

*Karolina Kęder¹, Magdalena Barbara Kukulska², Julia Lachota³, Aleksandra Sobieska⁴,
Dominika Grzelak⁵*

**DIPHTERIA – EPIDEMIOLOGICAL SITUATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS,
TREATMENT METHODS AND PREVENTION**

**BŁONICA – SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA, PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA,
METODY LECZENIA I ZAPOBIEGANIE**

¹Department of Internal Medicine, Praski Hospital of the Transfiguration of the Lord, Poland

²CMKP, Independent Public Clinical Hospital named after Prof. Orłowski, Poland

³1st Department of Internal Medicine, Bielański Hospital, Poland

⁴Clinic of Diabetology and Internal Diseases, University Clinical Center at the Medical University of
Warsaw, Poland

⁵Department of Biochemistry and Pharmacogenomics, Medical University of Warsaw, Poland

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Polska

²CMKP, Samodzielny Publiczny Szpital Kloniczny im. prof. W. Orłowskiego, Polska

³I Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Bielański, Polska

⁴Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital UCK WUM, Polska

⁵Zakład Biochemii i Farmakogenomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

ABSTRACT

Diphtheria is a forgotten disease that, despite advances in medicine and vaccination, is increasingly re-emerging in various parts of the world, including developed countries. It is caused by the bacterium *Corynebacterium diphtheriae*, which produces diphtheria toxin responsible for the severe course of the disease. However, only toxigenic strains-those carrying the tox gene, are capable of producing this toxin. The majority of *C. diphtheriae* strains isolated in Poland do not contain this gene, which is why infections caused by them are usually milder. Depending on the site of infection, symptoms most commonly involve the upper respiratory tract, with the hallmark sign being the presence of pseudomembranes. Rapid diagnosis and accurate confirmation of the pathogen are essential not only for implementing proper preventive measures, but above all for initiating timely treatment and preventing serious organ complications. Vaccination plays a key role in diphtheria prevention, offering effective protection against infection and transmission. Despite the availability of both preventive and therapeutic measures, diphtheria is becoming an increasing threat in countries with low vaccination rates. The growing number of cases particularly among children, highlights the urgent need for education and improvement in both prevention and treatment strategies.

Keywords: *complications, treatment, clinical symptoms, diphtheria, diphtheria toxin*

CURRENT EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN POLAND AND EUROPE

According to the annual epidemiological report published by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), there was a significant increase in diphtheria cases in Europe in 2022 (1). A total of 359 cases were reported, compared to 61 cases in 2021. Of these, 318 infections were caused by *Corynebacterium diphtheriae*, while the remaining cases were attributed to other *Corynebacterium* species. The highest number of cases was recorded in Germany, with 171 cases. No cases of diphtheria were reported in Poland during the period covered by the report. The highest proportion of *C. diphtheriae* infections occurred among men aged 15 to 44 years. Among the reported cases, 75% of patients were either unvaccinated or had an unknown vaccination status. According to WHO/UNICEF data, the estimated vaccination coverage against diphtheria, tetanus, and pertussis in EU countries in 2023 varied by member state – from 78% in Romania to 99% in Greece, Hungary, Luxembourg, and Portugal (1).

Countries participating in the infectious disease surveillance system submit their annual epidemiological data electronically to the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), which then publishes them as an annual epidemiological report. The ECDC website also provides access to the Infectious Disease Atlas, which enables a monthly overview of diphtheria and other infectious disease cases reported by EU member states. The Atlas includes cases of diphtheria caused by toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae* (2). According to data from the Infectious Disease Atlas, in 2024, cases of diphtheria were reported in Germany, the Czech Republic, Belgium, Norway, and Latvia (respectively: 30, 8, 6, 4 and 4 cases) (2). From January to May 2025, new cases were registered in Germany, Belgium, the Czech Republic, Austria, Latvia, and the Netherlands (respectively: 7, 2, 1, 1, 1 and 1 case) (2). According to data from the Department of Epidemiology of Infectious Diseases and Surveillance, two cases of diphtheria were reported in Poland in 2024. Between January 1 and June 15, 2025, seven cases were reported (3).

PATHOGENESIS OF DIPHTHERIA

The etiological agent of diphtheria is the Gram-positive bacterium *Corynebacterium diphtheriae*. Certain toxigenic strains of *C. diphtheriae* acquire the ability to produce diphtheria toxin and cause disease. For a *C. diphtheriae* strain to be classified as toxigenic, two conditions must be met simultaneously: the strain must be infected by a bacteriophage carrying the diphtheria toxin gene (*tox* gene), and the *tox* gene must be actively expressed by the bacterium,

enabling the production of diphtheria toxin. It is important to note the existence of a specific group of strains referred to as NTTB (non-toxigenic tox gene-bearing). These strains possess the *tox* gene but do not express it, and therefore lack the ability to produce diphtheria toxin (4,5). The expression of the *tox* gene, which encodes diphtheria toxin, is regulated by the DtxR repressor, which is encoded in the genome of *Corynebacterium diphtheriae*. This regulation is mediated by iron ions (Fe^{2+}). When Fe^{2+} binds to the DtxR repressor, it inhibits transcription and thereby suppresses toxin expression. Conversely, when Fe^{2+} dissociates from DtxR, the repression of the *tox* gene is lifted, allowing for the production of diphtheria toxin (6,7).

Diphtheria toxin is one of the most potent protein toxins known. In the literature, a lethal dose of 100 ng/kg has been reported. This value was established following a catastrophic incident in Japan in 1948 (8). It is also one of the first toxins that contributed to the understanding of the protective role of antibodies and played a significant role in the development of vaccines (9). In 1888, Roux and Yersin isolated the toxin and demonstrated that it could induce diphtheria symptoms in animals (10). The structure of diphtheria toxin, as described in the literature, helps to elucidate its mechanism of action within the cell. The toxin consists of a receptor-binding domain, a catalytic domain, and a transmembrane domain. It first recognizes and binds to a receptor on the surface of the host cell. The toxin–receptor complex is then internalized via endocytosis and forms early endosomal vesicles. A decrease in pH within the endosome enables the transmembrane domain to insert into the endosomal membrane and form pores. These pores allow the catalytic domain of the toxin to enter the cytoplasm, where it is converted into its active enzymatic form. The active catalytic domain inhibits protein synthesis within the cell and induces apoptosis, which is a key mechanism underlying the pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* (11,12).

Humans are the reservoir for *Corynebacterium diphtheriae*. Infection is primarily transmitted via respiratory droplets, as well as through direct contact with respiratory secretions or exudate from infected skin lesions and wounds. The incubation period ranges from two to five days but can extend up to 10 days. The infectious period typically lasts from 2 to 4 weeks. In endemic regions, the disease most commonly occurs as isolated cases or small outbreaks. The mortality rate from diphtheria ranges between 5% and 10%, with children being the most vulnerable to severe disease and death (1).

CLINICAL SYMPTOMS

The toxin is responsible for causing the main symptoms of the disease and can reach various organs and tissues in the human body. Literature reviews indicate that diphtheria caused by *C. diphtheriae* classically localizes in the upper respiratory tract, particularly in children. It is important to note that other forms of diphtheria with extrapulmonary localization may also occur. These include cutaneous diphtheria, which usually has a mild course and manifests as superficial ulcers, as well as conjunctival diphtheria, which can resemble viral conjunctivitis; however, in its typical form, it leads to the formation of pseudomembranes on the conjunctiva, along with swelling and stiffness of the eyelids (13,14).

In the most common form of diphtheria affecting the upper respiratory tract, the mucous membrane of the throat is involved, whereas in adults, this localization may be less typical. In cases involving the oral mucosa in adults, atypical sites of infection have been described, including the mucous membranes of the cheeks, upper and lower lips, hard and soft palate, as well as the tongue. These locations represent less common clinical presentations of the disease and require thorough differential diagnosis (13,14).

A characteristic and classical clinical form of diphtheria involves the posterior part of the oral cavity and the proximal part of the throat. In this location, a so-called pseudomembrane forms – a white or grayish coating that develops on one or both tonsils. Pseudomembranes result from bacterial proliferation on the surface of the mucous membranes. In the initial phase of the disease, epithelial hyperemia and swelling occur. This is followed by epithelial necrosis, and the pseudomembranes may take on a greenish or blackish coloration. This process is accompanied by a fibrinous-purulent exudate. Over time, the pseudomembrane may spread to the palatine arches, uvula, soft palate, and the oral and nasal parts of the pharynx. The infected necrotic tissue forming the thick membrane can cover the tissues of the nose, tonsils, and throat, causing swallowing and breathing difficulties. In rare cases, the pseudomembranes may extend to the trachea and bronchi, leading to airway obstruction (13,15).

Symptoms of diphtheria usually appear 2 to 5 days after exposure to the bacteria. Typical respiratory symptoms of diphtheria include sore throat, enlargement of the cervical lymph nodes, swelling of the neck tissues, moderate fever, general weakness, and a foul odor from the mouth.

Nasal diphtheria is characterized by the presence of serosanguinous or seropurulent discharge, accompanied by white plaques on the mucous membrane of the nasal septum. This

discharge may lead to the formation of erosions on the external nares and the upper lip. The clinical course of this form of the disease is usually mild.

Nasal diphtheria is characterized by the presence of serosanguinous or seropurulent discharge, accompanied by white coatings on the mucous membrane of the nasal septum. This discharge may lead to the formation of erosions on the external nares and the upper lip. The clinical course of this form of the disease is usually mild.

In cases of diphtheria involving the larynx, changes in voice tone, hoarseness, and shortness of breath may occur. These symptoms are related to the narrowing of the glottis due to a coating and swelling of the vocal folds.

COMPLICATIONS

Symptoms involving internal organs appear in the later stages of the disease. The exotoxin released by multiplying bacteria is absorbed into the bloodstream, causing severe systemic pathology. The toxin most commonly affects the myocardium and peripheral nerves, leading to toxic inflammation (18). Other known complications include otitis media, kidney damage, liver dysfunction, and thrombocytopenia (19).

Diphtheria causes pathological changes in the cardiovascular system, as confirmed by histopathological studies. Examination of myocardial tissue revealed extensive areas of hyalinization and necrosis, along with inflammatory infiltrates of mononuclear cells with eosinophilic cytoplasm. Immunofluorescence staining demonstrated the presence of toxin deposits within the myocardial fibers (13). These changes can lead to heart failure.

Based on a case reported by Ranjit Sah involving a 14-year-old girl with diphtheritic myocarditis, the patient experienced chest pain, cardiac arrhythmias, tachycardia, and electrocardiogram (ECG) changes including ST segment depression, PR interval prolongation, and wide QRS complexes. Elevated troponin I levels indicated cardiomyocyte damage (16). In another reported case of a 7-year-old boy diagnosed with diphtheritic pharyngitis, clinical deterioration occurred on the 10th day of illness following the initiation of antibiotic therapy. The patient developed chest pain. In a bedside ultrasound examination (POCUS – Point-of-Care Ultrasound), used for rapid assessment of the patient's condition including cardiac function, a reduced ejection fraction (EF) of 57% and decreased cardiac output were observed. Laboratory tests showed elevated troponin I levels, which normalized only after 29 days (20).

Approximately 75% of patients with severe diphtheria also develop symptoms of neuropathy (21). Monti et al. described the case of a 51-year-old female patient who presented with cranial nerve palsy, weakness of the palate and pharynx, visual disturbances due to

impaired ocular accommodation, as well as paresthesia and muscle weakness in the lower limbs. These symptoms appeared one month after diphtheritic pharyngitis (22).

The first neurological symptom is usually paralysis of the soft palate and the posterior pharyngeal wall, which may cause regurgitation of fluids and food into the nose. As the disease progresses, cranial neuropathies develop, resulting in paralysis of the oculomotor and ciliary nerves. Dysfunction of the facial, glossopharyngeal, or laryngeal nerves increases the risk of aspiration. Peripheral neuropathy, presenting as weakness in the lower limbs, tingling sensations, and sensory disturbances, typically develops later, usually between 10 days and 3 months after the onset of diphtheria symptoms (13,21,22).

Cases of acute kidney injury (AKI) have also been reported in the course of diphtheria. A study conducted in northwestern Nigeria showed that as many as 59% of hospitalized children with diphtheria developed acute kidney injury. Possible mechanisms of kidney damage include the direct toxic effect of the exotoxin on renal tubules, leading to acute tubular necrosis, as well as involvement of the renal interstitial tissue, resulting in interstitial nephritis. The most important risk factors for the development of AKI are young age of the patient, the need for oxygen therapy, and the use of drugs such as ibuprofen and dexamethasone. The study authors recommend close monitoring of renal function in children diagnosed with diphtheria, avoidance of ibuprofen, and cautious administration of dexamethasone in cases of coexisting acute kidney injury (23).

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR DIPHTHERIA

Recommendations for the diagnosis of diphtheria for epidemiological surveillance purposes have been established by the CDC (Centers for Disease Control and Prevention), the World Health Organization (WHO), and the ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (24-27). The initial diagnosis of diphtheria is primarily based on clinical presentation; however, confirmation requires laboratory testing.

According to the WHO, suspicion of diphtheria and meeting the following clinical and epidemiological criteria justify collecting a nasal and throat swab to confirm infection. The clinical criteria include the presence of inflammation of the throat, nasopharynx, tonsils, or larynx, as well as the presence of a pseudomembrane in the throat, tonsils, larynx, and/or nose. Epidemiological criteria include travel to endemic or epidemic areas within the past 10 days (including immigrant/refugee status), contact with a person traveling to such regions, or contact with a confirmed diphtheria case (27).

The diagnostic criteria for diphtheria according to the ECDC and WHO include clinical, microbiological, and epidemiological criteria. Clinical criteria comprise symptoms suggestive of diphtheria such as fever, sore throat, malaise, as well as the presence of pseudomembranes on the tonsils, throat, larynx, nose, or at the site of a skin lesion; enlargement and tenderness of cervical lymph nodes; difficulty breathing or swallowing; and toxic complications of diphtheria, including chest pain, cardiac arrhythmias, paralysis of the palate or limbs, and peripheral neuropathies. Microbiological criteria include the isolation of *Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans*, or *C. pseudotuberculosis* from clinical specimens (throat swab, nasal swab, or skin lesion), confirmation of the presence of the toxin gene (tox) by PCR, and detection of diphtheria toxin production using the Elek test. The ECDC also highlights epidemiological criteria such as close contact with a confirmed diphtheria case within the past 2–10 days, a history of travel to an endemic country or an area with active diphtheria outbreaks, and lack of vaccination or incomplete vaccination against diphtheria.

The standard diagnostic procedure involves isolating *Corynebacterium diphtheriae* from specimens collected by swabbing the nose, throat, beneath the pseudomembrane tissue, or from a fragment of the pseudomembrane itself, as well as from the edges of mucosal, skin lesions, or wounds (24). The material is collected to assess the bacteria's ability to produce toxin using the Elek test. This is a precipitation test that detects antibodies specific to diphtheria toxin in the serum. WHO recommends performing a modified Elek test and emphasizes proper specimen collection by swabbing the edges of mucosal membranes as well as appropriate transport conditions (24,25). In Poland, identification of toxigenic strains is performed using PCR, which allows detection of the tox gene in the bacterial genome, indicating its capacity to produce toxin (28). It is important to note that NTTB strains test positive by PCR but yield negative results in the Elek test (5).

TREATMENT

According to the latest WHO guidelines published in 2024, treatment should be initiated as soon as possible after the clinical diagnosis of diphtheria. Based on the WHO treatment protocol, the presence of pseudomembranes and symptoms such as stridor, tachypnea, tachycardia, restlessness, delayed capillary refill, and central cyanosis indicate the urgent need for administration of diphtheria antitoxin (DAT) even before microbiological test results are available. Appropriate antibiotic therapy should be started after infection confirmation.

Diphtheria antitoxin contains antibodies directed against the diphtheria toxin. Its effectiveness is greater the earlier it is administered. According to WHO data, the relative reduction in mortality after DAT administration is 74% (25).

Diphtheria antitoxin (DAT) is a horse-derived serum. Due to the risk of immediate allergic reactions following its administration, some manufacturers recommend performing a skin sensitivity test. This test involves the gradual administration of small doses of the preparation while observing the patient for any adverse reactions. If no adverse reactions occur, the full dose of DAT can be safely administered. In the event of adverse reactions, a desensitization protocol – consisting of gradually increasing the doses – can be used to allow DAT administration even in hypersensitive patients. However, the WHO does not recommend routine skin testing before DAT administration. Nevertheless, due to the risk of allergic reactions, the presence of appropriately trained medical personnel and monitoring of the patient in a setting that allows for rapid intervention is essential.

The minimum effective dose of diphtheria antitoxin (DAT) has not yet been definitively established. The WHO recommends administering a single dose of antitoxin, with the dosage depending on the duration of clinical symptoms and the severity of the disease, which are considered indirect indicators of the amount of circulating diphtheria toxin. According to the WHO, the dose range is between 20,000 and 100,000 IU. For diphtheria of the throat or larynx with symptoms lasting less than 48 hours, the recommended dose is 20,000 IU. For nasopharyngeal diphtheria with symptoms lasting less than 48 hours, 40,000 IU is recommended. In cases of severe infection with symptoms such as respiratory distress or shock, neck swelling, or if the illness has lasted more than 48 hours, an 80,000 IU dose of antitoxin is advised.

In patients with confirmed infection, antibiotic therapy should be initiated. According to WHO guidelines, macrolides (azithromycin, erythromycin) are preferred. The choice of the appropriate macrolide should depend on availability and feasibility of use. If macrolides are unavailable or the pathogen's susceptibility to penicillin is confirmed, penicillin is recommended. Recommended doses of azithromycin are: for children, 10–12 mg/kg once daily (maximum 500 mg per day); for adults, 500 mg once daily. Erythromycin is used in children and adults at a dose of 10–15 mg/kg every 6 hours, with a maximum of 500 mg per dose or 2 g per day. Parenteral (intravenous) administration of antibiotics is possible when oral administration is not feasible.

Penicillin can be administered orally or parenterally (i.m/i.v.). Parenteral administration is especially recommended for patients with severe disease to ensure adequate tissue

concentrations. WHO recommends the use of procaine benzylpenicillin (penicillin G) – intramuscularly: for children and adults at a dose of 50 mg/kg once daily (maximum 1.2 g per day); aqueous benzylpenicillin (penicillin G) administered intramuscularly or intravenously: for children and adults at a dose of 100,000 IU/kg/day divided into doses of 25,000 IU/kg every 6 hours (maximum 4 million IU or 2.4 g per day); and phenoxymethylpenicillin orally: for children and adults at a dose of 50 mg/kg/day divided every 6 hours (10–15 mg/kg per dose, maximum 500 mg per dose) (25).

Antibiotic therapy should be continued for 14 days. Treatment initiated in the early phase of the disease reduces the risk of complications and death. WHO also emphasizes the importance of monitoring and providing supportive care in cases of severe complications. Individuals who have recovered from diphtheria should be vaccinated after the acute phase of the illness has resolved (25).

Post-exposure prevention for close contacts (household members, people in close contact, healthcare workers, and caregivers of children) is based on the use of antibiotic therapy to prevent the spread of the bacteria. A single dose of intramuscular benzathine penicillin or oral erythromycin for 7–10 days is recommended. The procedure also includes taking a nasal and throat swab to test for *Corynebacterium diphtheriae*, administering a full vaccination series if the person has received fewer than three vaccine doses, or giving a booster dose if more than five years have passed since the last vaccination (29). The decision to vaccinate is made by a physician, taking into account the individual's immunity status (number of doses received, time since the last vaccination) and the nature of contact with the patient (e.g., proximity and duration) (30).

The California Department of Public Health (CDPH) highlights the possibility of infection with toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae* at non-respiratory sites, which can serve as a source of infection for close contacts, although they rarely cause systemic disease in the patient. In such cases, the use of diphtheria antitoxin (DAT) is not recommended (29).

PREVENTION

According to the National Immunization Program (PSO), vaccination against diphtheria is mandatory and includes all children and adolescents up to the age of 19. The primary vaccination schedule consists of four doses of a vaccine containing the diphtheria component, administered at 2, 3-4, 5, and 16-18 months of age, along with three booster doses given at 6, 14, and 19 years of age. The PSO provides very high protection against diphtheria, with efficacy reaching up to 97%. However, this immunity does not last a lifetime, so adults are advised to

receive booster doses every 10 years – especially if planning international travel or having contact with individuals from countries where diphtheria remains endemic (30).

SUMMARY

Diphtheria is a potentially fatal infectious disease caused by toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. Despite mandatory vaccination in Poland, sporadic cases and local outbreaks continue to pose a health threat, particularly in regions with low immunization coverage. The disease primarily manifests through the formation of pseudomembranes in the upper respiratory tract and may lead to severe toxic complications affecting various organs. Rapid initiation of treatment and close monitoring of cardiac, renal, and neurological function are critical for improving patient outcomes. Clinical assessment remains central to diagnosis, supported by the isolation of the pathogen and confirmation of toxin production. Treatment and patient care require strict isolation measures, adherence to standard epidemiological protocols, and comprehensive multidisciplinary support. WHO emphasizes the importance of maintaining up-to-date vaccinations throughout both childhood and adulthood to effectively prevent diphtheria and its serious complications.

REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/diphtheria-annual-epidemiological-report-2022>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. Available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=17>
3. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH – PIB. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2025 r. oraz w porównywalnym okresie 2024 r. Available at: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2025/INF_25_03A.pdf
4. Parveen S, Bishai WR, Murphy JR. *Corynebacterium diphtheriae*: Diphtheria Toxin, the tox Operon, and Its Regulation by Fe²⁺ Activation of apo-DtxR. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4):10.
5. Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar mitis in the United Kingdom, 2003-2012. *Euro Surveill*. 2014 Jun 5;19(22):20819)

6. Ratts R, Zeng H, Berg EA, Blue C, McComb ME, Costello CE, vanderSpek JC, Murphy JR. The cytosolic entry of diphtheria toxin catalytic domain requires a host cell cytosolic translocation factor complex. *J Cell Biol.* 2003 Mar 31;160(7):1139-50. doi: 10.1083/jcb.200210028.
7. Gillet D. Structure and function of diphtheria toxin: From pathology to engineering. Available at: https://www.researchgate.net/profile/DanielGillet/publication/232056510_Structure_and_function_of_diphtheria_toxin_From_pathology_to_engineering/links/0912f50981b0fedd46000000/Structure-and-function-of-diphtheria-toxin-From-pathology-to-engineering.pdf
8. Kurkowa M, Murata R. On the toxicity of the "toxoid" preparation responsible for the Kyoto catastrophe in 1948. *Jpn J Med Sci Biol.* 1961 Dec;14:249-56.
9. Alouf JE, Ladant D, Popoff MR, editors. The comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
10. Roux Jr. E, Yersin A. Contribution a l'étude de la diphterie. *Ann Inst Pasteur.* 1888;2:620–9.
11. Murphy JR. Mechanism of Diphtheria Toxin Catalytic Domain Delivery to the Eukaryotic Cell Cytosol and the Cellular Factors that Directly Participate in the Process. *Toxins.* 2011;3:294-308. doi: 10.3390/toxins3030294.
12. Holmes RK. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. *J Infect Dis.* 2000 Feb;181(Suppl 1):S156–67. doi:10.1086/315554.
13. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinslerling VA, Yakovlev AA. The Pathology of Diphtheria. *J Infect Dis.* 2000 Feb;181(Supplement_1):S116–S120.
14. Nikolaeva IN, Astaf'eva NV, Barer GM, Parkhomenko IuG, Iushchuk ND, Petina GK, Vorob'ev AS. Difteriia slizistoï obolochki polosti rta (Diphtheria of the oral mucosa). *Stomatologiya (Mosk).* 1995;74(1):26-8. Russian.
15. Tsinzerling AV, Sizemov AN, Miasnikova TI, Zakharov AM, Shastina GV. Mindaliny pri difterii i nositel'stve korinebakterii difterii (Tonsils in diphtheria and the Corynebacterium diphtheriae carrier state). *Arkh Patol.* 1980;42(8):75-80. Russian.
16. Sah R, Neupane S. Diphtheria. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340172668_Diphtheria
17. World Health Organization. Diphtheria. Available from: https://www.who.int/health-topics/diphtheria#tab=tab_1
18. Lubran MM. Bacterial toxins. *Ann Clin Lab Sci.* 1988;18:58-71.

19. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:81. doi: 10.1038/s41572-019-0131-y.
20. Chanh HQ, Trieu HT, Vuong HNT, Hung TK, Phan TQ, Campbell J, Pley C, Yacoub S. Novel Clinical Monitoring Approaches for Reemergence of Diphtheria Myocarditis, Vietnam. *Emerg Infect Dis*. 2022 Feb;28(2):282-290. doi: 10.3201/eid2802.210555.
21. Logina I, Donaghy M. Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(4):433-438.
22. Monti F, Zambito Marsala S, Capus L, Mascioli M. Diphtheritic neuropathy: A case report. *J Peripher Nerv Syst*. 2002;7:81. doi: 10.1046/j.1529-8027.2002.7011_35.x.
23. Ibrahim OR, Alege A, Alao MA, Adedoyin OT. Acute kidney injury in hospitalized children with diphtheria in northwestern Nigeria: incidence and hospitalization outcomes. *Ren Fail*. 2025;47(1):2465817.
24. Acosta A, Bennett S. Diphtheria. In: *CDC Yellow Book 2024: Travel-Associated Infections & Disease*. Available at: <https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/index.html>
25. World Health Organization. Clinical management of diphtheria: guideline. Geneva:WHO; 2024 Feb 2. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-DIPH-Clinical-2024.1>
26. European Centre for Disease Prevention and Control. *Factsheet: Diphtheria*. Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/diphtheria/facts>
27. World Health Organization. Diphtheria: WHO vaccine-preventable diseases surveillance standards, 3rd edition. Geneva: WHO; 2021 (cited 20250628). Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352275/9789240038059-eng.pdf>
28. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – PIB. (b.r.). Błonica – bakteriologiczne badanie materiału klinicznego z identyfikacją drobnoustroju. Medyczne Laboratoria Diagnostyczne. <https://www.medlab.pzh.gov.pl>
29. California Department of Public Health. Diphtheria QuickSheet . Sacramento (CA): CDP, 2025. Available at: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/CDPH%20Document%20Library/Immunization/DiphtheriaQuicksheet.pdf>
30. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Warszawie. Błonica. Warszawa: 2025. Available at: <https://www.gov.pl/web/wsse-warszawa/blonica.gov.pl+9>

Received: 28.04.2025

Accepted for publication: 25.07.2025

Otrzymano: 28.04.2025 r.

Zaakceptowano do publikacji: 25.07.2025 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Karolina Kęder

Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego,

Al. Solidarności 67, 03-401 Warszawa,

email: karolina-keder@wp.pl

*Karolina Kęder¹, Magdalena Barbara Kukulska², Julia Lachota³, Aleksandra Sobieska⁴,
Dominika Grzelak⁵*

**DIPHTERIA – EPIDEMIOLOGICAL SITUATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS,
TREATMENT METHODS AND PREVENTION**

**BŁONICA – SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA, PATOGENEZA, DIAGNOSTYKA,
METODY LECZENIA I ZAPOBIEGANIE**

¹Department of Internal Medicine, Praski Hospital of the Transfiguration of the Lord, Poland

²CMKP, Independent Public Clinical Hospital named after Prof. Orłowski, Poland

³1st Department of Internal Medicine, Bielański Hospital, Poland

⁴Clinic of Diabetology and Internal Diseases, University Clinical Center at the Medical University of
Warsaw, Poland

⁵Department of Biochemistry and Pharmacogenomics, Medical University of Warsaw, Poland

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Polska

²CMKP, Samodzielny Publiczny Szpital Kloniczny im. prof. W. Orłowskiego, Polska

³I Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Bielański, Polska

⁴Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital UCK WUM, Polska

⁵Zakład Biochemii i Farmakogenomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

STRESZCZENIE

Błonica jest zapomnianą chorobą, która pomimo postępów w medycynie i szczepieniach, coraz częściej pojawia się w różnych częściach świata, w tym także w krajach rozwiniętych. Błonica, wywołwana przez bakterię *Corynebacterium diphtheriae*, charakteryzuje się produkcją toksyny błoniczej, która odpowiada za ciężki przebieg choroby. Jednak tylko szczepy toksynotwórcze, posiadające gen *tox*, są zdolne do jej wytwarzania. Większość szczepów *C. diphtheriae* izolowanych w Polsce nie zawiera tego genu, dlatego zakażenia przez nie wywołane mają zazwyczaj łagodniejszy przebieg. W zależności od miejsca lokalizacji patogenu, najczęściej pojawiają się objawy związane z infekcją górnych dróg oddechowych, a charakterystyczna dla choroby jest obecność pseudobłon. Szybka diagnostyka i precyzyjne potwierdzenie obecności patogenu jest kluczowe nie tylko dla zastosowania odpowiednich środków zapobiegawczych, a przede wszystkim w celu jak najszybszego włączenia leczenia oraz zapobiegania poważnym powikłaniom narządowym. W profilaktyce błonicy kluczowe znaczenie mają szczepienia ochronne, które skutecznie zapobiegają zakażeniom i rozprzestrzenianiu się choroby. Pomimo dostępnych środków zapobiegawczych i leczniczych, błonica staje się coraz większym zagrożeniem w krajach o niskim poziomie szczepień. Wzrost liczby przypadków tej choroby w Europie, szczególnie wśród dzieci, podkreśla konieczność edukacji i poprawy w zakresie profilaktyki i leczenia.

Słowa kluczowe: *błonica, toksyna błonicza, objawy kliniczne, powikłania, leczenie, zapobieganie*

AKTUALNA SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA W POLSCE I NA ŚWIECIE

Według rocznego raportu epidemiologicznego opublikowanego przez Europejskie Centrum ds. Prewencji i Kontroli Chorób (ECDC, European Center of Disease Prevention and Control) dotyczącego zachorowań na błonicę w Europie, w 2022 r. zarejestrowano znaczący wzrost zachorowań na błonicę (1). Według raportu odnotowano 359 przypadków błonicy, natomiast w roku 2021, 61 przypadków. Stwierdzono 318 przypadków zakażeń wywołanych przez *Corynebacterium diphtheriae*, pozostałe przypadki błonicy były wywoływane przez inne maczugowce. Najwięcej zachorowań odnotowano w Niemczech (171). W przedstawionym raporcie nie odnotowano przypadków zachorowań w Polsce. Najwyższy odsetek zakażeń wywołanych przez *C. diphtheriae* występował wśród mężczyzn w wieku od 15 do 44 lat. Wśród zgłoszonych przypadków zachorowań, 75 % chorych nie było zaszczepionych lub liczba przyjętych dawek szczepienia nie była znana. Według danych WHO/UNICEF, szacowany stan zaszczepienia w 2023 roku przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi w krajach UE różnił się w zależności od państwa członkowskiego – od 78% w Rumunii do 99% w Grecji, na Węgrzech, w Luksemburgu i Portugalii (1).

Państwa uczestniczące w systemie nadzoru nad chorobami zakaźnymi przekazują swoje dane epidemiologiczne za każdy rok w formie elektronicznej do ECDC, a te publikowane są jako roczny raport epidemiologiczny. Na stronie ECDC dostępny jest również Atlas Chorób Zakaźnych, umożliwiający przegląd zachorowań na błonicę i inne choroby zakaźne w państwach członkowskich w ujęciu miesięcznym. Atlas zawiera przypadki zachorowań na błonicę wywoływane przez toksynotwórcze szczepy *C. diphtheriae* (2). Według danych z Atlasu Chorób Zakaźnych w 2024 r. odnotowano zakażenia w Niemczech, Czechach, Belgii, Norwegii oraz Łotwie (odpowiednio: 30, 8, 6, 4 i 4 przypadki) (2). W 2025 r. od stycznia do maja zarejestrowano nowe przypadki zakażenia w Niemczech, Belgii, Czechach, Austrii, Łotwie, Holandii (odpowiednio: 7, 2, 1, 1, 1 i 1 przypadek) (2). W danych przedstawionych przez Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru w 2024 r. zgłoszono dwa przypadki błonicy w Polsce, natomiast w 2025 r. w okresie od stycznia do 15 czerwca zgłoszono siedem przypadków (3).

PATOGENEZA BŁONICY

Czynnikiem etiologicznym błonicy jest bakteria Gram-dodatnia *Corynebacterium diphtheriae*. Istnieją szczepy toksynotwórcze *C. diphtheriae*, które nabywają zdolności do wytwarzania toksyny błoniczej i wywoływania choroby. Aby szczep *Corynebacterium diphtheriae* mógł być uznany za toksynotwórczy, muszą zostać spełnione łącznie dwa warunki.

Szczep musi zostać zakażony przez bakteriofaga, który jest nosicielem genu toksyny błoniczej (tox gene) oraz *gen tox* musi zostać odczytany przez pałeczkę *C. diphtheriae*, co pozwala na produkowanie toksyny błoniczej przez bakterię. Warto zaznaczyć, że istnieje szczególna grupa szczepów określanych jako NTTB (non-toxigenic tox gene-bearing), są to szczepy, które posiadają *gen tox*, jednak nie wykazują zdolności do produkcji toksyny błoniczej (4,5). Za regulację ekspresji genu *tox*, toksyny błoniczej odpowiada represor DtxR, który kodowany jest na genomie bakterii *C. diphtheriae*. Regulacja odbywa się za pośrednictwem jonów żelaza (Fe^{2+}), które przyłączając się do represora DtxR, blokują transkrypcję i ekspresję toksyny. Natomiast gdy Fe^{2+} oddysocjowuje od DtxR, powoduje odblokowanie genu *tox* i umożliwia produkcję toksyny błoniczej (6,7).

Toksyna błonicza jest jedną z najsilniejszych toksyn białkowych. W literaturze opisywana jest śmiertelna dawka toksyny wynoszącą 100 ng/kg. Wartość ta została ustalona po katastrofalnym wypadku w Japonii, w 1948 roku (8). Jest jedną z pierwszych toksyn, która pomogła zrozumieć ochronne działanie przeciwciał oraz przyczyniła się do rozwoju szczepionek (9). W 1888 r. Roux i Yersin wyizolowali toksynę i wykazali, że wywołuje ona objawy błonicy u zwierząt (10). Opisywana w literaturze budowa toksyny błoniczej pozwala zrozumieć mechanizm jej działania w komórce. Toksyna składa się z domeny wiążącej receptor, katalitycznej oraz transbłonowej. Toksyna rozpoznaje i wiąże się z receptorem na powierzchni komórki, kompleks toksyna-receptor ulega endocytozie, następnie przekształca się we wczesne pęcherzyki endosomalne. Obniżenie pH w endosomie pozwala na wbudowanie się w błonę endosomu domeny transbłonowej i wytworzenie porów. Pory w błonie endosomu umożliwiają przedostanie się domeny katalitycznej toksyny do cytoplazmy komórki, gdzie przekształcana jest do aktywnej formy enzymatycznej. Aktywna domena katalityczna hamuje syntezę białek w komórce i doprowadza do apoptozy, co jest kluczowym mechanizmem patogenności *Corynebacterium diphtheriae* (11,12).

Rezerwuarem bakterii *Corynebacterium diphtheriae* jest człowiek. Zakażenie przenosi się głównie drogą kropelkową, a także poprzez bezpośredni kontakt z wydzieliną z dróg oddechowych lub wysiękiem z zakażonych zmian skórnych oraz ran. Okres wylęgania bakterii wynosi od dwóch do pięciu dni, może wydłużyć się do 10 dni. Okres zakaźności trwa zwykle od 2 do 4 tygodni. W regionach endemicznych choroba występuje najczęściej jako pojedyncze przypadki lub niewielkie ogniska zakażeń. Śmiertelność z powodu błonicy wynosi od 5 do 10%, najbardziej narażone na ciężki przebieg i zgon są dzieci (1).

OBJAWY KLINICZNE

Toksyna odpowiedzialna jest za wywoływanie głównych objawów choroby, może docierać do różnych narządów i tkanek w organizmie człowieka. Przegląd piśmiennictwa ukazuje, że błonica, wywoływana przez *C. diphtheriae*, klasycznie lokalizuje się w obrębie górnych dróg oddechowych, szczególnie u dzieci. Należy zaznaczyć, że mogą występować również inne postacie błonicy o pozapłucnej lokalizacji. Wyróżnia się m.in. błonicę skórą, zwykle mającą łagodny przebieg, objawiającą się powierzchownymi owrzodzeniami. Jak również błonicę spojówek, która może przypominać wirusowe zapalenie spojówek, jednak w typowej postaci dochodzi do tworzenia się błon na spojówkach, obrzęku i usztywnienia powiek (13,14).

W najczęściej występującej błonicy w obrębie górnych dróg oddechowych zajmowana jest błona śluzowa gardła, natomiast u dorosłych lokalizacja ta może być mniej typowa. W przypadkach z zajęciem błony śluzowej jamy ustnej u dorosłych, opisano nietypowe miejsca zakażenia, takie jak: błona śluzowa policzków, wargi (górnej i dolnej), podniebienie twarde i miękkie, a także język. Tego rodzaju lokalizacje stanowią rzadziej spotykaną postać kliniczną choroby, wymagającą dokładnej diagnostyki różnicowej (13,14).

Charakterystyczną i klasyczną postacią kliniczną jest błonica zajmująca tylną część jamy ustnej oraz proksymalną część gardła. W tej lokalizacji dochodzi do powstania tzw. błony rzekomej – biały lub szary nalot tworzący się na jednej lub obu migdałkach. Błony rzekome powstają w wyniku namnażania się bakterii na powierzchni błon śluzowych. W początkowej fazie choroby pojawia się przekrwienie nabłonka oraz obrzęk. Następnie dochodzi do martwicy nabłonka, błony rzekome mogą przybierać kolor zielonkawy lub czarny. Towarzyszy temu wysięk włóknikowo-ropny. Z czasem błona rzekoma może rozprzestrzeniać na łuki podniebienne, języczek, podniebienie miękkie oraz części ustną i nosową gardła. Zakażona martwa tkanka tworząca grubą błonę, może pokrywać tkanki nosa, migdałków i gardła powodując zaburzenia połykania i oddychania. W rzadkich przypadkach błony rzekome mogą pokrywać tchawicę i oskrzela, doprowadzając do ograniczenia przepływu powietrza (13,15).

Objawy błonicy zazwyczaj pojawiają się 2–5 dni po ekspozycji na bakterie. Do typowych symptomów błonicy układu oddechowych należą, ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych szyi, obrzęk tkanek szyi, gorączka o umiarkowanym nasileniu, ogólne osłabienie, nieprzyjemny zapach z ust.

Błonica nosa charakteryzuje się obecnością surowiczo-krwistej lub surowiczo-ropnej wydzieliny, której towarzyszą białe naloty na błonie śluzowej przegrody nosowej. Wydzielina ta może prowadzić do powstawania nadżerek w obrębie nozdrzy zewnętrznych oraz górnej wargi. Przebieg kliniczny tej postaci choroby zazwyczaj jest łagodny.

W przypadku błonicy obejmującej krtań może występować zmiana barwy głosu, chrypka, duszność. Objawy te związane są ze zwężeniem szpary głosni z powodu nalotu i obrzęku fałdów głosowych (13,16,17).

POWIKŁANIA

Objawy zajęcia narządów wewnętrznych pojawiają się w późniejszym przebiegu choroby. Egzotoksyna uwalniania z namnażających się bakterii wchłania się do krwioobiegu wywołując ciężką patologię ogólnoustrojową. Toksyna najczęściej dociera do mięśnia sercowego oraz nerwów obwodowych doprowadzając do ich toksycznego zapalenia (18). Do innych znanych powikłań należą, zapalenie ucha środkowego, uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz trombocytopenia (19).

Błonica powoduje patologiczne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, co potwierdzają wyniki badań histopatologicznych. W preparatach z mięśnia sercowego uwidoczono rozległe obszary szkliwienia i martwicy oraz nacieki zapalne komórek jednojądrzastych o eozynofilowej cytoplazmie. Barwienie przeciwciałami fluorescencyjnymi ukazywało obecność toksyny w postaci złogów w obrębie włókien mięśnia sercowego (13). Zmiany mogą doprowadzić do niewydolności serca.

Na podstawie opisanego przez Ranjit Sah przypadku 14-letniej dziewczynki z błoniczym zapaleniem mięśnia sercowego występowały ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, zmiany w zapisie EKG pod postacią obniżenia odcinka ST, wydłużenia odcinka PR, szerokich zespołów QRS. Podwyższenie poziomu troponiny I, wskazujące na uszkodzenie kardiomiocytów (16). W kolejnym opisywanym przypadku 7-letniego chłopca z rozpoznaną błonicą gardła, po wdrożeniu antybiotykoterapii doszło do pogorszenia stanu ogólnego w 10 dniu choroby. Pojawiły się dolegliwości bólowe w klatce piersiowej. W wykonanym przyłóżkowym badaniu ultrasonograficznym (POCUS, *Point-of-Care Ultrasound*), służącym do szybkiej oceny stanu pacjenta, w tym funkcji serca, stwierdzono obniżoną frakcję wyrzutową (EF) do poziomu 57% oraz zmniejszoną pojemność minutową serca. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone stężenie troponiny I, której wartości unormowały się dopiero po 29 dniach (20).

Około 75% pacjentów z ciężką postacią błonicy rozwija również objawy neuropatii (21). Monti i inni opisali przypadek 51-letniej pacjentki z porażeniem nerwów czaszkowych, osłabieniem podniebienia i gardła, zaburzeniami widzenia wynikającymi z zaburzenia akomodacji oka oraz parastezjami i osłabieniem siły mięśniowej kończyn dolnych. Opisane objawy wystąpiły miesiąc po błoniczym zapaleniu gardła (22).

Pierwszym objawem neurologicznym jest zazwyczaj porażenie podniebienia miękkiego oraz tylnej ściany gardła, co może powodować zarzucaniem płynów i treści pokarmowej do nosa. W dalszym przebiegu pojawiają się neuropatie nerwów czaszkowych, skutkujące porażeniem nerwów okoruchowych i rzęskowych. Zaburzenia funkcji nerwów twarzowego, językowo-gardłowego lub krtaniowego zwiększają ryzyko zachłyśnięcia. Obwodowa neuropatia pod postacią osłabienia siły mięśniowej kończyn dolnych, uczuciem mrowienia i zaburzenia czucia rozwija się później, zwykle między 10 dniem, a 3 miesiącem od wystąpienia objawów błonicy (13,21,22).

W literaturze opisywane są również przypadki ostrego uszkodzenia nerek (AKI, Acute Kidney Injury) w przebiegu błonicy. Badanie przeprowadzone w północno-zachodniej Nigerii wykazało, że aż 59% hospitalizowanych dzieci z błonicą rozwinęło ostre uszkodzenie nerek. Możliwe mechanizmy uszkodzenia nerek obejmują bezpośrednie, toksyczne działanie egzotoksyny na kanaliki nerkowe, prowadzące do ostrej martwicy cewek, a także zajęcie tkanki śródmiąższowej nerek, skutkujące śródmiąższowym zapaleniem nerek. Do najważniejszych czynników sprzyjających rozwojowi AKI należą młody wiek pacjenta, konieczność zastosowania tlenoterapii oraz stosowanie leków takich jak ibuprofen i deksametazon. Autorzy badania zalecają ściśle monitorowanie funkcji nerek u dzieci z rozpoznaną błonicą, unikanie ibuprofenu oraz ostrożne podawanie deksametazonu w przypadku współistniejącego ostrego uszkodzenia nerek (23).

KRYTERIA ROZPOZNANIA BŁONICY

Zalecenia dotyczące rozpoznania błonicy na potrzeby nadzoru epidemiologicznego zostały przedstawione przez CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (24-27). Wstępna diagnoza błonicy opiera się głównie na obrazie klinicznym, jednak potwierdzenie rozpoznania wymaga badań laboratoryjnych.

Wg WHO podejrzenie błonicy oraz spełnienie niżej wymienionych kryteriów klinicznych i kryteriów epidemiologicznych uzasadnia pobranie wymazu z nosa i gardła w celu potwierdzenia zakażenia. Kryteria kliniczne obejmują: występowanie zapalenia gardła,

nosogardła, migdałków lub krtani oraz obecność błony rzekomej w obrębie gardła, migdałków, krtani i/lub nosa. Podróż do obszarów endemicznych lub objętych epidemią w ciągu ostatnich 10 dni (w tym status imigranta/uchodźcy), kontakt z osobą podróżującą do takich regionów lub kontakt z potwierdzonym przypadkiem błonicy (27).

Kryteria rozpoznania błonicy wg ECDC i WHO obejmują: kryteria kliniczne, mikrobiologiczne oraz epidemiologiczne. Do kryteriów klinicznych zaliczamy objawy sugerujące błonicę: gorączkę, ból gardła, złe samopoczucie, jak również występowanie błon rzekomych na migdałkach, gardle, krtani, nosie lub w miejscu zmiany skórnej, powiększenie i bolesność węzłów chłonnych szyi, trudności w oddychaniu lub połykaniu, toksyczne powikłania błonicy m.in. ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, porażenie podniebienia lub kończyn, neuropatie obwodowe. Kryteria mikrobiologiczne obejmują: izolację szczepu *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* lub *C. pseudotuberculosis* z materiału klinicznego (wymazu z gardła, nosa, zmiany skórnej), potwierdzenie obecności genu toksyny (tox) metodą PCR, wykrycie produkcji toksyny błoniczej za pomocą testu Eleka. ECDC zwraca również uwagę na kryteria epidemiologiczne takie jak, bliski kontakt z potwierdzonym przypadkiem błonicy w ciągu ostatnich 2-10 dni, historia podróży do kraju endemicznego lub obszaru z aktywnymi ogniskami błonicy, brak szczepień lub niepełne szczepienie przeciwko błonicy.

Standardowym postępowaniem diagnostycznym jest izolacja *Corynebacterium diphtheriae* z materiału pobranego z wymazów z nosa, gardła spod tkanki błony rzekomej lub pobranego fragmentu błony rzekomej, a także z brzegów zmiany śluzówkowej, skórnej lub rany (24). Materiał pobierany jest w celu oceny zdolności bakterii do produkcji toksyny metodą Eleka. Jest to test precypitacji wykrywający przeciwciała swoiste przeciwko toksynie błoniczej w surowicy. WHO zaleca wykonywanie zmodyfikowanego testu Eleka i zwraca uwagę na prawidłowe pobieranie materiału do hodowli przez wymazanie brzegów zmian błon śluzowych oraz odpowiedni transport (24,25). W Polsce identyfikację szczepu toksycznotwórczego wykonuje się za pomocą testu PCR, który pozwala na wykrycie genu tox w genomie bakterii, co wskazuje na jej zdolność do produkcji toksyny (28). Warto zaznaczyć, że szczepy typu NTTB są wykrywane jako dodatnie w testach PCR, natomiast wyniki w testach Eleka są ujemne (5).

LECZENIE

Według najnowszych wytycznych WHO opublikowanych w 2024 r., leczenie powinno być wdrożone jak najszybciej po rozpoznaniu klinicznym błonicy. Na podstawie przedstawionego przez WHO schematu postępowania, rozpoznanie błon rzekomych oraz

wystąpienie m.in. świsu krtaniowego, tachypnoe, tachykardii, niepokoju, opóźnionego powrotu włósniczkowego, sinicy centralnej jest wskazaniem do jak najszybszego podania antytoksyny błoniczej (DAT, Diphtheria Antitoxin), nawet przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych oraz zastosowania odpowiedniej antybiotykoterapii po potwierdzeniu zakażenia.

Antytoksyna błonicza zawiera przeciwciała skierowane przeciwko toksynie błoniczej. Skuteczność antytoksyny jest tym większa, im wcześniej zostanie podana. Wg danych WHO względne zmniejszenie śmiertelności po podaniu DAT wynosi 74 % (25).

Surowica przeciwbłonicza (DAT) jest surowicą końską. Ze względu na ryzyko wystąpienia natychmiastowych reakcji alergicznych po jej podaniu, niektórzy producenci zalecają przeprowadzenie próby uczuleniowej. Próba polega na stopniowym podawaniu niewielkich dawek preparatu i obserwacji występowania ewentualnych reakcji niepożądanych u pacjenta. W przypadku braku reakcji niepożądanych można bezpiecznie podać pełną dawkę DAT. Jeśli wystąpią reakcje niepożądane, możliwe jest zastosowanie schematu odczulania – polegającego na stopniowym zwiększaniu dawek preparatu – w celu umożliwienia podania DAT również pacjentom z nadwrażliwością. WHO nie zaleca jednak rutynowego wykonywania prób uczuleniowych przed podaniem DAT. Jednak ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej, należy zapewnić obecność odpowiednio przeszkolonego personelu medycznego oraz monitorować pacjenta w warunkach umożliwiających szybką interwencję.

Minimalna skuteczna dawka antytoksyny (DAT) nie została dotąd jednoznacznie określona. WHO zaleca podanie pojedynczej dawki surowicy, a dobór dawki zależy od czasu trwania objawów klinicznych oraz ciężkości choroby, które przyjmuje się jako pośredni wskaźnik ilości krążącej toksyny błoniczej. Według WHO zakres dawki wynosi od 20 000 do 100 000 IU. W przypadku błonicy gardła lub krtani, gdy objawy wystąpiły poniżej 48 h zalecana dawka surowicy to 20 000 IU, błonicy nosogardła, gdy czas trwania objawów wynosi poniżej 48 h, 40 000 IU. Natomiast w przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia z objawami duszności lub wstrząsu, obrzęku szyi lub gdy choroba trwa powyżej 48h zalecane jest podanie 80 000 IU antytoksyny.

U pacjentów z potwierdzeniem zakażenia należy włączyć antybiotykoterapię. Wg WHO preferowane jest stosowanie makrolidów (azytromycyny, erytromycyny). Wybór odpowiedniego makrolidu powinien zależeć od dostępności i możliwości jego zastosowania. W przypadku braku dostępności makrolidów lub potwierdzonej wrażliwości drobnoustroju zaleca się stosowanie penicyliny. Zalecane dawki azytromycyny: dzieci 10-12 mg/ kg raz dziennie (maksymalnie 500 mg/ dobę), dorośli 500 mg raz na dobę. Erytromycynę u dzieci

i dorosłych stosuje się w dawce 10–15 mg/kg co 6 godzin, maksymalnie 500 mg na dawkę lub 2 g/dobę. Podawanie pozajelitowe (dożylnie) antybiotyków możliwe jest w przypadku, gdy nie jest możliwe podanie doustne.

Penicylinę można podawać doustnie lub pozajelitowo (i.m./i.v.). Podanie pozajelitowe wskazane jest szczególnie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, by zapewnić odpowiednie stężenia tkankowe. WHO zaleca stosowanie benzylopenicyliny prokainowej (penicylina G) domięśniowo: u dzieci i dorosłych w dawce 50 mg/kg raz dziennie (maksymalnie 1,2 g/dobę), benzylopenicylinę (penicylina G) w roztworze wodnym podawaną domięśniowo lub dożylnie: u dzieci i dorosłych w dawce: 100 000 j./kg/dobę w dawkach podzielonych po 25 000 j./kg co 6 godzin (maks. 4 mln j. lub 2,4 g/dobę), fenoksymetylopenicylinę doustnie: u dzieci i dorosłych w dawce: 50 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 6 godzin (10-15 mg/kg/dawkę, maksymalnie 500 mg/dawkę) (25).

Antybiotykoterapię należy kontynuować przez 14 dni. Leczenie wdrożone we wczesnej fazie choroby zmniejsza ryzyko powikłań i zgonu. WHO zwraca również uwagę na istotę monitorowania i zapewnienia terapii wspomagającej w przypadku wystąpienia ciężkich powikłań. Osoby, które przebyły błonicę, powinny zostać zaszczepione po ustąpieniu ostrej fazy choroby (25).

Profilaktyka poekspozycyjna u osób z bliskiego kontaktu (domowników, osób pozostających w bliskim kontakcie, pracowników ochrony zdrowia, osób opiekujących się dziećmi) opiera się stosowaniu antybiotykoterapii w celu zapobiegania rozprzestrzeniania się bakterii. Zalecane jest zastosowanie jednej dawki penicyliny benzatynowej domięśniowo lub erytromycyny doustnie przez 7-10 dni. Postępowanie obejmuje również pobranie wymazu z nosa i gardła w kierunku *C. diphtheriae*, podanie pełnego cyklu szczepień (jeśli osoba otrzymała mniej niż 3 dawki szczepienia) lub podanie dawki przypominającej (jeśli czas od podania ostatniej dawki wynosi powyżej 5 lat) (29). O konieczności szczepienia decyduje lekarz, biorąc pod uwagę stopień uodpornienia osoby narażonej (liczbę przyjętych dawek, czas od ostatniego szczepienia) oraz charakter kontaktu z chorym (np. jego bliskość i czas trwania) (30).

CDPH (California Department of Public Health) zwraca uwagę na możliwość wystąpienia zakażenia toksynotwórczymi szczepami *C. diphtheriae* w lokalizacjach pozapłucnych, które mogą stanowić źródło zakażenia dla osób z otoczenia, bliskiego kontaktu, choć rzadko prowadzą do choroby ogólnoustrojowej u pacjenta. W takich przypadkach nie jest zalecane stosowanie antytoksyny (DAT) (29).

ZAPOBIEGANIE

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO), szczepienie przeciwko błonicy należy do szczepień obowiązkowych i obejmuje wszystkie dzieci i młodzież do 19. roku życia. Schemat szczepień podstawowych obejmuje cztery dawki szczepionki zawierającej komponent błonicy, podawane w 2., 3.-4., 5. oraz 16.-18. miesiącu życia oraz trzy dawki przypominające: w 6., 14. oraz 19. roku życia. PSO zapewnia bardzo wysoką skuteczność ochrony przed zachorowaniem na błonicę – sięgającą nawet 97%. Odporność ta jednak nie utrzymuje się przez całe życie, dlatego osobom dorosłym zaleca się podawanie dawek przypominających co 10 lat, szczególnie w przypadku planowanych podróży zagranicznych lub kontaktu z osobami pochodzącymi z krajów, w których błonica nadal występuje endemicznie (30).

PODSUMOWANIE

Błonica to potencjalnie śmiertelna choroba zakaźna wywoływana przez toksynotwórcze szczepy *Corynebacterium diphtheriae*. Mimo obowiązkowych szczepień w Polsce, sporadyczne przypadki i lokalne ogniska nadal stanowią zagrożenie zdrowotne, szczególnie w regionach o niskim poziomie immunizacji. Choroba manifestuje się głównie poprzez tworzenie pseudobłon w obrębie górnych dróg oddechowych oraz toksycznych powikłań narządowych. Kluczowe znaczenie dla poprawy rokowania ma szybkie wdrożenie leczenia oraz monitorowanie funkcji serca, nerek i układu nerwowego. W diagnostyce największe znaczenie ma ocena kliniczna, potwierdzona izolacją drobnoustroju i wykazanie produkcji toksyny. Leczenie i opieka nad pacjentem wymagają ścisłej izolacji, stosowania standardowych procedur epidemiologicznych oraz odpowiedniego wsparcia wielospecjalistycznego. WHO podkreśla konieczność przypominania o szczepieniach, zarówno w dzieciństwie, jak i w dorosłości, aby skutecznie zapobiegać zachorowaniom i ich ciężkim konsekwencjom.

PIŚMIENNICTWO

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/diphtheria-annual-epidemiological-report-2022>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. Available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=17>

3. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH – PIB. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2025 r. oraz w porównywalnym okresie 2024 r. Available at:
https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2025/INF_25_03A.pdf
4. Parveen S, Bishai WR, Murphy JR. *Corynebacterium diphtheriae*: Diphtheria Toxin, the tox Operon, and Its Regulation by Fe²⁺ Activation of apo-DtxR. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4):10.
5. Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar mitis in the United Kingdom, 2003-2012. *Euro Surveill*. 2014 Jun 5;19(22):20819)
6. Ratts R, Zeng H, Berg EA, Blue C, McComb ME, Costello CE, vanderSpek JC, Murphy JR. The cytosolic entry of diphtheria toxin catalytic domain requires a host cell cytosolic translocation factor complex. *J Cell Biol*. 2003 Mar 31;160(7):1139-50. doi: 10.1083/jcb.200210028.
7. Gillet D. Structure and function of diphtheria toxin: From pathology to engineering. Available at:
https://www.researchgate.net/profile/DanielGillet/publication/232056510_Structure_and_function_of_diphtheria_toxin_From_pathology_to_engineering/links/0912f50981b0fedd46000000/Structure-and-function-of-diphtheria-toxin-From-pathology-to-engineering.pdf
8. Kurkowa M, Murata R. On the toxicity of the "toxoid" preparation responsible for the Kyoto catastrophe in 1948. *Jpn J Med Sci Biol*. 1961 Dec;14:249-56.
9. Alouf JE, Ladant D, Popoff MR, editors. *The comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
10. Roux Jr. E, Yersin A. Contribution a l'étude de la diphterie. *Ann Inst Pasteur*. 1888;2:620–9.
11. Murphy JR. Mechanism of Diphtheria Toxin Catalytic Domain Delivery to the Eukaryotic Cell Cytosol and the Cellular Factors that Directly Participate in the Process. *Toxins*. 2011;3:294-308. doi: 10.3390/toxins3030294.
12. Holmes RK. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181(Suppl 1):S156–67. doi:10.1086/315554.
13. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinserling VA, Yakovlev AA. The Pathology of Diphtheria. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181(Supplement_1):S116–S120.

14. Nikolaeva IN, Astaf'eva NV, Barer GM, Parkhomenko IuG, Iushchuk ND, Petina GK, Vorob'ev AS. Difteriia slizistoї obolochki polosti rta (Diphtheria of the oral mucosa). Stomatologiya (Mosk). 1995;74(1):26-8. Russian.
15. Tsinzerling AV, Sizemov AN, Miasnikova TI, Zakharov AM, Shastina GV. Mindaliny pri difterii i nositel'stve korinebakterii difterii (Tonsils in diphtheria and the Corynebacterium diphtheriae carrier state). Arkh Patol. 1980;42(8):75-80. Russian.
16. Sah R, Neupane S. Diphtheria.
Available at: https://www.researchgate.net/publication/340172668_Diphtheria
17. World Health Organization. Diphtheria. Available from: https://www.who.int/health-topics/diphtheria#tab=tab_1
18. Lubran MM. Bacterial toxins. Ann Clin Lab Sci. 1988;18:58-71.
19. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. Diphtheria. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:81. doi: 10.1038/s41572-019-0131-y.
20. Chanh HQ, Trieu HT, Vuong HNT, Hung TK, Phan TQ, Campbell J, Pley C, Yacoub S. Novel Clinical Monitoring Approaches for Reemergence of Diphtheria Myocarditis, Vietnam. Emerg Infect Dis. 2022 Feb;28(2):282-290. doi: 10.3201/eid2802.210555.
21. Logina I, Donaghy M. Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(4):433-438.
22. Monti F, Zambito Marsala S, Capus L, Mascioli M. Diphtheritic neuropathy: A case report. J Peripher Nerv Syst. 2002;7:81. doi: 10.1046/j.1529-8027.2002.7011_35.x.
23. Ibrahim OR, Alege A, Alao MA, Adedoyin OT. Acute kidney injury in hospitalized children with diphtheria in northwestern Nigeria: incidence and hospitalization outcomes. Ren Fail. 2025;47(1):2465817.
24. Acosta A, Bennett S. Diphtheria. In: CDC Yellow Book 2024: Travel-Associated Infections & Disease. Available at: <https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/index.html>
25. World Health Organization. Clinical management of diphtheria: guideline. Geneva:WHO; 2024 Feb 2. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-DIPH-Clinical-2024.1>
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet: Diphtheria. Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/diphtheria/facts>
27. World Health Organization. Diphtheria: WHO vaccine-preventable diseases surveillance standards, 3rd edition. Geneva: WHO; 2021 (cited 20250628). Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352275/9789240038059-eng.pdf>

28. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – PIB. (b.r.). Błonica – bakteriologiczne badanie materiału klinicznego z identyfikacją drobnoustroju. Medyczne Laboratoria Diagnostyczne. <https://www.medlab.pzh.gov.pl>
29. California Department of Public Health. Diphtheria QuickSheet . Sacramento (CA): CDP, 2025. Available at:
<https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/CDPH%20Document%20Library/Immunization/DiphtheriaQuicksheet.pdf>
30. Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Warszawie. Błonica. Warszawa: 2025. Available at: <https://www.gov.pl/web/wsse-warszawa/blonica> gov.pl+9

Received: 28.04.2025

Accepted for publication: 25.07.2025

Otrzymano: 28.04.2025 r.

Zaakceptowano do publikacji: 25.07.2025 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Karolina Kęder

Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego,

Al. Solidarności 67, 03-401 Warszawa,

email: karolina-keder@wp.pl