

## Anemia in canine babesiosis

Zygner W.<sup>1</sup>, Gójska-Zygner 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>, Small Animals Health Center Multiwet in Warsaw<sup>2</sup>

The aim of this article was to present important issues associated with babesiosis in dogs. Canine babesiosis is a protozoan disease that may lead to anemia. Anemia is thought to be caused partially by parasite itself and partially by immune response to the infection. However, it seems probable that immune response plays the major role in the development of anemia during *Babesia canis* infection. Therefore immunosuppressive therapy sometimes is needed, especially in severe hemolytic anemia. The authors described pathogenesis of anemia, consequences of hemolytic anemia and treatment of immune-mediated hemolytic anemia during the course of canine babesiosis.

**Keywords:** canine babesiosis, anemia, hemolysis, pathogenesis, therapy.

Babeszjoza u psów jest chorobą powodowaną przez inwazję pierwotniaków z rodzaju *Babesia*. Dotychczas stwierdzano u psów zachorowania spowodowane przez *Babesia canis*, *B. rossi*, *B. vogeli*, *B. gibsoni* oraz *B. conradae* (1, 2). Spośród wymienionych gatunków w Europie stwierdzano zarażenia gatunkami *B. canis*, *B. vogeli* oraz *B. gibsoni*, natomiast w Polsce endemicznie występuje jedynie *B. canis* (3, 4). Żywicielem ostatecznym, a zarazem wektorem pasożyta są kleszcze z rodziny Ixodidae, natomiast żywicielem pośrednim pierwotniaków z rodzaju *Babesia* są ssaki i w przypadku niektórych gatunków również ptaki (5). Występujący w Polsce gatunek *B. canis* przenoszony jest przez kleszcza łąkowego (*Dermacentor reticulatus*), natomiast jego żywicielem pośrednim są psy (6).

W cyklu rozwojowym pierwotniaków z rodzaju *Babesia* rozróżnia się 3 etapy: merogonia, gamogonia oraz sporogonia. Pierwszy z nich ma miejsce w organizmie żywiciela pośredniego, natomiast dwa pozostałe w organizmie żywiciela ostatecznego (5). Do zarażenia żywiciela pośredniego dochodzi podczas żerowania kleszcza. Stadium inwazyjnym dla żywiciela pośredniego są sporozoity, które wprowadzane są do jego krwi wraz ze śliną kleszcza. Sporozoity zasiedlają erythrocyty, wewnątrz których przekształcają się w trofozoity, stadium rozwojowe, które po okresie wzrostu dzieli się na komórki potomne nazywane merozoitami. Merozoity, opuszczając krwinkę czerwoną doprowadzają do jej rozpadu, po czym wnikają do następnych erythrocytów, ponownie

## Niedokrwistość w przebiegu babeszjozy u 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 Centrum Zdrowia Małych Zwierząt Multiwet w Warszawie<sup>2</sup>

przekształcając się w trofozoity, dzielące się na kolejne pokolenie merozoitów. Cykli trofozoit – merozoit jest wiele, a etap ten nazywany jest merogonią. Powstające w tym etapie merozoity są stadium inwazyjnym dla żywiciela ostatecznego, który zaraża się, pijąc krew zarażonego żywiciela pośredniego. W organizmie kleszcza w etapie gamogonii powstają gamonty, które po połączeniu się ze sobą tworzą zygotę, natomiast w procesie sporogonii powstają kolejno ookineta, sporokineta i wreszcie sporont, wewnątrz którego powstaje wiele sporozoitów (1, 5). Warto tutaj również wspomnieć, iż u tzw. dużych gatunków z rodzaju *Babesia*, do których zalicza się *B. canis*, *B. rossi* i *B. vogeli*, występuje zjawisko określane jako zarażenie transowarialne, polegające na zarażeniu zarodków kleszczy przez sporokinety, w wyniku czego larwy potomnego pokolenia kleszczy wykluwają się zarażone tymi pierwotniakami (1, 7).

Babeszjoza u psów jest chorobą, w przebiegu której dochodzić może do rozwoju niedokrwistości. Jest to objaw zarówno laboratoryjny, jak i kliniczny, który definiowany jest jako obniżenie całkowitej masy krążących erythrocytów (8). Niedokrwistość według Mills (8) charakteryzują trzy parametry laboratoryjne, takie jak: obniżona liczba krwinek czerwonych, obniżony hematokryt oraz obniżone stężenie hemoglobiny. Według niektórych autorów o niedokrwistości można mówić już w sytuacji, gdy stwierdza się obniżenie stężenia hemoglobiny, co wiąże się również ze zmianami jakościowymi krwinek czerwonych (9). Z kolei część klinicystów, klasyfikując zwierzęta do grupy z niedokrwistością w pierwszej kolejności bierze pod uwagę wartość hematokrytu (10). U ludzi natomiast na niedokrwistość wskazuje obniżenie stężenia hemoglobiny lub spadek hematokrytu. Przyjmując jednak definicję związaną z obniżeniem wyłącznie hematokrytu, należy pamiętać o względnej niedokrwistości spowodowanej przewodnieniem. Janicki (11) proponuje, by niedokrwistość u ludzi rozpoznawać w sytuacji obniżenia zarówno stężenia hemoglobiny, jak i hematokrytu. Tvedten (12), podobnie jak Mills (8) oraz Stockham i Scott (13), uważają, iż niedokrwistość powinny

