

Alicja Wiercińska-Drapała

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Giardioza — obraz kliniczny, rozpoznawanie i leczenie

Giardiasis — clinical manifestations, diagnosis and therapy

STRESZCZENIE

Giardioza to jedna z najczęstszych chorób biegunkowych u ludzi. Jest skutkiem spożycia cyst pasożyta *Giardia lamblia*. Objawy kliniczne są różnorodne — od inwazji bezobjawowych do ostrej lub przewlekłej biegunki, która może trwać wiele miesięcy z zaburzeniami wchłaniania i chudnięciem. Metroni-

zadol i inne nitroimidazole stosowane od wielu lat w leczeniu giardiozy nadal są lekami z wyboru. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, rozpoznawania i leczenia giardiozy u ludzi.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 98–102

Słowa kluczowe: giardioza, obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Giardiasis is one of the most common diarrheal diseases throughout the world. It is caused by ingestion of *Giardia lamblia* cysts via faecal-oral route. The clinical picture of human giardiasis is extremely variable, from an asymptomatic form to acute or chronic diarrhoea which may last several months

and lead to malabsorption and weight loss. Metronidazole and other nitroimidazoles have been used for decades as the therapy of choice against giardiasis. This article discusses the current epidemiology, diagnosis, and therapy of giardiasis in humans.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 98–102

Key words: giardiasis, clinical manifestations, diagnosis, therapy

Giardioza, choroba wywoływana przez pierwotniaka *Giardia lamblia* (*syn. Giardia intestinalis, Giardia duodenalis*), jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób biegunkowych u ludzi, powszechnie występując na całym świecie. Znana od 1681 roku, kiedy to po raz pierwszy van Leeuwenhoek rozpoznał te pasożyty w skonstruowanym przez siebie mikroskopie. Objawową postać choroby rozpoznaje się u 280 mln ludzi rocznie. Najczęściej występuje w krajach rozwijających się [1]. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych giardioza występuje u 2–5% populacji, natomiast w krajach rozwijających się u 20–30% [2]. W Polsce rocznie rozpoznaje się około 3000

klinicznie jawnych przypadków choroby [3]. Prawdopodobnie dane te są zaniżone, ponieważ w badaniach przesiewowych wykazano obecność pasożytów u 1–9% badanych [4–6]. *Giardia lamblia* jest także jedną z najczęstszych przyczyn biegunki podróży [7]. Choroba ta wraz z kryptosporydiozą w 2004 roku została dołączona do inicjatywy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na rzecz zaniedbanych chorób (*WHO Neglected Diseases Initiative*) [8].

Giardia lamblia jest potencjalnym patogenem zoonotycznym, co oznacza, że niektóre genotypy występują zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, i mogą być między nimi transmito-

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapała, prof. nadzw. WUM
Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
WUM
ul. Wolska 37
01–201 Warszawa
tel.: 22 335 52 21,
faks: 22 631 05 35
e-mail: awiercinska@wum.edu.pl

wane. Obecność pasożytów wykazano u kotów, psów, zwierząt domowych i dzikich, a zwłaszcza u bobrów. Wyniki ostatnich badań molekularnych pozwoliły na identyfikację ośmiu genotypów pasożyta oznaczonych literami A–H, które morfologicznie są nierozróżnialne, a różnicuje się je jedynie dzięki metodom genetycznym. Człowiek może się zarażać jedynie genotypami A i B [9].

CYKL ŻYCIOWY I DROGI ZARAŻENIA

Cykl życiowy *Giardii* odbywa się w jednym osobniku i obejmuje dwa stadia rozwojowe — trofozoit i cystę. Do zarażenia dochodzi na drodze fekalno-oralnej. Po połknięciu cysty, pod wpływem niskiego pH soku żołądkowego, w dwunastnicy dochodzi do ekscystacji i uwolnienia się trofozoitów. Uwolnione z cyst trofozoity przyczepiają się za pomocą tarczy przysawkowej do powierzchni komórek nabłonkowych proksymalnego odcinka jelita cienkiego, najczęściej w okolicy krypt jelitowych. Trofozoity mają kształt gruszkowaty i zawierają dwa jądra, rozmnażają się bezpłciowo przez podział podłużny. Z jelita trofozoity migrują do dwunastnicy, a stąd do dróg żółciowych i przewodów trzustkowych. Okresowo trofozoity przekształcają się w cysty i są wydalane z kałem. Nieprzyczepione trofozoity wraz z treścią jelita są przesuwane do dalszego odcinka przewodu pokarmowego, gdzie ulegają encystacji, czyli formowaniu cyst. Cysty są wydalane z kałem żywiciela nieregularnie i w zmiennej liczbie. Są odporne na działanie czynników środowiska zewnętrznego. W niskich temperaturach i dużej wilgotności mogą przetrwać kilka miesięcy. Trofozoity także mogą być wydalone do środowiska zewnętrznego wraz z biegunkowym kałem, ponieważ zbyt szybka perystaltyka uniemożliwia przekształcanie ich w cysty, jednak ta forma jest bardzo wrażliwa na warunki zewnętrzne [10, 11].

