

Patrycja Gajda, Agnieszka Rustecka, Bolesław Kalicki

Babeszjoza człowieka – mało znana choroba odkleszczowa

Human babesiosis – a little-known tick-borne disease

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska, tel.: +48 22 681 72 36, faks: +48 22 681 67 63

Department of Paediatric, Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Anna Jung, MD, PhD

Correspondence: Department of Paediatric, Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 681 72 36, fax: +48 22 681 67 63

Streszczenie

Babeszjoza to choroba zakaźna wywołana przez pasożyty z gatunku *Babesia*, przenoszona przez kleszcze. Przypadki babeszjozy potransfuzyjnej lub transmisja przełożyskowa z matki na dziecko są o wiele rzadsze. Najwięcej przypadków tej choroby u człowieka występuje na terenie Stanów Zjednoczonych, pojedyncze odnotowano w krajach europejskich, w tym także w Polsce. Jej cechą charakterystyczną jest niedokrwistość w wyniku hemolizy erytrocytów, w ciężkich przypadkach prowadząca do niewydolności wielonarządowej i śmierci, szczególnie u chorych z osłabionym układem odpornościowym. U osób immunokompetentnych babeszjoza przebiega bezobjawowo lub pod postacią łagodnej infekcji z gorączką, bólami kostno-stawowymi i erytrocyturią. Diagnostykę w kierunku babeszjozy powinno się rozważyć u pacjentów z objawami grypopodobnymi zamieszkujących albo przebywających czasowo na terenach endemicznych oraz u osób, u których zdiagnozowano inną chorobę przenoszoną przez kleszcze. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie wyniku cienkiego rozmazu krwi barwionego metodą Wrighta lub Giemsa, oglądanego pod olejkim immersyjnym, bądź amplifikacji materiału genetycznego *Babesia* metodą PCR. Podawanie atowakwonu i azytromycyny albo chininy i klindamycyny zazwyczaj pozwala na pełne wyleczenie oraz zapobiega rozwojowi powikłań. W ciężkich postaciach babeszjozy stosuje się także transfuzje wymiennej krwi. U pacjentów z łagodną lub bezobjawową postacią babeszjozy często dochodzi do zwalczenia infekcji przez układ odpornościowy chorego bez konieczności stosowania antybiotykoterapii. Działania profilaktyczne obejmują przede wszystkim ochronę przed kleszczami, które stanowią jedyne źródło zakażenia.

Słowa kluczowe: babeszjoza człowieka, choroby przenoszone przez kleszcze, niedokrwistość hemolityczna, erytrocyturia, niewydolność wielonarządowa

Abstract

Babesiosis is an infectious, tick-borne disease caused by the parasitic species of *Babesia*. Transmission via blood transfusion or transplacental infections are much rarer. Most cases of human babesiosis occur in the United States, whereas only single cases have been reported in Europe, including Poland. Anaemia due to erythrocyte haemolysis, which in more severe cases may result in multiple organ dysfunction syndrome and death, particularly in immunocompromised patients, is a typical sign of babesiosis. Immunocompetent patients are asymptomatic or develop mild infection accompanied by fever, osteoarticular pain and erythrocyturia. The diagnostics of babesiosis should be considered in patients with flu-like symptoms who live or are temporarily residing in endemic areas as well as in patients diagnosed with other tick-borne diseases. Final diagnosis should be based on microscopic examination of thin blood smears (Wright or Giemsa staining followed by examination under oil immersion) or PCR-based amplification of the babesial genetic material. Treatment with atovaquone and azithromycin or clindamycin and quinine usually allows for a complete recovery and prevents complications. Severe cases of babesiosis require exchange transfusion. The infection is frequently combated by the immune system without the use of antibiotics in patients with mild or asymptomatic babesiosis. The prevention of babesiosis primarily involves protective measures that minimize the exposure to ticks, which are the only source of infection.

Key words: human babesiosis, tick-borne diseases, haemolytic anaemia, erythrocyturia, multiple organ dysfunction syndrome

WSTĘP

Babeszjoza to choroba pasożytnicza wywołana przez *Protista* z rodzaju *Babesia*, rzędu *Piroplasmida*. Wzięła swoją nazwę od Victora Babeșu, rumuńskiego lekarza i mikrobiologa, który w 1888 roku odkrył pasożytniczy gatunek sporowca żyjącego wewnątrz erytrocytów i powodującego hemoglobinurię oraz gorączkę u bydła⁽¹⁾. W 1893 roku w Teksasie Theobald Smith i Frederick L. Kilbourne zidentyfikowali kleszcza jako wektor przenoszący pasożyty z gatunku *Babesia bigemina* na bydło. Był to pierwszy udokumentowany przypadek transmisji choroby ze stawonoga na kręgowca⁽²⁾.

Babeszjoza jest znana głównie jako choroba atakująca psy; infekcje u ludzi są znacznie rzadsze. Pierwszy stwierdzony przypadek babeszjozy u człowieka wystąpił u młodego Chorwata, u którego choroba ujawniła się po wykonanej z innych przyczyn splenektomii⁽³⁾. U osoby immunokompetentnej po raz pierwszy opisano ją w 1969 roku w stanie Massachusetts w USA. W ostatniej dekadzie zachorowalność na babeszjozę u ludzi zwiększyła się i w niektórych regionach świata jest równa częstości występowania boreliozy⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Najwięcej przypadków babeszjozy u człowieka odnotowuje się na obszarze Stanów Zjednoczonych oraz Europy. W USA dominującym gatunkiem powodującym zakażenia u ludzi jest *Babesia microti*, natomiast do rzadkości należy zakażenie pasożytem z gatunku *Babesia duncani*. Największa zachorowalność występuje w północno-wschodniej części kraju, w szczególności na wybrzeżu Nowej Anglii, a także w stanach Minnesota i Wisconsin, głównie w okresie od maja do października⁽⁵⁾. W latach 2002–2011 w USA odnotowano ponad 2100 przypadków babeszjozy u człowieka, również na terenach pierwotnie uznawanych za niezagrożone tą chorobą⁽⁶⁾. W związku z rosnącą zachorowalnością na babeszjozę od 2011 roku amerykańskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób wprowadziło obowiązek zgłaszania każdego przypadku jej podejrzenia u człowieka⁽⁷⁾.

W Europie dominującym gatunkiem powodującym zakażenia u człowieka jest *Babesia divergens*, pojedyncze przypadki wywołane są przez osobniki należące do grupy *Babesia divergens-like*. Największa zachorowalność występuje na terenach Francji, Wielkiej Brytanii i Irlandii w okresie od maja do września. Pojedyncze przypadki babeszjozy odnotowano też w Finlandii, Szwecji, Hiszpanii i Polsce⁽⁸⁾. W naszym kraju chorobę tę stwierdzano u osób przebywających na terenach endemicznych, istnieją jednak badania, które potwierdzają występowanie *B. microti* i *B. divergens* u kleszczy z gatunku *Ixodes ricinus* (kleszcz pospolity, kleszcz pastwiskowy) na terenie Polski. Najliczniejsze ich skupiska zaobserwowano na Wyżynie Lubelskiej⁽⁹⁾. Większe zagrożenie babeszjozą istnieje na obszarach hodowli bydła – jest ono rezerwuarem dla *B. divergens*, dlatego na zakażenie szczególnie narażeni są rolnicy, leśnicy, a także osoby

INTRODUCTION

Babesiosis is an infectious, tick-borne disease caused by parasites from the genus *Babesia*, order *Piroplasmida*. The name of the disease derives from Victor Babeș, a Romanian physician and microbiologist, who in 1888 discovered the parasitic sporozoan species living inside erythrocytes and causing haemoglobinuria and fever in cattle⁽¹⁾. In 1893 in Texas, Theobald Smith and Frederick L. Kilbourne identified ticks as vectors transmitting *Babesia bigemina* parasites to cattle. This was the first documented case of arthropod-vertebrate transmission of a disease⁽²⁾. Babesiosis is known to mainly affect dogs; infections in humans are much less common. The first case of babesiosis was identified in a young Croat, who developed the disease after splenectomy, which was performed for other reasons⁽³⁾. In 1969, the disease was first described in an immunocompetent individual (Massachusetts, USA). The incidence of human babesiosis has grown in the last decade, and, in some regions, became equal to the incidence of Lyme disease⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGY

Most cases of human babesiosis are reported in the United States and Europe. In the US, *Babesia microti* is the dominant species infecting humans, whereas infections caused by *Babesia duncani* are rare. The highest incidence is observed in the north-eastern part of the country, particularly on the coast of New England, as well as in the states of Minnesota and Wisconsin, mainly between May and October⁽⁵⁾. More than 2100 cases of human babesiosis were reported between 2001 and 2011 in the US, including regions originally considered as not at risk of the disease⁽⁶⁾. Due to the increasing incidence of babesiosis, the US Centers for Disease Control and Prevention introduced in 2011 an obligation to report every suspected case of human babesiosis⁽⁷⁾.

In Europe, *Babesia divergens* is the dominant species in humans, whereas there are only single cases caused by *Babesia divergens-like* organisms. The highest incidence is reported in France, Great Britain and Ireland, between May and September. Single cases of babesiosis have also been reported in Finland, Sweden, Spain and Poland⁽⁸⁾. Although in Poland the disease was diagnosed in individuals residing in endemic regions, studies show that *B. microti* and *B. divergens* are also present in Polish *Ixodes ricinus* ticks (castor bean tick). These occur in largest numbers in the Lublin Upland⁽⁹⁾. Cattle farming areas present higher risk of babesiosis since cattle is a reservoir for *B. divergens*. Therefore, farmers, foresters as well as those spending holiday in rural and forest areas are at particular risk. Although babesiosis has not been identified in Polish ruminants, studies showed its presence in roe deer and deer⁽⁹⁾.

Furthermore, *B. divergens* was an aetiological agent in several cases of human babesiosis in Japan and South Korea.

wypoczywające na terenach wiejskich i leśnych. W Polsce nie wykryto babesjozy u przeżuwaczy, natomiast w badaniach wykazano jej obecność u saren i jeleni⁽⁹⁾.

B. divergens była również czynnikiem etiologicznym kilku przypadków babesjozy u człowieka na terenie Japonii i Korei Południowej. Sporadycznie odnotowuje się zachorowania w Afryce, Australii czy Ameryce Południowej⁽⁸⁾.

DROGI ZAKAŻENIA

Najczęstszą drogą zakażenia babesjozą u człowieka stanowi ukłucie przez kleszcza. *B. microti* jest najczęściej przenoszona przez kleszcze z gatunku *Ixodes scapularis* (kleszcz jeleni)⁽¹⁰⁾. Do prawidłowego rozwoju, od stadium larwy do osobnika dorosłego, stawonóg ten potrzebuje krwi kręgowca. Rolę podstawowego żywiciela odgrywa myszak (*Peromyscus leucopus*), ale może nim być także człowiek. Chociaż dorosłe kleszcze też mogą przynieść babesjozę, źródłem zakażenia jest najczęściej kleszcz w stadium nimfy, żerujący w okresie od późnej wiosny do wczesnej jesieni. Dominujący w Europie gatunek *B. divergens* nie ma ściśle określonego transmittera, ale stwierdzono jego występowanie u kleszczy pospolitych (*Ixodes ricinus*), a jego głównym żywicielem jest bydło⁽⁹⁾. Znacznie rzadziej dochodzi do zakażenia babesjozą u człowieka drogą przełożyskową⁽¹¹⁾ oraz poprzez transfuzję krwi pełnej lub produktów krwiopochodnych od bezobjawowych dawców⁽¹²⁾. Najczęstszym gatunkiem pasożyta wywołującego chorobę przenoszoną drogą transfuzji jest *B. microti*. W latach 1979–2009 opisano 159 przypadków potransfuzyjnej babesjozy; aż trzy czwarte z nich miało miejsce w latach 2000–2009⁽¹³⁾. Większość opisanych przypadków potransfuzyjnej babesjozy opisano po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych, a tylko cztery po transfuzji koncentratu krwinek płytkowych zanieczyszczonych erytrocytami. Przypuszcza się, że wiele przypadków poprzetoczeniowej babesjozy pozostaje nierozpoznanych lub nie są one odpowiednio raportowane. Osoby, u których rozwinęła się babesjoza po transfuzji, najczęściej prezentują jej ciężką postać – ich układ immunologiczny jest osłabiony przyjmowanymi lekami bądź chorobami towarzyszącymi⁽⁵⁾.

CYKL ŻYCIOWY PASOŻYTA

Do zarażenia kręgowca dochodzi w czasie ssania krwi przez zainfekowanego pierwotniakami kleszcza. Pajęczaki te przy pobieraniu krwi żywiciela wprowadzają do niej ślinę, w której znajdują się inwazyjne dla kręgowca sporozycy. Pierwotniaki *Babesia*, w odróżnieniu od *Plasmodium*, wywołującego malarię, nie przechodzą stadium preerytrocytarnego i bezpośrednio atakują czerwone krwinki. Tam w procesie schizogonii wytwarzane są merozoity, które po uwolnieniu z jednych erytrocytów atakują kolejne. Niektóre z merozoitów przekształcają się w potencjalne gametocyty, zasysane przez kleszcza wraz z krwią chorego zwierzęcia. Dalszy rozwój następuje w jelicie pajęczaka. Z gametocytów w wyniku sporogonii powstają gamety, które zlewają się, tworząc

Only sporadic cases have been reported in Africa, Australia or South America⁽⁸⁾.

ROUTES OF INFECTION

Tick bite is the most common route of human babesiosis infection. *B. microti* is usually spread by *Ixodes scapularis* (deer tick)⁽¹⁰⁾. This arthropod requires vertebrate blood for a proper development from a larva to an adult. The white-footed mouse (*Peromyscus leucopus*) is the primary reservoir host, however, a human can also be the host for this parasite. Although adult ticks can also transmit babesiosis, ticks in the nymph stage, which are active from late spring to early autumn, are the most common source of infection. Although *B. divergens*, which is a dominant species in Europe, has no specific transmitter, it was identified in castor bean tick (*Ixodes ricinus*), and cattle is its main host⁽⁹⁾.

Transplacental infections⁽¹¹⁾ and transmission via whole blood or blood product transfusion from asymptomatic donors⁽¹²⁾ are much less common. *B. microti* is the most common transfusion-transmitted parasite. A total of 159 cases of post-transfusion babesiosis were described between 1979 and 2009; three-quarters of these occurred between 2000 and 2009⁽¹³⁾. Most of the reported cases of post-transfusion babesiosis occurred after red blood cell transfusion, whereas only four cases were described following transfusion of platelet concentrate contaminated with red blood cells. It is supposed that many cases of post-transfusion babesiosis remain undiagnosed or are inadequately reported. Patients who developed post-transfusion babesiosis usually present its severe form – their immune system is suppressed by received medications or by concomitant diseases⁽⁵⁾.

LIFE CYCLE OF THE PARASITE

Infection of the vertebrate occurs during sucking of the blood by an infected tick. These arachnids introduce the invasive sporozoites along with their saliva into the host's blood while feeding. The protozoan *Babesia*, unlike malaria-inducing *Plasmodium*, does not undergo the pre-erythrocytic phase, but it directly invades the red blood cells. There, merozoites develop in the process of schizogony and, after leaving one red blood cell, they invade another. Some of the merozoites develop into potential gametocytes, which are then sucked along with the blood of the affected animal by a tick. Further development takes place in the arachnid's gut. In the process of sporogony gametocytes develop into gametes merging into a zygote, which penetrates into the intestinal epithelium, and then into the salivary glands. In the salivary cells, polynuclear sporoblasts form and divide producing sporozoites, which are introduced with tick saliva into another host. Ticks are the only vector for the protozoan parasites of the genus *Babesia*⁽⁹⁾.

zygotę wnioskującą do nabłonka jelita, a następnie przemieszczającą do ślinianek. W komórkach ślinianek następuje wytworzenie wielojądrowych sporoblastów, które po podziale przekształcają się w sporozycy, przenoszone wraz ze śliną kleszcza do kolejnego żywiciela. Kleszcze są jedynym wektorem pierwotniaków z rodzaju *Babesia*⁽⁹⁾.

PATOGENEZA

Patogenezę babeszjozy poznawano na podstawie modeli zwierzęcych (najczęściej u myszy, psów, bydła) oraz opisanych przypadków u człowieka. Cechą charakterystyczną tej choroby jest niedokrwistość, wywołwana przez hemolizę erytrocytów uwalniających merozoity. Uwalniana wtedy wolna hemoglobina natychmiast tworzy kompleksy z haptoglobina i zostaje usunięta z krążenia przez fagocyty. Stąd też w ciężkich postaciach babeszjozy stężenie haptoglobiny we krwi jest obniżone. Sama hemoliza nie stanowi jednak jedynej przyczyny niedokrwistości w przebiegu tej infekcji. Podczas namnażania pasożytów we wnętrzu krwinki czerwonej dochodzi do wytwarzania wolnych rodników, a te z kolei uszkadzają strukturę błony erytrocytu, prowadząc do jego eliminacji z układu krążenia przez histocyty śledziony. Również opłaszczanie zainfekowanych komórek przez przeciwciała i składniki dopełniacza może przyczynić się do usuwania nadmiaru krwinek czerwonych. W przebiegu babeszjozy obserwowana jest też retikulocytoza, świadcząca o wzmożonej erytrocytopoezie⁽¹⁴⁾. Główną rolę w odpowiedzi immunologicznej w przebiegu babeszjozy odgrywają limfocyty CD4+ u osobników zakażonych *B. microti* i komórki NK u zakażonych *B. duncani*. Produkują one interferon-gamma (INF- γ) – cytokinę promującą niszczenie wewnątrzkomórkowych patogenów oraz nasilającą produkcję przeciwciał przez limfocyty B^(5,15). Funkcja przeciwciał produkowanych w organizmie gospodarza podczas infekcji babeszją nie została do końca poznana. Prawie u każdego zakażonego osobnika, w tym człowieka, pojawiają się swoiste przeciwciała w czasie, kiedy parazytemia jest już znikoma. Niedobór dojrzałych limfocytów B, zdolnych do produkcji przeciwciał, w żaden sposób nie upośledza odpowiedzi immunologicznej w kierunku babeszjozy. Jednak u osób z osłabioną odpornością, np. pacjentów leczonych rytuksymabem (anty-CD20), prawidłowa antybiotykoterapia nie powoduje eliminacji patogenu z ustroju. U tych chorych dopiero serokonwersja i przedłużona antybiotykoterapia pozwalają na pełne wyleczenie⁽¹⁶⁾. U pacjentów po 50. roku życia ciężki przebieg choroby związany jest z osłabieniem odporności typu komórkowego, której przypisuje się ważną rolę w tych zakażeniach⁽⁵⁾.

MANIFESTACJE KLINICZNE

Babeszjoza może przebiegać bezobjawowo, jako infekcja grypopodobna, ale także jako ciężkie zakażenie, wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej lub zakończone zgonem. Postać kliniczna babeszjozy zależy przede wszystkim od stanu immunologicznego pacjenta, ale gatunek

PATHOGENESIS

Animal models (mostly mice, dogs and cattle) and reported cases in humans were used to investigate the pathogenesis of babesiosis. Anaemia due to the haemolysis of erythrocytes which release merozoites, is a typical sign of babesiosis. The released unbound haemoglobin immediately forms complexes with haptoglobin to be removed from the circulatory system by phagocytes. Therefore, a decline in serum haptoglobin levels are observed in severe cases of babesiosis. However, the haemolysis itself is not the only cause of anaemia associated with babesiosis. Multiplication of the parasites inside red blood cells results in the formation of free radicals, which in turn damage the structure of the erythrocyte membrane, leading to its elimination from the circulatory system via the spleen histiocytes. Coating of the infected cells by antibodies as well as by the elements of the complement system may also contribute to the removal of excess red blood cells. Reticulocytosis, which indicates increased erythropoiesis, is also observed in the course of babesiosis⁽¹⁴⁾.

CD4+ lymphocytes play a major role in the immune response to babesiosis in individuals infected with *B. microti*, whereas NK cells in those infected with *B. duncani*. They produce interferon-gamma (INF- γ) – a cytokine promoting the destruction of intracellular pathogens and enhances the production of antibodies by B lymphocytes^(5,15).

The role of antibodies produced in the host during *Babesia* infection is not fully understood. Specific antibodies occur at a time when parasitaemia is only negligible in almost all infected individuals, including humans. A deficiency in mature B cells capable of producing antibodies does not impair the immune response to babesiosis. However, proper antibiotic treatment does not eliminate the pathogen from the body in immunocompromised individuals, e.g. patients receiving rituximab (anti-CD20) treatment. Only seroconversion and prolonged antibiotic treatment will allow for a complete recovery in these patients⁽¹⁶⁾. The severe course of the disease in patients over 50 years of age results from decreased cellular immunity, whose role in these infections is considered to be significant⁽⁵⁾.

CLINICAL MANIFESTATIONS

Babesiosis may be asymptomatic, it may occur as a flu-like infection, but in may also develop as a severe infection requiring hospitalisation in the intensive care unit or even as a fatal infection. Although the clinical form of babesiosis primarily depends on the immune status of the patient, the parasite species is also important. Risk factors for severe babesiosis include: age >50 years, splenectomy, HIV infection, immunosuppressive therapy after organ or bone marrow transplantation, anticancer therapy, administration of anti-TNF- α (etanercept, infliximab) or anti-CD20 (rituximab) agents. *B. microti* infection manifests itself both as a flu-like infection, and as a multiple organ dysfunction

pasżyta również ma znaczenie. Czynniki ryzyka ciężkiej postaci babesjozy są: wiek >50. roku życia, splenektomia, infekcja wirusem HIV, leczenie immunosupresyjne po transplantacji narządów albo szpiku, terapia przeciwnowotworowa, przyjmowanie leków anti-TNF- α (etanercept, infliksymab) lub anti-CD20 (rytuksymab). Zakażenie *B. microti* manifestuje się zarówno jako infekcja grypopodobna, jak i niewydolność wielonarządowa, która może zakończyć się zgonem. Objawy pojawiają się od 7 dni do 6 tygodni od ukłucia przez kleszcza. Babesjoza potransfuzyjna najczęściej rozwija się średnio w ciągu 37 dni od zabiegu przetoczenia krwi (11–176 dni)⁽¹³⁾. Prawie wszystkie przypadki zakażenia *B. divergens* u ludzi występowały u pacjentów po splenektomii⁽¹⁷⁾. Jeden przypadek objawowy i kilka bezobjawowych infekcji opisano u osób z prawidłowo działającym układem odpornościowym⁽¹⁸⁾. W przypadku zakażenia wywołanego przez *B. divergens* objawy pojawiają się w ciągu 7–21 dni⁽¹⁷⁾.

Łagodna postać babesjozy objawia się bólami kostno-stawowymi i męczliwością; gorączka (>38°C) może utrzymywać się stale lub występować tylko okresowo, jednak zwykle towarzyszą jej dreszcze i zlewne poty. Do rzadszych objawów należą: ból głowy, sztywność karku, suchy kaszel, chrypka oraz płytki oddech. Mogą pojawić się także wymioty, biegunka, ciemne zabarwienie moczu czy hemoglobinuria. W badaniu przedmiotowym obserwuje się zaczerwienioną tylną ścianę gardła, miernie powiększoną wątrobę i śledzionę, czasem żółtaczkę. W łagodnych postaciach babesjozy parazytemia sięga zwykle 4–5%. Obniżony hematokryt, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej i wzrost stężenia bilirubiny całkowitej, niskie stężenie hemoglobiny i haptoglobiny oraz retikulocytoza świadczą o hemolizie krwinek czerwonych. Często występuje również trombocytopenia. Liczba leukocytów może być podwyższona lub w granicach normy.

Ciężka postać babesjozy to taka, która może kończyć się zgonem, wymaga pobytu na oddziale intensywnej terapii lub której objawy utrzymują się ponad 14 dni⁽¹⁹⁾. W tym przypadku może wystąpić ostra zastoinowa niewydolność krążenia, niewydolność nerek i wątroby, zawał lub pęknięcie śledziony. Często obserwuje się żółtaczkę i ciężką niedokrwistość, a parazytemia sięga 20%. Powikłaniem ciężkiej babesjozy może być ostry zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego albo ostry zespół niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Ryzyko wystąpienia tych powikłań rośnie wraz ze wzrostem parazytemii i nasileniem hemolizy⁽²⁰⁾.

DIAGNOSTYKA

Diagnostykę w kierunku babesjozy powinno się rozważyć u pacjentów z objawami grypopodobnymi zamieszkujących lub przebywających czasowo na terenach endemicznych oraz u osób, u których zdiagnozowano inną chorobę przenoszoną przez kleszcze⁽²¹⁾.

Ostateczne rozpoznanie babesjozy ustala się na podstawie wyniku cienkiego rozmazu krwi barwionego metodą Wrighta lub Giemsy, oglądanego pod olejkim

syndromie, which may be fatal. Symptoms occur 7 days up to 6 weeks after tick bite. Post-transfusion babesiosis usually develops within an average of 37 days after blood transfusion (11–176 days)⁽¹³⁾. Almost all cases of human *B. divergens* infection occurred in post-splenectomy patients⁽¹⁷⁾. Only one symptomatic and several asymptomatic cases have been reported in patients with normal function of the immune system⁽¹⁸⁾. In *B. divergens* infection, symptoms develop within 7–21 days⁽¹⁷⁾. Mild babesiosis is manifested by osteoarticular pain and fatigability; fever (>38°C) may persist continuously or occur periodically, however, it is usually accompanied by shivers and heavy sweating. Less common symptoms include headache, stiff neck, dry cough, hoarseness and shortness of breath. Vomiting, diarrhoea, dark urine or haemoglobinuria may also occur. Physical examination reveals red posterior pharyngeal wall, moderately enlarged liver and spleen, and sometimes jaundice. In mild babesiosis, parasitaemia normally reaches 4–5%. Decreased haematocrit, increased lactate dehydrogenase activity and increased total bilirubin levels, reduced haemoglobin and haptoglobin levels as well as reticulocytosis indicate red blood cell haemolysis. Thrombocytopenia is also common. The leukocyte count may be increased or within normal range.

Severe babesiosis is one that may have a fatal outcome, requires hospitalisation in the intensive care unit or whose symptoms persist for more than 14 days⁽¹⁹⁾. In this case, acute congestive heart failure, renal and hepatic failure, myocardial infarction or rupture of the spleen may occur. Jaundice and severe anaemia are often, and parasitaemia reaches 20%. Complications of severe babesiosis may include disseminated intravascular coagulation or acute respiratory distress syndrome (ARDS). The risk of these complications increases with increased parasitaemia and haemolysis⁽²⁰⁾.

DIAGNOSTICS

Diagnostics of babesiosis should be considered in patients with flu-like symptoms who live or are temporarily residing in endemic areas as well as in patients diagnosed with other tick-borne disease⁽²¹⁾.

Final diagnosis should be based on microscopic examination of thin blood smears (Wright or Giemsa staining followed by examination under oil immersion). The examination should be repeated for several days and each observation should involve at least 300 fields of vision for a certain diagnosis. Circular, oval or ring-shaped merozoites can be observed in the red blood cells of an infected person. The image resembles *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. The distinguishing features of babesiosis infection include the occasional occurrence of parasites beyond the host red blood cell, absence of haemolysin in the ring-shaped form of the parasite as well as a characteristic Maltese cross-like pattern of merozoites in the red blood cells⁽¹⁶⁾.

immersyjnym. Aby uzyskać pewną diagnozę, badanie należy powtarzać przez kilka dni, a podczas każdego z nich przejrzeć co najmniej 300 pól widzenia. W erytrocytach pacjenta zakażonego babeszjozą obserwuje się okrągłe, owalne lub pierścieniowate merozoity. Obraz ten przypomina krwinki czerwone zakażone *Plasmodium falciparum*. Cechami odróżniającymi infekcję babeszjozą są okazjonalne występowanie pasożytów poza krwinką, brak hemolizyny w pierścieniowatej formie pasożyta oraz charakterystyczny układ merozoitów w erytrocycie, tworzących „krzyż maltański”⁽¹⁶⁾. Amplifikacja materiału genetycznego (gen 18S rRNA) metodą PCR jest bardziej czuła niż badanie mikroskopowe, a wyniki można uzyskać już w ciągu 24 godzin⁽²²⁾. Wykorzystanie metody real-time PCR wykrywa parazytemię rzędu 0,0001%⁽²³⁾. Amplifikacja całego genu 18S rRNA umożliwia określenie gatunku pasożyta powodującego infekcję. Przydaje się to szczególnie w diagnostyce przypadków z niewielkiej parazytozy lub przewlekłej, która może się utrzymywać nawet do 17 miesięcy, nie dając żadnych objawów u chorego⁽²⁴⁾. Diagnostyka serologiczna przy pomocy odczynu immunofluorescencji pośredniej jest wykorzystywana u pacjentów, u których w rozmazie krwi i badaniu PCR nie wykryto pasożytów. Może się tak zdarzyć w przypadku osób, które bezobjawowo przechorowały babeszjozę. Miano przeciwciał klasy IgM >1:64 świadczy o aktywnej chorobie, a klasy IgG >1:1024 – o aktywnej lub niedawno przebytej, jednak w żaden sposób nie koreluje ono z ciężkością objawów⁽²⁵⁾. Badanie serologiczne nie wystarcza do pewnego ustalenia rozpoznania – konieczne jest uwidocznienie pasożytów w cienkim rozmazie krwi lub potwierdzenie obecności materiału DNA metodą PCR⁽⁵⁾.

LECZENIE

Nie każda infekcja babeszjozą u człowieka wymaga leczenia. Terapia antybiotykowa powinna być włączona w następujących sytuacjach:

- u pacjentów objawowych, jeśli w badaniu mikroskopowym krwi lub odczynie PCR potwierdzona została diagnoza babeszjozy;
- u pacjentów bezobjawowych, u których parazytoza utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące;
- u pacjentów leczonych antybiotykami, jeśli po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii w rozmazie krwi widoczne są parazyty lub uzyskano materiał genetyczny babeszji w odczynie PCR.

Nie powinno się leczyć:

- objawowych pacjentów bez potwierdzonej infekcji, nawet jeśli miano przeciwciał przeciwko babeszjozie jest u nich wysokie;
- bezobjawowych pacjentów w ciągu pierwszych 3 miesięcy potwierdzonej infekcji.

W wielu przypadkach dochodzi do zwalczenia infekcji przez układ odpornościowy chorego bez konieczności stosowania antybiotykoterapii⁽²⁶⁾.

Obecnie wykorzystywane są dwa schematy leczenia babeszjozy. Pierwszym z nich jest stosowanie doustnie

The PCR amplification of the genetic material (18S rRNA gene) is more sensitive than microscopic examination, and the results are obtainable within one day⁽²²⁾. Real-time PCR identifies parasitaemia of 0.0001%⁽²³⁾. Amplification of the whole 18S rRNA gene allows to specify the species of the parasite. This is particularly useful in the diagnostics of low or chronic parasitosis, which may persist for even up to 17 months without any symptoms⁽²⁴⁾.

Serological diagnostics using indirect immunofluorescent staining is used in patients who did not show parasites in their blood smear or PCR. This may occur in asymptomatic patients with babesiosis. IgM antibody titre of >1:64 indicates active disease, whereas IgG >1:1024 indicates active or recent disease, however, it shows no correlation with the severity of symptoms⁽²⁵⁾. Serological examination is not sufficient for certain diagnosis, detection of the parasites in thin blood smear or PCR-confirmed presence of the DNA material is necessary⁽⁵⁾.

TREATMENT

Not all babesiosis infections require treatment. Antibiotic therapy should be initiated in the following situations:

- in symptomatic patients, when the diagnosis of babesiosis is confirmed by microscopic blood evaluation or by PCR;
- in asymptomatic patients with parasitosis persisting for more than 3 months;
- in antibiotic-treated patients, when parasites are still seen in the blood smear 3 months after treatment initiation or if *Babesia* genetic material was obtained in the PCR assay.

Treatment should not be used in:

- symptomatic patients with no evidence of infection, even if they show high antibabesial antibody titre;
- asymptomatic patients during the first 3 months of confirmed infection.

In many cases the infection is eliminated by the immune system of the patient without the use of antibiotics⁽²⁶⁾.

Currently two treatment regimens are used for babesiosis. The first one uses oral atovaquone and azithromycin for 7–10 days. The therapy is well-tolerated by patients, and improvement occurs after 48 hours. Fatigability and apathy may persist despite effective treatment. However, if symptoms are present for more than 3 months, follow-up blood smear or PCR assay should be performed. The positive outcome of these tests necessitates the initiation of treatment for at least 6 weeks, including therapy continuation for 2 weeks following a negative blood smear or PCR result⁽²⁷⁾.

Severe babesiosis requires hospitalisation and treatment with quinine and intravenous clindamycin. This regimen should also be used for *B. divergens* infection. Its efficacy was not compared with atovaquone and azithromycin therapy in patients with severe babesiosis⁽²⁸⁾. During the therapy, complete blood cell count as well as hepatic and renal function should be monitored everyday or every

atowakwonu i azytromycyny przez 7–10 dni. Terapia ta jest dobrze tolerowana przez pacjentów, a poprawa pojawia się już po 48 godzinach. Męczliwość i apatia mogą się utrzymywać pomimo skutecznego leczenia, jednak jeśli objawy przedłużają się powyżej 3 miesięcy, należy wykonać kontrolny rozmaz krwi lub badanie PCR. Dodatni wynik tych badań obliguje do włączenia leczenia na okres co najmniej 6 tygodni, w tym kontynuacji terapii przez 2 tygodnie po uzyskaniu ujemnego wyniku rozmazu krwi lub odczynu PCR⁽²⁷⁾.

Ciężka postać babeszjozy wymaga hospitalizacji i leczenia chininą oraz dożylnie podawaną klindamycyną. Ten schemat postępowania obowiązuje także przy infekcji *B. divergens*. Jego skuteczność nie była porównywana z leczeniem atowakwonem i azytromycyną u pacjentów z ciężką postacią babeszjozy⁽²⁸⁾. Podczas terapii powinno się codziennie lub co drugi dzień kontrolować morfologię krwi oraz funkcję wątroby i nerek, do czasu zmniejszenia nasilenia objawów i obniżenia parazytemii do 5%. Metodą leczniczą w przypadkach zagrażających życiu jest również transfuzja wymienna krwinek czerwonych. Powinno się ją rozważyć w przypadku parazytemii przekraczającej 10% lub mniejszej, ale z zagrażającymi powikłaniami płucnymi i krążeniowymi⁽²⁷⁾.

PROFILAKTYKA

Działania profilaktyczne obejmują przede wszystkim ochronę przed kleszczami, które są jedynym źródłem zakażenia. Przede wszystkim powinno się unikać lasów liściastych i terenów przylegających. Dotyczy to osób szczególnie narażonych na ciężki przebieg infekcji babeszjozą, po splenektomii oraz przyjmujących leki immunosupresyjne lub chemioterapię przeciwnowotworową. W przypadku konieczności przebywania na takich obszarach należy wkładać odzież ochronną, pamiętać o nakryciu głowy, używać repelentów zawierających DEET (N,N-dietylo-meta-toluamid) i codziennie dokładnie sprawdzać skórę w poszukiwaniu kleszczy. Dłuższa ekspozycja zwiększa ryzyko zakażenia babeszjozą. Ważnym elementem profilaktyki chorób odkleszczowych jest też wykaszanie terenów trawiastych oraz opryskiwanie repelentami obszarów, na których licznie występują kleszcze⁽²⁹⁾.

Znacznie trudniejsza jest profilaktyka babeszjozy potransfuzyjnej. Szczegółowy wywiad chorobowy z potencjalnym dawcą krwi nie miał wpływu na występowanie infekcji u biorców preparatów krwi⁽³⁰⁾. Badania przesiewowe oparte na laboratoryjnych testach krwi zaczęto wprowadzać na obszarach charakteryzujących się dużą zachorowalnością na babeszjozę. Dotychczas publikowane wyniki wskazują, że wykonywanie u dawców na terenach endemicznych testu immunofluorescencji pośredniej oraz real-time PCR zmniejsza występowanie babeszjozy potransfuzyjnej u noworodków i dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub talasemią⁽³¹⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

other day, until the severity of symptoms and parasitaemia are reduced to 5%. In life-threatening cases, red blood cell exchange transfusion is used. Transfusion should also be considered in parasitaemia of more than 10% or lower, but with potential pulmonary and cardiovascular complications⁽²⁷⁾.

PREVENTION

Preventive measures primarily involve protection against ticks, which are the main source of infection. First of all, broadleaved forests and adjacent areas should be avoided. This particularly applies to individuals at risk of severe babesiosis infection, patients after splenectomy as well as those receiving immunosuppressive or anticancer therapy. If staying in such areas is necessary, protective clothing and headwear as well as repellents containing DEET (N,N-diethyl-meta-toluamide) should be used, and the skin should be carefully checked for ticks on a regular basis. Longer exposure increases the risk of babesiosis infection. Mowing of grassland as well as spraying repellents on areas with large numbers of ticks is also an important element of tick-borne disease prevention⁽²⁹⁾.

Prevention of post-transfusion babesiosis is far more difficult. Detailed medical history of a potential blood donor had no effect on the incidence of this infection among blood product recipients⁽³⁰⁾. Screening based on laboratory blood tests was introduced in areas with a high incidence of babesiosis. So far published results indicate that indirect immunofluorescence assay and real-time PCR in donors from endemic areas reduces the incidence of post-transfusion babesiosis in neonates and children with sickle cell anaemia or thalassaemia⁽³¹⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo/References

1. Babes V: Sur l'hémoglobinurie bactérienne du bœuf. C R Acad Sci 1888; 107: 692–694.
2. Smith T, Kilborne FL: Investigations into the nature, causation, and prevention of Texas or southern cattle fever. Bureau of Animal Industry Bulletin no. 1. Government Printing Office, Washington, DC 1893: 177–304.
3. Skrabalo Z, Deanovic Z: Piroplasmosis in man; report of a case. Doc Med Geogr Trop 1957; 9: 11–16.
4. Western KA, Benson GD, Gleason NN *et al.*: Babesiosis in a Massachusetts resident. N Engl J Med 1970; 283: 854–856.
5. Vannier E, Krause PJ: Human babesiosis. N Engl J Med 2012; 366: 2397–2407.
6. Joseph JT, Roy SS, Shams N *et al.*: Babesiosis in Lower Hudson Valley, New York, USA. Emerg Infect Dis 2011; 17: 843–847.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Babesiosis surveillance – 18 States, 2011. Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61: 505–509.

8. Gray J, Zintl A, Hildebrandt A *et al.*: Zoonotic babesiosis: overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. *Ticks Tick Borne Dis* 2010; 1: 3–10.
9. Skotarczak B, Cichocka A: Isolation and amplification by polymerase chain reaction DNA of *B. microti* and *B. divergens* in ticks in Poland. *Ann Agric Environ Med* 2001; 8: 187–189.
10. Spielman A, Wilson ML, Levine JF *et al.*: Ecology of *Ixodes dammini*-borne human babesiosis and Lyme disease. *Annu Rev Entomol* 1985; 30: 439–460.
11. Fox LM, Wingerter S, Ahmed A *et al.*: Neonatal babesiosis: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 169–173.
12. Leiby DA: Transfusion-transmitted *Babesia* spp.: bull's-eye on *Babesia microti*. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 14–28.
13. Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E *et al.*: Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med* 2011; 155: 509–519.
14. Otsuka Y, Yamasaki M, Yamato O *et al.*: Increased generation of superoxide in erythrocytes infected with *Babesia gibsoni*. *J Vet Med Sci* 2001; 63: 1077–1081.
15. Igarashi I, Waki S, Ito M *et al.*: Role of CD4⁺ T cells in the control of primary infection with *Babesia microti* in mice. *J Protozool Res* 1994; 4: 164–171.
16. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D *et al.*: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 370–376.
17. Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE *et al.*: *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 622–636.
18. Martinot M, Zadeh MM, Hansmann Y *et al.*: Babesiosis in immunocompetent patients, Europe. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 114–116.
19. White DJ, Talarico J, Chang HG *et al.*: Human babesiosis in New York State: review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2149–2154.
20. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J *et al.*: Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1117–1125.
21. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ: Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 469–488.
22. Persing DH, Mathiesen D, Marshall WF: Detection of *Babesia microti* by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2097–2103.
23. Teal AE, Habura A, Ennis J *et al.*: A new real-time PCR assay for improved detection of the parasite *Babesia microti*. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 903–908.
24. Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd *et al.*: Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 160–165.
25. Ruebush TK 2nd, Chisholm ES, Sulzer AJ *et al.*: Development and persistence of antibody in persons infected with *Babesia microti*. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 30: 291–292.
26. Ruebush TK 2nd, Juranek DD, Chisholm ES *et al.*: Human babesiosis on Nantucket Island. Evidence for self-limited and subclinical infections. *N Engl J Med* 1977; 297: 825–827.
27. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.*: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089–1134.
28. Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB *et al.*: Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 601–604.
29. Desforges JF, Quimby F: Editorial: *Babesia* abroad. *N Engl J Med* 1976; 295: 103–104.
30. Young C, Krause PJ: The problem of transfusion-transmitted babesiosis. *Transfusion* 2009; 49: 2548–2550.
31. Young C, Chawla A, Berardi V *et al.*: Preventing transfusion-transmitted babesiosis: preliminary experience of the first laboratory-based blood donor screening program. *Transfusion* 2012; 52: 1523–1529.

IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Postępy Neuroimmunologii Klinicznej – Stwardnienie Rozsiane i Inne Choroby Demielinizacyjne”

Poznań, 22 maja 2015 r.

Serdecznie zapraszamy na IX Konferencję Naukowo-Szkoleniową „Postępy Neuroimmunologii Klinicznej – Stwardnienie Rozsiane i Inne Choroby Demielinizacyjne”, która odbędzie się w dniu 22 maja 2015 roku i będzie forum wymiany doświadczeń w klinicznej neuroimmunologii.

Konferencja jest tak zaplanowana, aby przedstawić nowości dotyczące chorób neuroimmunologicznych – dziedziny, która rozwija się niezwykle dynamicznie. Będzie dotyczyć przede wszystkim diagnostyki i terapii stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Przeznaczona jest dla neurologów, neuropediatrów oraz lekarzy rodzinnych.

Wysoki poziom merytoryczny gwarantują znakomici wykładowcy.

Liczba miejsc jest ograniczona.

Więcej informacji na stronie: www.neuroim2015.pl