charakteryzować wymienione wcześniej trzy parametry. Autorzy tej pracy proponują stosowanie definicji niedokrwistości używanych w większości opracowań weterynaryjnych (8, 12, 13) lub ewentualnie rozpoznawanie niedokrwistości w sytuacji stwierdzenia minimum obniżenia dwóch parametrów laboratoryjnych z trzech wcześniej wymienionych. Autorzy stwierdzali u psów, zwłaszcza w przypadku babeszjozy, obniżenie liczby erythrocytów i hematokrytu, bez obniżenia stężenia hemoglobiny bądź obniżenie liczby erythrocytów i stężenia hemoglobiny bez obniżenia hematokrytu. Na ogół trzeci, pozostający w granicach normy, parametr miał wartość graniczną. Stąd jednoznaczne zaklasyfikowanie zwierzęcia jako zwierzęcia z niedokrwistością lub bez niedokrwistości jest kłopotliwe i wydaje się, iż pewnym ułatwieniem może być przyjęcie minimum dwóch z trzech kryteriów niedokrwistości do jej rozpoznania. Ponadto należy zdawać sobie sprawę z faktu, iż w indywidualnych przypadkach zdarzyć się może stwierdzenie wartości granicznych wszystkich parametrów charakteryzujących niedokrwistość, stwarzając trudności z zaklasyfikowaniem zwierzęcia do grupy z niedokrwistością lub bez niej. W takiej sytuacji pewnym ułatwieniem może być ocena stanu klinicznego zwierzęcia, zmiana zabarwienia błon śluzowych oraz zmiany dotyczące morfologii samych erythrocytów.

### Niedokrwistość u zarażonych psów

Niedokrwistość w przebiegu babeszjozy psów, w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznawania niedokrwistości oraz gatunku pierwotniaka powodującego chorobę, stwierdzano u około 25 do blisko 100% zarażonych zwierząt (14, 15, 16, 17, 18, 19). W Polsce spadek hematokrytu poniżej wartości referencyjnych stwierdzano u 31,4–50%, obniżenie stężenia hemoglobiny obserwowano u 29–34,6%, natomiast obniżenie liczby erythrocytów stwierdzano u 26,2–45% psów zarażonych *B. canis* (18, 19).

Obserwowana w przebiegu babeszjozy psów niedokrwistość jest następstwem etapu merogonii oraz odpowiedzi układu immunologicznego na obecność

pierwotniaków w organizmie żywiciela. Etap merogonii oraz działania układu immunologicznego, mające na celu zabicie pasożyta, prowadzą do rozwoju hemolizy zewnętrznej i wewnętrznej. Warto tutaj wspomnieć, iż odpowiedź immunologiczna w znacznie większym stopniu niż sam pasożyt przyczynia się do zniszczenia erytrocytów i w konsekwencji do niedokrwistości (5). Jednakże w przypadku psów zarażonych eksperymentalnie *B. rossi* stwierdzano pozytywną korelację stopnia parazytemii ze stopniem nasilenia niedokrwistości, jak również u psów zarażonych naturalnie tym gatunkiem stwierdzano pozytywną korelację ze śmiertelnością, co wskazywać może na fakt, że sam pasożyt może w niektórych przypadkach w znacznym stopniu przyczynić się do rozwoju niedokrwistości (17, 20). Nie stwierdzono jednakże korelacji stopnia parazytemii ze stopniem nasilenia niedokrwistości u psów zarażonych naturalnie *B. rossi*, jak również w przypadku psów zarażonych *B. canis* w Europie (15, 16, 17). Warto również zaznaczyć, iż patogenezę babeszjozy u zwierząt nie jest do końca poznana, natomiast poszczególne jej elementy badano u różnych gatunków zwierząt (głównie u bydła, myszy i psów), a uzyskane wyniki ekstrapolowano na inne gatunki, przypuszczając, iż takie same bądź podobne mechanizmy prowadzą do rozwoju określonych zmian patologicznych, a w przypadku tej pracy, do rozwoju niedokrwistości. Proponowaną patogenezę niedokrwistości u psów zarażonych pierwotniakami z rodzaju *Babesia* przedstawiono na **ryc. 1**.

