

11-1-2010

Canine heartworm (*Dirofilaria immitis*, Leidy) and risk of infection in human

S. Tiawsirisup

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Tiawsirisup, S. (2010) "Canine heartworm (*Dirofilaria immitis*, Leidy) and risk of infection in human," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 54: Iss. 6, Article 8.

DOI: <https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.54.6.8>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol54/iss6/8>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

หนอนพยาธิหัวใจสุนัขและความเสี่ยงต่อ การติดเชื้อในคน

สนธิยา เตียวศิริทรัพย์*

**Tiawsirisup S. Canine heartworm (*Dirofilaria immitis*, Leidy) and risk of infection in human.
Chula Med J 2010 Nov - Dec; 54(6): 625 - 35**

Canine heartworm (Dirofilaria immitis) is a filarial nematode which dogs, cats and some wildlife creatures are definitive hosts, and humans are accidental hosts. Life cycle of this nematode involves the development in the mosquito vector. Microfilaria released from a female nematode can be found in the definitive host's blood circulation and is required to develop into the third or infective stage larva in the mosquito. Infective stage larva will be released from infected mosquito's mouthpart into the host's skin during the course of taking the blood meal, develop into an adult stage in the definitive host, and reside in the right ventricle and pulmonary artery. It will, however, decess in humans which are the accidental host. Because of the inflammation and immune response in humans, granuloma will be formed around the dead nematode larva and usually found under the skin or in the lung. Lung granuloma sometimes might be occasionally found during the chest x-ray; however, it is difficult to differentiate from the lesions caused by fungi, bacteria and tumor. People who live near infected dogs should be concerned with the risk of infection as well as preventing themselves from this zoonosis.

Keywords: Canine heartworm, Animal infection, Human infection, Zoonosis.

Reprint request: Tiawsirisup S. Head of Parasitology Unit, Department of Veterinary Pathology,
Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330,
Thailand.

Received for publication. December 11, 2009.

**สนธยา เตียวศิริทรัพย์. หนองพยาธิหัวใจสุนัขและความเสี่ยงต่อการติดโรคในคน.
จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2553 พ.ย. - ธ.ค.; 54(6): 625 - 35**

หนองพยาธิหัวใจสุนัข (*Dirofilaria immitis*) เป็นหนองพยาธิพืลาเรียที่มีโฮสต์แท้ คือ สุนัข แมว และสัตว์ป่าอีกหลายชนิด สำหรับคนนั้นจัดว่าเป็นโฮสต์ที่มีโอกาสได้รับเชื้อโดยบังเอิญ วงชีวิตของ หนองพยาธิหัวใจสุนัขนั้นจำเป็นต้องอาศัยยุงเป็นพาหะในการนำโรค รวมทั้งตัวอ่อนระยะไมโครพืลาเรียที่ปล่อยออกมาจากหนองพยาธิตัวเต็มวัยเพศเมีย ซึ่งพบได้ในกระแสเลือดของโฮสต์แท้ จำเป็นต้องอาศัยการเข้าไปพัฒนาภายในตัวอ่อนระยะที่ 3 ซึ่งเป็นตัวอ่อนระยะติดต่อกายในตัวยุง เมื่อยุงที่มี หนองพยาธิระยะติดต่อกับโฮสต์ จะอาศัยอยู่บริเวณส่วนปากของยุงไปดูดเลือดโฮสต์อีกครั้งก็จะเกิดการถ่ายทอดเชื้อเข้าสู่ผิวหนังของโฮสต์ เชื้อจะพัฒนาภายในตัวเต็มวัยซึ่งอาศัยอยู่ในหัวใจห้องล่างขวา และเส้นเลือดแดงปอดของโฮสต์แท้ สำหรับการติดเชื้อในคนนั้นพบว่าหนองพยาธิไม่สามารถพัฒนา กลายเป็นหนองพยาธิตัวเต็มวัยได้และตัวอ่อนมักจะตายไปในที่สุด การตอบสนองทางการอักเสบ และภูมิคุ้มกันของร่างกายของคนต่อหนองพยาธิที่ตายนั้นจะก่อให้เกิดเป็นก้อนแกรนูโลมา บริเวณใต้ ผิวหนังหรือปอด รอยโรคดังกล่าวนี้อาจพบได้โดยบังเอิญจากการถ่ายภาพรังสีช่องอก ซึ่งการวินิจฉัย แยกแยะจากรอยโรคอื่นเนื่องมาจากเชื้อรา แบคทีเรีย หรือเนื้องอก อาจทำได้ยากจากภาพถ่ายรังสี คนที่อาศัยอยู่ในแหล่งเดียวกันกับสุนัขติดเชื้อมีความเสี่ยงที่จะได้รับเชื้อจากสุนัข ดังนั้นผู้ที่มีความเสี่ยงจึงควรตระหนักตลอดจนหาทางป้องกันตนเองจากการติดเชื้อจากสัตว์เหล่านี้

คำสำคัญ : หนองพยาธิหัวใจสุนัข, การติดเชื้อในสัตว์, การติดเชื้อในคน, โรคสัตว์ติดคน.

หนอนพยาธิหัวใจสุนัข (*Dirofilaria immitis*, Leidy) เป็นหนอนพยาธิฟิลาเรียที่สามารถพบได้ทั้งในสุนัขและแมวซึ่งเป็นสัตว์เลี้ยงที่มีความใกล้ชิดกับคน และสัตว์ป่าอีกหลายชนิด เช่น สุนัขจิ้งจอก สิงโต ลิง และ ชะนี⁽¹⁻⁴⁾ ตัวเต็มวัยอาศัยอยู่ในหัวใจห้องล่างขวาและหลอดเลือดแดงของปอด (pulmonary artery) หนอนพยาธิฟิลาเรียชนิดนี้เป็นหนอนพยาธิตัวกลมในแฟมิลี ฟิลาไรโอดี (Filariidae) สำหรับหนอนพยาธิฟิลาเรียชนิดอื่น ๆ ที่มีความสำคัญได้แก่ *Dirofilaria repens*, *Brugia pahangi* และ *B. malayi*⁽⁵⁻⁸⁾

