

# Nosaczna – groźna choroba i zagrożenie bioterrorystyczne

**Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro**

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Zmiana roli konia w Europie, Ameryce Północnej i Australii ze zwierzęcia pociągowego na zwierzę towarzyszące człowiekowi, objęcie przez Światową Organizację Zdrowia Zwierząt (OIE) wielu groźnych chorób zakaźnych koni koniecznością notyfikacji i krajowymi programami zwalczania, ujednoczenie i wdrożenie metod diagnostycznych oraz postępowania, zwłaszcza w handlu międzynarodowym oraz metod zapobiegania i leczenia,

przyczyniło się do likwidacji chorób zakaźnych koni lub drastycznego ograniczenia ich występowania. Pomimo tego nadal istnieje zagrożenie epizootyczne spowodowane możliwością zawleczenia chorób na tereny wolne od nich od kilku- lub kilkudziesięciu lat za pośrednictwem handlu zwierzętami lub produktami pochodzenia zwierzęcego. Istnieje także zagrożenie zdrowia i życia człowieka. Świadczy o tym fakt umieszczenia nosaczny koni

w wykazie chorób zakaźnych zwierząt OIE, a w Polsce do chorób zakaźnych zwierząt podlegających obowiązkowi rejestracji z mocy ustawy z 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt (1). Czynnikiem etiologicznym nosaczny *Burkholderia mallei* jest groźnym czynnikiem zoonotycznym, który mimo leczenia powoduje zgon 50–70% pacjentów (2, 3). Z tego powodu w Polsce nosaczna znajduje się w wykazie zakażeń i chorób zakaźnych objętych ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych ludzi (4).

Nosaczna może także ponownie zostać wykorzystana jako bardzo niebezpieczna broń biologiczna, na którą nie ma skutecznej szczepionki (5, 6, 7). W tym celu była użyta na Dalekim Wschodzie w czasie II wojny światowej. *Burkholderia mallei* posiada bowiem cechy, które czynią ją

## Glanders – life threatening disease and bioterroristic threat

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The purpose of this paper was to present glanders, a contagious disease of all solipeds. Glanders is caused by *Burkholderia mallei* and is a zoonotic disease. It occurs primarily in horses, mules and donkeys being endemic in Africa, Asia, the Middle East and Central and South America. The route of infection is usually by ingestion of contaminated food or water. Transmission occurs also by direct contact with infected animals and entry of *B. mallei* is through skin abrasions, nasal and oral mucosal surfaces or by inhalation. Symptoms are determined by the route of infection. Symptoms tend to be chronically affected, whereas in donkeys and mules the acute form of glanders prevails. Apparently recovered animals remain carriers and are responsible for spreading the disease. There is no effective treatment of glanders and infected animals must be eliminated. Each suspected case of glanders and contact animals must be isolated. Glanders has been eradicated from North America and most of EU countries through surveillance and import restrictions. *Burkholderia mallei* is transmissible to humans. Because of the lethal and contagious nature of the disease, *B. mallei* may be considered by terrorists as an ideal candidate for biological weapons. Glanders is included among the list diseases by the World Organization for Animal Health (OIE).

**Keywords:** glanders, *Burkholderia mallei*, zoonosis, control.

atrakcyjną dla terrorystów do wymuszenia zamierzonych celów. Może być przyczyną masowej, o ciężkim przebiegu, często śmiertelnej choroby odzwierzęcej. Zarazek można dość łatwo namnożyć w dużych ilościach, przy prawie nieograniczonej możliwości ukrycia tej produkcji. Można bowiem z łatwością kamuflować cele, jakim służą badania lub prowadzona produkcja. Koszty produkcji są niskie w porównaniu do innych rodzajów broni wykorzystywanych przez terrorystów. Dodatkowo istnieje łatwość omijania zabezpieczeń przed przeniesieniem broni biologicznej, ponieważ przy istniejącym tempie migracji ludności stworzenie niezawodnego systemu wykrywania transportu broni biologicznej jest niemożliwe do zrealizowania. Najważniejszą cechą jest duża skuteczność *B. mallei* jako broni biologicznej, ponieważ celem ataku, oprócz człowieka, są zwierzęta, co wpływa na efekty psychologiczne, zdrowotne i gospodarcze ataku terrorystycznego. Transmisja patogenu ze zwierząt na człowieka, występowanie objawów nietypowych lub obecnych w innych chorobach utrudnia szybką identyfikację przyczyny masowych zachorowań, co przy braku możliwości zabezpieczenia

za pomocą szczepień, uniemożliwia ochronę przed patogenem, pogłębia istniejącą panikę i dezorganizację życia społecznego (5, 6). *Burkholderia mallei* należy do grupy broni biologicznej o drugim stopniu ważności razem z *Coxiella burnetii*, alfa-wirusami wywołującymi zapalenie mózgu, toksynami *Ricinus communis*, toksyną episyron *Clostridium perfringens* i enterotoksyną B *Staphylococcus*, które łatwo ulegają rozprzestrzenianiu, mogą być wykorzystywane również do skażenia pokarmu i ujęć wody pitnej, a diagnostyka i kontrola chorób przez nie spowodowanych jest trudna (3).