### Udział układu odpornościowego w rozwoju niedokrwistości

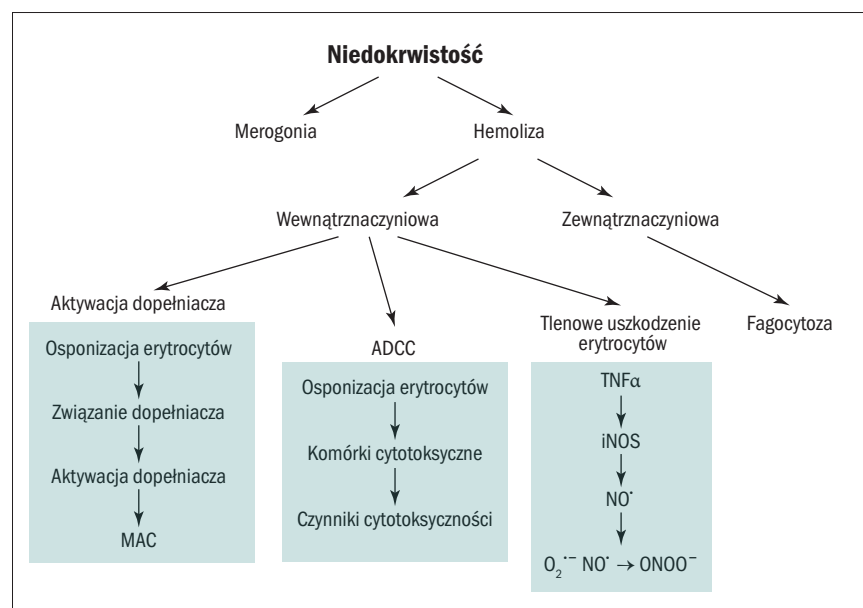
Część obecnych w łożysku naczyniowym zasiedlonych przez pasożyta erytrocytów trafia do śledziony. Erytrocyty te są fagocytowane przez makrofagi śledziony, które wytwarzają IL-12 i IL-18. Interleukiny te prowadzą do aktywacji komórek NK, które z kolei rozpoczynają produkcję i uwalnianie IFN $\gamma$ . Ponadto IL-12 działa aktywująco na limfocyty Th1, które podobnie jak komórki NK produkują IFN $\gamma$ . W efekcie zwiększonej produkcji IFN $\gamma$  dochodzi do aktywacji makrofagów śledziony do produkcji tlenu azotu oraz TNF $\alpha$ , cytokiny odgrywającej kluczową rolę w patogenezie babeszjozy u ludzi i zwierząt (21, 22). Cytokina ta działa między innymi na komórki śródbłonna naczyń, aktywując enzym indukowaną syntazę tlenu azotu, prowadząc do powstania z L-argininy, przy udziale NADPH i cząsteczki tlenu, tlenu azotu odgrywającego istotną rolę w rozwoju stresu oksydacyjnego w przebiegu babeszjozy. Tlenek azotu w reakcji

z anionorodnikiem ponadtlenkowym, pochodzącym z reakcji utleniania uwolnionej z erytrocytów hemoglobiny (w wyniku innych niżej opisanych mechanizmów oraz uszkodzenia erytrocytów przez samego pasożyta), prowadzi do powstawania kwasu nadtlenoazotowego dysocjującego na dwutlenek azotu i rodnik hydroksylowy (21, 23, 24, 25). Te reaktywne wolne rodniki biorą najprawdopodobniej udział w uszkodzeniu erytrocytów w przebiegu babeszjozy psów. W przebiegu tlenowego uszkodzenia erytrocytów dochodzi do powstawania ekcentrocytów, krwinek czerwonych z przemieszczoną hemoglobina oraz półksiężycowatym przejaśnieniem, których obecność stwierdzano u psów zarażonych *B. canis* (16, 26).

Ponadto TNF $\alpha$ , działając autokrynnie na makrofagi, stymuluje je do produkcji i uwalniania IL-1, która razem z TNF $\alpha$  działa na limfocyty T, fibroblasty, monocyty i makrofagi, stymulując je do produkcji IL-6, biorącej udział w stymulacji komórek plazmatycznych do produkcji przeciwciał (27, 28). Ekspozowane na powierzchni zasiedlonych przez pasożyta erytrocytów jego antygeny prowadzą do powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko pierwotniakom z rodzaju *Babesia*. Najprawdopodobniej antygeny te są podobne do antygenów powierzchniowych erytrocytów, czego konsekwencją jest łączenie się przeciwciał zarówno z erytrocytami zasiedlonymi przez pierwotniaki, jak i krwinkami wolnymi od tych pasożytów (16, 29). Opsonizacja erytrocytów przez przeciwciała prowadzi do rozwoju reakcji cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Za pośrednictwem receptorów Fc $\gamma$ RI i Fc $\gamma$ RIIIA

połączone z przeciwciałami erytrocyty są rozpoznawane przez komórki cytotoksyczne, takie jak limfocyty Tc, monocyty, komórki NK. Połączenie się komórek cytotoksycznych z tymi receptorami prowadzi do uwolnienia z nich czynników cytotoksyczności (perforyny, granulizyny i granzymów), powodujących uszkodzenie błon komórkowych oraz białek strukturalnych erytrocytów (21, 30). Ponadto opsonizowane przez przeciwciała erytrocyty wiążą składowe dopełniacza, w efekcie czego powstaje kompleks C5b6789 (kompleks atakujący błonę), powodujący uszkodzenie błon komórkowych krwinek czerwonych. Jednakże Carli i wsp. (16) stwierdzili obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym błon komórkowych erytrocytów u psów zarażonych *B. vogeli*, natomiast nie stwierdzili obecności takich przeciwciał w przypadku psów zarażonych *B. canis*. W cytowanej pracy badano stosunkowo małe grupy zwierząt, zatem nie można całkowicie wykluczyć, iż dochodzi również do powstawania przeciwciał przeciwko erytrocytom u psów zarażonych *B. canis*.