D. repens เป็นหนอนพยาธิที่ตัวเต็มวัยอาศัยในชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue) ของสุนัข ส่วน *B. pahangi* เป็นหนอนพยาธิที่ตัวเต็มวัยอาศัยอยู่ในระบบท่อน้ำเหลือง (lymphatic vessel) ของแมวและสุนัข และ *B. malayi* เป็นหนอนพยาธิที่ตัวเต็มวัยอาศัยอยู่ในระบบท่อน้ำเหลือง (lymphatic vessel) ของคนและแมว ซึ่ง *B. malayi* เป็นสาเหตุของโรคเท้าช้างในคน ซึ่งในประเทศไทยนั้นพบการระบาดของหนอนพยาธิชนิดนี้ในเขตภาคใต้ของไทย สัตว์ติดเชื้อเหล่านี้จึงอาจเป็นสัตว์รังโรค (reservoir host) ที่เป็นแหล่งของเชื้อที่จะระบาดมาสู่คนได้ ดังนั้นคนที่อาศัยอยู่ในบริเวณใกล้เคียงกับสัตว์ติดเชื้อจึงอาจมีความเสี่ยงที่จะติดโรคจากสัตว์เหล่านี้ได้⁽⁹⁻¹¹⁾

ระบาดวิทยาของหนอนพยาธิหัวใจสุนัข

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อหนอนพยาธิหัวใจสุนัขในแต่ละพื้นที่แตกต่างกันไป แต่อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในสัตว์และคนมักจะมีความสัมพันธ์กัน โดยพื้นที่ใดที่มีความชุกของการติดเชื้อในสุนัข ก็มีความเป็นไปได้ที่จะพบการติดเชื้อในคนในบริเวณนั้นเช่นกัน อุบัติการณ์ของหนอนพยาธิหัวใจสุนัขมีรายงานในหลายพื้นที่ ได้แก่ อเมริกา ยุโรป ออสเตรเลีย แอฟริกา และเอเชีย⁽¹²⁻¹⁴⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อการระบาดของโรคประกอบไปด้วยสัตว์ติดเชื้อและยุงพาหะนำโรค การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสัตว์หลายชนิด อันได้แก่ สุนัข แมว หรือสัตว์ป่า

อื่น ๆ สามารถเอื้อให้หนอนพยาธิเข้าไปเจริญเติบโตจนครบวงจรชีวิตและสามารถปล่อยตัวอ่อนระยะไมโครฟิลาเรีย (microfilaria) เข้าสู่กระแสเลือดของสัตว์เหล่านี้ได้⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ สัตว์เหล่านี้จึงกลายเป็นแหล่งที่จะก่อให้เกิดการระบาดของโรคตามมาได้ อย่างไรก็ตามการระบาดของโรคนั้นไม่อาจมองเพียงที่จำนวนของสัตว์ติดเชื้อเท่านั้น แต่จำเป็นต้องคำนึงถึงปริมาณของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดของสัตว์ติดเชื้ออีกด้วย ซึ่งปริมาณของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดของสัตว์นี้เองจะส่งผลไปถึงปริมาณของเชื้อที่ยุงจะได้รับเมื่อมาดูดเลือดจากสัตว์ ปริมาณของเชื้อต้องสูงมากพอที่จะทำให้ยุงมีโอกาสที่จะได้รับเชื้อ ถ้าปริมาณของเชื้อในกระแสเลือดต่ำย่อมส่งผลให้โอกาสที่ยุงจะได้รับเชื้อที่ต่ำไปด้วย⁽¹⁸⁻²¹⁾

สำหรับยุงเองนั้นก็พบว่ายุงแต่ละชนิดมีศักยภาพในการเป็นพาหะในการนำเชื้อที่แตกต่างต่างกันออกไปเช่นเดียวกัน⁽¹⁸⁻²⁰⁾ นอกจากนี้แล้วสิ่งที่มีความสำคัญอีกส่วนหนึ่งคืออายุขัยของยุง เนื่องจากการพัฒนาของไมโครฟิลาเรียไปเป็นตัวอ่อนระยะติดต่อนั้นต้องใช้เวลาประมาณ 10 – 14 วัน ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไปดังนั้นถ้าหากยุงมีอายุขัยที่สั้นไม่ยาวนานพอที่จะเอื้อให้ตัวอ่อนพัฒนากลายเป็นตัวอ่อนระยะติดต่อได้ก็จะไม่มีบทบาทสำคัญในการเป็นพาหะในการนำโรคในธรรมชาติ

การพัฒนาของหนอนพยาธิหัวใจสุนัขในยุงพาหะ

ยุงเป็นแมลงดูดเลือดเพียงชนิดเดียวเท่านั้นที่เป็นพาหะสำหรับหนอนพยาธิหัวใจสุนัข โดยเป็นพาหะในการนำเชื้อแบบ cyclo-development biological vector ซึ่งเชื้อมีการพัฒนากลายไปเป็นตัวอ่อนระยะติดต่อภายในยุงที่มีศักยภาพในการเป็นพาหะ ตัวเต็มวัยเพศเมียของหนอนพยาธิหัวใจสุนัขออกลูกเป็นตัวอ่อนที่เรียกว่า ไมโครฟิลาเรีย ซึ่งมีความยาวประมาณ 270 - 365 ไมครอน และมีความกว้างของลำตัวประมาณ 6 - 8 ไมครอน ตัวอ่อนระยะนี้จะยังไม่มีการพัฒนาของเซลล์ภายในร่างกายเป็นระบบทางเดินอาหาร เมื่อยุงดูดเลือดจากโฮสต์ติดเชื้อก็จะได้รับเชื้อเข้าไปพร้อมกับเลือด (blood meal) จากนั้นไมโครฟิลาเรีย