Nosaczina (*malleus*, glanders) jest wysoce zaraźliwą i zwykle śmiertelną chorobą koniowatych, w przebiegu której występują charakterystyczne guzki i owrzodzenia, najczęściej na błonie śluzowej jamy nosowej, w płucach i w skórze (tylczak). Najbardziej wrażliwe są osły, nieco mniej podatne na chorobę są muły, podczas gdy konie cechuje zmniejszona podatność, szczególnie na terenach endemicznego występowania choroby, o czym świadczą zachorowania na postać przewlekłą nosacziny. Bardziej podatne na zachorowanie są konie niedożywione, hodowane w złych warunkach zoohigienicznych (8). Oprócz zwierząt nieparzystokopytnych, chorują wielbłądy, kotowate, niedźwiedzie, psy i wilki (9). Bydło i świnie nie chorują na nosaczinę (10).

### Epidemiologia

Nosaczina była znana w starożytności Greckom i Rzymianom. Powodowała duże straty w populacji koni, mułów i osłów, a także wywoływała zachorowania u ludzi, które z reguły kończyły się śmiercią. Wspomina o niej w 400 r. p.n.e. Hipokrates i w 330 r. p.n.e. Arystoteles, a później w imperium rzymskim Apsyrtus i Vegetius. Nie kojarzono jednak zachorowań ludzi na nosaczinę z zachorowaniami zwierząt. Na zakaźny charakter nosacziny zwrócił uwagę we Francji w 1664 r. Sollysel. Natomiast dopiero na początku XIX w. wykazano zoonotyczny charakter nosacziny (11). Bakterię będącą przyczyną nosacziny, *Pseudomonas mallei* (obecnie *Burkholderia mallei*), wyizolowali po raz pierwszy w 1882 r. w Niemczech Loeffler i Schulz, a następnie w tym samym roku we Francji Bouchard i Charrini Kapitan (12). Helman w Petersburgu, Kalning w Dorpacie i Pearson w Filadelfii niezależnie od siebie wyprodukowali maleinę. Wraz z wprowadzeniem testu maleinizacji i likwidacji zakażonych przez *B. mallei* koni, osłów i mułów, nasilenie choroby w Europie i Amerykach radykalnie spadło. W Europie Zachodniej nosaczina nie występuje od 1965 r., podczas gdy w Europie Wschodniej przypadki nosacziny stwierdzano do 1998 r., a w Afryce Północnej w 1996 r. W latach 1998–2007

nosaczina występowała w Brazylii, Turcji, na terenach dawnego Związku Radzieckiego, w Erytrei, Etiopii, Iranie, Iraku, Zjednoczonych Emiratach Arabskich i w Mongolii. W tych krajach diagnozowano też przypadki zachorowania ludzi na nosaczinę. W Polsce ostatnie zachorowanie na nosaczinę stwierdzono u koni w 1975 r.

### Etiologia

*Burkholderia mallei* jest Gram-ujemną pałeczką, o wymiarach 2–5×0,3–0,8 μm, z ziarnistościami różnego kształtu, która często barwi się nieregularnie. Genom bakterii składa się z dwóch kolistych chromosomów. Chromosom 1 zawiera 3510 148 bp, chromosom 2 2 325 379 bp. Zarazek posiada polisacharydową otoczkę, która ułatwia przeżycie zarazka w środowisku i jest ważnym czynnikiem warunkującym zjadliwość (13). W starych hodowlach wykazuje duży pleomorfizm (14). Optymalny wzrost uzyskuje się po 72 godz. w 37°C. Dodatek glicerolu pobudza wzrost na agarze. W posiewach z materiału zanieczyszczonego innymi drobnoustrojami z reguły ulega przerostowi. *Burkholderia mallei* wykazuje bardzo duże podobieństwo, ze względu na morfologię, wymogi odżywcze i właściwości biochemiczne, a także budowę antygenową do *B. pseudomallei*, który wywołuje melioidozę. Analiza DNA wykazała istnienie ponad 80% podobieństwa pomiędzy tymi dwiema bakteriami, natomiast w przypadku 16S RNA homologia dochodzi do 100%. W celu odróżnienia obydwu tych zarazków wykorzystuje się przeciwciała monoklonalne, test multiplex PCR, RT-PVR (15, 16, 17) i Rep-PCR, BOX-PCR (18). Wyróżniono 17 rybotypów *B. mallei* w oparciu o rybotypowanie z użyciem enzymów restrykcyjnych PstI i EcoRI w kombinacji z sondą E. coli 18 – mer rDNA (19).

