

Aleksandra Anna Zasada

ZAKAŻENIA *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* DAWNIEJ I DZIŚ

Zakład Bakteriologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny,
Warszawa

STRESZCZENIE

Wraz z wprowadzeniem powszechnych obowiązkowych szczepień przeciwbłoniczych udało się ograniczyć występowanie błonicy w krajach rozwiniętych. Jednak choroba ta wciąż występuje w krajach rozwijających się, a coraz większa popularność turystyki w te rejony niesie ze sobą ryzyko zawleczenia tej choroby do Europy. Badania pokazały, że ponad 60% osób powyżej 40 roku życia w populacji polskiej nie ma ochronnego poziomu przeciwciał zabezpieczających przed zachorowaniem na błonicę. Stosowana w leczeniu błonicy antytoksyna błonicza jest obecnie niezwykle trudno dostępna w Europie.

Z drugiej strony, w wielu krajach, w tym również w Polsce, pojawiają się nowe zakażenia powodowane przez *Corynebacterium diphtheriae* niewytwarzające toksyny błoniczej. Zakażenia te mają często postać bakteriemii i zapalenia wśierdza i obarczone są bardzo wysoką śmiertelnością dochodzącą nawet do 41%.

Słowa kluczowe: *błonica, Corynebacterium diphtheriae, zakażenia inwazyjne, szczepienia*

CHARAKTERYSTYKA DROBNOUSTROJU

Corynebacterium diphtheriae (maczugowiec błonicy) jest gramdodatnią tlenową pleomorficzną pałeczką, często o maczugowato rozszerzonych końcach. Na podstawie morfologii kolonii oraz właściwości biochemicznych wydzielono cztery biotypy *C. diphtheriae* określone jako *gravis*, *mitis*, *intermedius* i *belfanti* (1, 2). Do niedawna za szczepy patogenne dla człowieka uznawano tylko szczepy mające zdolność do wytwarzania toksyny błoniczej. *C. diphtheriae* nabiera zdolności wytwarzania toksyny błoniczej, gdy ulegnie lizogenizacji corynebakteriofagiem niosącym gen *tox*. Obecnie obserwuje się również poważne zakażenia powodowane przez szczepy niewytwarzające toksyny błoniczej, o przebiegu zdecydowanie odmiennym od błonicy (3).

Chociaż drobnoustroje należące do rodzaju *Corynebacterium* występują powszechnie w środowisku – w glebie, na roślinach, na skórze i błonach śluzowych ludzi i zwierząt – to gatunek *C. diphtheriae* występuje prawie wyłącznie u człowieka. Jednak w ostatnich latach zaobserwowano, że nosicielami tego drobnoustroju mogą być również konie oraz inne zwierzęta domowe, w tym koty i psy (4-6).

ZAKAŻENIA POWODOWANE PRZEZ SZCZEPY WYTWARZAJĄCE TOKSYNĘ BŁONICZĄ

Szczepy *C. diphtheriae* wytwarzające toksynę powodują chorobę zwaną błonicą. Inne określenia tej choroby to dyfteryt, krup, dławiec lub dławica. Zależnie od umiejscowienia można wyróżnić błonicę gardła, krtani, ucha, nosa, skóry, spojówek, pępka, zewnętrznych narządów płciowych. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową lub poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą lub nosicielem, z jego wydzielinami, a także poprzez przedmioty z otoczenia chorego lub nosiciela. W przebiegu błonicy bakterie kolonizują miejscowo błony śluzowe. Zwykle nie wnikają do tkanek, lecz wytwarzana przez nie toksyna przenika do krwiobiegu i wraz z krwią jest rozprowadzana po całym organizmie. Najczęściej występującą postacią tej choroby jest błonica gardła i krtani. Po krótkim okresie wylęgania trwającym 2-5 dni pojawia się gorączka i ból gardła. W miejscu kolonizacji na błonach śluzowych gardła i krtani tworzą się błony martwicze, tzw. pseudobłony, błony rzekome, które są szare, półprzezroczyste lub czarne, a przy próbie oderwania krwawią. Równocześnie powiększają się węzły chłonne. Szyja zwiększa swój obwód (szyja bycza, szyja prokonsula, szyja Ne-

rona). Na skutek narastania pseudobłon oraz znacznego powiększenia węzłów chłonnych dochodzi do zwężenia światła gardła i krtani, co powoduje trudności w przelicytaniu oraz może powodować trudności w oddychaniu. Wytwarzana przez *C. diphtheriae* toksyna błonicza przenika do krwiobiegu i wszystkich narządów. Powoduje wczesne uszkodzenie włókien mięśnia sercowego i jego zapalenie, zaburzenia przewodnictwa i możliwość bloku serca, a także demielinizację nerwów, w wyniku której dochodzi do porażenia podniebienia oraz mięśni gałkoruchowych. Możliwe są również porażenia podobne do zespołu Guillaina-Barrego (7, 8).

Błonica nosa, ucha, spojówek, skóry, pępka i narządów płciowych rozwija się wskutek kolonizacji toksynotwórczymi *C. diphtheriae* ograniczonych obszarów, takich jak zranienia, ropnie, wypryski skórne. W miejscach tych rozwija się stan zapalny połączony z surowiczo-krwistym wysiękiem, wytwarzaniem toksyny, martwicy i błon rzekomych (7).

Toksyna błonicza jest silną toksyną, której dawkę letalną dla wrażliwych gatunków (m.in. człowiek, małpy, króliki, świnki morskie) określono na 100-150 nanogramów na kilogram masy ciała (9). Dlatego podstawową terapią błonicy jest neutralizacja krążącej w organizmie toksyny błoniczej poprzez podanie odpowiednich dawek antytoksyny. Antytoksyna ma zdolność neutralizowania tylko wolnej toksyny błoniczej, która nie związała się jeszcze z komórkami organizmu gospodarza, dlatego kluczowe jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii antytoksyną (10). Niestety obecnie antytoksyna błonicza jest bardzo trudno dostępna zarówno w Europie, jak i w Ameryce, ponieważ przestała ona być wytwarzana przez większość producentów. Tylko nieliczni wytwórcy na świecie, jak np. Microgen (Moskwa, Rosja) i Vins Bioproducts (Hyderabad, Indie) produkują jeszcze antytoksynę błoniczą (11, 12).

ZACHOROWANIA NA BŁONICĘ W POLSCE

W latach 1919-1937 liczba odnotowanych przypadków błonicy wahała się od 1815 do 23 470, w tym zgonów od 219 do 1 186. W okresie okupacji nie prowadzono jednolitej rejestracji chorób zakaźnych na terenie Polski. Bezpośrednio po drugiej wojnie światowej tj. w latach 1945-1949 odnotowano od 13 713 do 22 510 przypadków, w tym od 600 do 1 494 zgonów. Natomiast w latach 1950-1956 w Polsce panowała duża epidemia błonicy, w której szczycie odnotowano od ponad 24 000 do prawie 44 000 zachorowań, a liczba zgonów wynosiła od 1 600 do ponad 3 000 rocznie (13, 14). Dopiero wprowadzenie masowych szczepień przeciwbłoniczych w całym kraju w 1954 r. doprowadziło do znacznego spadku liczby zachorowań co pokazuje Fig. 1. W latach 1981-2000 odnotowywano pojedyn-

cze przypadki zachorowań, a od roku 2001 do chwili obecnej nie odnotowano żadnego przypadku błonicy na terenie Polski (14, 15).

Warto zwrócić uwagę, że Polska była jednym z pierwszych krajów w Europie, gdzie zaczęto wprowadzać szczepienia przeciwbłonicze. W roku 1930 szczepienia ochronne rozpoczęto w Warszawie, Łodzi i Wilnie, a następnie rozszerzano je na inne tereny kraju. W czasie drugiej wojny światowej nie organizowano szczepień przeciwbłoniczych, a po jej zakończeniu szczepienia były prowadzone niesystematycznie i ograniczano się przeważnie do podania jednej dawki szczepionki. Dopiero pod koniec 1954 r. Ministerstwo Zdrowia rozpoczęło organizację masowych szczepień, kiedy obowiązkowi szczepień podlegały wszystkie dzieci w wielu od 4. miesiąca do 7. roku życia. Szczepienie podstawowe obejmowało podanie trzech dawek szczepionki w odpowiednich odstępach czasu, a następnie dawki przypominającej co 3-4 lata (13).

ZACHOROWANIA NA BŁONICĘ NA ŚWIECIE

Rejonami endemicznymi występowania błonicy wciąż pozostaje wiele krajów w Afryce, Ameryce Południowej, Azji, na Południowym Pacyfiku, Bliskim Wschodzie, Europie Wschodniej, a także Haiti oraz Republika Dominikany (16). W Europie największa w ostatnim czasie epidemia błonicy miała miejsce w krajach byłego ZSRR w latach 90. ubiegłego wieku. W szczycie epidemii w 1995 r. odnotowano tam 50 425 przypadków i prawie 1 500 zgonów (17). W sumie w latach 1990-1996 odnotowano ponad 150 000 zachorowań i przeszło 4 500 zgonów (14). Obecnie w krajach rozwiniętych błonica występuje sporadycznie. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2013 r. na świecie odnotowano 4 680 przypadków tej choroby. Według danych ECDC w Europie w 2011 r. odnotowano 20 przypadków błonicy. Wystąpiły one na Łotwie (6 przypadków), we Francji (5 przypadków), Niemczech (4 przypadki), Szwecji (4 przypadki), Wielkiej Brytanii (2 przypadki) oraz na Litwie (1 przypadek). Zwraca uwagę fakt, że w ostatnich latach w Europie najwięcej przypadków błonicy odnotowywanych jest na Łotwie, która jest uznawana za rejon endemiczny tej choroby. Dla przykładu w roku 2007 i 2008 odnotowano tam odpowiednio 15 oraz 28 zachorowań, podczas gdy liczba wszystkich zachorowań na błonicę w Europie wyniosła 21 w 2007 r. i 42 w 2008 r. (18).

Dane epidemiologiczne pokazują, że w krajach rozwiniętych coraz częściej przyczyną błonicy nie są szczepy *C. diphtheriae* lecz *C. ulcerans*, które również mają zdolność do wytwarzania toksyny błoniczej. Dla przykładu w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2009

wyzolowano od pacjentów 43 szczepy toksynotwórczych maczugowców, z których 27 (63%) stanowiły *C. ulcerans* (19), a we Francji w latach 2002-2008 wyizolowano 12 (63%) szczepów *C. ulcerans* z 19 przypadków zakażeń ludzi toksynotwórczymi maczugowcami (20). W przytoczonych powyżej danych ECDC dotyczących błonicy w Europie w 2011 r. siedem przypadków spowodowanych było przez *C. ulcerans*.

ODPORNOŚĆ POPULACJI POLSKIEJ NA BŁONICĘ

W przeszłości błonica była uważana za chorobę dziecięcą, ponieważ wśród tej grupy powodowała najwyższą zapadalność i umieralność (14). Powszechnie szczepienia przeciwbłonicze spowodowały nie tylko spadek zapadalności, ale i przesunięcie się zachorowań na starsze grupy wiekowe, ponieważ brak kontaktu z zarazkiem uniemożliwił nabywanie czynnej odporności powstającej w wyniku powtarzanej ekspozycji na zakażenie toksynotwórczymi *C. diphtheriae* (21).

Obecnie obowiązujący w Polsce kalendarz szczepień obowiązkowych zaleca podanie siedmiu dawek szczepionki przeciwbłoniczej kolejno w wieku 2 miesiący, 3-4 miesiący, 5-6 miesiący, 16-18 miesiący, a następnie w wieku 6, 14 i 19 lat (22). U osób dorosłych zalecane jest podawanie dawki przypominającej szczepionki co 10 lat. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w Polsce 96-99% dzieci otrzymuje podstawowe szczepienie przeciwbłonicze. Jednakże badania przeprowadzone przez *Zasada* i wsp. (23) pokazują, że tylko 64% dzieci w wieku do 5 roku życia włącznie ma ochronny poziom przeciwciał przeciwbłoniczych. Wraz z podawaniem kolejnych dawek szczepionki odsetek osób uodpornionych wzrasta i jest największy w grupie wiekowej 19-25 lat, tj. po podaniu ostatniej obowiązkowej dawki szczepionki przeciwbłoniczej. W grupie tej prawie 83% badanych miało ochronny poziom przeciwciał przeciwbłoniczych. Drastyczny spadek poziomu przeciwciał przeciwbłoniczych został stwierdzony u osób powyżej 40 roku życia, gdzie zaledwie 36% osób badanych miało poziom przeciwciał zapewniający podstawową ochronę, a żadna z nich nie miała poziomu przeciwciał zapewniającego pełną i długotrwałą ochronę przez zachorowaniem na błonicę (23). Fig. 2 przedstawia średnią geometryczną poziomu przeciwciał przeciwbłoniczych w różnych grupach wiekowych w populacji polskiej.

ZAKAŻENIA POWODOWANE PRZEZ SZCZEPY *C. DIPHTHERIAE* NIEWYTWARZAJĄCE TOKSYNY BŁONICZEJ

Do niedawna szczepy *C. diphtheriae* niewytwarzające toksyny błonicy uznawane były za niecho-robotwórcze. Jednakże w latach 90. ubiegłego wieku w Europie i Ameryce zaczęto odnotowywać poważne zakażenia inwazyjne powodowane przez te drobno-ustroje. Przypadki takie pojawiły się m. in. we Francji, Włoszech, Szwajcarii, Niemczech, Wielkiej Brytanii, Brazylii, Kanadzie, a także w Polsce (4, 24). Najbardziej spektakularny wzrost liczby zakażeń powodowanych przez nietoksynotwórcze *C. diphtheriae* miał miejsce na terenie Anglii i Walii, gdzie w 1986 r. wyizolowano 8 szczepów toksynotwórczych i jeden szczep nietoksynotwórczy. Następnie liczba izolowanych szczepów nietoksynotwórczych zaczęła gwałtownie rosnać w latach 90. i w 2000 r. osiągnęła 294, podczas gdy w tym samym roku wyizolowano tylko jeden szczep toksynotwórczy (25, 26). Obecna liczba izolowanych rocznie w Anglii i Walii nietoksynotwórczych *C. diphtheriae* utrzymuje się na poziomie kilkudziesięciu (Fig. 3).

W Polsce pierwszy przypadek bakteriemii i zapalenia wśierdza powodowanego przez nietoksynotwórczy szczep *C. diphtheriae* odnotowano w 2004 r. i od tego czasu przypadki takie odnotowywane są każdego roku (3, 27). Fig. 4 przedstawia przypadki zakażeń nietoksynotwórczymi *C. diphtheriae*, z których izolaty zostały przesłane celem weryfikacji do Zakładu Bakteriologii NIZP-PZH. Niestety, ze względu na brak obowiązku zgłaszania zakażeń powodowanych przez szczepy niewytwarzające toksyny błonicy należy przypuszczać, że liczba tych przypadków jest większa.

Obserwowane zjawisko wskazuje, że szczepy nietoksynotwórcze *C. diphtheriae* nabyły zdolność wnikania do tkanek. Zwraca uwagę fakt, że szczepionka przeciwbłonicza zawiera toksoid błonicy, a więc chroni przed działaniem toksyny błonicy, ale nie chroni przed zakażeniem szczepami nietoksynotwórczymi. Badania pokazują, że do grupy ryzyka inwazyjnego zakażenia nietoksynotwórczymi *C. diphtheriae* należą osoby bezdomne, uzależnione od alkoholu, przyjmujące narkotyki drogą dożylną, osoby chore na cukrzycę, marskość wątroby oraz osoby mające masywną próchnicę zębów. Przypuszcza się, że właśnie próchnica zębów może stanowić wrota inwazyjnego zakażenia *C. diphtheriae* (3). Śmiertelność w inwazyjnych zakażeniach nietoksynotwórczymi *C. diphtheriae* jest bardzo wysoka, sięgająca 36-41% (28, 29).

POSUMOWANIE

Niski poziom przeciwciał u osób w wieku powyżej 40 roku życia stanowi ryzyko zawleczenia błonicy z rejonów endemicznych tej choroby, które są coraz popularniejszymi miejscami wyjazdów turystycznych. Również obecna sytuacja polityczna na wschodzie Europy może doprowadzić do zwiększonego ryzyka pojawienia się błonicy w Polsce i krajach Europy zachodniej, jak to miało miejsce w latach 90. XX wieku, jako następstwo załamania się systemu szczepień oraz zwiększonej migracji ludności. Dlatego niezwykle istotne jest podawanie osobom dorosłym dawek przypominających szczepionki przeciwbłonicy. Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby opiekujące się kotami, które w ostatnich latach zostały zidentyfikowane jako możliwe źródło zakażenia toksynotwórczymi szczepami *C. ulcerans* i *C. diphtheriae*. Aby ułatwić lekarzom i pacjentom monitorowanie szczepień przeciwbłonicy u osób dorosłych, należałoby rozważyć doprecyzowanie zaleceń, na przykład zalecając podawanie dawek

przypominających szczepionki w wieku lat 30, 40, 50, itd. zamiast ogólnego zalecenia podawania dawek przypominających co 10 lat.

Na uwagę zasługują również pojawiające się inwazyjne zakażenia nietoksynotwórczymi *C. diphtheriae*. Obecnie niewiele wiadomo o patogenezie i epidemiologii tych zakażeń. Być może należałoby rozważyć objęcie obowiązkiem zgłaszania również zakażeń powodowanych przez nietoksynotwórcze *C. diphtheriae*. Umożliwiłoby to nie tylko określenie rzeczywistej liczby takich zakażeń, ale także przeprowadzenie wiarygodnych badań epidemiologicznych.

Otrzymano: 25.11.2014 r.

Zaakceptowano do publikacji: 10.02.2015 r.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Anna Zasada
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
- Państwowy Zakład Higieny
Zakład Bakteriologii
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
Tel. 22 5421269
e-mail: azasada@pzh.gov.pl