จะเข้าสู่ทางเดินอาหารส่วนกลาง (midgut) ของยุงพร้อมกับเลือด หลังจากนั้นประมาณ 24 ชั่วโมง ไมโครพิลารียจะเคลื่อนที่เข้าไปอยู่ในเซลล์ของท่อมัลปิเกียน (malpighian tubule) ซึ่งเป็นท่อของระบบขับถ่ายของยุง ซึ่งตัวอ่อนจะมีขนาดสั้นลงและอ้วนขึ้น คล้ายรูปไส้กรอก อาจเรียกกระยะนี้ว่า sausage stage หลังจากนั้นในวันที่ 5 ตัวอ่อนจะเริ่มมีการพัฒนาของหลอดอาหาร ลำไส้ และทวารหนัก ตัวอ่อนจะเคลื่อนที่ออกจากเซลล์เข้าไปอยู่ภายในท่อมัลปิเกียนในวันที่ 6 - 7 และลอกคราบเป็นตัวอ่อนระยะที่ 2 ในวันที่ 8 - 10 และหลังจากนั้นประมาณ 2 - 3 วัน จะกลายเป็นตัวอ่อนระยะที่ 3 ตัวอ่อนจะเคลื่อนที่ไปยังส่วนปลายสุดของท่อมัลปิเกียนและเคลื่อนที่ออกจากท่อเข้าสู่ช่องว่างของร่างกาย (hemocoel) และไปยังส่วนหัวและส่วนปากของยุงกลายเป็นตัวอ่อนระยะติดต่อ เมื่อยุงติดเชื้อไปดูดเลือดคนหรือสัตว์อีกครั้งก็จะปล่อยตัวอ่อนระยะติดต่อเข้าสู่โฮสต์นั้น

การพัฒนาของตัวอ่อนจากระยะไมโครพิลารียจนกลายเป็นตัวอ่อนระยะติดต่อใช้เวลาประมาณ 10 - 14 วัน ภายใต้อุณหภูมิประมาณ 27 องศาเซลเซียส และความชื้นสัมพัทธ์ประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์⁽¹⁹⁻²⁰⁾ การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า ยุงที่สามารถเป็นพาหะของ *D. immitis* นั้นมีหลายชนิดแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่จากการศึกษาในประเทศไทยและบางประเทศในเอเชียพบว่ายุงลาย *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus* ยุงสวน *Armigeres subalbatus* และยุงรำคาญ *Culex quinquefasciatus* เป็นยุงที่มีศักยภาพในการเป็นพาหะของหนอนพยาธิหัวใจสุนัข แต่อย่างไรก็ตามศักยภาพในการนำเชื้อของยุงแต่ละชนิดจะแตกต่างกันออกไป⁽²⁰⁻²⁴⁾ นอกจากนี้แล้วก็มีรายงานการติดเชื้อในยุงในธรรมชาติในพื้นที่อื่น ๆ เช่น ยุงลาย *Ochlerotatus taeniorhynchus* ในเม็กซิโก⁽²⁵⁾ และยุงรำคาญ *Cx. pipiens* ในสเปน⁽²⁶⁾

พฤติกรรมการกินเลือดของยุงพาหะ

พฤติกรรมการกินเลือดของยุง (host preference) นั้นอาจแบ่งออกเป็นหลัก ๆ ได้แก่ ยุงที่ดูดเลือดจากสัตว์ปีก

เท่านั้น (ornithophilic behavior) ยุงที่ดูดเลือดจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเท่านั้น (mammalophilic หรือ zoophilic behavior) และยุงที่ดูดเลือดจากคนเท่านั้น (anthropophilic behavior) การที่ยุงเลือกดูดเลือดจากโฮสต์เพียงชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้นจะบ่งชี้ได้ว่ายุงเหล่านี้มีความสำคัญเพียงเป็นพาหะในการนำเชื้อภายในสัตว์ชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้น แต่ไม่มีบทบาทในการนำโรคจากสัตว์มาสู่คน อย่างไรก็ตามมียุงอีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งสามารถดูดเลือดจากโฮสต์ได้หลาย ๆ ชนิด ซึ่งยุงกลุ่มนี้เองที่จะมีบทบาทสำคัญในการนำเชื้อต่าง ๆ จากสัตว์มาสู่คนได้ ซึ่งเรียกยุงกลุ่มนี้ว่าทำหน้าที่เป็น bridge vector

การศึกษาถึงพฤติกรรมการกินเลือดของยุงจึงเป็นสิ่งที่จำเป็นที่จะอธิบายถึงบทบาทที่สำคัญของยุงชนิดต่าง ๆ ในนิเวศวิทยาของเชื้อในธรรมชาติ การศึกษาถึงชนิดของเลือดที่ยุงกินเข้าไปนั้นสามารถทำได้หลายวิธีทั้งวิธีทางเซรัมวิทยาและวิธีทางชีวโมเลกุล⁽²⁷⁻³¹⁾ สำหรับการศึกษาในยุงที่มีบทบาทสำคัญในการเป็นพาหะของหนอนพยาธิหัวใจสุนัขในประเทศไทย ได้แก่ *Ae. aegypti* และ *Ae. albopictus* นั้นพบว่ายุงที่จับได้จากธรรมชาติเกือบทั้งหมดจะดูดเลือดจากคนเท่านั้น มียุงเพียงจำนวนที่น้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1) ที่ดูดเลือดจากทั้งคนและสุนัข⁽³²⁾ ซึ่งบ่งชี้ได้ว่าในสภาพความเป็นจริงในธรรมชาติในประเทศไทยนั้นคนอาจจะมีความเสี่ยงที่จะได้รับเชื้อผ่านทางยุงทั้งสองชนิดดังกล่าวนี้ค่อนข้างน้อย นอกจากนี้แล้วช่วงเวลาในการรอกอกหากินของยุงแต่ละชนิดจะแตกต่างกันออกไป ซึ่งอาจส่งผลให้ศักยภาพของยุงในการเป็นพาหะของเชื้อในธรรมชาตินั้นแตกต่างกันออกไป

หนอนพยาธิหัวใจสุนัขและแบคทีเรียโวลบาเซีย (*Wolbachia*)