Zarazek występuje w wycieku z nosa i owrzodzeń skórnych, które zanieczyszczają ściółkę, wodę i paszę. Ginie po 10 min w 55°C, po 24 godz. ekspozycji na promienie słoneczne. Przeżywa ponad 6 tyg. w środowisku, w wodzie około miesiąca, a w materiale gnijącym 14–24 dni. Powszechnie stosowane środki odkażające, w tym podchloryn sodu, 70% etanol, 2% aldehyd glutarowy, niszczą zarazek po kilku minutach (9).

W zachorowalności na nosaczinę odgrywają determinanty zjadliwości *B. mallei*, takie jak otoczką polisacharydowa, pili typu IV oraz system sekrecji typu III i typu VI, oraz enzymy piocyjanina, lecytynaza, koagulaza, lipaza i hemolizyna. Większość genów odpowiadających za systemy sekrecji czynników zjadliwości jest zlokalizowana na chromosomie 2, podczas gdy geny odpowiedzialne za metabolizm,

wytwarzanie otoczki i biosyntezę lipopolisacharydu znajdują się w chromosomie 1 (2, 21). System sekrecji typu III (TTSS) umożliwia wniknięcie zarazka do komórki gospodarza, przeżycie w niej oraz zakażenie sąsiednich komórek (22, 23).

### Źródła zakażenia i transmisja choroby

Najważniejszym i najczęstszym źródłem zakażenia *B. mallei* są chore zwierzęta, wydające zarazki z wydzieliną z nosa, wyksztusiną, z wyciekami z owrzodzeń skóry, rzadziej z kałem i moczem. Równie ważnym źródłem zakażenia są subkliniczni nosiciele. Duże nagromadzenie zwierząt, ułatwiające kontakty oraz stres sprzyjają transmisji zarazka. Ważnym źródłem zakażenia jest pasza i woda zanieczyszczona wydzielinami chorych zwierząt. Rzadko wrotami zakażenia są nieuszkodzone błony śluzowe układu oddechowego lub nieuszkodzona skóra (10). Przechorowanie nosaczyny pozostawia nosicielstwo. Rezerwuarem zarazka są zwierzęta nieparzystokopytne. Kotowate, wilki i psy zakażają się najczęściej, zjadając zwłoki zwierząt padłych na nosaczynę. Choroba szerzy się przez kontakt bezpośredni zwierząt zdrowych z chorymi, zanieczyszczoną zarazkami paszą, wodą, pastwiskiem, a także za pośrednictwem ludzi kontaktujących się z chorymi końmi lub ze środowiskiem zanieczyszczonym przez *B. mallei* (24).

### Patogeneza

*Burkholderia mallei* usadawia się i namnaża we wrotach zakażenia, którymi są z reguły śluzówka gardła i jelit, jamy nosowej i skóra. Odpowiedzią na zakażenie jest powstanie ogniska pierwotnego, z którego zarazki drogą chłonki kolonizują okoliczne węzły chłonne, gdzie mogą być zniszczone przez fagocyty lub przeżyć. Zmiany chorobowe mogą ulegać wygojeniu lub unieczynnieniu, a nawet zwierzę może wyzdrowieć. Najczęściej jednak dochodzi do uogólnienia zakażenia i zarazki są roznoszone z chłonką do błony śluzowej nosa i do płuc, skóry i narządów wewnętrznych, gdzie powstają charakterystyczne zmiany zapalne o charakterze wysiękowo-wytwórczym oraz martwiczym. Prawie zawsze bakterie osiedlają się w płucach, które są szczególnie wrażliwe na zakażenie. W rzadkich przypadkach najpierw pojawiają się zmiany w płucach, jako następstwo wdychania zarazka obecnego w wyksztusinie chorych zwierząt (10, 25). Losy zakażenia zależą od wielkości dawki zakaźnej i zjadliwości *B. mallei* oraz od sprawności mechanizmów obronnych i kondycji zwierzęcia. W warunkach naturalnych choroba rozwija się po masowym zakażeniu lub po powtarzających się zakażeniach,

będących następstwem kilkutygodniowego kontaktu ze źródłem zakażenia.

*Burkholderia mallei* indukuje pojawienie się przeciwciał w 7–14 dniu i rozwoju nadwrażliwości późnej wykrywanej w teście maleinizacji po 2–3 tyg. od zakażenia. Konie, które przechorowały nosaczynę nabywają pewien stopień odporności. Stwierdzono, że u 10 koni ozdrowieńców nie wystąpiły nawroty choroby w ciągu 1–2 lat, chociaż miano w odczynie wiązania dopełniacza (OWD) zanikło. *Burkholderia mallei* nie stwierdzono w tkankach 2 zwierząt poddanych ubojowi. U pozostałych 8 koni zakażonych zjadliwym szczepem *B. mallei* i poddanych ubojowi po 3 miesiącach tylko od 2 wyosobniono ten zarazek. Stwierdzono jednak, że u koni, które przechorowały jawną postać nosaczyny, proces chorobowy uległ zaostreniu. Natomiast u koni przewlekłe zakażonych rozwinęła się postać miejscowa nosaczyny; rzadko obserwowano wszystkie objawy typowe dla nosaczyny (26).

