

Wioletta Rożej-Bielicka¹, Hanna Stypułkowska-Misiurewicz², Elżbieta Gołąb¹

BABESZJOZA U LUDZI

¹Zakład Parazytologii Lekarskiej
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
²Zakład Wirusologii
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

STRESZCZENIE

Babesia to pasożytnicze pierwotniaki krwinek czerwonych przenoszone przez kleszcze. Zachorowania u ludzi wywołuje kilka spośród ponad stu dotychczas opisanych gatunków/genotypów *Babesia*, najczęściej są to: *B. microti*, *B. divergens* i *B. venatorum* (*Babesia* sp. EU1). Babeszjoza stanowi zagrożenie szczególnie dla osób asplenicznych, z wrodzonymi i nabytymi niedoborami odporności. Problem dla krwiolecznictwa stanowią zarażenia szerzące się przez krew i preparaty krwiopochodne. Sytuacja epidemiologiczna babeszjozy na świecie jest zróżnicowana. W Europie nie stwierdzono dotychczas wzrostu liczby zachorowań na babeszjozę, natomiast w USA zachorowalność stale rośnie, postępuje też rozszerzanie się terenów endemicznych.

Celem pracy było omówienie zagadnień dotyczących rozpoznawania i leczenia babeszjozy w nawiązaniu do potrzeb wynikających z aktualnej sytuacji epidemiologicznej i stanu klinicznego osób chorych.

Słowa kluczowe: babeszjoza, *Babesia* sp., babeszjoza u ludzi, diagnostyka, leczenie

Babeszjoza jest chorobą wywołaną przez pierwotniaki z rodzaju *Babesia*. Są to niewielkie organizmy ($\varnothing = 1\text{--}5\ \mu\text{m}$) pasożytujące wewnątrz erytrocytów, nazywane także piroplazmami z uwagi na gruszkowaty kształt jaki przyjmują na jednym z etapów rozwoju (ang. *pear-shaped* = w kształcie gruszki). W cyklu rozwojowym *Babesia* występuje dwóch żywicieli: kleszcze, głównie Ixodidae, które są żywicielami ostatecznymi, pośrednimi żywicielami są różne kręgowce, w tym także człowiek.

Dotychczas opisano ponad 100 gatunków i genotypów *Babesia* (1, 2, 3), wśród nich kilka o udowodnionym działaniu patogennym dla człowieka. U ludzi najczęściej odnotowywane są zachorowania powodowane przez *Babesia microti*, rzadziej przez *B. divergens*, *B. duncani*, czy *B. venatorum* (dawniej *Babesia* sp. EU1) (4). Zachorowania na babeszjozę związane są z okresami wzmożonej aktywności kleszczy, jednak do zarażenia *Babesia* może dojść także bez udziału wektora: przez zarażoną krew, preparaty krwiopochodne, lub przez przeszczepienie zarażonego narządu (2). Opisano również kilka przypadków babeszjozy wrodzonej (5).

WYSTĘPOWANIE ZACHOROWAŃ

Babeszjoza jest chorobą występującą na całym świecie. U ludzi w Ameryce Północnej przeważają zarażenia *B. microti*; tam wektorem pasożyta jest kleszcz *Ixodes scapularis*. Na innych kontynentach *B. microti* jest pospolitym pasożytem gryzoni, jednak babeszjoza wywołwana przez ten gatunek u ludzi jest rzadka. Poza Ameryką odnotowywano dotychczas zarażenia zawlekanie przez osoby powracające z terenów endemicznych, głównie z USA (6). Dane epidemiologiczne zebrane przez CDC (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) wskazują na geograficzną ekspansję oraz stały wzrost liczby zarażeń *Babesia*. W Stanach Zjednoczonych w latach 2011–2013 zarejestrowano 3797 nowych zachorowań na babeszjozę (7).