แบคทีเรียในสกุล *Wolbachia* เป็นแบคทีเรียที่สามารถพบได้ในหนอนพยาธิหัวใจสุนัขทุกระยะ ซึ่งหนอนพยาธิหัวใจสุนัขจำเป็นต้องอาศัยแบคทีเรียชนิดนี้จึงจะสามารถมีชีวิตอยู่ได้ โดยจัดว่าแบคทีเรียชนิดนี้เป็น endosymbionts ที่สำคัญมากหลังจากที่ยุงมีเชื้อดูดเลือด

และปล่อยหนอนพยาธิระยะติดต่อเข้าสู่สุนัขจะสามารถตรวจพบแบคทีเรียดังกล่าวนี้ในร่างกายของสุนัขด้วยสำหรับในตัวของหนอนพยาธิเองนั้นก็พบว่าปริมาณของแบคทีเรียจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อหนอนพยาธิเข้าสู่ระยะที่เป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 ซึ่งแบคทีเรียนี้มีความจำเป็นในการพัฒนาของตัวอ่อนระยะที่ 3 เป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 แบคทีเรีย *Wolbachia* นี้พบได้มากใน hypodermal cord ของหนอนพยาธิตัวเต็มวัยเพศผู้ ส่วนในหนอนพยาธิตัวเต็มวัยเพศเมียจะพบว่าแบคทีเรียมีปริมาณเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีการพัฒนาของรังไข่และตัวอ่อน⁽³³⁾ จะเห็นได้ว่านอกจากโฮสต์จะได้รับเชื้อที่เป็นหนอนพยาธิเข้าสู่ร่างกายแล้วนั้น โฮสต์ยังได้รับเชื้อแบคทีเรีย *Wolbachia* เข้าสู่ร่างกายอีกด้วยซึ่งแบคทีเรียดังกล่าวนี้ก็อาจมีผลกระทบต่อร่างกายเช่นเดียวกัน^(34, 35)

การให้ยาในกลุ่มเตตราไซคลิน (tetracycline) มีผลต่อแบคทีเรียในสกุล *Wolbachia* โดยส่งผลต่อการพัฒนาของตัวอ่อนและมีผลในการยับยั้งกระบวนการสร้างเอ็มบริโอ (embryogenesis) และทำให้พยาธิตัวเต็มวัยตายในที่สุด แต่อาจใช้เวลานานประมาณ 1 ปีครึ่งจนถึง 2 ปี จากการศึกษาของ McCall และคณะ⁽³⁵⁾ พบว่าการให้ยาไอเวอร์เมคติน (ivermectin) และดอกซีไซคลิน (doxycycline) เป็นเวลาประมาณ 10 เดือน สามารถกำจัดตัวอ่อนระยะไมโครฟิลาเรียออกจากกระแสเลือดของสุนัข และเมื่อให้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 36 สัปดาห์ สามารถกำจัดหนอนพยาธิตัวเต็มวัยได้ประมาณร้อยละ 78.3

การพัฒนาของหนอนพยาธิหัวใจสุนัขและความก่อโรคในสัตว์

หนอนพยาธิหัวใจสุนัขเป็นหนอนพยาธิที่มีโฮสต์จำเพาะ (definitive host) คือ สุนัข แต่อย่างไรก็ตามพบว่าพยาธิชนิดนี้สามารถเจริญเป็นตัวเต็มวัยในแมว และสัตว์ป่าอื่น ๆ อีกหลายชนิดดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น วงชีวิตของหนอนพยาธิชนิดนี้จากตัวอ่อนระยะติดต่อจนกลายเป็นตัวเต็มวัย และเริ่มปล่อยไมโครฟิลาเรียเข้าสู่กระแสเลือดสุนัขจะใช้เวลาค่อนข้างนาน โดยอาจยาวนานถึง 7-9 เดือน

หรืออย่างเร็วที่สุดคือประมาณ 6 เดือน

สัตว์ติดโรคจากยุงที่มีเชื้อเมื่อโดนยุงกัด ในระหว่างที่ดูดเลือดส่วนปลายของ labellum ของปากยุงจะฉีกออก หลังจากนั้นตัวอ่อนของหนอนพยาธิจะออกมาพร้อมกับน้ำเลือดของยุง (hemolymph) เข้าสู่ผิวหนังของโฮสต์ผ่านทางผิวหนังที่ฉีกขาด เนื่องจากการตัดของไบมีด (stylet) ที่ปากยุง ซึ่งพฤติกรรมเช่นนี้ทำให้เกิดการถ่ายทอดเชื้อเข้าสู่โฮสต์ได้ ในขณะที่เมื่อทำการศึกษาในห้องปฏิบัติการซึ่งให้ยุงมีเชื้อดูดน้ำหวานจากหลอดแก้วขนาดเล็กนั้นจะไม่พบการปล่อยตัวอ่อนของพยาธิออกมาจากยุงเลย⁽¹⁸⁾

ภายหลังจากที่ยุงได้ปล่อยเชื้อเข้าสู่สุนัขแล้วเป็นเวลาประมาณ 3 วัน จะตรวจพบตัวอ่อนของหนอนพยาธิที่ชั้นใต้ผิวหนังรอบ ๆ ตำแหน่งที่ยุงดูดเลือด ตัวอ่อนระยะที่ 3 ลอกคราบกลายเป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 ใช้เวลาอย่างน้อยประมาณ 3 วัน หลังจากนั้นประมาณวันที่ 21 จะเริ่มพบหนอนพยาธิในส่วนท้องของสุนัข และในวันที่ 41 จะพบหนอนพยาธิได้ในช่องท้องหรือช่องอกของสุนัข โดยที่ตัวอ่อนระยะที่ 4 จะลอกคราบกลายเป็นตัวเต็มวัยในวันที่ 50 - 70 และประมาณวันที่ 70 อาจเริ่มพบหนอนพยาธิในหัวใจของสุนัข โดยหนอนพยาธิจะมีความยาวประมาณ 2 - 4 เซนติเมตร แต่โดยทั่วไปแล้วหนอนพยาธิทั้งหมดจะเข้าสู่หัวใจในวันที่ 90 - 120 หลังจากที่ได้รับเชื้อ การเคลื่อนที่ของหนอนพยาธิระยะต่าง ๆ ผ่านเนื้อเยื่อจะแตกต่างกันไป โดยพบว่าตัวอ่อนระยะที่ 3 และ 4 จะเคลื่อนที่แทรกไประหว่างเส้นใยของกล้ามเนื้อ (muscle fiber) ในขณะที่ตัวเต็มวัยซึ่งยังไม่เจริญเติบโตเต็มที่ (immature adult) จะเคลื่อนที่ผ่านกล้ามเนื้อ เส้นเลือดดำที่คอ (jugular vein) และเส้นเลือดดำอื่น ๆ เข้าสู่หัวใจ หลังจากที่ยุงเข้าสู่หัวใจของสุนัขแล้วหนอนพยาธิตัวเต็มวัยเพศเมียจะมีขนาดเพิ่มมากขึ้นประมาณ 10 เท่า และพร้อมที่จะสืบพันธุ์ในวันที่ 120 หลังจากที่ได้ติดเชื้อ