Większość informacji o mechanizmach odporności w nosaczynie poznano, oceniając odczyny immunologiczne u zakażonych doświadczalnie myszy (27). Po zakażeniu aerozolowym myszy ulega stymulacji Toll-podobny receptor 9 i wzrasta poziom IL-12 oraz INF- $\gamma$  (28).

W działaniu ochronnym w pewnym stopniu uczestniczą przeciwciała. Pod wpływem polisacharydu *B. mallei* wzrasta stosunek IgG2a/IgG1. Wszystkie myszy, którym podano dootrzewnowo swoiste przeciwciała monoklonalne na 18 godz. przed zakażeniem LD<sub>50</sub> *B. mallei* przeżyły zakażenie, podczas gdy myszy, którym podano te przeciwciała 18 godz. po zakażeniu padły (29).

### Objawy kliniczne

Najczęściej, w zależności od umiejscowienia zmian pierwotnych, rozróżnia się trzy postacie kliniczne nosaczyny: nosową, płucną i skórą. Natomiast ze względu na przebieg rozróżnia się postać ostrą, na którą z reguły chorują osły, oraz przewlekłą, często spotykaną u koni na terenach endemicznych. Okres wylęgania choroby wynosi od kilku dni do 2–3 tyg., a w postaci przewlekłej do kilkunastu miesięcy. W zakażeniach eksperymentalnych objawy kliniczne pojawiają się po 3 dniach. Czasem występują zakażenia subkliniczne, przechodzące pod wpływem stresów w postać przewlekłą choroby.

Przebieg choroby zależy od zjadliwości zarazka, gatunku zwierzęcia i odporności. U osłów, mułów i mięsożernych choroba przebiega najczęściej w postaci ostrej, z wysoką gorączką i obrzękiem nozdrzy, dusznością i zapaleniem płuc. Natomiast u koni z reguły występuje postać przewlekła, w której występują jednocześnie lub

pojawiają się w różnym czasie zmiany w jamie nosowej (nosaczyna nosa), skórze (nosaczyna skóry – tylczak) w płucach (nosaczyna płuc). Chore na nosaczynę konie mogą przeżyć nawet kilka lat. Zwierzęta przewlekłe chore lub zakażone subklinicznie stale lub okresowo wysiewają zarazek do środowiska, tym samym stając się groźnym źródłem zakażenia (9, 10, 30).

Postać ostrą (posocznicową) cechuje gorączka (41–42°C), śluzowo-ropny wyciek i krwawienie z nozdrzy, duszność, napadowy kaszel, obecność guzków, owrzodzeń i blizn, najczęściej w jednej jamie nosowej, obrzęk i bolesność zagardłowych i żuchwowych węzłów chłonnych, które na ogół nie pękają i są nieprzesuwalne na podłożu. Czasami pojawia się biegunka, wielomocz i guzki na skórze, od których odchodzą pogrubione naczynia chłonne. Osły i muły padają po kilku dniach na skutek posocznicy lub odoskrzelowego zapalenia płuc; konie padają w ciągu miesiąca. Typową zmianą dla nosaczyny są najpierw plamki zabarwione na czerwono, przechodzące w guzki wielkości ziarna prosa zabarwione szarozółto i otoczone obwódką przekrwienia, które po kilku dniach zmieniają się w kraterowate owrzodzenia, o postrzępionym brzegu i serowato-ropnym dnie. Są one zlokalizowane na przegrodzie nosowej i w dolnym odcinku małżowin nosowych. W miarę upływu czasu owrzodzenia goją się i pozostawiają gwieździstego kształtu blizny o srebrzystym odcieniu. Objawem patognomicznym jest jednocześnie występowanie guzków, owrzodzeń i blizn. Tworzeniu się ropni w płucach towarzyszy pogorszenie ogólnego stanu zwierzęcia, epizody gorączki, kaszel i duszność.

Postać przewlekła trwa miesiące lub lata. W postaci nosowej pojawiają się guzki i owrzodzenia (zacerwienione dno, gładkie wywinięte brzegi) przegrody nosowej i dolnego odcinka małżowin nosowych oraz blizny gwieździstego kształtu. Żuchwowe węzły chłonne są powiększone, twarde i nieprzesuwalne na podłożu.