W krajach strefy tropikalnej i subtropikalnej, na terenach występowania malarii, babeszjoza jest chorobą rzadko rozpoznawaną, prawdopodobnie jednak występuje znacznie częściej niż dotychczas sądzono. Wskazują na to wyniki badań przeprowadzonych w latach 2012–2013 w Chinach wśród pacjentów go-

rażających w prowincji Yunan. W wyniku dokładanej analizy 449 przypadków wykryto 8 przypadków zarażenia *B. microti* oraz dwa przypadki koinwazji: *B. microti/Plasmodium falciparum*, *B. microti/Plasmodium vivax*; zrażenie *Plasmodium spp.* (głównie *P. vivax* i *P. falciparum*) wykryto u 63 osób (8).

W Europie czynnikiem etiologicznym babeszjozy jest najczęściej *B. divergens* (1). Wektorem *B. divergens* jest, powszechnie występujący na całej półkuli północnej, kleszcz pospolity *Ixodes ricinus*, który może przenosić także patogenne dla człowieka *B. microti* i *B. venatorum* (9). W piśmiennictwie znaleziono opisy około 50 przypadków potwierdzonej babeszjozy, które wystąpiły w krajach europejskich, głównie wśród pacjentów po splenektomii, lub osób z obniżoną odpornością (1, 2, 10, 11). Coraz częściej odnotowuje się przypadki zarażeń wywoływanych przez gatunek *B. venatorum* (dawnej *Babesia* sp. EU1) (12). W Polsce opisano dotychczas jeden przypadek zawleczony z Brazylii objawowej babeszjozy *B. microti* (13) oraz kilka przypadków bezobjawowych (14).

CYKL ROZWOJOWY *BABESIA*

Po przedostaniu się do krwioobiegu żywiciela pośredniego sporozjoity *Babesia* wnikają do krwinek czerwonych. Tam osiągają stadium trofozoitu, mnożą się w podziałach schizogonicznych i dojrzewają do postaci merozoitów (12). Krwinki rozpadają się, a uwolnione merozoity zasiedlają nowe erytrocyty i cykl krwinkowy powtarza się. Część merozoitów po wnikięciu do krwinek przekształca się w gametocyty, które są inwazyjne dla kleszcza. W jelicie kleszcza gametocyty uwolnione ze strawionych krwinek przekształcają się w gamonty (gamety), które w cyklu płciowym łączą się tworząc zygoty. Zygoty dojrzewają do postaci ookinety, komórki posiadającej zdolność ruchu umożliwiającą pasożytowi przeniknięcie z jelita kleszcza do hemolimfy. Z hemolimfą ookinety trafiają do różnych części ciała kleszcza, także do gruczołów ślinowych, gdzie dochodzi do kolejnego etapu rozwoju – sporogonii – i powstania sporozjoitów, inwazyjnych dla żywicieli pośrednich (15). Stwierdzono, że przekazanie inwazji *B. microti* przez kleszcza następuje po 24 godzinach jego żerowania, dotychczas nie zbadano tego procesu w przypadku innych gatunków *Babesia* (16).

BABESZJOZA POTRANSFUZYJNA

Duży problem stanowi babeszjoza szerząca się drogą pozawektorową, przez krew i preparaty krwio pochodne. Wnętrze krwinki czerwonej, stanowiące środowisko dla rozwoju *Babesia*, jest niszą, która

zwiększa prawdopodobieństwo przekazania inwazji podczas transfuzji. Doświadczalnie wykazano zdolność piroplazm do przeżycia w erytrocytach poza organizmem żywiciela. Badania przeprowadzono w warunkach dodatkowego stresu dla krwinek tj. w próbkach zawierających antykoagulant (EDTA), a nie w specjalnych workach zwiększających przeżywalność komórek, poprzez optymalizację wymiany gazowej. W warunkach doświadczalnych *B. microti* przeżywały co najmniej przez 21 dni w próbkach przetrzymywanych w temperaturze 4°C (17). Wykazano także, że *Babesia* pozostają żywotne w preparatach krwi, które były poddane procesowi kriokonserwacji (18).