หนอนพยาธิชนิดนี้ก่อให้เกิดความเจ็บป่วยในสัตว์อย่างมาก เนื่องจากหนอนพยาธิอาศัยอยู่ภายในหัวใจหรือเส้นเลือดแดงที่ปอดของสัตว์ สุนัขติดเชื้ออาจแสดงอาการไอแห้ง ๆ หอบ น้ำหนักลด บวม น้ำ อัมพาตอย่าง

เฉียบพลัน⁽³⁶⁾ นอกจากนี้ปฏิกิริยาของสารที่หลั่งจากตัวเต็มวัยของพยาธิและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายยังก่อให้เกิดความเสียหายที่ไตของสุนัขที่เรียกว่า filarial glomerulonephritis⁽³⁷⁾ จากการศึกษาในสุนัขจรจัดในเขตกรุงเทพมหานคร โดยการตรวจหาตัวอ่อนระยะไม่ใคร่ฟิลาเรียในระหว่างปี พ.ศ. 2549 – 2551 พบว่าสุนัขมีการติดเชื้อประมาณร้อยละ 10 แต่จากการศึกษาก่อนหน้านั้นพบว่ามี การติดเชื้อสูงกว่านี้มาก สำหรับในเมว นั้นพบว่าในบางพื้นที่อาจมีการติดเชื้อคิดเป็นประมาณร้อยละ 5 - 10 ของสุนัขติดเชื้อ⁽¹⁷⁾

อาการที่พบได้ในเมวนั้นมีได้ตั้งแต่จากไม่มีความผิดปกติใด ๆ จนถึงพบว่ามีอาการของระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ ไอเรื้อรัง หายใจลำบาก อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาเจียนเรื้อรัง หรือตายอย่างเฉียบพลัน นอกจากนี้ในบางรายอาจพบเลือดออกทางจมูก แต่พบได้น้อยมาก และรอยโรคที่สามารถพบในเมวได้แก่ muscular hypertrophy ของเส้นเลือดแดงที่ปอด (pulmonary artery) และ pulmonary arteriole^(17, 38-40) แต่ในเมวมักพบว่ามีตัวเต็มวัยของหนอนพยาธิอยู่เพียง 6 ตัว หรือน้อยกว่านั้น และมักมีชีวิตอยู่ได้นานประมาณ 2 – 3 ปี ในขณะที่หนอนพยาธิมีชีวิตอยู่ในสุนัขได้นานกว่าในเมวประมาณ 2 เท่า คือ ประมาณ 5 – 7 ปี และจำนวนของไมโครฟิลาเรียที่พบในเมวนั้นมักจะมีปริมาณน้อยกว่าที่พบในสุนัข ในเมวนั้นอาจพบหนอนพยาธิตัวเต็มวัยในช่องท้องและระบบประสาทส่วนกลาง บางครั้งในสุนัขก็อาจพบตัวเต็มวัยของหนอนพยาธิในเส้นเลือดส่วนอื่นเช่นกัน เช่น เส้นเลือดบริเวณขา

ลักษณะที่ปรากฏในสุนัขนั้นอาจแตกต่างกันไปได้หลายกรณี ในกรณีแรกตรวจพบว่ามีตัวอ่อนระยะไม่ใคร่ฟิลาเรียในกระแสเลือดของสุนัข แต่สุนัขไม่แสดงอาการเจ็บป่วยใด ๆ กรณีที่สอง ตรวจไม่พบ ไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดของสุนัข (occult infection) ซึ่งมักจะเกิดขึ้นเนื่องจากเพศของพยาธิที่อยู่ในหัวใจของสุนัขนั้นเป็นเพียงเพศใดเพศหนึ่งเท่านั้นหรืออาจเป็นได้ว่าสุนัขได้รับยาบางชนิด เช่น ยาในกลุ่มเตตราไซคลินหรือไอเวอร์เมคติน

เป็นระยะเวลาานานซึ่งอาจจะส่งผลให้พยาธิเป็นหมันได้ ซึ่งสุนัขในกลุ่มนี้อาจจะไม่แสดงอาการผิดปกติใด ๆ หรือแสดงความผิดปกติอย่างรุนแรง⁽⁴¹⁾ และในกรณีสุดท้ายอาจพบว่าสุนัขซึ่งอาศัยอยู่ในเขตที่มีการระบาดของโรค แต่กลับพบว่าสุนัขไม่มีการติดเชื้อเลยซึ่งอาจเกิดขึ้นเนื่องจากพยาธิไม่สามารถเข้าไปเจริญเติบโตจนครบวงจรชีวิตในสุนัขได้ อันเนื่องมาจากลักษณะทางพันธุกรรมของสุนัขหรืออาจเกิดขึ้น เนื่องจากระดับของตัวอ่อนระยะติดต่อกายุงที่สุนัขได้รับนั้นมีปริมาณที่น้อยมากและไม่สามารถเข้าไปเจริญในตัวสุนัขเช่นเดียวกัน

