

## Zespół eutyreozy chorobowej w przebiegu babeszjozy psów

Wojciech Zygnier<sup>1</sup>, Olga Gójska-Zygnier<sup>2</sup>

z Zakładu Parazytologii i Inwazyjologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie<sup>1</sup> oraz z Centrum Zdrowia Małych Zwierząt Multiwet w Warszawie<sup>2</sup>

Babeszjoza psów jest podobną do malarii chorobą powodowaną przez pierwotniaki z rodzaju *Babesia*, należące do rodziny Babesiidae, rzędu Piroplasmorida, typu Apicomplexa. Obecnie znanych jest 6 gatunków zdolnych do wywołania inwazji u psów (tab. 1). W zależności od rozmiarów gatunki pierwotniaków z rodzaju *Babesia* u psów klasyfikowane są jako piroplazmy duże, których rozmiary wynoszą 2 × 5 μm, lub małe, których wielkość wynosi 0,8–1,2 × 2,5–3,2 μm (1, 2, 3, 4, 5). Do niedawna gatunki *Babesia canis*, *B. vogeli* i *B. rossi* traktowano jako podgatunki jednego gatunku *B. canis* (*B. canis canis*, *B. canis vogeli* i *B. canis rossi*). Obecnie jednak zdecydowana większość badaczy na całym świecie traktuje podgatunki gatunku *B. canis* jako oddzielne gatunki (2). Spośród wymienionych w tabeli 1 gatunków z rodzaju *Babesia* w Polsce endemicznie występuje jedynie *B. canis*, co związane jest z faktem, iż w naszym kraju występuje kleszcz łąkowy, będący żywicielem ostatecznym jedynie dla tego gatunku (6, 7, 8). Zasięg endemicznego występowania *B. canis* w Polsce pokrywa się z zasięgiem występowania jego żywiciela ostatecznego. Kleszcz łąkowy w Polsce występuje endemicznie we wschodniej części kraju, jednakże obserwuje się wzrost zasięgu jego występowania, co w konsekwencji prowadzi do występowania przypadków babeszjozy u psów również w środkowej i zachodniej części Polski. Podobne zjawisko zwiększania się obszarów endemicznych dla kleszcza *D. reticulatus*, a co za tym idzie również babeszjozy powodowanej przez inwazję *B. canis*, obserwowane jest w innych krajach Europy (9, 10, 11).

Żywicielem ostatecznym pierwotniaków z rodzaju *Babesia* są kleszcze z rodziny Ixodidae. Natomiast żywicielem pośrednim są ptaki i ssaki. W cyklu rozwojowym pasożyta można rozróżnić 3 etapy: gamogonia, sporogonia i merogonia. Pierwsze dwa etapy mają miejsce w organizmie żywiciela ostatecznego, a powstające w nich stadia rozwojowe nazywane są odpowiednio gamontami i sporozoitami. Sporozycyty są równocześnie stadiem inwazyjnym dla żywiciela pośredniego. Z kolei ostatni etap odbywa się w organizmie żywiciela pośredniego. Jest to etap formowania

stadium rozwojowego nazywanego merozoitem, który jest stadiem inwazyjnym dla żywiciela ostatecznego. Podczas merogonii powstają naprzemiennie trofozoity i merozoity zasiedlające kolejne krwinki czerwone żywiciela pośredniego. Uważa się, iż merogonia jest jednym z czynników odpowiedzialnych za rozwój niedokrwistości w przebiegu babeszjozy (12).

Przebieg babeszjozy psów różni się w zależności od gatunku pasożyta powodującego inwazję, jego szczepu oraz statusu immunologicznego zarażonego zwierzęcia. Choroba może mieć przebieg bardzo ciężki i skończyć się śmiercią lub łagodny, a czasem nawet podkliniczny. Najcięższą postacią babeszjozy powoduje *B. rossi*, gatunek występujący w RPA. Z kolei najłagodniejszą postacią choroby wywołuje zarażenie gatunkiem *B. vogeli*. Występujący w Polsce gatunek *B. canis* powoduje chorobę o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (2). Stwierdzane były jednak również przypadki podklinicznego przebiegu inwazji powodowanej przez *B. canis* (13). Objawy choroby są mało specyficzne. U zarażonych psów obserwowano: podwyższenie temperatury ciała, osłabienie, brak apetytu, wymioty, biegunkę, kaszel, duszność, skąpomocz lub bezmocz, hemoglobinurię, objawy nerwowe oraz śpiączkę. Badanie kliniczne ujawnić może: wzrost temperatury ciała, odwodnienie, przyspieszenie tętna i oddechów oraz bladłość i zażółcenie błon śluzowych. Choroba nieleczona bądź zbyt późno rozpoznana może skończyć się śmiercią psa (2, 14, 15).

