

Czy *Encephalitozoon cuniculi*, pasożytniczy pierwotniak układu nerwowego królików, może być leczony pirymetaminą?

Esther van Praag, Ph.D.

Tłumaczenie: Teresa Pyza, lek.wet. Dorota Pilich

Informacje przedstawione tutaj są tylko i wyłącznie do celów edukacyjnych – nie w celu zastąpienia porady lekarza weterynarii. Proszę szukać porady u profesjonalisty przed podaniem leków wymienionych w tym artykule.

Różne badania sugerują, że do 80% zdrowej populacji królików jest nosicielami pierwotniaka *Encephalitozoon cuniculi*, bez występowania kiedykolwiek objawów klinicznych choroby oraz bez rozwoju choroby. Niewiele wiadomo na temat biologii i cyklu *rozwojowego E. cuniculi*, także sposób jego przenoszenia się nie jest jeszcze w pełni określony. Główna droga transmisji wydaje się być bardziej wertykalna (pionowa): od matki na jej potomstwo, niż horyzontalna (pozioma): przez zakażone odchody i mocz. Prawdopodobnie królik może zostać zakażony także w późniejszym okresie życia przez swojego zainfekowanego towarzysza albo przez zakażone, brudne podłoże, chociaż są liczne przykłady mieszkających razem królików, gdzie u jednego z nich stwierdza się w organizmie obecność *E. cuniculi*, a u drugiego nie.

Pasożyt atakuje system nerwowy i główne organy, powodując różnorodne symptomy włącznie z kręczem szyi, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek, nietrzymaniem moczu, zapaleniem błony naczyniowej oka, kataraktą (zaćmą), niedowładem kończyn przednich i tylnych (jednej, lub po obu stronach), oczopląsem (przewracanie oczyma) i/lub innymi objawami neurologicznymi. Królik zawsze umiera z powodu zapalenia mózgu i opon mózgowych.

Obecność pasożytów *Microsporidae* u ssaków prowadzi do niedoborów witamin i mikroelementów, co w rezultacie może spowodować anemię. Brak jest dokładnych informacji dotyczących *E.cuniculi*.



Zwyczajowe leczenie: Benzimidazole

E. cuniculi jest obecnie rutynowo leczone benzimidazolami. Leki te są stosowane z sukcesem u wielu królików, mogą jednak powodować niewielki do średniego wzrost poziomu enzymów wątrobowych.

Działanie benzimidazoli jest powolne i bardziej zależy od ich obecności w przewodzie pokarmowym i krwi niż od obecnego stężenia. Benzimidazole unieszkodliwiają tubuliny pasożyta i blokują je. Zgrupowanie tego będącego dimerem białka tubulinowego z mikrotubuli odgrywa ważną funkcjonalną i strukturalną rolę u pasożytów (transport molekuł odżywczych, podział komórki). Benzimidazole co więcej blokują pewien metabolizm pasożytów, taki jak transport i przyjmowanie glukozy, bez wpływania negatywnie na żywiciela (królika, kota, psa). Właściwości różnych benzimidazoli używanych w leczeniu *E. cuniculi* są zróżnicowane:

- **Albendazol** – wiadomo że rozpada się w wątrobie na produkty bardziej hydrofilne, co zmniejsza jego możliwości przejścia przez barierę mózg – krew; jednakże skuteczność produktów rozpadu w zwalczaniu *E. cuniculi* nie jest znana. Stosowanie albendazolu, leku nie przeznaczonego do stosowania u królików, doprowadziło do szybkiej śmierci zdrowych królików lub wystąpienia niewydolności szpiku kostnego, aczkolwiek nie zostało to przetestowane klinicznie. Ogólnie jest uznane, że albendazol jest mniej efektywny niż oksybendazol.
- Oksybendazol jest raczej lipofilną molekułą, która nie jest rozkładana w organizmie. Zaletą oksybendazolu jest jego przejście przez barierę krew-mózg do mózgu lub centralnego układu nerwowego, brak właściwości teratogennych u królików oraz brak jego rozpadu w wątrobie, przed przejściem do dalszych części ciała, w przeciwieństwie do albendazolu. Nie jest jeszcze niestety wiadomo w jakim stopniu oksybendazol jest skuteczny w zwalczaniu *E. cuniculi* oraz jakie są długoterminowe efekty uboczne tego związku.
- Fenbendazol był badany pod kątem jego właściwości zapobiegawczych i leczniczych u królików zakażonych *E. cuniculi* a rezultaty zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym (Veterinary Record, 2001, strony 478-480). To był duży przełom ponieważ były dane naukowe na poparcie odkryć oraz ponieważ to była pierwsza terapia która, uważano, doprowadziła do wyleczenia (a nie tylko zwykłej kontroli) stanu chorobowego. Co więcej pokazano, że sam fenbendazol przekracza barierę krew-mózg u myszy. W rzadkich przypadkach długoterminowe przyjmowanie fenbendazolu było łączone z występowaniem niewydolności szpiku kostnego, problemami z ukł. pokarmowym i anoreksją, chociaż nie sprawdzono tego klinicznie.



Króliki laboratoryjne wykazały wyższe miano po roku po leczeniu fenbendazolem i pozostawały przez ten rok bez objawów klinicznych. Te króliki które zostały uśmiercone w rok po leczeniu fenbendazolem wciąż miały pasożyta w ich mózgu. Niezależnie nie występowały u nich żadne objawy choroby.

UWAGA:

Fenbendazol pozostaje obecnie lekiem z wyboru w leczeniu *E. cuniculi*.

Ostatnio jednak coraz więcej królików leczonych jednym lub kilkoma związkami benzimidazoli wykazało nawroty choroby podczas okresu leczenia lub kiedy zaprzestano podawania leków. Obecnie, kilku opiekunów, którzy podawali królikom długoterminowo oksybendazol zgłosiło, że kuracja stopniowo przestaje działać, tak jakby pasożyt wytwarzał odporność na nią. Bo czy możliwe jest żeby dwa różne pasożyty zainfekowały królika, takie jak *E. cuniculi* i toksoplazmoza?

Zastosowanie pirymetaminy?

W oparciu o literaturę naukową oraz doświadczenia weterynarzy, niektóre alternatywne leki są wypróbowywane w „beznadziejnych” przypadkach,



H. McMurray

Sweetie, 10. letni królik z wysokim mianem *E.cuniculi* i pierwszy królik u którego z sukcesem, po raz pierwszy zastosowano schemat leczenia pirymetaminą.

królików skazanych na eutanazję. Związki których próbowano to: lufenuron, pirymetamina (stosowana w leczeniu toksoplazmozy u królików) czy ponazuril i okazały się one bardziej lub mniej skuteczne.

Schemat leczenia *E. cuniculi* powstał w oparciu o terapię stosowaną w leczeniu *Sarcocystis sp.* czy *Toxoplasma spp.* u koni i kotów, odpowiednio, przy użyciu leku przeciwpierwotniakowego pirymetaminy (Daraprim) w połączeniu z sulfonamidem potencjalizowanych trimetoprimem podawanych razem z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi.



Terapia jest stosowana przez jeden miesiąc u koni i dwa tygodnie u kotów. Efekty uboczne wydają się być rzadkie. Chociaż wcześniejsze badania wykazały, że pirymethamina jest nieskuteczna w zwalczaniu *E. cuniculi* przy badanych stężeniach 5 i 20 mg/ml, stężenie 50 mg/ml wykazało 35% zahamowanie wzrostu. Obecne wstępne testy in-vivo pokazały jednak, że wzrost sporów *E. cuniculi* został zatrzymany w obecności terapeutycznego stężenia pirymethaminy.