การพัฒนาของหนอนพยาธิหัวใจสุนัขและความก่อโรคในคน

การติดหนอนพยาธิหัวใจสุนัขในคนสามารถพบได้ในหลาย ๆ พื้นที่ เช่น มาเลเซีย⁽⁴²⁾ อเมริกาและในประเทศไทยมีรายงานพบผู้ป่วยโรค dirofilariasis ที่จังหวัดนครศรีธรรมราช โดยตรวจพบรอยโรคและเก็บตัวพยาธิได้จากตา⁽⁴³⁾ และผู้ป่วยที่มี cystic mass ที่เปลือกตาที่จังหวัดพังงา ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพยาธิ *D. repens*⁽⁴⁴⁾ สำหรับพยาธิ *D. immitis* นั้น มักทำให้เกิดรอยโรคลักษณะคล้ายเหรียญที่ปอดของคน ที่เรียกว่า coin lesion^(45, 46) หรืออาจพบรอยโรคนอกปอด (extra-pulmonary dirofilariasis) ได้ โดยมีการอ้างถึงในวารสารวิชาการว่าเคยมีรายงานพบผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (cervical lymph node) ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่⁽⁴⁷⁾ แต่อย่างไรก็ตามหนอนพยาธิตัวอ่อนจะไม่สามารถพัฒนากลายเป็นหนอนพยาธิตัวเต็มวัยในคนได้ โดยลักษณะของรอยโรคที่มักพบคือ ลักษณะของก้อนเนื้อใต้ผิวหนังหรือที่ปอด^(48, 49) ส่วนอวัยวะส่วนอื่นที่อาจพบตัวอ่อนของพยาธิได้ ได้แก่ เส้นเลือดที่อัณฑะ (testicular artery) หรือที่ตับ ในอเมริกานั้นมักจะพบรอยโรคที่ปอดแต่ก็จะไม่พบลักษณะของรอยโรคที่ผิวหนัง

รอยโรคที่เนื้อเยื่อเกิดขึ้นหลังจากที่หนอนพยาธิหัวใจสุนัขตายภายในเนื้อเยื่อของคน ซึ่งเป็นการตอบสนองทางกรอักเสบของร่างกาย (inflammatory response)

คนจัดว่าเป็นโฮสต์ที่ได้รับเชื้อโดยบังเอิญ (accidental host) โดยที่คนซึ่งอาศัยอยู่ในเขตที่มีสุนัขติดเชื้อมีความเสี่ยงในการติดเชื้อเช่นเดียวกัน เนื่องจากจะมีความเสี่ยงที่จะโดนกัดจากยุงที่มีเชื้อและเกิดการถ่ายทอดเชื้อจากยุงมาสู่คนได้ แต่ตัวอ่อนระยะติดต่อกจากยุงนั้นมักจะโดนกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกันของคน⁽⁵⁰⁾ อย่างไรก็ตามอาจมีตัวอ่อนจำนวนหนึ่งที่สามารถเคลื่อนที่เข้าสู่เนื้อเยื่อและกระแสเลือดของคน เคลื่อนที่เข้าสู่หัวใจห้องล่างขวา เส้นเลือดแดงของปอด และเส้นเลือดขนาดเล็กและขนาดกลาง ซึ่งจะมีผลกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของเส้นเลือด แต่ในที่สุดพยาธิจะตายหรือถูกทำให้ตาย เนื่องจากการตอบสนองทางการอักเสบของร่างกาย ก่อให้เกิดก้อนแกรนูโลมา (granuloma) ซึ่งจากภาพถ่ายรังสีของช่องอกจะเรียกรอยโรคเหล่านี้ว่า coin lesion ซึ่งรอยโรคนี้จะมีลักษณะกลมหรือรี ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 2 เซนติเมตร ความเข้มค่อนข้างเสมอกัน ขอบเรียบ ผู้ป่วยอาจจะไม่แสดงอาการผิดปกติใด ๆ แต่ในบางรายพบว่าอาจมีอาการไอหรือเกิดการอักเสบของปอด (pneumonitis) ก่อนที่จะพบรอยโรคที่ปอด

อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยแยกแยะจากรอยโรคเนื่องจากเชื้ออื่น เช่น เชื้อรา แบคทีเรีย หรือเนื้องอก อาจทำได้ค่อนข้างลำบาก ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ปอดอาจจะตรวจไม่พบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อพยาธิ หรือในรายที่ตรวจพบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อพยาธิกลับไม่พบรอยโรคที่ปอดเลยก็ได้ แต่ในระยะหลังได้เริ่มมีการใช้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันต่อเชื้อแบคทีเรีย *Wolbachia* มาใช้ในการวินิจฉัยโรค ซึ่งพบว่าให้ความแม่นยำมากขึ้น^(51, 52) นอกจากนี้ ในปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาการตรวจแยกสายพันธุ์โดยวิธีทางอณูชีววิทยา⁽⁵³⁾ ซึ่งสามารถตรวจแยกพยาธิฟิลาเรียที่สำคัญในคนได้เกือบทุกชนิดซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสำรวจเฝ้าระวังโรคต่อไป

สรุป

การติดเชื้อหนอนพยาธิหัวใจสุนัขในคนนั้นเป็นอีกโรคหนึ่งที่ได้จัดได้ว่าเป็นโรคในสัตว์ที่อาจติดต่อมาสู่คน

(zoonosis) แม้ว่าคนนั้นเป็นเพียงโฮสต์ที่ได้รับเชื้อโดยบังเอิญสำหรับหนอนพยาธิชนิดนี้แต่ก็ไม่ควรที่จะมองข้ามโรคนี้ไป เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงของสภาพภูมิอากาศ อุณหภูมิของพื้นที่ต่าง ๆ สูงขึ้น ส่งผลให้ปริมาณของแมลงที่เป็นพาหะสำหรับเชื้อต่าง ๆ เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั้งในแง่ของปริมาณและวงจรชีวิตที่สั้นลง รวมทั้งการพัฒนาของเชื้อต่าง ๆ ในแมลงเกิดขึ้นได้รวดเร็วยิ่งขึ้น ส่งผลให้การแพร่ระบาดของโรคต่าง ๆ ที่มีแมลงเป็นพาหะเกิดขึ้นได้มากและรวดเร็วขึ้น อย่างไรก็ตามก็ไม่ควรที่จะกังวลเกินไปนัก เพียงแต่ให้คำนึงถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดโรคนี้ในคนขึ้นได้