Dawka inwazyjna mogąca spowodować chorobę jest dość niska. Podanie 30 zarażonych krwinek wywoływało babeszjozę u 40% zdrowych chomików, a dawka 10-krotnie większa powodowała zachorowanie u 100% badanych zwierząt (4). Dla pacjentów z obniżoną czynnością układu odpornościowego potencjalnym źródłem babeszjozy może być nawet pojedynczy erytrocyt zawierający w swoim wnętrzu pasożyty (19). U takich osób obserwowano wyjątkowo ciężką postać choroby, oporną na standardową chemioterapię, zwykle kończącą się śmiercią (20). W latach 2005–2008 w USA zarejestrowano 12 zakończonych zgonem przypadków babeszjozy transfuzyjnej (4,19). Sugeruje się włączenie babeszjozy do diagnostyki różnicowej w przypadkach potransfuzyjnej anemii lub gorączki nieznanego pochodzenia (5).

OBRAZ KLINICZNY BABESZJOZY

Objawy kliniczne występują zazwyczaj między 1 a 4 tygodniem od ukłucia przez kleszcza zarażonego *Babesia* (2). W przypadku zarażenia drogą transfuzyjną okres ten może być wydłużony do 9 tygodni, a w skrajnych przypadkach nawet do 6 miesięcy (5).

Choroba objawia się początkowo ogólnym złym samopoczuciem i zmęczeniem. Następnie pojawiają się objawy grypopodobne: gorączka, dreszcze, poty, bóle mięśniowo-stawowe (4, 21). W miarę nasilania się objawów może dojść do niedokrwistości hemolitycznej, koagulopatii wewnątrznaczyniowej, powiększenia wątroby i śledziony. W przebiegu powikłanym występuje zespół niewydolności oddechowej, niewydolność sercowo-naczyniowa, zapalenie ośrodkowego układu nerwowego, a w skrajnych przypadkach śmierć (2, 16).

W badaniu morfologicznym krwi można wykryć zaburzenie parametrów spowodowane nadmierną lizą erytrocytów. Obserwuje się niski hematokryt, niski poziom hemoglobiny, trombocytopenię, podwyższoną liczbę retikulocytów. W wynikach badań biochemicznych pojawia się podwyższony poziom transaminaz, fosfatazy alkalicznej, wolnej bilirubiny i dehydrogenazy mleczanowej (2, 10, 22).

U pacjentów z wydolnym układem odpornościowym objawy ustępują zazwyczaj bez leczenia w ciągu kilku tygodni, ale złe samopoczucie i znużenie mogą utrzymywać się nawet przez kilka miesięcy. Ciężka postać kliniczna wymagająca hospitalizacji i przypadki śmiertelne babeszjozy występują u chorych ze znacznie obniżoną odpornością. Do grupy ryzyka należą pacjenci w immunosupresji, osoby po splenektomii, z hemoglobinopatią, chorujący na nowotwory złośliwe, zarażeni wirusem HIV, a także osoby w zaawansowanym wieku (23).

Przebieg babeszjozy i rokowania, uzależnione są od statusu immunologicznego pacjenta, ale także od gatunku *Babesia* wywołującego chorobę. Zараżenie *B. venatorum* ma zwykle przebieg łagodny do umiarkowanie ciężkiego, z dobrym rokowaniem również u pacjentów asplenicznych, czy z chorobami autoagresywnymi (12, 24). Natomiast zarażenie *B. divergens*, często ma przebieg piorunujący, bardzo szybko pojawiają się objawy zagrażające życiu (2, 10, 11). Większość śmiertelnych inwazji *B. divergens* kończyło się zgonem w ciągu 4–7 dni od wystąpienia pierwszych objawów hemoglobinurii do skrajnej niewydolności wielonarządowej (2, 21, 25, 26).

Inwazje *Babesia* mogą współistnieć nierozpoznane z innymi chorobami odkleszczowymi, powodując zaostrzenie i zaburzenie ich przebiegu. Współtowarzyszącą inwazję *Babesia* wykryto u 10% pacjentów z boreliozą z Lyme z Nowej Anglii (USA) (27), dlatego też w USA, na terenach endemicznego występowania babeszjozy, u pacjentów z boreliozą o powikłanym przebiegu zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych w kierunku inwazji *Babesia* oraz wprowadzenie odpowiedniego leczenia przeciwpierwotniacznego (22).