W nosaczynie skóry (tylczak) powstają twarde guzy wzdłuż naczyń chłonnych w skórze lub pod skórą, które pękając, przekształcają się w owrzodzenia o średnicy 0,5–2,0 cm, z których wypływa brązowa ropa zawierająca duże ilości pałeczek nosaczyny. Dno owrzodzeń jest słoninowate. Owrzodzenia goją się wolno i ich zejściem są gwiazdkowate blizny. Jednocześnie, obok lub w miejscu wygojonych owrzodzeń, pojawiają się nowe guzki i owrzodzenia. Okoliczne węzły chłonne są powiększone. Guzki występują też w wątrobie i śledzionie. Niekiedy rozwija się śluzowaczyna kończyn spowodowana przerostem tkanki podskórnej.

W nosaczynie płuc zarówno w płucach, jak i w tchawicy oraz krtani pojawiają się drobne gruźliczopodobne guzki, wielkości



od ziarna prosa do ziarna grochu, o zserowaciałym lub zwapniałym centrum otoczonym naciekiem zapalnym. Pojawia się krwawienie z nosa, kaszel, wychudzenie, trudności oddychania i skoki temperatury ciała.

U kotów guzki i owrzodzenia występują na spojówkach, w jamie nosowej, a także w dalszych odcinkach układu oddechowego. Ropny, bladeżółtawy wyciek z nosa może zawierać domieszkę krwi. Pojawia się duszność. Węzły chłonne są powiększone. Koty zwykle padają w ciągu 1–2 tyg. (31).

W skórce występują twarde, w środku rozmiękłe guzki oraz wrzody z postrzępionymi brzegami, a pod skórą nieco większe guzy i ropnie przekształcające się we wrzody. Węzły chłonne są powiększone, a naczynia chłonne skrubiałe. W przebiegu przewlekłej choroby występuje słoniowacizna kończyn. Na błonie śluzowej nosa, z reguły jednostronnie, pojawiają się guzki, owrzodzenia i gwiazdkowatego kształtu blizny. Guzki, owrzodzenia i blizny występują też w tchawicy, krtani i gardle. Szare guzki, wielkości od ziarna prosa do ziarna grochu, z serowatym centrum, otoczone obwódką zapalną, stwierdza się w płucach, wątrobie, śledzionie i nerkach. Pod opłucną i w miąższu płuc występują liczne ciemnoczerwone guzki lub w poszczególnych płatach duże guzy, nawet wielkości pięści, wypełnione brązowoczerwoną masą. W postaci przewlekłej pojawiają się też zserowaciałe lub zwapniałe guzki otoczone torebką łącznotkankową. Śródpiersiowe i oskrzelowe węzły chłonne są powiększone i twarde (8). U kotów guzki nosaciznowe i owrzodzenia stwierdza się w jamie nosowej, spojówkach, krtani, tchawicy i oskrzelach. W obrazie mikroskopowym nosaciznowe guzki zawierają w części środkowej masy martwicze, utworzone z rozpadłych komórek i neutrofilii, wokół których gromadzą się komórki nabłonkowe i makrofagi, a na obwodzie limfocyty (10).

## Rozpoznanie

Diagnostyka nosacizny obejmuje: dochodzenie epizootologiczne, badanie kliniczne i sekcyjne, badanie mikrobiologiczne, testy serologiczne i maleinizację (8, 9). Podejrznie nosacizny oparte o dane wywiadu, badanie kliniczne i zmiany sekcyjne wymaga potwierdzenia. W tym celu przeprowadza się maleinizację, izoluje i identyfikuje *B. mallei*, wykonuje próbę biologiczną na świnkach morskich, myszach lub kotach i odczynu serologiczne: odczyn OWD, test ELISA, test immunofluorescencji, immunoelektroforezę przeciwpądową (32). Test ELISA jest czulszy aniżeli OWD. Wiarygodność OWD ocenia się na 90–95%.

Metody biologii molekularnej, w których wykorzystuje się sekwencje genowe

16S i 23S rRNA, umożliwiają identyfikację *B. mallei* i odróżnienie od *B. pseudomallei* (33). Do identyfikacji *B. mallei* używa się też przeciwciał monoklonalnych i metodę immunoblottingu (34), testu PCR, RT-PCR i różnych modyfikacji tego testu (9, 17), techniki MLST (multi locus sequence typing; 31) oraz elektroforezę żelową w pulsacyjnym polu elektrycznym (35). Jednak nie wszystkie testy są walidowane.

W rozpoznaniu różnicowym uwzględnia się zoły, epizootyczne i wrzodzące zapalenie naczyń chłonnych, sporotrychozę, mielioidozę, przewlekłe zapalenie zatok lub zapalenie worków powietrznych oraz zmiany nowotworowe w jamie nosowej.