Do zarażenia dochodzi poprzez spożycie wody lub pokarmu zanieczyszczonego cystami. Możliwe jest również zarażenie poprzez kontakty bezpośrednie. Dotyczy to głównie dzieci przebywających w żłobkach i przedszkolach, członków rodzin oraz osób uprawiających seks oralno-analny. Cysty są bardzo zaraźliwe dla ludzi. Wyniki badań wśród ochotników wykazały, że do zarażenia wystarczy mniej niż 10 cyst [12]. Są odporne na niską zawartość chloru, dlatego chlorowanie wody bywa często niewystarczającą metodą jej oczyszczania [13].

OBJAWY KLINICZNE

Spektrum kliniczne inwazji *Giardia lamblia* obejmuje:

- inwazje bezobjawowe;
- ostrą lub podostrą niezapalną biegunkę;
- przewlekłą biegunkę z towarzyszącym (lub nie) niedożywieniem i utratą masy ciała [14].

Najczęstsze objawy towarzyszące inwazji *Giardia lamblia* to biegunka od ostrej do przewlekłej, której mogą towarzyszyć zaburzenia wchłaniania, nudności, wymioty i utrata masy ciała. Rzadziej inwazje *Giardia* mogą powodować wysypkę, świąd skóry, zapalenie błony naczyniowej oka, alergię pokarmową i zapalenie błony maziowej stawów. Bardziej intensywne objawy mogą występować u małych dzieci, u osób z niedoborem odporności oraz niedożywionych [15].

Choroba może też przybrać formę przewlekłą. Przewlekła giardioza nie zawsze występuje u osób, u których obserwowano ostrą fazę choroby. Także nie zawsze w tych przypadkach występuje biegunka. Częściej chorzy skarżą się na luźne stolce, poboлевania w jamie brzusznej, dyskomfort, wzdęcia, gazy, chudnięcie. Przewlekła choroba powoduje upośledzenie wchłaniania, niedobór laktazy, witaminy A, B₁₂, kwasu foliowego. U dzieci może doprowadzić do zahamowania wzrostu i upośledzenia funkcji poznawczych [16]. Powikłania te są spowodowane dysfunkcją nabłonka i zaburzeniami transportu, które wynikają ze zredukowanej oporności komórek nabłonkowych z powodu obniżonej ekspresji białek połączeń ścisłych (*tight junction protein*), zwiększonej apoptozy komórek nabłonkowych oraz zwiększonej sekrecji anionów i zaburzenia zależnej od Na⁺ absorpcji D-glukozy. Przewlekłą giardiozę obserwowano u 15–32% zarażonych, z których nie wszyscy mieli ostrą fazę choroby. U ponad 80% chorych z przewlekłą giardiozą stwierdzano odczyn zapalny w biopsji dwunastnicy, a u 54% — skrócenie kosmków jelitowych. U chorych, u których stwierdzano nieprawidłowości w badaniu histologicznym, częściej występowały bóle brzucha i biegunka, w porównaniu z tymi, u których obraz histologiczny był prawidłowy [11, 17, 18].

Przyczyny rozwoju przewlekłej inwazji są niedokładnie poznane. Istotną rolę odgrywa interakcja między pasożytem a organizmem. Czynniki sprzyjające rozwojowi przewlekłej inwazji ze strony gospodarza to wiek, status immunologiczny, poprzednie ekspozycje na pasożyty, dieta i współwystępowanie innych pasoży-

tów, a ze strony pasożyta — prawdopodobnie genotyp, intensywność namnażania się, białka powierzchniowe, oporność na leki, zdolność do unikania odpowiedzi immunologicznej [19].

