

Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Sławomir A. Pancewicz

## OBCENOŚĆ PRZECIWCIAŁ PRZECIWIW *FRANCISELLA TULARENSIS* U OSÓB ZAMIESZKUJĄCYCH PÓŁNOCNO-WSCHODNIĄ POLSKĘ

Klinika Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. T. Hermanowska-Szpakowicz

*W pracy przeanalizowano częstość występowania przeciwciał przeciw F. tularensis wśród pracowników leśnych regionu północno-wschodniej Polski. Obecność przeciwciał wykryto u 0,13% badanych oraz u 3,38% hospitalizowanych w Klinice Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku.*

W roku 1900 Mc Coy i Chapin w Tulare (Kalifornia) pierwsi wyizolowali czynnik etiologiczny tularemii – gram-ujemną nieruchomą, wewnątrzkomórkową, nie wytwarzającą zarodników pałeczkę *Bacterium tularense* (12). W 1924 r. zmieniono jej nazwę na *Francisella tularensis* od nazwiska Francis'a – badacza prowadzącego studia nad tą chorobą (8,9).

Znane są dwa typy *Francisella tularensis*: bardziej wirulentny typ A i o mniejszej wirulencji typ B. Pałeczka ta wrażliwa jest na działanie wielu środków chemicznych stosowanych w medycynie. Jest oporna na działanie niskich temperatur, natomiast w temp. 56°C ginie po 10 minutach (1,5). Mała wrażliwość na niskie temperatury powoduje, iż występowanie tularemii dotyczy głównie półkuli północnej (21). Silverman i wsp. opisali przypadki tularemii w północnych regionach Kanady. Jej występowanie stwierdzono na Alasce, w wysokich partiach gór – powyżej linii drzew (21). Od 1981 r. do 1987 r. w Stanach Zjednoczonych AP opisano 1041 przypadków tularemii głównie w stanach: Arkansas, Kansas, Louisiana, Missouri, Oklahoma i Texas (24). Co roku rozpoznaje się 150–300 nowych przypadków głównie w regionach północno-wschodnich Stanów Zjednoczonych (22,24). W Polsce tularemia głównie występowała w regionach północno-wschodnich.

Pałeczkę *Francisella tularensis* wykryto u co najmniej 100 różnych zwierząt. Na człowieka najczęściej przenoszona jest przez kleszcze, komary i dzikie zwierzęta (2, 3, 4, 5, 18). W Polsce najczęstszym źródłem zakażenia człowieka są zające. Ostatnio nie wyklucza się również możliwości przeniesienia jej przez kleszcze.

Cerny i wsp. w 1992 r. opisali 2 przypadki tularemii u ludzi po ukłuciu przez kleszcze (2). Capellan i Fong opisują zachorowania na tularemię po podrapaniu i ugryzieniu przez kota (3). Od 1928 r. do 1993 r. opisano 51 przypadków tularemii po zadrapaniu przez koty (13, 15). W Stanach Zjednoczonych najczęstszą drogą zakażenia tularemią jest pokłucie przez kleszcze, po raz pierwszy opisane przez Parkera i wsp. (24). Vyrostekowa w badaniach doświadczalnych na myszach, wykazała możliwość zakażenia myszy pałeczką *Francisella tularensis* przez wszystkie stadia

rozwojowe *Ixodes ricinus*. Wykazała, iż jeden kleszcz może jednorazowo przenieść około 10 pałeczek *Francisella tularensis* (27).

Do zakażenia człowieka najczęściej dochodzi przez uszkodzone powłoki skórne, drogi oddechowe i pokarmowe.

W 1971 roku *Dahlstrand* i wsp. opisali epidemię tularemii wśród 1002 mieszkańców Północnej Szwecji, do której doszło na drodze inhalacyjnej (4). Również *Silverman* i wsp. opisali przypadki tularemii w północnych regionach Kanady i na Alasce, gdzie wektorem choroby były moskity (21). *Cerny* i wsp. za przyczynę wystąpienia tularemii u 2 chorych z okolic Brna uznali pokłucie przez kleszcze (2). Natomiast wg *Capellana* i *Fonga* powodem zachorowania na tularemię było podrapanie i pogryzienie przez kota (3).

Namnożenie zarazka odbywa się w miejscu wtargnięcia oraz okolicznych węzłach chłonnych, po czym na drodze krwionośnej i drogą chłonki dochodzi do uogólnionego rozsiewu zarazka (5, 10, 18, 22).