## Postępowanie

Szczegółowe postępowanie w przypadku nosacizny podają zalecenia OIE i odpowiednie krajowe zarządzenia, m.in. rozporządzenie ministra rolnictwa i rozwoju wsi z 25 listopada 2005 r. w sprawie zakresu, sposobu i terminów przekazywania informacji o występowaniu chorób zakaźnych zwierząt podlegających obowiązkowi zwalczania i rejestracji oraz o wynikach monitorowania chorób odzwierzęcych i odzwierzęcych czynników chorobotwórczych, a także związanej z nimi oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Przestrzeganie zakazu importu zwierząt koniowatych z terenów zapowietrzonych ma istotne znaczenie w zapobieganiu nosaciznie (36).

Brak szczepionki przeciwko nosaciznie. Są prowadzone prace nad szczepionką, która zawiera polisacharyd otoczki i O-polisacharyd cząsteczki lipopolisacharydu (O-PS) *B. mallei* skoniugowany z egzotoksyną *Pseudomonas aeruginosa*, wykorzystaną jako nośnik ułatwiający odpowiedź immunologiczną (37).

Prowadzone są też badania nad szczepionką opartą o żywy atenuowany aukso-troficzny szczep *B. mallei* (38). Próby uzyskania szczepionki zabitej dotychczas się nie powiodły (39).

## Nosacizna u człowieka

W warunkach naturalnych obecnie nosacizna rzadko występuje u ludzi. Przenosi się przez kontakt z chorymi zwierzętami, a także z chorymi na nosaciznę ludźmi. Ze względu na częsty ciężki przebieg i dużą śmiertelność nosacizna stanowi duże zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka. Wrotami zakażenia są najczęściej błona śluzowa jamy nosowej, spojówki, a także skóra uszkodzona przez ukąszenie lub zadrapanie. Okres inkubacji w postaci posocznicy lub miejscowej wynosi 1–5 dni, w postaci płucnej 10–14 dni. W zależności od drogi zakażenia rozróżnia się cztery postaci kliniczne:

posocznicy, płucną, ostrą miejscową i przewlekłą, która może trwać nawet kilka–kilkanaście lat, przy czym postaci choroby mogą przechodzić jedna w drugą, a także istnieje możliwość ich współistnienia. Najbardziej niebezpieczną drogą zakażenia są aerozole zawierające materiał zakaźny. Celem ataku terrorystycznego byłby układ oddechowy i dlatego wystąpienie licznych przypadków zapalenia płuc spowodowanych przez *B. mallei* musi budzić uzasadniony niepokój (40).

Po 10–14 dniach od bezpośredniego zakażenia płuc przez *B. mallei* drogą inhalacyjną lub drogą hematogenną, co często ma miejsce w uogólnionej postaci choroby, rozwija się postać płucna, którą cechuje zapalenie płuc, gorączka, bóle mięśniowe i bóle w klatce piersiowej na skutek zajęcia opłucnej procesem chorobowym. W płucach tworzą się ropnie i gromadzi się płyn w opłucnej. Może się też dołączyć zapalenie śledziony i wątroby. Śmiertelność może wynieść 95% lub więcej przy braku leczenia i nawet przewyższyć 50% u leczonych pacjentów. W nosaciznie o przewlekłym przebiegu, nawet u leczonych pacjentów śmiertelność dochodzi do 50%, zaś w postaci miejscowej choroby, pomimo leczenia, wynosi 20% (3). W postaci uogólnionej, będącej ostrą posocznicy, występuje gorączka, bóle głowy, mięśni i stawów, zapalenie płuc, a po kilku dniach pojawiają się w płucach owrzodzenia i ogniska martwicze, biegunka, nadwrażliwość na światło, powiększenie szczylnych węzłów chłonnych i obrzęk śledziony. Na twarzy i karku występuje rumień, a na całym ciele krostkowa wysypka. Nadżerki i owrzodzenia pokrywają błonę śluzową nosa, nosdrza i wargę górną, towarzyszy im śluzoworopna wydzielina, zawierająca domieszkę krwi. W mięśniach kończyn mogą powstawać ropnie. Śmierć jest następstwem wstrząsu. U pacjentów nieleczonych zejście śmiertelne następuje w ciągu 24–48 godz., przy czym śmiertelność może dochodzić do 95% przy braku leczenia i do 50% u leczonych pacjentów (2).

Postać przewlekłą spotyka się rzadko. Okresowo w różnych partiach ciała pojawiają się guzki i owrzodzenia. Ropnie występują w śledzionie i wątrobie. Tym zmianom towarzyszy wzrost temperatury ciała. Przy długim trwaniu choroby rozwija się zapalenie naczyń chłonnych i żył. Choroba może ulegać zaostrzeniu. Śmiertelność może dochodzić do 50%.

W miejscowym zakażeniu skóry w miejscu wniknięcia zarazka po 1–5 dniach pojawia się zaczerwienienie, a następnie owrzodzenie; regionalne węzły chłonne są powiększone i bolesne (41).