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA BABESZJOZY

Potwierdzeniem przypadku babeszjozy jest wykrycie pasożyta, lub jego materiału genetycznego w krwi obwodowej. W diagnostyce laboratoryjnej babeszjozy wykorzystywane są najczęściej badania mikroskopowe rozmazów krwi obwodowej. Odsetek zarażonych krwinek u chorych jest zazwyczaj niski, rzadko przekracza 5% u osób immunokompetentnych, jednak u osób po splenektomii może dochodzić do 85% (28).

W diagnostyce babeszjozy w USA wykorzystywane są komercyjne testy serologiczne, np. test immunofluorescencji pośredniej (IFA) na obecność przeciwciał IgM i/lub IgG przeciwko *B. microti*. Ze względu na silną specyficzność gatunkową antygenów *Babesia* testy te są mało użyteczne w Europie, gdzie zarażenia u ludzi zwykle powodują gatunki *B. divergens* i *B. venatorum*. Testy serologiczne nie są zalecane do badania osób

z osłabionym układem odpornościowym, ponieważ mogą dawać wyniki fałszywie ujemne. Zastosowane u pacjentów z infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi, chorobami autoimmunologicznymi, tkanki łącznej, zarażonych *Plasmodium* lub *Toxoplasma gondii*, mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie (2, 29).

Dla potwierdzenia przypadku babeszjozy stosowano także próbę biologiczną, polegającą na inokulacji krwi pacjenta do otrzewnej gryzonia laboratoryjnego. Obecnie metoda ta jest wykorzystywana niezmiernie rzadko ze względu na niską wydajność oraz długi okres oczekiwania na wynik, wynoszący ok. 2–4 tygodni (2, 30).

Aktualnie stosowaną metodą referencyjną w diagnostyce babeszjozy jest reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) (31). Badanie PCR jest zalecane gdy na podstawie rozmazu krwi nie można zidentyfikować gatunku pasożyta, lub nie ma pewności co do diagnozy, a badanie podmiotowe oraz objawy kliniczne sugerują babeszjozę (2). W Europie są niedostępne certyfikowane testy komercyjne PCR przeznaczone do diagnostyki laboratoryjnej babeszjozy u ludzi. W testach opracowanych na potrzeby własne laboratoriów referencyjnych najczęściej wykorzystywanym markerem genetycznym babeszjozy w badaniach jest sekwencja genu kodującego małą podjednostkę rybosomu (18S rRNA) *Babesia*. Czulość PCR dla genu 18S rRNA określono na poziomie 5–10 pasożytów/1µl krwi, co odpowiada parazytemii na poziomie 0,0001% (32).

Z inicjatywy Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) w 2014 r. wydano Rekomendacje Grupy Roboczej dotyczące diagnostyki laboratoryjnej chorób odkleszczowych, w tym babeszjozy. Dokument, dostępny na stronie KIDL w zakładce Rekomendacje, zawiera informacje dotyczące zarażeń *Babesia* oraz metod rozpoznawania babeszjozy wraz ze wskazaniem ośrodków referencyjnych wykonujących diagnostykę laboratoryjną babeszjozy w naszym kraju (www.kidl.org.pl).

Zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego w przypadkach podejrzenia babeszjozy schematycznie przedstawiono na rycinie 1.