U królików pyrimethamina jest stosowana do leczenia toksoplazmozy, *Pneumocystis carinii*, kokcydiozy wątrobowej, itd. Wykazano, że stosowanie pirymethaminy u królików jest bezpieczne we właściwej dawce. Lek zwalczający pierwotniaki bezpośrednio atakuje pasożyta, blokując metabolizm kwasu foliowego u pasożyta oraz zwiększa aktywność sulfonamidu potencjalizowanego trimetoprimem w zwalczaniu pasożyta.

Terapia jest oparta na schemacie leczenia stosowanym u kotów w zwalczaniu toksoplazmozy:

- Kwas foliowy: 3 do 5 mg podawany od dwóch razy na tydzień do codziennego podawania,
- Pirymetamina: 0.5 mg/kg dwa razy dziennie,
- Sulfadiazyna (długo działający sulfonamid): 30 mg/kg dwa razy dziennie.

UWAGA:

Dawka kwasu foliowego wydaje się duża, ale jest to dawka odpowiadająca stosowanej w leczeniu toksoplazmozy u kotów.

Kwas foliowy można zastąpić tiaminą. Kwas foliowy jest najlepszy, ale droższy. Stosowanie trimetoprim-u jest przeciwwskazane. Uważa się, że ten sulfonamid zwiększa toksyczność pyrimetaminy.

Leczenie trwa minimum miesiąc. Ponieważ połączenie pirymetaminy i sulfadiazyny wpływa na funkcje szpiku kostnego, obserwuje się anemię i leukopenię (zmniejszenie ilości białych krwinek). Efekty rzadko są poważne; niezależnie zaleca się monitorowanie królika i regularne wykonywanie morfologii krwi. Podawanie kwasu foliowego zmniejsza występowanie tych efektów ubocznych.

Królik musi koniecznie być leczony jednocześnie sulfonamidem i pyrimetaminą podawanymi codziennie. Zaobserwowano występowanie odporności *Sarcocystis spp.* na pyrimethaminę w przypadku nie podawania jednocześnie sulfonamidów.



Króliki obecnie leczone tymi lekami są pod nadzorem lek.wet. Marka Lennox-a i lek.wet. Joanne Hach.

Sweetie – królik w wieku ok. 10 lat, z wysokim mianem *E.cuniculi* oraz całkowitym niedowładem jego tylnej kończyny. Większość czasu leżał w jednym miejscu, z objawami depresji. Po kilku dniach nagle zaczął próbować więcej się poruszać, wstawać chociaż jego kończyna zeszywniała. Z pewnością nie ma już depresji, wykazując zainteresowanie swoim króliczym towarzyszem i życiem. Królik leczony tymi lekami wykazał ogromną poprawę jakości swojego życia i mobilności.

Takie same pozytywne efekty zaobserwowano u Sidney, 4,5 rocznego królika z wysokim mianem *E. cuniculi*, cierpiącego na paraliż kończyn tylnych. Po 18 dniach leczenia mógł się poruszać i próbował wskoczyć do swojej kuwety od tyłu.



Sharon McGovern



Po lewej: Sidney z wysokim mianem *E.cuniculi* i paraliżem dolnych części kończyn jest drugim królikiem u którego zastosowano ten protokół.

Po prawej: Po 18 dniach leczenia pyrimetaminą Sidney próbuje przeskoczyć przez tylną ściankę swojej kuwety.

Podziękowania

Dziękuję Heather McMurray (USA) i Sharon McGovern (USA) za przysłanie zdjęć swoich królików podczas stosowania tego leczenia i ich regularne informowanie o efektach, oraz Sue Chang za wypróbowanie tego nowego leczenia na swoich królikach.

Serdeczne podziękowania także dla P. Deplazes (lek.wet. Szwajcaria) za poświęcenie czasu na podzielenie się swoją wiedzą na temat *E. cuniculi*.

Dziękuję również Sweete, Sidney i jego partnerowi za cierpliwość podczas sesji zdjęciowych.