อ้างอิง

1. Marks CA, Bloomfield TE. Canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) detected in red foxes (*Vulpes vulpes*) in urban Melbourne. *Vet Parasitol* 1998 Jul;78(2):147-54
2. Baskin GB, Eberhard ML. *Dirofilaria immitis* infection in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Lab Anim Sci* 1982 Aug;32(4):401-2
3. Johnsen DO, De Paoli A, Tanticharoenyos P, Diggs CL, Gould DJ. Experimental infection of the gibbon (*Hylobates lar*) with *Dirofilaria immitis*. *Am J Trop Med Hyg* 1972 Sep;21(5):521-7
4. Ruiz de Ybanez MR, Martinez-Carrasco C, Martinez JJ, Ortiz JM, Attout T, Bain O. *Dirofilaria immitis* in an African lion (*Panthera leo*). *Vet Rec* 2006 Feb;158(7):240-2
5. Poppert S, Hodapp M, Krueger A, Hegasy G, Niesen WD, Kern WV, Tannich E. *Dirofilaria repens* infection and concomitant meningoencephalitis. *Emerg Infect Dis* 2009 Nov;15(11):1844-6

6. Dzamic AM, Colovic IV, Arsic-Arsenijevic VS, Stepanovic S, Boricic I, Dzamic Z, Mitrovic SM, Rasic DM, Stefanovic I, Latkovic Z, et al. Human *Dirofilaria repens* infection in Serbia. *J Helminthol* 2009 Jun;83(2):129-37
7. Guptavanij P, Harinasuta C, Deesin T, Vutikes S. Prevalence of sub-periodic *Brugia malayi* in areas near the Thai-Malaysian border. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1971 Mar;2(1):100-1
8. Denham DA, Ponnudurai T, Nelson GS, Guy F, Rogers R. Studies with *Brugia pahangi*. I. Parasitological observations on primary infections of cats (*Felis catus*). *Int J Parasitol* 1972 Jun;2(2):239-47
9. Ewert A, el Bihari S. Rapid recovery of *Brugia malayi* larvae following experimental infection of cats. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971; 65(3):364-8
10. Burren CH. The behaviour of *Brugia malayi* microfilariae in experimentally infected domestic cats. *Ann Trop Med Parasitol* 1972 Jun;66(2):235-42
11. Phantana S, Shutidamrong C, Chusattayanond W. *Brugia malayi* in a cat from southern Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81(1):173-4
12. Labarthe N, Guerrero J. Epidemiology of heartworm: what is happening in South America and Mexico? *Vet Parasitol* 2005 Oct; 133(2-3):149-56
13. Muro A, Genchi C, Cordero M, Simon F. Human dirofilariasis in the European Union. *Parasitol Today* 1999 Sep;15(9):386-9
14. Miyoshi T, Tsubouchi H, Iwasaki A, Shiraishi T, Nabeshima K, Shirakusa T. Human pulmonary dirofilariasis: a case report and review of the recent Japanese literature. *Respirology* 2006 May;11(3):343-7
15. Nakagaki K, Suzuki T, Hayama SI, Kanda E. Prevalence of dirofilarial infection in raccoon dogs in Japan. *Parasitol Int* 2000 Sep;49(3): 253-6
16. McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. Heartworm disease in animals and humans. *Adv Parasitol* 2008;66:193-285
17. Litster AL, Atwell RB. Feline heartworm disease: a clinical review. *J Feline Med Surg* 2008 Apr;10(2):137-44
18. Tiawsirisup S, Khlaikhayai T, Nithiuthai S. A preliminary study on in vitro transmission of *Dirofilaria immitis* infective stage larvae by *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36 Suppl 4:86-9
19. Tiawsirisup S, Nithiuthai S. Vector competence of *Aedes aegypti* (L.) and *Culex quinquefasciatus* (Say) for *Dirofilaria immitis* (Leidy). *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37 Suppl 3:110-4
20. Tiawsirisup S, Kaewthamasorn M. The potential for *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) to be a competent vector for canine heartworm, *Dirofilaria immitis* (Leidy). *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007;38(Suppl 1):208-14
21. Lai CH, Tung KC, Ooi HK, Wang JS. Competence of *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus* as vector of *Dirofilaria immitis* after blood meal with different microfilarial density.