Rozpoznanie kliniczne należy uzupełnić wywiadem oraz izolacją zarazka z krwi lub ropy pacjenta (zakażenie samca świnki

morskiej) i jego identyfikacji, np. testem PCR (42). Surowicę bada się w kierunku swoistych przeciwciał testem ELISA, odczynem wiązania dopełniacza, testem aglutynacji, hemaglutynacji pośredniej oraz immunofluorescencji. Odczyn aglutynacji wypada dodatnio po 7–10 dniach po zakażeniu. Chorzy są izolowani na oddziałach zakaźnych. Wcześniej podjęte leczenie, z użyciem tetracyklin, cyprofloksacyny, nowobiocyny, gentaminy, imipenu, cefazydymu lub sulfonamidów, daje dobre efekty (43).

## Piśmiennictwo

- Ustawa z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt. Dz. U. z 2004 r., nr 69, poz. 625.
- Neubauer H., Finke E. J., Meyer H.: Human glanders. *Int. Rev. Armed Forces Med. Serv.* 1997, **42**, 258–265.
- Gliński Z., Kostro K., Buczek J.: *Zoonozy*. PWRiL, Warszawa, 2008.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń chorób zakaźnych u ludzi. Dz. U. z 2008 r., nr 234, poz. 1570, załącznik 1.
- Khan A. S., Ashford D. A.: Ready or not – preparedness for bioterrorism. *New Engl. J. Med.* 2001, **345**, 287–289.
- Wheelis M.: First shots fired in biological warfare. *Nature* 1998, **395**, 213–221.
- Dvorak G.D., Spickler A.R.: Zoonosis update. Glanders. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 2008, **233**, 570–577.
- Al-Ani F.K., Roberson J.: Glanders in horses: A review of the literature. *Vet. Archiv.* 2007, **77**, 203–218.
- OIE: Glanders. *OIE Terrestrial Manual*. Paris, 919–928, 2008.
- Wittig M. B., Wohlsein P., Hagen R. M., Al Dahouk S., Tomaso H., Scholz H.C., Nikolau K., Wernery U., Wernery U., Kinne E. J., Elschner M., Neubauer H.: Glanders: a comprehensive review. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 2006, **113**, 323–330.
- Wilkinson L.: *Animals and Diseases*. Cambridge Univ. Press, Cambridge 1992, 116–123.
- Blanco J.: *History of the Surveillance and Control of Transmissible Animal Diseases*. OIE, Paris 2003.
- Burnick M.N., Brett P.J., Woods D.E.: Molecular and physical characterization of Burkholderia mallei O antigens. *J. Bacteriol.* 2002, **184**, 849–852.
- Neubauer H., Sprague L.D., Zacharia R., Tomaso H., Al Dahouk S., Wernery R., Wernery U., Scholz H.C.: Serodiagnosis of Burkholderia mallei infections in horses: state-of-the-art and perspectives. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2005, **52**, 201–205.
- Feng S.H., Tsai S., Rodriguez J., Newsome T., Emanuel P., Lo S.C.: Development of mouse hybridomas for production of monoclonal antibodies specific to Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei. *Hybridoma* 2006, **25**, 193–201.
- Lee M. A., Wang D., Yap E. H.: Detection and differentiation of Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei and Burkholderia thailandensis by multiplex PCR. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2005, **43**, 413–417.
- Tomaso H., Scholz H. C., Al Dahouk S., Pitt T. L., Treu T. M., Neubauer H.: Development of 5' nuclease real-time PCR assays for the rapid identification of the Burkholderia mallei/Burkholderia pseudomallei complex. *Diagn. Mol. Pathol.* 2004, **13**, 247–253.
- Antonov V.A., Tkachenko G.A., Altukhova V.V., Savchenko S.S., Zinchenko O.V., Viktorov D.V., Zamaraev V.S., Ilyukhin V.I., Alekseev V.V.: Molecular identification and typing of Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei: when is enough enough?. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. suppl.* 1, 2008, **102**, 134–139.
- Harveu S.P., Minter R.J.M.: Ribotyping of Burkholderia mallei isolates. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2005, **44**, 91–97.
- De Shazer D., Waag D. M., Fritz D. L., Woodi D.: Identification of a Burkholderia mallei polysaccharide gene cluster by subtractive hybridization and demonstration that the encoded capsule is an essential virulence determinant. *Microb. Path.* 2001, **30**, 253–269.
- Tuanyok A., Kim H. S., Nierman W. C., Yu Y., Dunbar J., Moore R. A., Baker P., Tom M., Ling J. M. L., Woodi D. E.: Genome wide expression analysis of iron regulation in Burkholderia pseudomallei nad Burkholderia mallei using DNA microarrays. *FEMS Microbiol. Letters* 2005, **252**, 327–335.
