymphoid tissues during infections with *Babesia microti* or *Babesia rodhaini*. *Int. J. Parasitol.* 1987, 17, 945–50.
- Trueman K.F., Blight G.W.: The effect of age on resistance of cattle to *Babesia bovis*. *Aust. Vet. J.* 1978, 54, 301–305.
- Schneider D.A., Yan H., Bastos R.G., Johnson W.C., Gavin P.R., Allen A.J., Barrington G.M., Herrmann-Hoesing L.M., Knowles D.P., Goff W.L.: Dynamics of bovine spleen cell populations during the acute response to *Babesia bovis* infection: an immunohistological study. *Parasite Immunol.* 2011, 33, 34–44.
- Goff W.L., Bastos R.G., Brown W.C., Johnson W.C., Schneider D.A.: The bovine spleen: interactions among splenic cell populations in the innate immunologic control of hemoparasitic infections. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010, 138, 1–14.
- Johnson W.C., Cluff C.W., Goff W.L., Wyatt C.R.: Reactive oxygen and nitrogen intermediates and products from polyamine degradation are Babesiocidal in vitro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996, 791, 136–147.
- Stich R.W., Shoda L.K., Dreeswes M., Adler B., Jungi T.W., Brown W.C.: Stimulation of nitric oxide production in

- macrophages by *Babesia bovis*. *Infect. Immun.* 1998, **66**, 4130–4136.
16. Goff W.L., Johnson W.C., Cluff C.W.: *Babesia bovis* immunity. In vitro and in vivo evidence for IL-10 regulation of IFN-gamma and iNOS. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1998, **849**, 161–180.
 17. Máthé A., Vörös K., Németh T., Biksi I., Hetyey C., Manczur F., Tekes L.: Clinicopathological changes and effect of imidocarb therapy in dogs experimentally infected with *Babesia canis*. *Acta Vet. Hung.* 2006, **54**, 19–33.
 18. Bajer A., Rodo A., Welc-Falęciak R., Siński E.: Asymptomatic babesiosis as a cause of splenomegaly and splenectomy in a dog. *Med. Weter.* 2008, **64**, 441–443.
 19. Camacho A.T., Pallas E., Gestal J.J., Guitián F.J., Olmeda A.S.: *Babesia canis* infection in a splenectomized dog. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2002, **95**, 17–19.
 20. Yeruham I., Hadani A., Galkler F.: Effect of passage of *Babesia ovis* in the gerbil (*Acomys cahirinus*) on the course of infection in splenectomized lambs. *Vet. Parasitol.* 1996, **65**, 157–1561.
 21. Adaszek Ł., Obara-Gałek J., Bartnicki M., Dzięgiel B., Wiśniarczyk S.: Możliwość śródmacicznego szerzenia się zarażeń pierwotniakami *Babesia/Theileria* u zwierząt. *Weterynaria w Praktyce* 2014 (w druku).
 22. Kuttler K.L., Clifford D.J., Touray B.N.: Prevalence of anaplasmosis and babesiosis in N'Dama cattle of the Gambia. *Trop. Anim. Health Prod.* 1988, **20**, 37–41.
 23. Rosner F., Zarrabi M.H., Benach J.L., Habicht G.S.: Babesiosis in splenectomized adults. Review of 22 reported cases. *Am. J. Med.* 1984, **76**, 696–701.
 24. Vargas Pabón M., Rosón Porto C., López Ponga B., Menéndez de León B., Carrera Fernández D., Fanjul Colunga E.: Hemolytic anemia and kidney failure in a female splenectomy patient. *Rev. Clin. Esp.* 1996, **196**, 335–336.
 25. Browne S., Ryan Y., Goodyer M., Gilligan O.: Fatal babesiosis in an asplenic patient. *Br. J. Haematol.* 2010, **148**, 494.
 26. Wormser G.P., Lombardo G., Silverblatt F., El Khoury M.Y., Prasad A., Yelon J.A., Sanda A., Karim S., Coku L., Savino J.A.: Babesiosis as a cause of fever in patients undergoing a splenectomy. *Am. Surg.* 2011, **77**, 345–347.
 27. Danilchuk B., Leclair S.J.: Hemolytic anemia accelerated by *Babesia* spp. infection in splenectomized patient. *Clin. Lab. Sci.* 2012, **25**, 194–198.
 28. El Khoury M.Y., Gandhi R., Dandache P., Lombardo G., Wormser G.P.: Non-surgical management of spontaneous splenic rupture due to *Babesia microti* infection. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011, **2**, 235–238.
 29. Kuwayama D.P., Briones R.J.: Spontaneous splenic rupture caused by *Babesia microti* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008, **46**, 92–95.
 30. Ribeiro I.B., Câmara A.C., Bittencourt M.V., Marçola T.G., Paludo G.R., Soto-Blanco B.: Detection of *Theileria equi* in spleen and blood of asymptomatic piroplasm carrier horses. *Acta Parasitol.* 2013, **58**, 218–222.

Dr hab. Łukasz Adaszek, Klinika Chorób Zakaźnych,
ul Głęboka 30, 20-612 Lublin, e-mail: ukaszek0@wp.pl