- Vet Parasitol 2000 Jun;90(3):231-7
22. Pietrobelli M. Importance of *Aedes albopictus* in veterinary medicine. *Parassitologia* 2008 Jun; 50(1-2):113-5
 23. Cheong WH, Mak JW, Naidu S, Mahadevan S. *Armigeres subalbatus* incriminated as an important vector of the dog heartworm *Dirofilaria immitis* and the bird *Cardiofilaria* in urban Kuala Lumpur. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981 Dec;12(4): 611-2
 24. Lai CH, Tung KC, Ooi HK, Wang JS. Susceptibility of mosquitoes in central Taiwan to natural infections of *Dirofilaria immitis*. *Med Vet Entomol* 2001 Mar;15(1):64-7
 25. Manrique-Saide P, Bolio-Gonzalez M, Sauri-Arceo C, Dzib-Florez S, Zapata-Peniche A. *Ochlerotatus taeniorhynchus*: a probable vector of *Dirofilaria immitis* in coastal areas of Yucatan, Mexico. *J Med Entomol* 2008 Jan; 45(1):169-71
 26. Morchon R, Bargues MD, Latorre JM, Melero-Alcibar R, Pou-Barreto C, Mas-Coma S, Simon F. Haplotype H1 of *Culex pipiens* implicated as natural vector of *Dirofilaria immitis* in an endemic area of Western Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7(4):653-8
 27. Bheema Rao US. A rapid method for identification of mosquito blood meal. *Indian J Med Res* 1984 Jun;79:836-40
 28. Savage HM, Duncan JF, Roberts DR, Sholdt LL. A dipstick ELISA for rapid detection of human blood meals in mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc* 1991 Mar;7(1):16-23
 29. Chow E, Wirtz RA, Scott TW. Identification of blood meals in *Aedes aegypti* by antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Mosq Control Assoc* 1993 Jun;9(2):196-205
 30. Thapar BR, Sharma SN, Dasgupta RK, Kaul SM, Bali A, Chhabra K, Lal S. Blood meal identification by using Microdot ELISA in vector mosquitoes. *J Commun Dis* 1998 Dec; 30(4):283-7
 31. Molaei G, Oliver J, Andreadis TG, Armstrong PM, Howard JJ. Molecular identification of blood-meal sources in *Culiseta melanura* and *Culiseta morsitans* from an endemic focus of eastern equine encephalitis virus in New York. *Am J Trop Med Hyg* 2006 Dec; 75(6):1140-7
 32. Ponlawat A, Harrington LC. Blood feeding patterns of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Thailand. *J Med Entomol* 2005 Sep;42(5):844-9
 33. Porksakorn C, Nuchprayoon S. The roles of *Wolbachia* in arthropods and filarial parasites. *Chula Med J* 2001 Nov;45(7):603-22
 34. Bazzocchi C, Genchi C, Paltrinieri S, Lecchi C, Mortarino M, Bandi C. Immunological role of the endosymbionts of *Dirofilaria immitis*: the *Wolbachia* surface protein activates canine neutrophils with production of IL-8. *Vet Parasitol* 2003 Nov;117(1-2):73-83
 35. McCall JW, Genchi C, Kramer L, Guerrero J, Dzimianski MT, Supakorndej P, Mansour AM, McCall SD, Supakorndej N, Grandi G, et al. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol* 2008 Dec;158(3): 204-14
 36. Arnold P, Deplazes P, Ruckstuhl H, Fluckiger M.

- Case report: dirofilariasis in a dog. Schweiz Arch Tierheilkd 1994;136(8):265-9
37. Nakagaki K, Hayasaki M, Ohishi I. Histopathological and immunopathological evaluation of filarial glomerulonephritis in *Dirofilaria immitis* infected dogs. Jpn J Exp Med 1990 Aug; 60(4):179-86
 38. Atkins CE, DeFrancesco TC, Coats JR, Sidley JA, Keene BW. Heartworm infection in cats: 50 cases (1985-1997). J Am Vet Med Assoc 2000 Aug;217(3):355-8
 39. Dillon R. Clinical significance of feline heartworm disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1998 Nov;28(6):1547-65, x
 40. Litster A, Atkins C, Atwell R. Acute death in heartworm-infected cats: unraveling the puzzle. Vet Parasitol 2008 Dec;158(3): 196-203
 41. Niwetpathomwat A, Kaewthamasorn M, Tiawsirisup S, Techangamsuwan S, Suvarnvibhaja S. A retrospective study of the clinical hematology and the serum biochemistry tests made on canine dirofilariasis cases in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. Res Vet Sci 2007 Jun; 82(3):364-9
 42. Dissanaik AS, Abeyewickreme W, Wijesundera MD, Weerasooriya MV, Ismail MM. Human dirofilariasis caused by *Dirofilaria (Nochtiella) repens* in Sri Lanka. Parassitologia 1997 Dec; 39(4):375-82
 43. Pradatsundarasar A. *Dirofilaria* infection in man: Report of a case. J Med Assoc Thai 1955 Nov;38(6):378-9
 44. Jariya P, Sucharit S. *Dirofilaria repens* from the eyelid of a woman in Thailand. Am J Trop Med Hyg 1983 Nov;32(6):1456-7
 45. Echeverri A, Long RF, Check W, Burnett CM. Pulmonary dirofilariasis. Ann Thorac Surg 1999 Jan;67(1):201-2
 46. Sukpanichnant S, Leenuttapong V, Dejsomritrutai W, Thakerngpol K, Wanachiwanawin W, Kachintorn U, Nitiyanant W. Pulmonary dirofilariasis in a patient with multisystem Langerhans cell histiocytosis—the first reported case in Thailand. J Med Assoc Thai 1998 Sep;81(9):722-7
 47. Choochote W, Suttajit P, Rongsriyam Y, Likitvong K, Tookyang B, Pakdicharoen A. The prevalence of *Dirofilaria immitis* in domestic dogs and their natural vectors in Amphur Muang Chiang Mai, Northern Thailand. J Trop Med Parasitol 1992 Jun;15(1):11-7
 48. Hendricks GL Jr, Barnes WT, Lerman DS. *Dirofilaria immitis*. A cause of pulmonary coin lesions in human beings. Ann Thorac Surg 1973 Nov;16(5):526-30
 49. Prioleau WH Jr, Parker EF, Bradham RR, Gregorie HB Jr. *Dirofilaria immitis* (dog heartworm) as a pulmonary lesion in humans. Ann Thorac Surg 1976 May;21(5):382-5
 50. Simon F, Lopez-Belmonte J, Marcos-Atxutegi C, Morchon R, Martin-Pacho JR. What is happening outside North America regarding human dirofilariasis? Vet Parasitol 2005 Oct; 133(2-3):181-9
 51. Simon F, Morchon R, Gonzalez-Miguel J, Marcos-Atxutegi C, Siles-Lucas M. What is new about animal and human dirofilariosis? Trends Parasitol 2009 Sep;25(9):404-9

52. Simon F, Prieto G, Morchon R, Bazzocchi C, Bandi C, Genchi C. Immunoglobulin G antibodies against the endosymbionts of filarial nematodes (Wolbachia) in patients with pulmonary dirofilariasis. Clin Diagn Lab Immunol 2003 Jan;10(1):180-1
53. Nuchprayoon S, Junpee A, Poovorawan Y, Scott AL. Detection and differentiation of filarial parasites by universal primers and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Am J Trop Med Hyg 2005 Nov;73(5):895-900