Dalsze informacje:

1. Biderre C, Mathis A, Deplazes P, Weber R, Metenier G, Vivares CP. Molecular karyotype diversity in the microsporidian *Encephalitozoon cuniculi*. Parasitology. 1999; 118 (Pt 5):439-45.
2. Couzinet S, Cejas E, Schittny J, Deplazes P, Weber R, Zimmerli S. Phagocytic uptake of *Encephalitozoon cuniculi* by nonprofessional phagocytes. Infect Immun. 2000; 68(12):6939-45.
3. Deplazes P, Mathis A, Baumgartner R, Tanner I, Weber R. Immunologic and molecular characteristics of Encephalitozoon-like microsporidia isolated from humans and rabbits indicate that *Encephalitozoon cuniculi* is a zoonotic parasite. Clin Infect Dis. 1996; 22(3):557-9.
4. Dutz W, Post C, Jennings-Khodadad E, Fakouhi T, Kohout E, Bandarizadeh B. Therapy and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Natl Cancer Inst Monogr. 1976; 43:179-85.
5. Gomez-Bautista M, Rojo-Vazquez FA. Chemotherapy and chemoprophylaxis of hepatic coccidiosis with sulphadimethoxine and pyrimethamine. Res Vet Sci. 1986; 41:28-32.
6. Gray LC, Magdesian KG, Sturges BK, Madigan JE. Suspected protozoal myeloencephalitis in a two-month-old colt. Vet Rec. 2001; 149(9):269-73.
7. Lindsay DS, Dubey JP. Determination of the activity of pyrimethamine, trimethoprim, sulfonamides, and combinations of pyrimethamine and sulfonamides against *Sarcocystis neurona* in cell cultures. Vet Parasitol. 1999; 82:205-10.
8. Mrema JE, Rieckmann KH. A rabbit--in vitro system to evaluate drug action against *Plasmodium falciparum*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1983; 77:130-5.
9. Mathis A, Akerstedt J, Tharaldsen J, Odegaard O, Deplazes P. Isolates of *Encephalitozoon cuniculi* from farmed blue foxes (*Alopex lagopus*) from Norway differ from isolates from Swiss domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Parasitol Res. 1996; 82:727-30.
10. Mathis A, Michel M, Kuster H, Muller C, Weber R, Deplazes P. Two *Encephalitozoon cuniculi* strains of human origin are infectious to rabbits. Parasitology. 1997;114 (Pt 1):29-35.
11. Moore LA, Johnson PJ, Messer NT, Kline KL, Crump LM, Knibb JR. Management of headshaking in three horses by treatment for protozoal myeloencephalitis. Vet Rec. 1997; 141:264-7.
12. Peeters JE, Geeroms R, Halen P. Evolution of coccidial infection in commercial and domestic rabbits between 1982 and 1986. Vet Parasitol. 1988; 29:327-31.
13. Peeters JE, Geeroms R, Froyman R, Halen P. Coccidiosis in rabbits: a field study. Res Vet Sci. 1981; 30:328-34.
14. Suter C, Muller-Doblies UU, Hatt JM, Deplazes P. Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits with fenbendazole. Vet Rec. 2001; 148:478-80.
15. Sobottka I, Albrecht H, Visvesvara GS, Pieniazek NJ, Deplazes P, Schwartz DA, Laufs R, Elsner HA. Inter- and intra-species karyotype variations among microsporidia of the genus *Encephalitozoon* as determined by pulsed-field gel electrophoresis. Scand J Infect Dis. 1999; 31:555-8.



16. Thomas C, Finn M, Twigg L, Deplazes P, Thompson RC. Microsporidia (*Encephalitozoon cuniculi*) in wild rabbits in Australia. Aust Vet J. 1997; 75:808-10.
17. Tassignon MJ, Brihaye M, De Meuter F, Vercruyse A, Van Hoof F, De Wilde F. Efficacy of treatments in experimental toxoplasmosis. Bull Soc Belge Ophtalmol. 1989; 230:59-72.

Informacje zawarte na tej stronie nie mogą być reprodukowane, publikowane na innych stronach i portalach internetowych, ani gdziekolwiek indziej

LISTOPAD 2003
Uaktualnienie: MAJ 2005
Tłumaczenie: WRZESIEŃ 2005