Autorzy tej pracy nie stwierdzili w swoich badaniach znaczącego wzrostu stężenia  $\gamma$ -globulin w przebiegu inwazji spowodowanej przez *B. canis*, stwierdzili natomiast wzrost stężenia  $\beta_2$ -globulin mogący wskazywać na zwiększone stężenie składowej dopełniacza C3a (31). Warto również wspomnieć, iż pewnym dowodem na udział odpowiedzi układu odpornościowego w rozwoju niedokrwistości w przebiegu babeszjozy spowodowanej inwazją *B. canis*, może być opisany przez autorów przypadek psa z utrzymującą się niedokrwistością,



**Ryc. 1.** Schemat przedstawiający składowe mechanizmy rozwoju niedokrwistości w przebiegu babeszjozy u psów. Objasnienia: MAC – kompleks atakujący błonę, ADCC – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał, TNF $\alpha$  – czynnik martwicy guza alfa, iNOS – indukowalna syntaza tlenu azotu, NO $\cdot$  – tlenek azotu, O $_2^{\cdot-}$  – anionorodnik ponadtlenkowy, ONOO $^-$  – nadtlenoazotyn

którą udało się wyleczyć dopiero po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego (32). Ponadto w przypadku tym stwierdzano również obecność sferocytów oraz występowanie aglutynacji wskazujących na udział przeciwciał w niszczeniu krwinek czerwonych (33). Zarówno udział dopełniacza, jak i cytotoksyczność komórki zależna od przeciwciał oraz tlenowe uszkodzenie erytrocytów i etap merogonii mają swój udział w rozwoju hemolizy wewnątrznaczyniowej. W przebiegu babeszjozy u psów dochodzi również do rozwoju hemolizy wewnątrznaczyniowej, mającej miejsce głównie w śledzionie. W tym typie hemolizy dochodzi do połączenia opłaszczonych przez przeciwciała krwinek czerwonych za pośrednictwem przeciwciał z receptorami Fc na powierzchni makrofagów, co prowadzi do ich fagocytozy (33).

### Konsekwencje hemolizy w przebiegu babeszjozy u psów

Rozwijająca się w przebiegu babeszjozy u psów hemoliza prowadzi do niedokrwistości, która z kolei jest jednym z czynników odpowiedzialnych za niedotlenienie tkanek i narządów oraz rozwijającą się w przebiegu babeszjozy psów kwasicę mleczanową (34, 35), co prowadzi do obniżenia kurczliwości mięśnia sercowego, arytmii, zwężenia naczyń żylnych i rozszerzenia naczyń tętniczych oraz obniżenia powinowactwa tlenu do hemoglobiny. Efektem tych zmian jest obniżenie ciśnienia krwi, prowadzące do zmniejszenia przepływu krwi przez narządy oraz pogłębienia niedotlenienia (36, 37, 38). Warto również wspomnieć, iż na obniżenie ciśnienia krwi wpływa również produkowany pod wpływem TNF $\alpha$  tlenek azotu, powodujący rozszerzenie naczyń krwionośnych (39, 40). Istnieje również hipoteza, iż rozszerzenie naczyń krwionośnych i spadek ciśnienia krwi, powodują rozcieńczenie krwi, prowadząc w ten sposób do obniżenia hematokrytu (41).

Ponadto w przebiegu hemolizy wewnątrznaczyniowej dochodzi do uwalniania fosfolipidów z błon komórkowych erytrocytów. Masowo uwalniane z błon komórkowych fosfolipidy mogą z kolei prowadzić do aktywacji X czynnika krzepnięcia krwi, co z kolei powoduje przekształcenie protrombiny do trombiny, a ta z kolei powoduje konwersję fibrynogenu do fibryny. Zatem fosfolipidy uwolnione z rozpadających się w łożysku naczyniowym krwinek czerwonych mogą aktywować kaskadę zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, prowadząc z jednej strony do upośledzenia przepływu krwi przez tkanki i narządy, a więc pogłębienia niedotlenienia, z drugiej zaś strony, powodując zużycie czynników krzepnięcia

krwi i powodując upośledzenie działania układu hemostazy (42). Zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego obserwowano u psów zarażonych *B. rossi* oraz *B. canis* w Republice Południowej Afryki i Europie. Uważa się, iż może to być jedną z przyczyn małopłytkowości w przebiegu babeszjozy psów (15, 17, 43, 44, 45). W Polsce dotychczas nie stwierdzono jednoznacznie, czy dochodzi do rozwoju zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego u psów zarażonych *B. canis*, jednakże stwierdzano u zarażonych psów zmniejszenie aktywności antytrombiny III lub wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, będących jednymi z laboratoryjnych kryteriów rozpoznania tego zespołu (46).