### Euthyroid sick syndrome in canine babesiosis

Zygnier W.<sup>1</sup>, Gójska-Zygnier O.<sup>2</sup>, Division of Parasitology and Parasitic Diseases, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW<sup>1</sup>, Center of Small Animal Health – Multiwet, Warsaw<sup>2</sup>

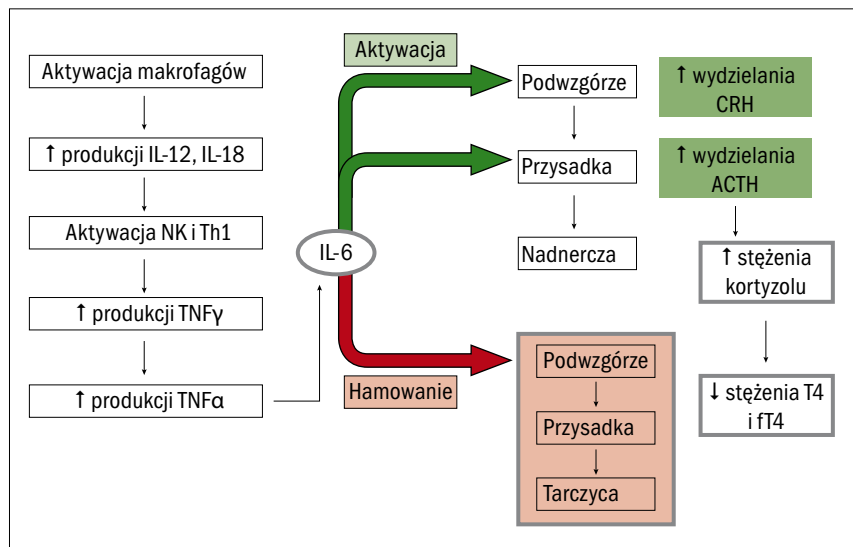
The aim of this article was to present condition of euthyroid state in which extrathyroidal factors influence the levels of thyroid hormones. Euthyroid sick syndrome refers to the situation in which decreased levels of thyroid hormones are observed in systemic illness, trauma, fever, starvation and many other conditions in sick humans or animals. Mainly the euthyroid sick syndrome is observed in systemic diseases. The more severe is disease the lower are levels of thyroid hormones. Thus the concentrations of thyroxine (T4) and free thyroxine (fT4) can be treated as indicators of the disease severity. Canine babesiosis is severe systemic illness accompanied by the euthyroid sick syndrome. The mechanism of development of this condition includes the possible role of IL-6. Authors strongly encourage practitioners to estimate the concentrations of T4 and fT4 in severe canine babesiosis for their prognostic value.

**Keywords:** *Babesia canis*, thyroxine, free thyroxine, interleukin-6, prognosis.

W dodatkowych badaniach laboratoryjnych stwierdzano u psów występowanie niedokrwistości, małopłytkowości oraz neutropenii (14, 16). Ponadto stwierdzano podwyższoną aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej, amylazy i lipazy, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny, hipoglikemię, hipalbuminię, hiperbilrubinię, wzrost stężenia sercowej troponiny cTnI, wzrost stężenia kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego oraz obniżenie stężenia całkowitej i wolnej tetrajodotyroniny (14, 17, 18, 19, 20). Obserwowane w przebiegu babeszjozy psów obniżenie stężenia hormonów tarczycy wynika z wy-

Tabela 1. Występowanie na świecie gatunków z rodzaju *Babesia* powodujących inwazję psów (2, 3, 4, 5)

Rodzaj	Gatunek	Występowanie na świecie	Żywiciel ostateczny
<i>Babesia</i> duża	<i>B. canis</i>	Europa	<i>Dermaacentor reticulatus</i>
	<i>B. vogeli</i>	kosmopolityczne	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>
	<i>B. rossi</i>	RPA	<i>Haemaphysalis leachi</i>
	<i>Babesia</i> spp. (nienazwany gatunek)	Karolina Północna (USA)	nieznany
<i>Babesia</i> mała	<i>B. gibsoni</i>	Azja, Australia, Ameryka Północna i południowa, Europa, północna Afryka	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>
	<i>B. conradae</i>	Kalifornia (USA)	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>



**Ryc. 1.** Przypuszczalny schemat kaskady cytokinowej prowadzącej do rozwoju zespołu eutyreozы chorobowej w przebiegu babeszjozy psów. Objaśnienia: IL-6, IL-12, IL-18 – interleukiny 6, 12, 18; NK – komórki NK, Th1 – limfocyty Th1; INF $\gamma$  – interferon  $\gamma$ ; TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ ; CRH – kortykoliberyna; ACTH – hormon adrenokortykotropowy; T4 – całkowita tetrajodotyronina; fT4 – wolna frakcja tetrajodotyroniny (20, 21, 22, 23).

stępowania zespołu eutyreozы chorobowej (20, 21).

Zespół eutyreozы chorobowej jest zjawiskiem występującym w przebiegu wielu chorób o cięższym przebiegu i polega na obniżeniu stężenia hormonów tarczycy we krwi. U psów często związany jest z chorobami nerek i wątroby, zakażeniami oraz rozwojem niedokrwistości hemolitycznej. Zjawisko to wynikać może z obniżonego wytwarzania z tyrozyny hormonów tarczycy na skutek hamowania osi podwzgórze-przynadka-tarczycza, jak również z obniżonego stężenia lub zdolności wiązania białek wiążących hormony tarczycy lub też z hamowania odłączania jodu od tetrajodotyroniny (21). W przebiegu babeszjozy psów prawdopodobnie główną rolę w rozwoju zespołu eutyreozы chorobowej odgrywa IL-6, cytokina wytwarzana przez aktywowane makrofagi w wyniku działania na nie TNF $\alpha$  (20, 22, 23). Obecnie uważa się, iż za ciężki przebieg babeszjozy odpowiada głównie nadprodukcja INF $\gamma$ , TNF $\alpha$  oraz tlenu azotu, a w konsekwencji, w przypadku zespołu eutyreozы chorobowej, również IL-6 (20, 24, 25). Cytokina ta z jednej strony, działając na podwzgórze i przynadkę, stymuluje produkcję kortykoliberyny oraz hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), prowadząc do wzrostu stężenia w osoczu kortyzolu, który powoduje obniżenie stężenia tetrajodotyroniny przez hamowanie wydzielania TSH oraz obniżenie stężenia białek wiążących hormony tarczycy, z drugiej zaś strony IL-6 działa hamująco na os podwzgórzowo-przynadkowo-tarczycową (ryc. 1). W konsekwencji w przebiegu babeszjozy psów obserwuje się obniżenie stężenia całkowitej tetrajodotyroniny

(określonej symbolem T4) oraz jej wolnej frakcji określanej symbolem fT4 (20, 21, 22, 23).

Oznaczenie stężenia hormonów tarczycy, jak również ACTH i kortyzolu, okazało się przydatne w określaniu rokowania w przebiegu babeszjozy psów zarażonych *B. rossi*. Badania przeprowadzone przez Schoemana i wsp. (20) wykazały silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem T4 i fT4 a śmiertelnością i ciężkością przebiegu babeszjozy u zarażonych psów, jak również dodatnią korelację stężenia kortyzolu i ACTH ze stopniem nasilenia objawów choroby oraz śmiertelnością u zarażonych psów. W badaniach tych u psów, które nie przeżyły inwazji stwierdzano stężenie T4 < 3 nmol/l oraz stężenie fT4 < 0,5 pmol/l (20). Warto również dodać, iż obniżenie stężenia hormonów tarczycy w przebiegu zespołu eutyreozы chorobowej odzwierciedla ciężkość przebiegu wielu chorób podstawowych (21).

Występowanie zespołu eutyreozы chorobowej utrudnia w wielu przypadkach rozpoznanie niedoczynności tarczycy. W rozpoznaniu zespołu eutyreozы chorobowej przydatne jest oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH). W większości przypadków zespołu eutyreozы chorobowej TSH pozostaje w zakresie wartości referencyjnych, a tylko u niewielkiego odsetka zwierząt wzrasta powyżej normy. Zakładając jednak, że hipoteza Schoemana i wsp. (20) o tym, iż IL-6 jest odpowiedzialna za hamowanie osi podwzgórzowo-przynadkowo-tarczycowej, jest prawdziwa, TSH u psów w przebiegu babeszjozy nie powinno wzrastać powyżej normy. U psów zarażonych *B. rossi* stwierdzano stężenie TSH w normie lub

poniżej wartości wykrywalnych (20). Wynik ten potwierdzać może przypuszczenie, iż główną rolę w rozwoju zespołu eutyreozы chorobowej u psów w przebiegu babeszjozy odgrywa IL-6.

Leczenie zespołu eutyreozы chorobowej poprzez suplementację hormonów tarczycy jest kontrowersyjne. U ludzi zastosowanie w przebiegu tego zespołu lewotyrosyny nie powodowało poprawy stanu klinicznego, natomiast wyleczenie choroby podstawowej prowadziło do powrotu stężenia hormonów tarczycy do normy. Ponadto uważa się, iż wystąpienie zespołu eutyreozы chorobowej w przebiegu ciężkiej choroby jest formą adaptacji organizmu do jego patologicznego stanu. W związku z tym stosowanie lewotyrosyny u psów w przebiegu babeszjozy wydaje się wątpliwe (21).

Podsumowując, babeszjoza psów należy do chorób systemowych o ciężkim przebiegu. U zarażonych psów dochodzić może do uszkodzenia nerek, wątroby, mięśnia sercowego i mózgu. Ponadto u psów cierpiących z powodu babeszjozy stwierdzano zapalenie trzustki oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej, który prowadzi do obrzęku płuc. W przebiegu tej choroby rozwinąć się może również zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego oraz wstrząs septyczny (15, 18, 24, 26, 27, 28). Mechanizmy prowadzące do tych zmian związane są głównie z nadprodukcją cytokin, takich jak INF $\gamma$  i TNF $\alpha$ . Skutkiem tych zmian w badaniach laboratoryjnych obserwuje się szereg zmian dotyczących zarówno morfologii krwi, jak i zmiany stężeń bądź aktywności wielu parametrów wskazujących na uszkodzenie różnych narządów (15, 24, 25). Stwierdzane obniżenie stężenia hormonów tarczycowych w przebiegu babeszjozy u psów nie wynika z uszkodzenia bądź też niedoczynności tarczycy, lecz występuje na skutek rozwoju zespołu eutyreozы chorobowej, w czym kluczową rolę odgrywa najprawdopodobniej IL-6, której zwiększona produkcja wynika z nadprodukcji wcześniej wymienionych cytokin (20, 21, 22).

Na zakończenie warto również zaznaczyć, iż oznaczenie stężenia T4 i fT4 w przebiegu babeszjozy psów ma sens, zwłaszcza w przypadku ciężkiego przebiegu choroby. Parametry te są bowiem wykorzystywane w określaniu rokowania u ludzi cierpiących z powodu ciężkich chorób systemowych (21). Zatem określenie stężenia T4 i fT4 w przebiegu babeszjozy psów może być również przydatnym wskaźnikiem rokowniczym, co wykazali Schoemana i wsp. (20) i w niektórych przypadkach może pomóc podjąć decyzję o zaniechaniu leczenia i podaniu psa eutanazji.

## Piśmiennictwo

1. Irwin P.: Babesiosis and cytauxzoonosis. W: Shaw S.E., Day M.J.: *Arthropod-borne Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Manson Publishing, London 2005, 63-77.
2. Irwin P.J. Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control. *Parasites & Vectors* 2009, **2** (Suppl), doi:10.1186/1756-3305-2-S1-S4.
3. Kjemtrup A.M., Wainwright K., Miller M., Penzhorn B.L., Carreno R.A.: *Babesia conradae*, sp. Nov., a small canine *Babesia* identified in California. *Vet. Parasitol.* 2006, **138**, 103-111.
4. Taylor M.A., Coop R.L., Wall R.L.: *Veterinary Parasitology*. Blackwell Publishing, Ames, Iowa 2007.
5. Trapp S.M., Messick J.B., Vidotto O., Jojima F.S., Autran de Morais H.S.: *Babesia gibsoni* genotype Asia in dogs from Brazil. *Vet. Parasitol.* 2006, **141**, 177-180.
6. Zygner W., Wędrychowicz H.: Occurrence of hard ticks in dogs from Warsaw area. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2006, **13**, 355-359.
7. Adaszek L., Winiarczyk S.: Molecular characterization of *Babesia canis canis* isolates from naturally infected dogs in Poland. *Vet. Parasitol.* 2008, **152**, 235-241.
8. Zygner W., Jaros S., Wędrychowicz H.: Prevalence of *Babesia canis*, *Borrelia afzelii*, and *Anaplasma phagocytophilum* infection in hard ticks removed from dogs in Warsaw (central Poland). *Vet. Parasitol.* 2008, **153**, 139-142.
9. Dautel H., Dippel C., Oehme R., Hartelt K., Schettler E.: Evidence for an increased geographical distribution of *Dermacentor reticulatus* in Germany and detection of *Rickettsia* sp. RpA4. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006, **296**, 149-156.
10. Sréter T., Széll Z., Varga I.: Spatial distribution of *Dermacentor reticulatus* and *Ixodes ricinus* in Hungary: evidence for change? *Vet. Parasitol.* 2005, **128**, 347-351.
11. Zygner W., Górski P., Wędrychowicz H.: New localities of *Dermacentor reticulatus* tick (vector of *Babesia canis canis*) in central and eastern Poland. *Pol. J. Vet. Sci.* 2009, **12**, 549-555.
12. Homer M.J., Aguilar-Delfin I., Telford S.R. 3rd, Krause P.J., Persing D.H.: Babesiosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, **13**, 451-469.
13. Bajer A., Rodo A., Welc-Fałęciak R., Siński E. Bezobjawowa babesjoza jako przyczyna splenomegalii i splenektomii u psa. *Medycyna Wet.* 2008, **64**, 441-443.
14. Furlanello T., Fiorio F., Caldin M., Lubas G., Solano-Gallego L.: Clinicopathological findings in naturally occurring cases of babesiosis caused by large form *Babesia* from dogs of northeastern Italy. *Vet. Parasitol.* 2005, **134**, 77-85.
15. Taboada J., Lobetti R. Babesiosis. W: Greene C.E.: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 2006, 722-736.
16. Zygner W., Gójska O., Rapacka G., Jaros D., Wędrychowicz 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.
17. Zygner W., Rapacka G., Gójska-Zygner O., Długosz E., Wędrychowicz H.: Biochemical abnormalities observed in serum of dogs infected with large *Babesia* in Warsaw (Poland). *Pol. J. Vet. Sci.* 2007, **10**, 245-253.
18. Máthé A., Vörös K., Papp L., Reiczigel J.: Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Vet. Hung.* 2006, **54**, 367-385.
19. Lobetti R., Dvir E., Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 63-68.
20. Schoeman J.P., Rees P., Herrtage M.E.: Endocrine predictors of mortality in canine babesiosis caused by *Babesia canis rossi*. *Vet. Parasitol.* 2007, **148**, 75-82.
21. Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders, Missouri 2004, 86-151.
22. Kishimoto T.: Interleukin-6 (IL-6). W: Thompson A.W., Lotze M.T.: *The Cytokine Handbook*. Academic Press, London, 2003, Vol. 1, 281-304.
23. Wang H., Czura C.J., Tracey K.J.: Tumor necrosis factor. W: Thompson A.W., Lotze M.T.: *The Cytokine Handbook*. Academic Press, London, 2003, Vol. 2, 837-860.
24. Jacobson L.S.: The South African form of severe and complicated canine babesiosis: Clinical advances 1994-2004. *Vet. Parasitol.* 2006, **138**, 126-139.
25. Chauvin A., Moreau E., Bonnet S., Plantard O., Malandrin L.: *Babesia* and its hosts: adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Vet. Res.* (2009) 40:37 DOI: 10.1051/vetres/2009020
26. Barić Rafaj R., Matijatko V., Kiš I., Kučer N., Živičnjak T., Lemo N., Zvorc Z., Brkjačić M., Mrljak V.: Alterations in some blood coagulation parameters in naturally occurring cases of canine babesiosis. *Acta Vet. Hung.* 2009, **57**, 295-304.
27. Matijatko V., Kiš I., Torti M., Brkjačić M., Kučer N., Barić Rafaj R., Grden D., Živičnjak T., Mrljak V.: Septic shock in canine babesiosis. *Vet. Parasitol.* 2009, **162**, 263-270.
28. Ruiz de Gopegui R., Peñaiba B., Goicoa A., Espada Y., Fidalgo L.E., Espino L.: Clinicopathological findings and coagulation disorders in 45 cases of canine babesiosis in Spain. *Vet. J.* 2007, **174**, 129-132.

Dr Wojciech Zygner, Zakład Parazytologii i Inwazyjologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa