

**Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola**

**Klinikopatológiai megfigyelések a kutyák babesiosisa
kapcsán**

PhD értekezés tézisei

Készítette:

Máthé Ákos

**Budapest
2006**

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Témavezető és témabizottsági tagok:

.....
Prof. Dr. Vörös Károly, tanszékvezető egyetemi tanár,
az állatorvos-tudomány doktora
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Belgyógyászati Tanszék
és Klinika

Prof. Dr. Tuboly Sándor, egyetemi tanár, az állatorvos-tudomány doktora
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Járványtani és
Mikrobiológiai Tanszék

Dr. Tekes Lajos, igazgató, az állatorvos-tudomány kandidátusa
Országos Állategészségügyi Intézet

.....
Máthé Ákos

Bevezetés és célkitűzések

A kutyák babesiosisa világszerte előforduló jelentős protozoonosis. Az ebek fertőződését a nagyobb, körte alakú *Babesia canis* három alfaja (*B. canis vogeli*, *B. canis rossi* és *B. canis canis*), valamint a kisebb pleomorf *B. gibsoni* idézik elő. A molekuláris genetikai vizsgálatok elterjedésével a közelmúltban bebizonyosodott, hogy az ún. kisbabesiák is több fajhoz tartoznak. Az eltérő genetikai állományú törzsek elnevezésére a kutatók a *B. gibsoni*, *B. microti*, *B. conradae* és *Theileria annae* fajneveket javasolták. Magyarországon eddig csak a *B. canis canis* alfaj genetikai azonosítására került sor, jóllehet az utóbbi években hazai szerzők már kisbabesiák sporadikus előfordulásáról is beszámoltak. A magyarországi kutyababesiosis esetek túlnyomó részét azonban egyértelműen a *B. canis* okozza, és a jelen disszertáció e fertőzés klinikai és egyes patológiai vonatkozásait tárgyalja.

A *B. canis* alfajai és törzsei az egyes földrajzi régiókban különböző patogenitásúak, az általuk kiváltott tünetek és a betegség esetleges szövődményei is különböznek. A *B. canis vogeli* elsősorban trópusi és szubtrópusi területeken elterjedt, de előfordulásáról beszámoltak Dél-Afrikában, az Egyesült Államokban, Ausztráliában, sőt újabban Szlovéniában is. Ez az alfaj okozza a legenyhébb megbetegedést. A legvirulensebb alfaj a *B. canis rossi*, amely Afrika déli területein endémiás. A *B. canis canis* Európában honos, és közepes megbetegítő képességű. A fertőzés hazai előfordulásáról és tüneteiről már több magyar nyelvű közlemény is megjelent. Szintén több angol nyelvű beszámoló részletezi a kutyababesiosis klinikumát Nyugat-Európában és más földrészeken.

Mivel azonban a Közép-Kelet Európában megnyilvánuló *B. canis* fertőzés klinikumáról angol nyelvű tanulmány még nem készült, a jelen disszertáció keretei között először egy retrospektív vizsgálatban mutatom be a hazai kutyababesiosis klinikumát 63 eset kapcsán.

Tárgyalom az egyszerű lefolyású és szövődményes esetek tünettanát, kiegészítő vizsgálati leleteit, előfordulási gyakoriságát és kórjóslatát, valamint a gyógykezelés lehetőségeit. A *B. canis* fertőzés szövődményeiről eddig még nem készült részletes hazai felmérés.

A *B. canis* által kiváltott megbetegedés tünettanát és kezelését eddig többnyire természetes fertőzések kapcsán tárgyalták. Az így szerzett tapasztalatokat jelentősen befolyásolják a betegpopuláció heterogenitása és a kutyák esetleges egyéb, korábban szerzett szervi bántalmai. Az eddigi kísérletes munkák inkább diagnosztikai tesztek kifejlesztésére, vagy a fertőzés megelőzésére koncentráltak.

Ezért munkám második részében klinikopatológiai megfigyeléseket teszek közzé intakt lépű és splenectomizált beagle kutyák kísérleti *B. canis* fertőzése kapcsán. Leírom a betegség során kialakult máj- és vesebántalmakat, ezzel – nemzetközi szempontból is figyelemre méltó – adatokat szolgáltatok a hazánkban előforduló *Babesia* törzs patogenitásáról.

Hazánkban *B. canis* fertőzés kapcsán viszonylag gyakran alakul ki heveny veseelégtelenség, ami sokszor végzetes kimenetelű. Korábban a vörösvérsejtek szétesése során kiszabaduló hemoglobin mechanikus és toxikus hatását tették felelőssé a bántalomért. A kutyák babesiosisa kapcsán azonban számos más tényező is okozhat vesekárosodást. Ilyenek a különböző okokra visszavezethető szöveti hypoxia vagy a fokozott immunológiai és gyulladáshoz vezető válaszreakciók, továbbá a disszeminált intravasalis coagulopathia.

Ezért a harmadik vizsgálat során a babesiosis következtében kialakult heveny veseelégtelenség kórszövettani és elektronmikroszkópos elváltozásait tárgyalom. Eredményeink hozzájárulhatnak e gyakran végzetes szövődmény kórfejlődésének jobb megértéséhez.

A szerző publikációi az értekezés témakörében

Referált tudományos folyóiratokban megjelent közlemények

- Máthé Á., Vörös K., Vajdovich P., Kótai I. and Soós P. (1998): Kutyák immunhaemolyticus anaemiája. Magyar Állatorv. Lapja 120, 261-267.
- Máthé Á., Vörös K., Németh T., Biksi I., Hetey Cs., Manczur F. and Tekes L. (2006): Clinicopathological changes and effect of imidocarb therapy in dogs experimentally infected with *Babesia canis*. Acta Vet. Hung. 54, 19-33.
- Máthé Á., Vörös K., Papp L. and Reiczigel J. (2006): Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). Acta Vet. Hung. 54, 367-385.
- Máthé Á., Vörös K., Papp L. and Reiczigel J. (2006): A kutyababesiosis klinikuma Magyarországon 63 eset kapcsán. Rövidített másodközlés. Magyar Állatorv. Lapja, közlésre elfogadva.

Kongresszusi előadások

- Máthé Á.: Kutyák immunhaemolyticus anaemiája. Klinikus Állatorvosok Egyesülete Kisállat Szekció 7. Országos Konferenciája. 1998. április 18.
- Máthé Á., Vörös K., Papp L.: A babesiosis szövődményei. Klinikus Állatorvosok Egyesülete Kisállat Szekció 11. Országos Konferenciája. 2002. május 4.

Akadémiai beszámolók

- Máthé Á., Biksi I., Németh T., Diószegi Z., Vörös K., Tekes L., Erdélyi K.: Klinikai megfigyelések kísérletesen előidézett kutyababesiosis kapcsán. 2001. január 25.
- Máthé Á., Vörös K., Papp L., Reiczigel J.: A kutyák babesiosisának előfordulása és kórlefolásának jellemzői Magyarországon. 2005. január 27.

Egyéb publikációk

- Máthé Á., Vörös K., Papp L.: A kutyababesiosis szövődményes formáinak gyógykezelése. Dr. Márkus György Alapítványi pályázat. 2002.

8. A DIC gyakrabban idézett elő többszörös szervfunkciózavart, mint a SIRS: 11 DIC-ban szenvedő állat közül 6 esetben alakult ki MODS, míg a 22 esetben kimutatható SIRS csak 5 kutyában vezetett MODS jelentkezéséhez.
9. **Második munkánk** során kísérletes *B. canis* fertőzést végeztünk lépirtott és intakt lépű beagle kutyákban. Minden állatban heveny májkárosodás jelentkezett. A lépirtott kutyákban jelentősebb mértékben emelkedett az ALT-aktivitás. Ultrahangvizsgálattal a máj diffúz megnagyobbodását tapasztaltuk. A lépirtott állatok májbiopsziás vizsgálatával heveny nem gennyes májgyulladás volt megállapítható.
10. Néhány nappal a haemoglobinuria megszűnése után enyhe átmeneti azotaemia jelentkezett egy intakt lépű és egy lépirtott kutyában.
11. Mindkét lépirtott állatot sikeresen meggyógyítottuk 400 ml parasitaemiás vér lebocsátása után. Ezzel olyan modellt dolgoztunk ki nagy mennyiségű *Babesia*-antigén előállítására, amely lehetővé teszi a kísérleti állatok túlélését.
12. Az intakt lépű kutya imidokarb-kezelés nélkül is meggyógyult, és valószínűleg krónikus *Babesia*-hordozóvá vált.
13. **Harmadik munkánkban** szövettani és elektronmikroszkópos vizsgálatokat végeztünk heveny veseelégtelenséggel szövődött *B. canis* fertőzésben elpusztult és imidokarb kezelésben is részesült kutyákban. A mintákban súlyos tubularis necrosis mutatkozott, ami valószínűleg a vesék hypoxiás károsodása miatt alakult ki. Az imidokarb nephrotoxicitását több állatfajban leírták, ezért hangsúlyozzuk, hogy a gyógyszert célszerű óvatosan alkalmazni olyan esetekben, amikor a vesefunkció zavara felmerül.

A kutyababesiosis klinikuma Magyarországon

Ebben a fejezetben 63 *B. canis* fertőzésben szenvedő kutya ellátása során egy év alatt összegyűjtött klinikai tapasztalatainkat mutatom be.

Az esetek többsége tavasszal és ősszel jelentkezett, a kullancsok szezonális aktivitásának megfelelően. A betegek 79%-a hímváru volt, valószínűleg azért, mert Magyarországon a kullancscsípésnek gyakrabban kitett kerti kutyák között a kanok többségben vannak. Feltehetően szintén a kutyatartási szokásokra visszavezethetően a nagytestű kutyafajták domináltak a vizsgált beteganyagban.

Az imidokarb-terápia nagyon hatékonynak bizonyult a *Babesia*-fertőzés kezelésére.

Komplikációmentes kórlefolyást 32 esetben figyeltünk meg. A klinikai tünetek nem különböztek a más földrajzi régiókban leírtaktól, a leggyakoribb megfigyelések a következők voltak: bágyadság, láz, splenomegalia, haemoglobinuria, sápadtság, icterus és kullancsok a gazdaállaton. A vérvizsgálat során gyakran tapasztaltunk thrombocytopeniát, lymphopeniát, eosinopeniát, valamint neutropeniát.

Szövődményes babesiosis alakult ki 31 állatban. A rottweilerek többségében (7/9) mutatkoztak komplikációk. Ez a fajta más kutyafajtáknál fogékonyabb lehet babesiosisra, hasonlóképpen, mint a kutyák parvovírusos enteritisére. Gyakran tapasztalt szövödmény volt a hepatopathia (41%), a pancreatitis (33%), a heveny veseelégtelenség (31%) és a disszeminált intravasalis coagulopathia (DIC; 24%), ugyanakkor ritkán jelentkezett immunhaemolyticus anaemia (10%), akut respirációs distressz-szindróma (ARDS; 6%) és cerebralis babesiosis (3%). A *Babesia*-fertőzés szövödményeinek előfordulási arányairól eddig kevés közlemény számolt be, és az eredményeket az eltérő szempontok miatt nehéz összevetni. Dél-Afrikában a hepatopathia gyakorinak mutatkozott, míg pancreatitis, súlyos

veseelégtelenség, ARDS és cerebralis babesiosis ritkán fordult elő kutyák *B. canis* fertőzése során.

Jelen vizsgálatunkban szignifikáns különbség adódott a komplikációmentes, egy szövődménnyel terhelt és a többszörös szövődményben szenvedő betegek életkora között (3,4, 4,8, illetve 8,6 év, $p < 0,001$). Ezekben a csoportokban statisztikailag jelentős eltérés volt tapasztalható a gyógyulási arány (78, 68 és 25%, $p = 0,005$) és a mortalitási ráta (3, 21 és 67%, $p < 0,001$) tekintetében is. Új eredményeink azt mutatják, hogy az idősebb állatokban gyakrabban jelentkeznek szövődmények a kutyababesiosis kapcsán. Ennek az lehet az oka, hogy a korosabb kutyák szubklinikai szervi bántalmakat hordozhatnak, melyek a *B. canis* fertőzés hatására szervi elégtelenségévé súlyosbodnak. Vizsgálatunkban a szövődményes esetek magasabb mortalitással jártak, különösen, ha több szerv volt érintett.

Az ún. általános gyulladáshoz való válaszreakció (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) és a DIC két olyan lehetséges patomechanizmus, amely ún. több szervi elégtelenséghez (multiple organ dysfunction syndrome – MODS) vezethet babesiosis során. A jelen vizsgálatban a DIC gyakrabban idézett elő többszörös szervfunkciózavart, mint a SIRS: 11 DIC-ban szenvedő állat közül 6 esetben alakult ki MODS, míg a 22 esetben kimutatható SIRS csak 5 kutyában vezetett MODS jelentkezéséhez. Ezek az új tapasztalatok azt sugallják, hogy a babesiosis kapcsán mutatózó többszörös szervfunkciózavar kórfejlődésében a DIC valószínűleg fontosabb szerepet játszik, mint a SIRS.

Új tudományos eredmények

1. **Első vizsgálatunkban** 63 kutyababesiosisban szenvedő beteg adatainak retrospektív elemzése során azt tapasztaltuk, hogy a legtöbb *B. canis* fertőződés tavasszal és ősszel jelentkezett, a franciaországi tapasztalatokhoz hasonlóan.
2. A vizsgált beteganyagban a kan kutyák (50/63; 79%) és a nagytestű fajták túlsúlyban voltak, valószínűleg a hazai kutyatartási szokásokra visszavezethetően.
3. Szövődményes babesiosis 31/63 esetben volt megállapítható. A szövődmények nagy előfordulási aránya az egyetemi klinikára referált bonyolult eseteknek tudható be.
4. A vizsgált beteganyagban sok rottweiler szerepelt, és ezek többségében szövődmények is mutatkoztak (7/9). Ez a fajta babesiosisra való fokozott fogékonyságára utalhat.
5. Gyakran tapasztalt szövődmény volt a hepatopathia (41%), a pancreatitis (33%), a heveny veseelégtelenség (31%) és a DIC (24%), ugyanakkor ritkán jelentkezett immunhaemolyticus anaemia (10%), ARDS (6%) és cerebralis babesiosis (3%). Elsőként tettünk javaslatot a babesiosis szövődményeinek objektív kritériumok alapján történő meghatározására.
6. Szignifikáns különbség adódott a komplikációmentes, egy szövődménnyel terhelt és a többszörös szövődményben szenvedő betegek életkora között (3,4, 4,8, illetve 8,6 év, $p < 0,001$).
7. A fenti csoportokban statisztikailag jelentős eltérés volt tapasztalható a gyógyulási arány (78, 68 és 25%, $p = 0,005$) és a mortalitási ráta (3, 21 és 67%, $p < 0,001$) tekintetében is.

valószínűleg a vesék hypoxiás károsodása miatt alakult ki. Mai tudásunk szerint a vesék oxigénhiányos állapota leginkább szisztémás hypotonia és következményes renalis vasoconstrictio miatt jön létre, de a kórfejlődésben súlyos vérszegénység és a hemoglobin károsodása is szerepet játszhat. Az imidokarb nephrotoxicitását több állatfajban leírták. A gyógyszer magas dózisban súlyos tubulonephrosist okozott lovakban, szarvasmarhákban és kecskékben, egy esetben pedig terápiás adagban alkalmazott imidokarb szintén tubularis necrosist okozott kutyában is. Az imidokarb injekciót ezért célszerű óvatosan alkalmazni olyan esetekben, amikor a vesefunkció zavara felmerül, és javasolt a beteget intravénás folyadékterápiában is részesíteni.

Klinikopatológiai elváltozások és az imidokarb terápiás hatása kísérletesen előidézett *B. canis* fertőzések során léptört és intakt kutyákban

Ebben a vizsgálatban egy intakt lépű (A) és két splenectomizált kutyát (B_{SE}, C_{SE}) fertőztünk *B. canis*-szal. A kísérlet céljai a következők voltak.

- A babesiosis klinikumának és szervi manifesztációinak tanulmányozása tervezett körülmények között, egészséges, fiatal állatokban.
- Az imidokarb terápiás hatékonyságának vizsgálata.
- Nagy mennyiségű *Babesia*-antigén előállítása egy szerológiai teszt kifejlesztéséhez.

Mindegyik állatban heveny betegség jelentkezett. A típusos tünetek a láz, a haemoglobinuria és a vérfogyottság voltak, utóbbi súlyosabbnak mutatkozott a léptört kutyákban. A splenectomizált állatok imidokarb kezelésben is részesültek, ezután még 3 napig voltak lázasak, szintén 3 napig vérkenetükben még *babesiákkal* fertőzött vörösvérsejtek is láthatóak voltak. A betegség heveny szakaszában regeneratív anaemia, thrombocytopenia, neutropenia és lymphopenia fejlődött ki, majd néhány nap múlva leukocytosis, neutrophilia és a vérkép balra tolódása mutatkozott. Heveny májkárosodás minden állatban tapasztalható volt, melyet a vér emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALT) aktivitása jelzett. Az ALT-aktivitás emelkedése jelentősebb volt a léptört kutyákban. Hasi ultrahangvizsgálattal a máj diffúz megnagyobbodását tapasztaltuk. A splenectomizált állatok májbiopátiumában heveny nem gennyes hepatitis volt látható, ami új tapasztalatnak számít kutyák *B. canis* fertőzésében. A folyamatos intravénás folyadékterápia ellenére átmeneti enyhe azotaemia alakult ki két állatban (A és B_{SE}) több nappal a haemoglobinuria

megszűnése után. Ez a lelet azt valószínűsíti, hogy a haemoglobinuriás nephrosis valószínűleg nem az egyedüli oka a babesiosis kapcsán kialakuló nephropathiának. Pancreatitis a kísérleti állatokban nem jelentkezett. Egy kutyában (C_{SE}) enyhe szubklinikai DIC volt megállapítható a fertőzést követő 3. napon.

Mindkét lépirtott állatot sikeresen meggyógyítottuk 400 ml parasitaemiás vér lebocsátását követően. Ezzel egy új kísérleti modellt hoztunk létre, bebizonyítva, hogy jelentős mennyiségű *Babesia*-antigént lehet előállítani a kísérleti állatok végleges elaltatása nélkül is. A gyógykezeléshez teljes vér transfúziót és imidokarb injekciót használtunk, illetve szükség szerint alkalmaztunk tüneti terápiát (infúziók, lázcsillapítók, glükokortikoidok és diuretikumok). Az intakt lépű kutya csak tüneti kezelést kapott, és az állat imidokarb alkalmazása nélkül is spontán meggyógyult. Az állat valószínűleg tünetmentes *Babesia*-hordozó lett.

Mindkét splenectomizált kutyában mikrobiális fertőzések jelentkeztek (B_{SE}: *Escherichia coli* által okozott osteomyelitis, C_{SE}: haemobartonellosis), valószínűleg a lépirtás és a glükokortikoid-terápia következtében kialakult immunszuppresszió miatt.

A *B. canis* fertőzés során jelentkező nephropathia kórszövetteni és elektronmikroszkópos vizsgálata (részben) imidokarbbal kezelt kutyákban

Szövetteni és elektronmikroszkópos vizsgálatokat végeztünk 8 heveny veseelégtelenséggel szövődött *B. canis* fertőzésben elpusztult kutyában, új adatokat szolgáltatva a babesiosis e gyakran végzetes szövödményének kórtanához. Imidokarb-kezelést 7 állat esetében végeztünk, átlagosan 4,5 nappal elpusztulásuk előtt. Súlyos vérszegénység csak két kutyában jelentkezett.

A legsúlyosabb (regresszív) szövetteni elváltozások a vesék elsőrendű kanyarulat csatornácskáiban alakultak ki. Enyhébb esetekben a csatornácskák vakuolás-hydropicus elfajulása, súlyosabb esetekben a tubulushám elhalása és a hámsejtek alaphártyáról való leválása mutatkozott. Az elhalt szövettörmelék időnként acidophil hengereket képezett a tubulusok üregében. Néhány kutyában a tubulusok teljes elhalása volt látható. Hemoglobinhengereket csak ritkán láttunk, és hemoglobincseppek is csak elvétve mutatkoztak a tubularis hámsejtekben. A glomerulusokban jelentős kóros elváltozás nem alakult ki.

Elektronmikroszkópos vizsgálattal szintén degeneratív eltérések mutatkoztak a vesetubulusokban: a sejtmaghártya hyperchromatosisa, karyopycnosis és karyolysis egyaránt látszottak, továbbá a mitochondriumok zavaros duzzadása, kollapszusa és crystáik feltöredezése is megfigyelhetőek voltak. Vakuolás-hydropicus elfajulás alakult ki a sejtmagokban, az endoplazmatikus reticulumban és a hámsejtek microvillusaiiban. Sokszor az epithelsejtek összezsugorodtak, ami elhalásukra utalt. Vízforgalmi zavar a glomerularis és interstitialis kapillárisok endothel sejtjeiben is megfigyelhető volt.

Az általunk *B. canis* fertőzésben tapasztalt súlyos tubularis necrosis