### Rozpoznanie

Jak wspomniano, rozpoznanie niedokrwistości zależne jest od przyjętych kryteriów, a najczęściej brane są pod uwagę takie parametry, jak: spadek hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny oraz obniżenie liczby krwinek czerwonych. Ważne jest również zaklasyfikowanie rozpoznanej niedokrwistości. W przebiegu babeszjozy psów najczęściej rozpoznawano niedokrwistość normocytarną normobarwliwą, normocytarną hiperchromiczną oraz mikrocytarną hiperchromiczną (15, 18, 19). Niedokrwistość normocytarną normobarwliwą może zostać uznana za niedokrwistość nieregeneratywną dopiero po upływie kilku dni od początku niedokrwistości, zatem dopiero po powtórnych badaniach morfologicznych krwi. Ten typ niedokrwistości jest typowy dla początku większości niedokrwistości. Z kolei niedokrwistości hiperchromiczne są charakterystyczne dla odpowiedzi szpiku kostnego na stratę krwinek (13). W przebiegu babeszjozy u psów szpik jest wydolny, o czym świadczyć może stwierdzana u zarażonych psów polichromazja oraz wykrywane w rozmazie krwi erythroblasty (19). Z kolei stwierdzana w niektórych przypadkach niedokrwistość mikrocytarna związana jest ze sferocytozą wynikającą z niszczenia krwinek przez własny układ odpornościowy (19). Ponadto wzrost wartości średniego stężenia hemoglobiny w krwince czerwonej powyżej wartości referencyjnych w wielu przypadkach babeszjozy u psów związany jest z rozwojem hemolizy wewnątrznaczyniowej, której potwierdzeniem jest w tym przypadku stwierdzenie objawu hemoglobinurii (19, 47). W rozmazie krwi psów zarażonych pierwotniakami z rodzaju *Babesia* stwierdzano aglutynację oraz obecność ekcentrocytów i sferocytów (15, 16, 17, 32, 45). Wykorzystywany w diagnostyce niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym test Coombsa daje w większości przypadków

babeszjozy psów wynik pozytywny, jednakże wynik negatywny tego testu nie wyklucza tego typu niedokrwistości (17, 33, 48).

### Leczenie

W przypadku niedokrwistości w przebiegu babeszjozy u psów, oprócz leczenia przyczynowego, należy również zastosować leczenie ukierunkowane na wyeliminowanie przyczyny niedokrwistości oraz ewentualne wyrównanie niedoborów erytrocytów.

Uruchomiona w przebiegu inwazji kaskada mechanizmów immunologicznych, prowadzących do niszczenia krwinek może zostać wyhamowana za pomocą leków o działaniu immunosupresyjnym. Jedną z najczęściej stosowanych w weterynarii grup leków o takim działaniu są glikokortykosteroidy. Z jednej strony zastosowanie tych leków w przebiegu babeszjozy według części autorów jest kontrowersyjne, gdyż leki te działają hamująco na makrofagi i monocyty, które odgrywają istotną rolę w zabijaniu pasożyta, z drugiej zaś zalecane w przypadku stwierdzenia niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym (1, 29, 33). W leczeniu tego typu niedokrwistości stosuje się początkowo deksametazon w dawce 0,1–0,2 mg/kg m.c., *i.v.*, a następnie prednizon lub prednizolon w dawce 2–4 mg/kg m.c., *p.o.*, raz dziennie (33). Niektórzy autorzy stosowali deksametazon w przebiegu babeszjozy u psów w dawce 0,5–1 mg/kg m.c., *i.v.* lub *i.m.* raz na dobę (45). Pierwsze efekty stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym powinny być widoczne po upływie 3–7 dni. W miarę uzyskiwania wzrostu hematokrytu należy zacząć stopniową redukcję leku, która może trwać 2–3 tygodnie (29, 33).

W niektórych przypadkach zastosowanie glikokortykosteroidów bywa niewystarczające. Wynika to z wolnego działania glikokortykosteroidów zarówno na makrofagi i monocyty, jak i produkcję przeciwciał oraz dopełniacza, co ma szczególne znaczenie w przypadku hemolizy wewnątrznaczyniowej. W takiej sytuacji zalecane jest dodatkowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, cyklofosfamid, danazol bądź cyklosporyna (33, 49). Autorzy tej publikacji w przebiegu niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym zainicjowanej przez inwazję *B. canis* stosowali winkrystynę, zalecaną w leczeniu zespołu Evansa, a następnie, po upływie tygodnia, cyklofosfamid, stosując równolegle zaczęta wcześniej terapię prednizolem. Winkrystyna stosowana była jednorazowo w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała w dowolnym dożylnym wlewie kroplowym.