LECZENIE

Większość wskazań i zaleceń leczenia babeszjozy u ludzi dotyczy inwazji wywołanych przez *B. microti*, lub *B. divergens*. W chemioterapii stosuje się preparaty przeciwmalaryczne, lekami z wyboru są: atowakwon, azytromycyna, klindamycyna i chinina. Z uwagi na możliwy rozwój lekooporności u *Babesia* zalecane jest stosowanie leczenia skojarzonego z wykorzystaniem preparatów chininy z klindamycyną, lub atowakwonom z azytromycyną (9, 33). Standardowo leki podawane są przez 7 do 10 dni. Jednak u około 1/3 pacjentów

skutki uboczne chemioterapii są na tyle silne, że konieczna jest zmiana schematu leczenia, lub znaczne zmniejszenie dawek. Nie zawsze leki, które dają mniej efektów ubocznych znajdują zastosowanie w leczeniu babeszjozy, tak jak chlorochina, która jest lekiem dającym mniej niepożądanych efektów niż chinina, ale jest nieskuteczna w leczeniu babeszjozy wywołanej przez *B. microti* (34).

Nieskuteczne w leczeniu babeszjozy wywołanej przez *B. microti* i *B. divergens* są także takie leki przeciwpierwotniacze jak: prymachina, pirymetamina, pirymetamina-sulfadoksyna, artesunian, sulfadiazyna, tetracyklina, minocyklina, pentamidyna, czy trimetoprim-sulfametoksazol (25,33). Wskazaniem do skojarzonej chemioterapii są przypadki umiarkowane i ciężkie oraz bezobjawowe nosicielstwo z parazytemią trwającą dłużej niż 3 miesiące (18, 25). U pacjentów w stanie ciężkim zaleca się dodatkowo transfuzje wymienne (26).

Nadal niewiele wiadomo o wrażliwości na leki *B. duncani*, *B. venatorum* i *B. divergens*-like z USA i Europy, których patogeniczność dla człowieka potwierdzono stosunkowo niedawno (1, 25), chociaż nie ma przekonujących dowodów na występowanie istotnych różnic w podatności tych pasożytów na leki stosowane przy babeszjozie wywołanej przez *B. microti* (1, 12, 15, 25). Dotychczas nie określono także czasu trwania leczenia oraz nie zbadano procesów lekooporności: *B. duncani*, *B. venatorum*, *B. divergens*-like (12).

Babesia mogą utrzymywać się jeszcze przez pewien czas we krwi u pacjentów po zakończeniu chemioterapii. U pacjentów z objawową babeszjozą, leczonych klindamycyną i chininą, wykrywano pasożyty do 16 dni po zakończeniu leczenia. Nieleczona „cicha babeszjoza” może trwać wiele miesięcy (29).

PODSUMOWANIE

Sytuacja epidemiologiczna babeszjozy na świecie jest zróżnicowana i podlega ciągłym zmianom. W krajach UE nie stwierdza się zwiększonej zapadalności ludzi na babeszjozę, chociaż często występuje przenoszona przez kleszcze borelioza. Natomiast w USA wprowadzono niedawno ogólnokrajowy obowiązek rejestracji babeszjozy z powodu stałego wzrostu liczby przypadków i powiększania się terenów, na których zachorowania są często odnotowywane.

Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko babeszjozie. Tak jak w przypadku innych chorób odkleszczowych, zapobieganie zarażeniu *Babesia* polega na stosowaniu środków ochrony indywidualnej podczas aktywności na terenach zalesionych, lub trawiastych. Przekształcanie środowiska naturalnego w wyniku intensyfikacji rolnictwa, melioracji czy regulowania rzek sprzyja zwiększeniu liczebności wektorów *Babesia* i może prowadzić do częstszego występowania babeszjozy u ludzi, także w Europie.

W Polsce wskazaniem do wykonania badań laboratoryjnych w kierunku babeszjozy jest wystąpienie objawów klinicznych u osoby powracającej z terenów endemicznych. Wykonanie badań należy rozważyć także u pacjentów z boreliozą z Lyme o ostrym, atypowym przebiegu, źle odpowiadających na standardowe leczenie.

Otrzymano: 12.03.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 4.08.2015 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab. Elżbieta Gołąb, prof. NIZP-PZH
Zakład Parazytologii Lekarskiej
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego
– Państwowego Zakładu Higieny
Ul. Chocimska 24
00-791 Warszawa
e-mail: egolab@pzh.gov.pl