W obronie organizmu przeciwko *Giardia* są zaangażowane procesy immunologiczne i nieimmunologiczne błony śluzowej, co wpływa na wrażliwość na inwazje i przebieg kliniczny choroby. Badania na myszach udowodniły kluczową rolę IgA, białek transportujących immunoglobuliny, polimerycznego Ig receptora. Niskie stężenie IgG i IgA obserwowano u osób z dużą wrażliwością na inwazje. Słaba zdolność do produkcji specyficznych immunoglobulin anti-*Giardia* jest istotnym czynnikiem ryzyka przewlekłej giardiozy [11].

ROZPOZNAWANIE

Do rozpoznania giardiozy wykorzystuje się badania koproskopowe, badania immunoenzymatyczne wykrywające swoisty antygen ściany *Giardia* oraz badania molekularne. Najczęściej w praktyce klinicznej stosowane są badania mikroskopowe kału, w którym poszukuje się cyst. W świeżo badanym stolcu biegunkowym możliwe jest także stwierdzenie trofozoitów. Czułość metody mikroskopowej wykonywanej w doświadczonym laboratorium jest szacowana na 70%, ze względu na fakt nieregularnego wydalania cyst. Przerwy w wydalaniu mogą wynosić nawet kilkanaście dni. Dlatego konieczne jest kilkakrotne badanie kału, najlepiej pobranego w kolejnych dniach lub z kilkudniowym odstępem. Prawdopodobieństwo wykrycia cyst w jednorazowym badaniu mikroskopowym kału wynosi 35–50%, a przez wielokrotne badania czułość badania można zwiększyć do 70–90%. Możliwe są także fałszywie dodatnie rozpoznania, ponieważ niektóre komórki, głównie grzyby, mogą być błędnie rozpoznawane jako cysty [20, 21].

W mikroskopowej diagnostyce giardiozy u ludzi stosuje się również badania poszukujące trofozoitów w treści sondy dwunastniczej. Jest to jednak metoda inwazyjna i często dokuczliwa dla pacjenta, stąd też wykorzystuje się ją jedynie przy długo utrzymujących się dolegliwościach ze strony przewodu pokarmowego i przy braku obecności pasożytów w kale.

W rzadkich sytuacjach do potwierdzenia choroby wykorzystuje się także metody histologiczne polegające na badaniu wycinków ze ściany dwunastnicy. Ze względu na uciążliwość badania jest ono bardzo rzadko wykonywane w rutynowej diagnostyce.

Obecnie coraz powszechniej wykorzystuje się metody wykrywające antygeny *Giardia* za pomocą immunofluorescencji i techniki immunoenzymatycznej (ELISA). Dostępnych jest wiele komercyjnych testów, które charakteryzują się wysoką czułością i swoistością sięgającą nawet 99%. W testach immunofluorescencji bezpośredniej wykorzystuje się znakowane fluorochromem przeciwciała monoklonalne przeciw antygenom ściany cyst *Giardia*, a w testach immunoenzymatycznych (EIA) — antygen kałowy *Giardia*. Mimo że testy te mają stosunkowo wysoką czułość i swoistość oraz są proste i tanie, nie zawsze mogą zastąpić badanie mikroskopowe, które umożliwia wykrycie innych pasożytów, co jest podstawowym w celu badania koproskopowego [21, 22].

Metod molekularnych nie wykorzystuje się w rutynowej diagnostyce giardiozy, a jedynie w laboratoriach naukowych i w badaniach epidemiologicznych. Umożliwiają one precyzyjną identyfikację pasożyta oraz określenie genotypu, co ma znaczenie w śledzeniu rozprzestrzeniania się inwazji.

LECZENIE

Mimo że giardioza w rzadkich przypadkach może mieć przebieg samoograniczający się, każde wykrycie pasożyta u ludzi wymaga leczenia. W leczeniu giardiozy stosuje się sześć grup leków o różnym mechanizmie działania (tab. 1) [23]. Lekiem z wyboru są 5-nitroimidazole, a głównie metronidazol [23]. Badania potwierdzające obecność pasożytów po tygodniu od zakończonej pełnej kuracji świadczą o niepowodzeniu terapeutycznym. Przyczyną tego jest najczęściej niedokładne stosowanie się chorego do zaleceń terapeutycznych, rzadziej oporność na leki czy immunosupresja. Możliwe są również reinwazje [24]. Oporność na metronidazol wykazano u 20% chorych z niepowodzeniem terapeutycznym. W takich sytuacjach poleca się zastosowanie innego leku, na przykład albendazolu, a u chorych z długo utrzymującymi się uciążliwymi objawami — terapii dwulekowej, na przykład połączenie albendazolu z metronidazolem. Leczenie to było skuteczne u 79% pacjentów [24]. Inną opcją jest zastosowanie paramomycyny lub kwinastryny z metronidazolem. Wykazano, że połączenie metronidazolu wraz z albendazolem jest skuteczniejsze niż sam albendazol u chorych z niepowodzeniem terapeutycznym [25]. Większość omawianych leków ma nieko-

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu giardiozy, ich dawkowanie i skuteczność

Lek	Dawkowanie (doustnie)	Skuteczność
Metronidazol	3 × 250–500 mg/d. przez 5–7 dni (dzieci: 15 mg/kg mc./d. w 3 dawkach podzielonych, przez 5–7 dni)	90%
Tinidazol	2 g jednorazowo (dzieci: 50 mg/kg mc. jednorazowo)	74–100%
Albendazol	1 × 400 mg/d. przez 5 dni (dzieci: 10 mg/kg mc. w jednej dawce na dobę, przez 5 dni)	62–95%
Furazolidon	4 × 100 mg/d., przez 7–10 dni (dzieci 6 mg/kg mc./d. w 4 dawkach podzielonych, przez 7–10 dni)	80–89%
Paramomycyna*	3 × 500 mg/d. przez 7–10 dni (dzieci: tak jak u dorosłych)	41–91%
Nitazoksanid	2 × 500 mg/d., przez 3 dni (dzieci: 1–4 lata — 2 × 100 mg/d. przez 3 dni 4–12 lat — 2 × 200 mg/d. przez 3 dni > 12 lat — jak dorośli)	64–94%
Kwinakryna**	3 × 100 mg/d. przez 7–10 dni (dzieci: 2 mg/kg mc./d. w 3 dawkach podzielonych, przez 5–7 dni)	90–95%

*Jedyny lek możliwy do stosowania u kobiet w ciąży

**Stosowany wyjątkowo z powodu możliwych silnych działań niepożądanych

rzystny wpływ na rozwój płodu, dlatego nie mogą być stosowane u kobiet w ciąży. Leczenie giardiozy w ciąży powinno być prowadzone jedynie w klinicznie ciężkich postaciach choroby. Jedynym lekiem, możliwym do zastosowania u kobiet w ciąży jest paramomycyna (Humatin), antybiotyk aminoglikozydowy słabo wchłaniający się z przewodu pokarmowego [23].

UTRZYMYWANIE SIĘ OBJAWÓW MIMO LECZENIA

Skuteczne leczenie i eliminacja pasożytów z organizmu nie zawsze powoduje ustąpienie objawów. Dolegliwości częściej utrzymują się u chorych, którzy mieli przewlekłe lub nawrotowe inwazje. W badaniach przeprowadzonych w Niemczech oraz Norwegii wykazano, że 38–40% ludzi zgłaszało dolegliwości o typie biegunkowej formy zespołu jelita nadwrażliwego (ZJN) 14–24 miesięcy po ostrej chorobie [7, 24]. Przyczyną tego może być utrzymywanie się trofozoitów opornych na leki w kryptach jelitowych, uszkodzenie oraz zapalenie błony śluzowej,

uszkodzenie rąbka szczoteczki oraz atrofia kosmków jelitowych. Zwiększona przepuszczalność błony śluzowej spowodowana inwazją pasożyta powoduje zwiększoną ekspozycję na różne antygeny jelitowe i nadwrażliwość na nie, przejściowy niedobór laktazy oraz niedobór disacharydaz. Może to skutkować zaburzeniami w absorpcji glukozy, sodu i płynów, powodując biegunkę. Utrzymywanie się dolegliwości skutkuje obniżeniem nastroju, co sprzyja występowaniu bólów brzucha czy dyskomfortu w jamie brzusznej, znacznie pogarszając jakość życia chorego. Czynnikiem ryzyka wystąpienia tych zaburzeń jest płeć żeńska, ciężkie uszkodzenie błony śluzowej, przebyte epizody zaburzeń psychicznych. Istnieje także coraz więcej dowodów na utrzymywanie się niskiego stopnia aktywnego procesu zapalnego, mimo eradykacji pasożytów. Po przebytej, skutecznie leczonej giardiozie mogą występować zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego o typie ZJN czy zespół zmęczenia. W takich sytuacjach postępowanie jest takie, jak u wszystkich pacjentów z takimi dolegliwościami [26, 27].

PODSUMOWANIE

Giardioza jest częstą chorobą przewodu pokarmowego, zazwyczaj łatwo poddającą się leczeniu. W diagnostyce najistotniejszą rolę

odgrywają badania mikrobiologiczne oraz badania immunoenzymatyczne kału. Mimo skutecznego leczenia, u części pacjentów przez wiele lat mogą utrzymywać się dolegliwości o typie ZJN lub zespołu zmęczenia.

Piśmiennictwo

1. Lane S., Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite *Giardia*. *Crit. Rev. Microbiol.* 2002; 28: 123–147.
2. Marshall M.M., Naumovitz D., Ortega Y. i wsp. Waterborne protozoan pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10: 67–85.
3. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch_2008.pdf; 25.08.2010.
4. Okulewicz J., Luczińska A., Galary L.A. Occurrence of *Giardia intestinalis* in hospitalized children and in children from orphanages. *Wiad. Parazytol.* 1998; 44: 322.
5. Stelmazyk Z.J., Owsikowski J. Parasitic diseases in children in selected schools in Western Pomerania. *Wiad. Parazytol.* 2001; 47 (supl. 2): 45.
6. Solarczyk P., Werner A., Majewska A.C. Genotype analysis of *Giardia duodenalis* isolates obtained from humans in west-central Poland. *Wiad. Parazytol.* 2010; 56: 171–177.
7. Chen J.H., Wilson M.E., Davis X. i wsp. Illness in long-term travelers visiting geosentinel. *Clin. Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 1773–1782.
8. Savioli L., Smith H., Thompson A. *Giardia* and cryptosporidium join the “neglected diseases initiative”. *Trends Parasitol.* 2006; 22: 203–208.
9. Soleymani-Mohammadi S., Singer S.M. *Giardia duodenalis*: The double-edged sword of immune responses in giardiasis. *Exp. Parasitol.* 2010; 126: 292–297.
10. Ali S.A., Hill D.R. *Giardia intestinalis*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003; 16: 453–460.
11. Troeger H., Epple H.J., Schneider T. i wsp. Effect of chronic *Giardia lamblia* infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut.* 2007; 56: 328–355.
12. Rendtorff R.C., Holt C.J. The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. Attempts to transmit *Endamoeba coli* and *Giardia lamblia* cysts by water. *Am. J. Hyg.* 1954; 60: 327–338.
13. Thompson R.C. The zoonotic significance and molecular epidemiology of *Giardia* and giardiasis. *Vet. Parasitol.* 2004; 126: 15–35.
14. Mineno T., Avery A.A., Giardiasis: Recent progress in chemotherapy and drug development. *Curr. Pharmaceutical. Des.* 2003; 9: 841–855.
15. Huang D.B., White A.C. An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2006; 35: 291–314.
16. Farthing M.J. Giardiasis. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1996; 25: 493–515.
17. Hanevik K., Hausken T., Morken M.H. i wsp. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to *Giardia duodenalis* infection. *J. Infect.* 2007; 55: 524–530.
18. Roxstrom-Lindquist K.K. *Giardia* immunity — an update. *Trends Parasitol.* 2006; 22: 26–31.
19. Robertson L.J., Hanevik K., Escobedo A.A. i wsp. Giardiasis—why do the symptoms sometimes never stop? *Trends Parasitol.* 2010; 26: 75–82.
20. Gracia M. *Diagnostic medical parasitology*. Washington, D.C.: ASM press; 2007.
21. Youn S., Kabir M., Haque R. i wsp. Evaluation of a screening test for detection of giardia and cryptosporidium parasites. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 451–452.
22. Uyar Y., Taylan-Ozkan A. Antigen detection methods in diagnosis of amebiasis, giardiasis and cryptosporidiosis. *Turkiye Parazitol. Derg.* 2009; 33: 140–150.
23. Escobedo A., Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8: 1885–1902.
24. Morch K., Hanevik K., Rotveit G. i wsp. High rate of fatigue and abdominal symptoms 2 years after an outbreak of giardiasis. *Transact Royal Soc. Trop. Med. and Hyg.* 2009; 103: 530–532.
25. Nash T.E., Ohl C.A., Thomas E. Treatment of patients in refractory Giardiasis. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 22–28.
26. Hanevik K., Dizdar V., Langeland N. i wsp. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 27.
27. Stark D., van Hal S., Marriott D. i wsp. Irritable bowel syndrome: a review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *Int. J. Parasitol.* 2007; 37: 11–20.