W 1924 r. *Verbrycke* jako pierwszy opisał zmiany w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, nacieki zapalne, ziarniniaki oraz martwicę w obrębie wątroby i dróg żółciowych u osoby zmarłej w 18 dniu choroby z powodu tularemii. Autor stwierdził też zmiany w obrębie płuc, śledziony, węzłów chłonnych, nerek, serca i ośrodkowym układzie nerwowym (26).

Choroba rozpoczyna się w miejscu wtargnięcia zarazka do ustroju, w postaci nacieku lub jako *erythema nodosum*, która może przekształcić się w krostę a następnie owrzodzenie (1). Objawom skórnyemu zwykle towarzyszą objawy ogólne: złe samopoczucie, temperatura, bóle głowy i mięśni. Często w tych stanach, dochodzi do zapalenia płuc (5, 14, 19). Wśród najczęstszych postaci należy jednak wymienić: postać wrzodząco-węzłową, węzłową, oczno-węzłową, anginową, płucną i trzewną. Szczególnie te dwie ostatnie postaci charakteryzują się ciężkim przebiegiem, często kończącym się zejściem śmiertelnym, a to z uwagi na późną właściwą diagnozę (6, 18, 20, 21).

Według *Ericssona* i wsp. najczęstszą formą kliniczną zakażenia jest postać wrzodząca przenoszona przez moskity i kleszcze oraz postać płucna gdzie do zakażenia dochodzi na drodze wziewnej zakażonego kurzu. Autorzy ci uważają, że przebyte tularemii daje stałą odporność a powtórne zakażenie jest niezwykle rzadkie. Powoduje to długotrwałą czynną odporność komórkowa będąca wynikiem stałej produkcji interferonu gamma pod wpływem limfocytów T a szczególnie ich frakcji CD<sub>4</sub>RO (7).

Dla potwierdzenia rozpoznania choroby wykonuje się: odczyn wiązania dopełniacza, test aglutynacji próbówkowej, odczyn immunofluorescencji i test ELISA. Można *F. tularensis* izolować z krwi, co jednak jest niezwykle trudne (25). Większość wyników badań laboratoryjnych nie jest charakterystyczna dla tej jednostki chorobowej. Można jednak w ostrym okresie choroby i tuż po jej przebyciu stwierdzić zmiany w zachowaniu się odpowiadzi immunologicznej, szczególnie humoralnej (10). Natomiast zaburzenia odporności komórkowej mogą być obserwowane przez długie lata po przebyciu choroby. *Ericsson* i wsp. obserwowali je jeszcze po 25 latach od zakażenia *Francisella tularensis* (7).

Z uwagi na pojawienie się w ostatnich 3 latach w regionie północno-wschodnim Polski znacznej liczby kleszczy *Ixodes ricinus* zakażonych wirusem kleszczowego zapalenia mózgu i bakterią *Borrelia burgdorferi* postanowiliśmy pobrać próbki krwi, głównie od pracowników leśnych i chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji AMB z różnym rozpoznaniem, zbadać równolegle w kierunku ewentualnej obecności przeciwciał *Francisella tularensis*.

## MATERIAŁ I METODY

Badano 982 osoby w wieku 17-68 lat w tym 223 kobiety i 759 mężczyzn. Wśród 982 badanych, 716 osób (Grupa I) było pracownikami leśnymi północno-wschodniej Polski. Pozostałe 266 osób (Grupa II) stanowili chorzy leczeni w Klinice Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji AMB lub kierowani z Poradni Antropozoonoz Woj. Szpitala Specjalistycznego im. *K. Dłuskiego* w Białymstoku (dyrektor Szpitala - dr med. *W. Krupa*, kierownik Poradni - dr med. *J. Ostrowska*). U wszystkich badanych wykonywano test aglutynacji probówkowej, określając najwyższe rozcieńczenie surowicy badanej, powodującej jeszcze wyraźną aglutynację.

Po inkubacji w temp. 37°C aglutynację bakteryjną porównywano z ich zawiesiną w próbówce kontrolnej. Za normę przyjęto miano 1:40. W wątpliwych przypadkach wykonywano odczyn Coombsa zgodnie z przyjętymi zasadami.

## WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Wśród 716 surowic grupy I - pracowników leśnych, wynik dodatni testu uzyskano tylko u jednego pracownika - co stanowi 0,13%. Wszyscy badani w tej grupie od wielu lat zamieszkiwali tereny leśne i od wielu lat byli pracownikami leśnymi. Prawie wszyscy zgłaszali częste i liczne pokłucia przez kleszcze oraz kontakty ze zwierzętami dzikimi. Kilkudziesięciu z nich zgłaszało podrapanie przez koty.

U badanego pracownika (drwal) z dodatnim testem aglutynacyjnym 1:40, badaniem podmiotowym nie zdołano wykryć klinicznych objawów tularemii jak i jej przebiega w przeszłości.

W grupie II - 266 osób chorych, których do Kliniki kierowano głównie z powodu powiększonych węzłów chłonnych, dodatni test aglutynacyjny uzyskano u 9 chorych tj. 3,38%.

Najczęstszym rozpoznaniem wstępnym chorych, kierowanych do Kliniki było ogólnikowe podejrzenie „zoonozy”, z takim rozpoznaniem skierowano 5 chorych zaś 3 chorych skierowano z podejrzeniem toksoplazmozy. Tylko u 1 chorego podejrzewano tularemię kierując go do Kliniki. Źródłem zakażenia były zające. W 1 przypadku wystąpienie choroby można było wiązać z podrapaniem przez kota, w drugim zaś ewentualne pokłucie przez kleszcze. W 2 przypadkach nie udało się ustalić źródła zakażenia tularemią. W obrazie klinicznym dominowała postać węzłowa (8 chorych). W 1 przypadku rozwinęła się postać wrzodząco-węzłowa. Miano odczynu aglutynacji u chorych wahało się od 1:120 - 1:180.

## DYSKUSJA

Polska, szczególnie jej region północno-wschodni, obfituje w znaczną ilość kleszczy. Wzrost zachorowań w ciągu ostatnich trzech lat na kleszczowe zapalenie mózgu i boreliozę na tych terenach jest najwyższy w kraju (17, 23, 28). Natomiast w omawianym okresie nie zaobserwowano zwiększonej liczby zachorowań na tularemię. Test aglutynacji probówkowej w Klinice Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji stosowano u osób klinicznie zdrowych - pracowników leśnych, chcąc wykazać ewentualną obecność

przeciwciała po przebytych zakażeniu *Francisella tularensis* lub ewentualne podostre zakażenie nie dające charakterystycznych objawów klinicznych. Wśród 716 klinicznie zdrowych osób – u 1 osoby wykryto obecność przeciwciał (co stanowi 0,13%) a badany nie wykazywał żadnych objawów chorobowych ani w chwili badania ani w przeszłości, mogących sugerować tularemie. Być może dokonanie oceny zachowania się odporności komórkowej jak to wykazali *Ericsson* i wsp. pozwoliłoby na uzyskanie większego odsetka przebytej wcześniej tularemii wśród naszych badanych. Autorzy ci po 25 latach od przebycia ostrej fazy tularemii u 44 spośród 55 badanych wykazali utrzymujący się wzrost limfocytów T immunologicznie czynnych na białko błonowe *Francisella tularensis* oraz wzrost produkcji interferonu gamma (7).

Na uwagę zasługuje również fakt, iż wśród 9 chorych hospitalizowanych w Klinice z objawami tularemii, aż w 5 przypadkach do zakażenia doszło na drodze uszkodzenia ciągłości skóry podczas kontaktu z zakażonym mięsem zająca. U jednego chorego wektorem choroby był prawdopodobnie kleszcz a u drugiego chorego nie wykluczono możliwości przeniesienia *Francisella tularensis* podczas zadrapania przez kota. W 2 przypadkach nie zdołano ustalić źródła zakażenia. Spostrzeżenia nasze różnią się od cytowanych wcześniej autorów, gdzie głównymi wektorami były kleszcze i moskity (8, 14, 16, 24). U żadnego też z naszych chorych nie można było potwierdzić drogi oddechowej zakażenia.

Najczęstszą postacią kliniczną w analizowanym materiale własnym była postać węzłowa choroby, u 1 chorego wystąpiła postać wrzodziejąco-węzłowa. Natomiast *Garver* i wsp., *Myers* i wsp., *Schroeder* i wsp. uważają postać wrzodziejąco-węzłową, nierzadko powikłaną zapaleniem płuc za najczęstszą (11, 13, 18).

## WNIOSKI

Wykonane badania pozwalają wyciągnąć następujące wnioski:

1. *Ixodes ricinus* występujący endemicznie na terenach północno-wschodnich Polski nie jest wektorem tularemii w tym regionie.
2. W 1 przypadku wśród 716 badanych osób – pracowników leśnych tego regionu wykazano obecność przeciwciał *Francisella tularensis*.
3. Wśród 266 osób z objawami klinicznymi 9 osób (3,38%) wykazało obecność przeciwciał przeciw pałeczce tularemii. Źródłem zakażenia były zające.
4. W analizowanym materiale klinicznym najczęściej rozpoznawana była postać węzłowa tularemii.

T. Hermanowska-Szpakowicz, S.A. Pancewicz

## THE PRESENCE OF ANTIBODIES AGAINST *F. TULARENSIS* AMONG INHABITANTS OF NORTH-EASTERN POLAND

### SUMMARY

In this work we analysed the frequency of incidence of antibodies against *F. tularensis* among forest workers in region of North-Eastern Poland. The presence was detected in 0,13% analysed workers and 3,38% hospitalised patients in Clinic of Parasitic Diseases and Neuroinfections in Białystok.

## PIŚMIENNICTWO

1. Akdis A.C., Kilicturgay K., Halvacı S., Mistic R., Oral B.: *J. Dermatol.*, 1993, 129, 3, 275.
- 2. Cerny Z., Blazikova I., Lokajova M.: *Cas. Lek. Cesk.*, 1992, 131, 8, 244. – 3. Capellan J., Fong I.W.: *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 4, 472. – 4. Dahlstrand S., Ringertz O., Zetterberg B.: *Scand. J. Infect. Dis.*, 1971, 3, 7. – 5. Dziubek Z.: *Zarys Kliniki Chorób Zakaźnych*, red. J. Januszkiewicz PZWL Warszawa 1994, 104. – 6. Evans M.E., Gregory D.W., Schaffner W., McGee Z.A.: *Medicine* 1985, 64, 251. – 7. Ericsson M., Sandstrom G., Sjostedt A., Tarnvik A.: *J. Infect. Dis.*, 1994, 170, 110. – 8. Francis E.: *JAMA* 1925, 84, 1243. – 9. Francis E.: *Medicine* 1928, 7, 411. – 10. Gray D., Kosco M., Stockinger B.: *Int. Immunol.*, 1991, 3, 141.
11. Garver M.K.: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 9, 830. – 12. McCoy G.W., Chapin C.W.: *J. Infect. Dis.*, 1912, 10, 61. – 13. Myers S.A., Sexton D.J.: *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1994, 8, 3, 689. – 14. Markowitz L.E., Hynes N.A., de la Cruz P., i wsp.: *JAMA*, 1985, 254, 2922. – 15. Nordahl S.H., Hoel T., Scheel O., Olofsson J.: *J. Laryngol-Otol.*, 1993, 107, 2, 127. – 16. Parker R., Spencer R.R., Francis E.: *Public Health Rep.* 1924, 39, 1057. – 17. Pancewicz S.A., Hermanowska-Szapkowicz T., Biedzińska T.: *Przeg. Epid.*, 1994, 48, 467. – 18. Schroeder H.P., McDougall E.P.: *J. Hand Surg. Am.*, 1993, 18, 1, 132. – 19. Schmid G.P., Kornblatt A.N., Connors C.A. i wsp.: *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 63. – 20. Scofield R.H., Lopez E.J., McNabb S.J.: *J.N. Okla. State Med. Assoc.*, 1992, 85, 165.
21. Silverman M., Law B., Carson J.: *Artic. Med. Res.*, 1991, Supp. 377. – 22. Spach D.H., Liles W.C., Sampbell G.L., Quick R.E., Andreson D.E., jr. Fritsche T.R.: *N. Engl. J. Med.*, 1993, 23, 329, 13, 936. – 23. Szpakowicz T., Siwak E., Pancewicz S.A., Kondrusik M., Łukjan W.: 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 7 th ECC MID 1995, 162 (Abstracts). – 24. Taylor J.P., Istre G.R., McChesney T.C., Satalowich F.T., Parker R.L., McFarland L.M.: *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 133, 1032. – 25. Tarnvik A., Henning C., Falsen E., Sandstrom G.: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, 8, 146. – 26. Verbrycke J.R., jr.: *JAMA*, 1994, 82, 1577. – 27. Vyrosteckova V.: *Epidemiol. Microbiol. Immun.*, 1994, 43, 4, 166. – 28. Żabicka J.: *Przeg. Epidemiol.* 1994, 48, 197.

Adres: Klinika Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji AM  
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14