Jednorazowe zastosowanie winkrystyny, z równoczesnym stosowaniem prednizolonu, spowodowało ustąpienie hemoglobinurii (głównego objawu hemolizy wewnątrznaczyniowej). Cyklofosfamid z kolei podawany był w dawce 25 mg na psa (o masie 15 kg), *p.o.*, raz dziennie przez 4 dni, a następnie po 3-dniowej przerwie powtórzona została 4-dniowa terapia cyklofosfamidem (32). Stosując cyklofosfamid czy też przez dłuższy czas glikokortykosteroidy, należy pamiętać o stosowaniu leków osłonowych na błonę śluzową pęcherza moczowego w przypadku cyklofosfamidu oraz na błonę śluzową przewodu pokarmowego w przypadku glikokortykosteroidów. U psów stosuje się furosemid oraz stały dostęp do wody pitnej, zapobiegając w ten sposób zaleganiu w pęcherzu moczowym drażniącym metabolitów cyklofosfamidu oraz ranitydynę zapobiegającą owrzodzeniu błony śluzowej przewodu pokarmowego (32, 50).

Istnieje również możliwość usunięcia śledziony, która jest głównym miejscem pozanaczyniowego niszczenia krwinek czerwonych. Jednakże decyzja o usunięciu śledziony nie powinna być podejmowana pochopnie, gdyż dalsze zewnętrzno-naczyniowe niszczenie erytrocytów może przebiegać w wątrobie, a ponadto stwierdzono, iż usunięcie śledziony jest czynnikiem predysponującym do cięższego przebiegu choroby (5, 33, 51). Opisano również przypadki ujawnienia się podklinicznej babeszjozy u psów w wyniku usunięcia śledziony (52, 53).

Ponadto w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym w przebiegu babeszjozy u psów, w przypadkach zagrażających życiu, należy rozważyć przetoczenie krwi. Mackin (33) sugeruje, by w przypadku tego typu niedokrwistości za wartość graniczną przyjąć hematokryt wynoszący 0,1 l/l. Jednakże należy pamiętać o tym, iż nie tylko wartość hematokrytu, ale również tempo utraty krwinek jest czynnikiem wpływającym na podjęcie decyzji o przetoczeniu krwi. W sytuacji szybszej utraty krwi wskazane jest przetoczenie krwi w przypadku hematokrytu o wartości 0,2 l/l (54), natomiast autorzy przetaczali krew przy hematokrycie poniżej 0,21 l/l. Dawka dobowo przetaczanej krwi nie powinna przekraczać 22 ml/kg m.c., przy czym przez pierwsze 15–30 minut krew należy przetaczać w dawce 0,25 ml/kg m.c./h (54, 55). Należy pamiętać również o wykonaniu przed przetoczeniem krwi prób krzyżowych, przy czym duża próba krzyżowa (krwinki dawcy z surowicą biorcy) ma większe znaczenie kliniczne. Natomiast mała próba krzyżowa (krwinki biorcy z surowicą dawcy) jest trudniejsza do interpretacji ze względu na mogącą występować autoaglutynację

w przebiegu niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym, dlatego też powinna być wykonana przez doświadczonego weterynaryjnego diagnostę laboratoryjnego. Ma ona jednak mniejsze znaczenie kliniczne (54, 55). Ponadto, na 15 minut przed przetoczeniem krwi, zalecane jest dożylnie podanie 0,5–1 mg/kg m.c. deksametazonu (55).

Trzeba również pamiętać, iż podczas przetaczania krwi oraz po nim biorca krwi musi być monitorowany ze względu na możliwość wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego, który najczęściej występuje w ciągu 1–15 minut od początku przetaczania krwi, jednakże istnieje możliwość wystąpienia tej reakcji podczas całego czasu trwania transfuzji. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej dochodzi do obniżenia ciśnienia krwi, co objawia się osłabieniem tętna oraz błądzącością błon śluzowych. Ponadto zaobserwować można ślinienie, wymioty, biegunkę, świąd i duszność. Innym powikłaniem w przypadku niezgodności krwi może być hemoliza wewnątrznaczyniowa w znacznym stopniu pogarszająca rokowanie (54). Aczkolwiek istotne klinicznie reakcje hemolityczne po przetoczeniu krwi u psów są niezmiernie rzadkie (55). Należy również podkreślić, iż zastosowanie przed przetoczeniem krwi deksametazonu, jak również leków antyhistaminowych, takich jak difenhydramina, stosowana w dawce 1 mg/kg m.c., *i.m.*, na 30 minut przed transfuzją u zwierząt mających wielokrotnie przetaczaną krew, nie daje pełnej gwarancji, iż nie dojdzie do rozwoju reakcji anafilaktycznej. Dlatego też u psów wymagających kilku przetoczeń krwi zalecane jest przetaczanie krwi od różnych dawców (54).

Warto również dodać, iż niedokrwistości w przebiegu babeszjozy psów można zapobiegać, stosując szczepionkę opartą na rozpuszczalnych antygenach pasożyta. Szczepionki przeciwko inwazji *B. canis* bądź *B. canis* i *B. rossi* nie zapobiegają inwazji, łagodzą jednak objawy choroby. Najprawdopodobniej mechanizm działania polega na zależnej od przeciwciał neutralizacji antygenów pasożyta, ograniczając w ten sposób spadek ciśnienia krwi (41, 56). U zwierząt szczepionych rozpuszczalnym antygenem pasożyta rzadziej obserwowano również obniżenie hematokrytu, co można uznać za element zapobiegania niedokrwistości spowodowanej inwazją pierwotniaków z rodzaju *Babesia* u psów (41).

### Podsumowanie

W podsumowaniu można zaryzykować twierdzenie, iż to nie pasożyt jest głównym, bezpośrednim czynnikiem etiologicznym niedokrwistości w przebiegu babeszjozy psów, lecz cała kaskada mechanizmów

immunologicznych prowadzących do obniżenia ciśnienia krwi oraz rozpadu krwinek w łożysku naczyniowym i poza nim. Możliwe jest również, iż uruchomione przez pasożyta mechanizmy immunologiczne prowadzące do niedokrwistości będą funkcjonować, pomimo wyeliminowania pasożyta, który w tym przypadku wydaje się być jedynie spustem uruchamiającym patologiczne mechanizmy. W rozpoznaniu i leczeniu niedokrwistości w przebiegu babeszjozy psów należy uwzględnić niedokrwistość hemolityczną o podłożu immunologicznym i w związku z tym w ciężkich przypadkach zastosować leczenie immunosupresyjne.

### Piśmiennictwo

- 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, s. 63-77.
- 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.
- Adaszek L., Winiarczyk S.: Molecular characterization of *Babesia canis canis* isolates from naturally infected dogs in Poland. *Vet. Parasitol.* 2008, **152**, 235-241.
- Zygner W., Górski P., Wędrychowicz H.: Detection of the DNA of *Borrelia afzelii*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia canis* in blood samples from dogs in Warsaw. *Vet. Rec.* 2009, **164**, 465-467.
- Homer M.J., Aguilar-Delfin I., Telford S.R. 3rd, Krause P.J., Persing D.H.: Babesiosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, **13**, 451-469.
- 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.
- Zygner W., Wędrychowicz H.: Biologia kleszczy właściwych jako wektora chorób zakaźnych i pasożytniczych. *Post. Mikrobiol.* 2008, **47**, 293-297.
- Mills J.: Anaemia. W: Day M., Mackin A., Littlewood J.: *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, Gloucester 2000, 29-41.
- Mischke R.: *Praktyczna hematologia psów i kotów*. Wydawnictwo Galaktyka, Łódź 2010.
- Thrall M.A.: Classification of and Diagnostic Approach to Anemia. W: Thrall M.A., Baker D.C., Campbell T.W., DeNicola D., Fettman M.J., Lassen E.D., Rebar A., Weiser G.: *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Blackwell Publishing, Ames, Iowa 2006, s. 83-88.
- Janicki K.: *Hematologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
- Tvedten H.: Laboratory and clinical diagnosis of anemia. W: Weiss D.J., Wardrop K.J.: *Schalm's Veterinary Hematology*. 6<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa 2010, s. 152-161.
- Stockham S.L., Scott M.A.: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell Publishing, Ames, Iowa 2008.
- Solano-Gallego L., Trotta M., Carli E., Carcy B., Caldin M., Furlanello T.: *Babesia canis canis* and *Babesia vogeli* clinicopathological findings and DNA detection by means of PCR-RFLP in blood from Italian dogs suspected of tick-borne disease. *Vet. Parasitol.* 2008, **157**, 211-221.
- 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.
- Carli E., Tascas S., Trotta M., Furlanello T., Caldin M., Solano-Gallego L.: Detection of erythrocyte binding IgM and IgG by flow cytometry in sick dogs with *Babesia canis canis* or *Babesia canis vogeli* infection. *Vet. Parasitol.* 2009, **162**, 51-57.
- Jacobson L.S.: The South African form of severe and complicated canine babesiosis: Clinical advances 1994–2004. *Vet. Parasitol.* 2006, **138**, 126-139.
- Fabisiaik M., Sapierzyński R., Kluciński W.: Analysis of hematological abnormalities observed in dogs infected by a large *Babesia*. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2010, **54**, 167-170.
- 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.
20. Böhm M., Leisewitz A.L., Thompson P.N., Schoeman J.P.: Capillary and venous *Babesia canis rossi* parasitaemias and their association with outcome of infection and circulatory compromise. *Vet. Parasitol.* 2006, **141**, 18-29.
  21. 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
  22. Stich R.W., Shoda L.K., Dreewes 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.
  23. Aktan F.: iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci.* 2004, **75**, 639-653.
  24. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.: Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007, **87**, 315-424.
  25. Bartosz G.: *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2008.
  26. Reagan W.J., Rovira A.R.L., DeNicola D.B.: *Veterinary Hematology Atlas of Common Domestic and Non-Domestic Species*. 2<sup>nd</sup> ed. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa 2008.
  27. 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, s.837-860.
  28. Kishimoto T.: Interleukin-6 (IL-6). W: Thompson A.W., Lotze M.T.: *The Cytokine Handbook*. Academic Press, London, 2003, vol. 1, s. 281-304.
  29. Taboada J., Lobetti R.: Babesiosis. W: Greene C.E.: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri 2006, s. 722-736.
  30. Griffiths G.M.: Cell-mediated Cytotoxicity. W: Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I.: *Immunology*. 7<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier, Philadelphia 2006, s.203-213.
  31. Zygnier W., Gójska-Zygnier O., Wędrychowicz H.: Abnormalities in serum proteins in the course of babesiosis in dogs. *Bull Vet Inst Pulawy* 2011, **55**, 59-65.
  32. Zygnier W., Gójska-Zygnier O., Szmídt K.: Zastosowanie winkrystyny i cyklofosfamidu w leczeniu utrzymującej się niedokrwistości i małopłytkowości po inwazji *Babesia canis* u psa. *Życie Wet.* 2011, **86**, 374-378.
  33. Mackin A.: Immune-mediated haemolytic anaemia. W: Day M., Mackin A., Littlewood J.: *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, Gloucester 2000, s. 67-77.
  34. Nel M., Lobetti R.G., Keller N., Thompson P.N.: Prognostic value of blood lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, **18**, 471-476.
  35. de Morais H.A., Leisewitz A.L.: Mixed acid-base disorders. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri 2006, s. 296-309.
  36. DiBartola S.P.: Metabolic acid-base disorders. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri 2006, s. 251-283.
  37. Kerl M.E.: Acid-base, oximetry, and blood gas emergencies. W: Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. vol. 1. 7<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri 2010, s. 467-471.
  38. Luft F.C.: Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, **12**, S15-S19.
  39. Clark I.A., Alleva L.M., Mills A.C., Cowden W.B.: Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004, **17**, 509-539.
  40. Jacobson L.S., Lobetti R.G., Becker P., Reyers F., Vaughan-Scott T.: Nitric oxide metabolites in naturally occurring canine babesiosis. *Vet. Parasitol.* 2002, **104**, 27-41.
  41. Schetters T.: Vaccination against canine babesiosis. *Trends Parasitol.* 2005, **21**, 179-184.
  42. Holloway S.A.: Disseminated intravascular coagulation. W: Day M., Mackin A., Littlewood J.: *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, Gloucester 2000, s. 253-260.
  43. Barić Rafaj R., Matijatko V., Kiš I., Kučer N., Živičnjak T., Lemo N., Žvorc Z., Brkljačić M., Mrljak V.: Alterations in some blood coagulation parameters in naturally occurring cases of canine babesiosis. *Acta Vet. Hung.* 2009, **57**, 295-304.
  44. Ruiz de Gopegui R., Peñalba B., Goicoa A., Espada Y., Fidalgo L.E., Espino L.: Clinico-pathological findings and coagulation disorders in 45 cases of canine babesiosis in Spain. *Vet. J.* 2007, **174**, 129-132.
  45. Máthé A., Vörös K., Papp L., Reiczigel J.: Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Vet. Hung.* 2006, **54**, 367-385.
  46. Milczak A., Riha T., Abramowicz B., Madej E.: Zaburzenia układu hemostazy w przebiegu babeszjozy psów. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 1067-1070.
  47. Brockus C.W., Andreasen C.B.: Erythrocytes. W: Lattimer K.S., Mahaffey E.A., Prasse K.W.: *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine – Clinical Pathology*. 4<sup>th</sup> ed. Iowa State University Press A Blackwell Publishing, Ames, Iowa 2003, s. 3-45.
  48. Balch A., Mackin A.: Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 2007, **29**, 217-225.
  49. Mitchell K., Kruth S.: Immune-mediated hemolytic anemia and other regenerative anemias. W: Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> ed, vol. 1. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri 2010, s. 761-772.
  50. Moore A.S.: Practical chemotherapy. W: Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> ed, vol. 2. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri 2010, s. 2126-2133.
  51. Irwin P.J.: Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control. *Parasites & Vectors*, 2009, **2** (Suppl), doi:10.1186/1756-3305-2-S1-S4.
  52. Bajer A., Rodo A., Welc-Falęciak R., Siński E.: Bezobjawowa babeszjoza jako przyczyna splenomegalii i splenektomii u psa. *Medycyna Wet.* 2008, **64**, 441-443.
  53. 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.* 2001, **94**, 17-19.
  54. Abrams-Ogg A.: Practical blood transfusion. W: Day M., Mackin A., Littlewood J.: *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. BSAVA, Gloucester 2000, s. 263-303.
  55. Couto C.G.: Hematology. W: Nelson R.W., Couto C.G.: *Small Animal Internal Medicine*. 4<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri 2009, s.1209-1280.
  56. Meeusen E.N.T., Walker J., Peters A., Pastoret P.-P., Jungersen G.: Current status of veterinary vaccines. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, **20**, 489-510.

---

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