- Ulrich R. L., De Chazar D. Type III secretion: a virulence factor delivery system essentials for the pathogenicity of Burkholderia mallei. *Infect. Immun.* 2004, **72**, 1150–1154.
- Ribot W.J., Ulrich R.L.: The animal pathogen-like type III secretion system is required for the intracellular survival of Burkholderia mallei within J774.2 macrophages. *Infect. Immun.* 2006, **74**, 4349–4353.
- Woods D. E.: The use of animal infection models to study the pathogenesis of melioidosis and glanders. *Trends Microbiol.* 2002, **10** 483–485.
- Mahaderan S., Dravidamani S., Dare B.J.: Glanders in horses. *Centaurus* 1987, **3**, 135–138.
- Kovalev G.K. Glanders (Review). *Zhbl. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1971, **48**, 63–70.
- Fritz D.L., Vogel P., Brown D.R., Deshazer D., Wang D.M.: Mouse model of sublethal and lethal intraperitoneal glanders (Burkholderia mallei). *Vet. Pathol.* 2000, **37**, 626–636.
- Waag D. M., Cluskie M.J., Hang N., Krieg A.M.: A CpG oligonucleotide can protect mice from a low aerosol challenge dose of Burkholderia mallei. *Infect. Immun.* 2006, **74**, 1944–1948.
- Trevino S. R., Permenter A. R., England M. J., Parthasarathy N., Gibas P. H., Waag D. M., Cheng T.C.: Monoclonal antibodies passively protect BALB/c mice against Burkholderia mallei aerosol challenge. *Infect. Immun.* 2006, **74**, 1958–1961.
- Ahaderan S., Dravidamani S., Dare B.J.: Glanders in horses. *Centaurus* 1987, **3**, 135–138.
- Center for Food Security and Public Health. Glanders. *CFSPH* 2007.
- Jana A. M., Gupta A. K., Pandya G, R. Verma D., Rao K.M.: Rapid diagnosis of glanders in equine by counter immunoelectrophoresis. *Indian Vet. J.* 1982, **9**, 5–9.
- Bauernfeind A., Roller C., Meyer D., Jungwirth R., Schneider I.: Molecular procedure for rapid detection of Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei. *J. Clin. Microbiol.* 1998, **36**, 2737–2741.
- Katz J. B., Chieves Henneger S. G., Nicholson J. M., Fisher T. A., Byers P. E.: Serodiagnosis of equine piroplasmiasis, dourine and glanders using an arrayed immunoblotting method. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1999, **11**, 292–294.
- Chantrata N., Vesaratchavest M., Wuthiekanun W., Tiyawitsri R., Ulzittogtokh T., Akcay E., Day N. P., Peacock S. J.: Pulsed-field gel electrophoresis as a discriminatory typing technique for the bioterror agent Burkholderia mallei. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 2006, **74**, 345–347.
- Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 28 kwietnia 2004 r. w sprawie szczegółowych wymagań weterynaryjnych przy przywozie i przemieszczaniu koniowatych. Dz. U. 04.10.020 z 01.05.2004.
- Lopez J., Copps J., Wilhelmsen C., Moore R., Kubay J., Jacques M.St., Halayko S., Kranendonk C., Toback S., De Shazer D., Fritz D.L., Tom M., Woodi D.E.: Characterization of experimental equine glanders. *Microb. Infect.* 2003, **5**, 1125–1131.
- Ulrich R.L., Amemlya K., Waag D.M., Roy C.J., De Shazer D.: Aerogenic vaccination with Burkholderia mallei auxotroph protects against aerosol-initiated glanders in mice. *Vaccine* 2005, **16**, 1986–1992.
- Amemlya K, Bush GV, DeShazer D, Waag DM. Nonviable Burkholderia mallei induces a mixed Th1- and Th2-like cytokine response in BALB/c mice. *Infect Immun* 2002, **70**, 2319–2325.
- Mc Fee R.B., Leikin J.B.: *Handbook of Nuclear, Biological and Chemical Agent Exposures*. Mc Grow-Hill Prof. 2007.
- Srinivasan A., Kraus C.N., De Shazer D., Becker P.M., Dick J.D., Spacek L., Bartlett J.G., Russel Byrne W., Thomas D.L.: Glanders in a military research microbiologist. *N. Engl. J. Med.* 2001, **345**, 256–258.
- Thibault F.M., Valade E., Vidal D. R.: Identification and discrimination of Burkholderia pseudomallei, B. mallei, and B. thailandensis by real-time PCR targeting type III secretion system genes. *J. Clin. Microbiol.* 2004, **42**, 5871–5874.
- Vesley D., Hartman H. M.: Laboratory acquired infections and injuries in clinical laboratories: a 1986 survey. *Amer. J. Public. Health* 1988, **78**, 1213–121.

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, Katedra Epizootiologii i Klinika Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin