

ANTRAX

doc. MUDr. Vladko Poljak, CSc.

Infektolog, Ostrava

Anthrax (Anthrax, charbon, Milzbrand, sibirskaja jazva, wąglik) je zoonóza, která postihuje jak herbivorní zvířata, tak i člověka. Odolné antraxové endospory mohou inhalací způsobit u lidí smrtelná onemocnění. Těto jejich schopnosti se zneužívají v biologické válce i v bioterorizmu. Největší zdravotní riziko zde představuje záměrná primární aerosolizace antraxových spor.

Klíčová slova: antrax, snět slezinná, zoonózy, biologické zbraně, bioterorismus.

ANTHRAX

Anthrax is a zoonosis, which occurs not only in herbivores but also in humans. The resistant anthrax spores inhaled precipitate a fatal disease. This ability of spore-bearing particles is misused in biological warfare and terrorism. An intentional primary aerosolization of anthrax spores poses the greatest risk to human health. The goal of the following article is to refamiliarize physicians and medical-care personnel with the current understanding of the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of anthrax.

Key words: anthrax, splenic fever, zoonosis, biological weapons, bioterrorism.

Úvod

Názor, že infekční nemoci vymizí do konce 20. století, se ukázal mylným. Řady klasických nákaz sice ubylo, naopak řada nových se zase objevila. Pouze o variole platí, že byla v roce 1977 eradikována, i když sbírkové kmeny poxvirů byly uchovány v Atlantě a Moskvě. K jejich zničení by mělo dojít v roce 2002.

Variola a antrax představují nejnebezpečnější potenciální biologické zbraně, proti nimž jedinou ochranu poskytuje očkování.

Nejinak je tomu i v oblasti bioterorizmu.

Epidemiologie

Ještě v 17. století kosil v Evropě tisíce lidí a zvířat „černý mor“ (black bane) – nejspíše antrax. Jde o onemocnění charakteru zoonózy, které původně postihuje býložravá zvířata.

Původcem nákazy je *Bacillus anthracis*, kterého objevil roku 1849 A. Pollender v krvi nemocných zvířat a zkoumal Rayer a Davaine v letech 1850 až 1864. L. Pasteur později vyřešil imunizaci zvířat (1881 – la vaccination charbonneuse).

Z makroskopicky charakteristického patologického nálezu, především u ovčího antraxu, je odvozen název snět slezinná (splenic fever). Nicméně určitý druh alžírských ovcí je – podobně jako dospělí masožravci a laboratorní potkani – proti antraxu imunní.

Ovce domácí (Ovis aries) je neobyčejně vnímavá na infekci snětí slezinou. Nákaza u ní probíhá většinou apoplektiformně. Nemocná ovce zaostává za stádem; náhle dostává křeče, padá k zemi a ze všech otvorů krvácí; krev je nápadně tmavorudá (pechschwarz) a teplota těla dosahuje 40–42 °C. K uhynutí dochází během několika málo hodin.

Ještě v minulém století rozsáhlé epizootie decimovaly na světě celá stáda býložravců; např. v Iránu r. 1945 padlo za oběť antraxu na jeden milion ovcí. Teprve vakcinace zvířat přinesla dramatický obrat v jejich úmrtnosti.

Podle Pelnáře bylo roku 1929 v tehdejší Československu hlášeno 121 onemocnění a 6 úmrtí na antrax. Na východním Slovensku v letech 1941 až 1956 onemocnělo 144 osob (Poljak, 1957).

Od r. 1941 do r. 1950 onemocnělo 115 osob, v následujících 5 letech už jen 29. Šlo vesměs o kožní formy. U 2 osob

se vyskytly mnohočetné léze a septické teploty, provázené celkovou alterací a zvětšenou slezinou. Nejmladší pacient měl 6 měsíců, nejstarší 51 let. Jedna gravidní pacientka porodila spontánně čtvrtý den hospitalizace zdravý plod. Léčba penicilinem byla u všech úspěšná.

V 70. letech min. stol. se u nás vyskytovaly jen ojedinělé případy kožního antraxu; zdrojem byla zvířata či kůže a kožené výrobky z dovozu. Poslední případ onemocnění byl hlášen v r. 1985.

Epidemický výskyt antraxu – převážně kožních forem u více než 10 tisíc osob – postihl Zimbabwe v letech 1979–1985 a Paraguay v roce 1987. V USA bylo v letech 1944–1994 hlášeno 224 případů kožního a 11 případů inhalačního antraxu (do r. 1978).

K hromadným nákazám může dojít ve výzkumných biologických ústavech; tak k tomu došlo ve Sverdlovsku roku 1979, kdy inhalací antraxových spor onemocnělo přinejmenším 79 osob a 68 jich zemřelo. Za posledních 10 let nepřevyšuje v Rusku ročně počet případů stovku.

V severním Thajsku postihla oroglandulární forma antraxu 24 osob roku 1982 a v roce 1987 tam 11 osob mělo střevní formu. Podobně i v Turecku jsou endemické oblasti antraxu, kde v 80. letech docházelo k úmrtí na orofaryngeální formu.

Antrax se vyskytuje většinou sporadicky, v některých zemích dosud endemicky; zamořeny bývají zvláště oblasti pravidelně zaplavované a sloužící v létě za pastviny (tzv. prokletá pole – champs maudits). Jiným příkladem může být Krügerův národní park nebo „antraxový ostrov“ (Gruinard Island u západního pobřeží Skotska), kde se během druhé světové války konaly experimenty s antraxem. Životaschopné spory tam perzistovaly 36 let po ukončení pokusů a dekontaminace si po dobu 8 let vyžádala 280 tun formaldehydu.

Přenos z nakažených býložravých zvířat zprostředkovávají jejich produkty – kůže, srst, vlna, žíně, maso, kostní moučka, kopyta, rohy i kly. Zdrojem nákazy se tedy stávaly i různé kožené výrobky a suvenýry, např. opasky, židličky, polštářky, bubny (z Haiti – Bongodrum disease), ovčí vlna, koží srst, slovinovina aj. V první světové válce to byly i šetky na holení.

K infekci může rovněž dojít inhalací kontaminovaného prachu při zpracování zvířecích produktů (průmyslový antrax, nemoc hadrářů, woolsorters' disease). Nákazu může pa-

sivně přenášet i hmyz (mouchy, ovádi, komáři). V místech s kontaminovanou půdou se mohou podílet na přenosu a šíření infekce i ptáci a brouci (epidemie v Norsku roku 1937). Antraxem zamořená prostředí (areály, budovy – anthrax zones) se stávají rizikovými pro možnost sekundární aerosolizace.

Interhumánní přenos nákazy se prakticky neuplatňuje. K hromadným nákazám může docházet ve výzkumných laboratořích (Sverdlovsk, 1979), při použití antraxu jako biologické zbraně (aerosolový útok), nebo v bioterorismu (zásilky antraxových spor, kontaminace potravin či vody). Například aerosolový útok pomocí 100 kg antraxových spor by měl na zalidněnou oblast stejný letální účinek, ne-li vyšší, jako vodíková bomba.

Etiopatogeneze

Bacillus anthracis, grampozitivní tyčka (1–10 µm) tvaru bambusového stébla, tvoří velmi odolné spory, přetrvávající dlouhodobě (až staletí) v kostech a půdě. Částičky nesoucí spory (1–6 µm) mohou snadno pronikat až k alveolům dýchacích cest. Endospory klíčí uvnitř makrofágů a uvolňují vegetativní formy, které se množí v lymfatických uzlinách a exprimují hlavní virulentní faktory kódované na plazmidech pXO1 a pXO2: 2 binární exotoxiny, edémový (ET) a letální (LT), a polyglutamylóvé pouzdro inhibující fagocytózu. ET se skládá z edémového faktoru (kalmodulin dependentní adenylátcykláza) a z protektivního antigenu (PA), zprostředkujícího vazbu a průnik toxinu do buňky s následnou zvýšenou hladinou intracelulárního cAMP. LT má vedle PA letální faktor (zinečná metaloproteáza) a stimuluje makrofágy k produkci TNF-α a IL-1β. Expresi příslušných genů pro toxiny a pouzdro regulují navíc transkripční aktivátory (AtxA a AcpA).

Lymfatickou a krevní cestou, kde dosahují vysokých hladin (10^7 – 10^8 /ml), se bacily mohou šířit do ostatních orgánů, v nichž způsobují vedle edému hemoragické a nekrotické léze.

Inkubační doba

Obvykle bývá 1–5 dnů, u inhalační formy i delší (10–60 dní; ve Sverdlovsku do 43. dne po expozici). Inkubace bude zřejmě záviset i na infekční dávce. Letální dávka (LD_{50}) je poměrně vysoká a udává se v širokém rozmezí: od 2 500 do 55 000 vdechnutých spor.

Klinický obraz

Kožní forma je relativně velmi častá. V místě vstupu infekce (většinou nezakryté části těla) se rychle vyvíjí od makuly přes papulu a vezikulu typická nebolestivá eflorescence – nepřesně označována jako pustula maligna, neboť primárně jde o nehnisavou hemoragickou lézi, která během 24 až 48 hodin nekrotizuje a mění se v nebolestivý vřed. Ten má naválité okraje s věnečkem dceřiných vezikul a uprostřed modročerný suchý příškrvar (crusta maligna, uhlák). V okolí bývá tuhý edém a regionální lymfadenitida. Maligní edém může zasáhnout celou krční až hrudní oblast. Léze se hojí během 1 až 2 týdnů a většinou nezanechává jizvu.

Plicní forma (inhalační) je dnes vzácná. V alveolech fagocytované spory jsou zanášeny do mediastinálních a peribronchiálních lymfatických uzlin a klíčí tak říkajíc en route. Vzni-

ká hemoragicko-nekrotický zánět uzlin, mediastinitis s hemoragickým pleurálním výpotkem, případně s krvácením do plic. V krvi je leukocytóza s převahou neutrofilních polymorfonukleárů (80–85 %).

Nemoc probíhá ve dvou fázích: zpočátku je horečka, únava, dráždivý kašel, bolesti hlavy a na hrudníku; po 3 až 5 dnech vystupuje do popředí dušnost, cyanóza a příznaky septického šoku. Téměř polovina nemocných má současně hemoragickou meningitidu.

Střevní forma (gastrointestinální) je rovněž vzácná a často fatální. Primární léze bývají v terminálním ileu a céku. Počáteční nauzea, zvracení a bolesti břicha progredují rychle v krvavé choleriformní průjmy, provázené někdy hematemézou. Druhý až čtvrtý den nemoci se rapidně tvoří masivní ascites. Toxemie či terminální perforace střeva jsou smrtelné.

Orální-glandulární forma se výjimečně vyskytuje v endemických oblastech (např. v Argentíně tyto formy popsal Vaccarezza, v Turecku Doğanay). Ulceronekrotické či pseudomembranózní změny v orofaryngu, zduření krčních uzlin a mohutný otok, sahající někdy až na hrudník, připomínají maligní difterii. Na rozdíl od klasického střevního antraxu má tato forma mírnější průběh a příznivější prognózu.

Cerebrální forma probíhá pod obrazem hemoragické meningitidy nebo meningoencefalitidy jako komplikace shora zmíněných forem, zřídka jako primární postižení. Začátek je perakutní s příznaky subarachnoidálního krvácení. V likvoru lze vždy prokázat bacily antraxu. Průběh je většinou fatální během jednoho dne až týdne. Nachový vzhled prokrvácených leptomeningů při obdukcii připomíná „kardinálskou čepičku“.

Diagnóza

Stanovení správné a včasné diagnózy se opírá o podrobné anamnestické a epidemiologické údaje, mikrobiologické vyšetření a klinické zhodnocení. Klasty náhlých úmrtí jinak zdravých osob bez stanovené diagnózy mohou signalizovat antraxový aerosolový útok.

Prokázat původce (*B. anthracis*) lze mikroskopicky (z kožní léze, mozkomíšního moku, i z krevního roztěru!) a kultivačně. Vzhledem k vysoké bakteremii u systémové infekce je kultivace z krve téměř vždy pozitivní. Izoláty je třeba vždy podrobit testům citlivosti na antibiotika. Kmeny rezistentní na penicilin už byly zjištěny (1997). Lze předpokládat, že bioteroristé mají k dispozici nové uměle modifikované kmeny, které jsou polyrezistentní či silně virulentní.

Specifické protilátky lze detekovat enzymovým imunovazebným testem (ELISA) a imunoblotem; méně vhodná je nepřímá mikrohemaglutinace. Rychlé stanovení diagnózy umožňuje polymerázová řetězová reakce (PCR), eventuálně její další modifikace.

Existuje i antraxinový kožní test; hodí se i pro retrospektivní ověřování diagnózy antraxu.

Diferenciální diagnóza

U kožní formy dlužno odlišit furunkl a karbunkl streptokokové či stafylokokové etiologie (jsou bolestivé!), různé nekrotizující léze jako ecthyma či noma (u dystrofických je-

Obrázek 1. Antrax – kožní forma



dinců), herpes necrotisans, zoster, orf (poxviróza), i rickettsiové horečky pro jejich iniciální lézi (tache noire, cigarette burn lesion).

V úvalu přichází i červenka (Rosenbachův erysipeloid), případně burulský vřed (*Mycobacterium ulcerans*), který je sice též nebolestivý, ale neprovází ho lymfadenopatie.

U orofaryngeálních lézí a syndromů provázených lymfadenitidou či edémem je třeba vyloučit stafylokokovou a tuberkulózní etiologii, tularemii, mor, difterii, Quinckeho edém, orbitocelulitidu aj. Antraxová lymfadenitida je nebolestivá, má protrahovaný průběh a neabsceduje.

Plicní formu charakterizují časné změny v mediastinu při rentgenovém zobrazení. Nicméně podobné RTG obrazy mají i jiné bakteriální mediastinitidy a rovněž primární plicní histoplazmóza (většinou zde ale nechýbí multiformní či nodózní erytém). Rozlišit je třeba i změny na plicích při tularemii, psitakóze, legionelóze, Q horečce, sarkoidóze. Označení antraxová pneumonie je zavádějící, neboť nejde o typickou bronchopneumonii. V některých případech lze sice při pitvě zjistit fokální hemoragicko-nekrotické léze, ale ty se podobají spíše Ghonovu komplexu při tuberkulóze.

Střevní forma může imitovat akutní příhodu břišní, akutní gastroenteritidu, peritonitidu, břišní tyf, případně tyfoidní formy různých infekcí.

Hemoragickou meningitidu antraxového původu pomůže diagnostikovat výpočetní tomografie (CT bez kontrastu) a mikroskopické vyšetření likvoru.

Literatura

1. Abdenour, D., Larouze, B., Dalichaouche, M., Aouati, M. (1987): Familial occurrence of anthrax in eastern Algeria. *J Infect Dis*, 155: 1083–1084.
2. Cieslak, T. J., Eitzen, E. M., Jr. (1999): Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax. *Emerg Infect Dis*, 5(4): 552–555.
3. Dixon, T. C., Meselson, M., Guillemin, J., Hanna, P. C. (1999): Anthrax. *New Engl J Med*, 341 (11): 815–826.
4. Doğanay, M., Almaç, A., Hanağasi, R. (1986): Primary Throat Anthrax. *Scand J Infect Dis*, 18: 415–419.
5. Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G. et al. (1999): Anthrax as a Biological Weapon. *JAMA*, May 12, 281 (18): 1735–1745.

Terapie

Lékem volby jsou peniciliny a tetracykliny. U lokalizovaných kožních forem se podává penicilin, např. Penicilin V 4× 200–500 mg denně 7 až 10 dnů. Lze tím zabránit progresi a případné generalizaci nákazy.

Alternativně lze podávat doxycyklin (2× 100 mg denně), amoxicilin, makrolidy, chloramfenikol (50–100 mg/kg/den), aminoglykosidy, fluorochinolony (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, perorálně 2× 500 mg denně).

Ostatní formy včetně inhalačního antraxu vyžadují intravenózní režim. Doporučuje se iniciálně podávat ciprofloxacin (2× 400 mg i.v. denně); nejde-li o rezistentní kmen lze substitučně podávat penicilin (až 24 mil. j. denně) nebo doxycyklin (2× 100 mg i.v.).

O volbě antibiotika rozhoduje vedle zjištěné citlivosti bakterií antraxu i případný alergický stav pacienta a kontraindikace dané věkem, graviditou či laktací. V každém jednotlivém případě má však být rozhodujícím kritériem klinický stav, eventuálně stupeň rizika nákazy po expozici.

Přirozená rezistence kmenů *B. anthracis* existuje vůči kotrimoxazolu, cefuroximu, cefotaximu, ceftazidimu a aztreonamu; tato antibiotika nelze použít k terapii ani profylaxi antraxu.

Při maligním edému a systémových postiženích jsou indikovány kortikosteroidy. Existuje i specifický imunoglobulin.

Záměna s karbunklem by mohla vést k chirurgické intervenci, která je zde kontraindikována.

Prognóza

U prostých kožních forem je dobrá; u ostatních forem je smrtnost více než 80 %, u včas neléčených až 95procentní.

Prevence

Opatření spadají jednak do oblasti veterinářství, jednak do průmyslu na zpracování surovin živočišného původu: odsávání prachu, dezinfekce, dekontaminace formaldehydem, sterilizace, klimatizace, očkování. Používají se vakcíny adsorbované (AVA) s vysokým obsahem protektivního antigenu (PA), ale i živé atenuované (endosporové). Perspektivní jsou vakcíny druhé generace, vyráběné rekombinantní technologií.

Postexpoziční chemoprophylaxe fluorochinolony nebo doxycyklinem se provádí 8 týdnů, v kombinaci s očkováním (nejméně 3 dávky vakcíny první generace) po dobu 4 týdnů.

Včasná detekce antraxového aerosolového útoku, případně aerosolového mraku při bioteroristickém napadení, je problematická, neboť v současné době nejsou k dispozici účinné atmosférické varovné systémy.

6. Lalitha, M. K., Thomas, M. K. (1997): Penicillin resistance in *Bacillus anthracis*. *Lancet* 349: 1522.

7. Poljak, V. (1957): Anthrax na východním Slovensku. *Veterinársky časopis SAV*, VI., 3: 258–262.

8. Poljak, V. (1958): Anthrax na východním Slovensku. *Anthropozoonosy*. Praha, SZDN.

9. Pfisterer, R. M. (1991): Eine Milzbrandepidemie in der Schweiz. *Schweiz med Wschr*, 121 (22): 813–825.