

Gorączka Q jako zoonoza i broń biologiczna

KRZYSZTOF NIEMCZUK, MARIAN KONDRACKI

Zakład Chorób Bydła i Owiec Państwowego Instytutu Weterynaryjnego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Niemczuk K., Kondracki M.

Q fever as zoonosis

Summary

The paper presents data on the epidemiology of Q fever, an infectious disease of domestic and wild animals, usually with no visible symptoms. It has been noted in all the continents. Q fever is also a zoonotic disease, causing mass infections in humans with similar symptoms to those of acute influenza. *Coxiella burnetii*, a causative pathogen of Q fever, can be used as a component of a biological weapon agent.

Keywords: Q fever, zoonosis

Informacje ostatnich lat wskazują, że gorączka Q stanowi wciąż istotny problem zdrowotny ludzi i zwierząt. Jest ona zakaźną i zaraźliwą chorobą zwierząt domowych i dzikich, stwierdzaną na wszystkich kontynentach, która przenosi się często na człowieka, powodując wówczas masowe zachorowania z objawami podobnymi do ostro przebiegającej grypy (17, 25).

Gorączkę Q, którą uprzednio nazywano query fever, po raz pierwszy rozpoznano w 1935 r. w rejonie Queensland w Australii. Nazwa choroby pochodzi prawdopodobnie od pierwszej litery tej prowincji. Niektórzy jednak sądzą, że chorobę tę nazwano gorączką Q od pierwszej litery angielskiego słowa „query”, które oznacza zapytanie, wątpliwość, bowiem kiedy chorobę tę opisano, nie było wiadomo, jaki czynnik ją wywołuje (2, 4).

W Polsce pierwsze ognisko gorączki Q zostało rozpoznane w 1956 r. w miejscowości Oweżary w woj. nowosądeckim. Od tej pory notowano w kraju jeszcze kilka ognisk tej choroby zarówno wśród ludzi, jak i zwierząt. Wszystkie zarejestrowane przypadki dotyczą zwierząt (owce, bydło, kozy) lub surowców od nich pochodzących (skóry i wełna) importowanych do Polski (2-4, 24).

Wraz ze wzrostem międzynarodowego obrotu handlowego zwierzętami i produktami pochodzenia zwierzęcego istnieje stałe zagrożenie występowania gorączki Q w naszym kraju, tym bardziej, że jej endemiczne ogniska w przyrodzie stwierdzane są u naszych sąsiadów. Potwierdzają to wyniki badań monitoringowych prowadzonych stale w Zakładzie Chorób Bydła i Owiec Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach, gdzie w ramach działającego krajowego laboratorium referencyjnego gorączki Q bydła, u importowanych krów notowane są przypadki zwierząt z wysokim mianem przeciwciał anti-*Coxiella burnetii*. Ponadto stwierdzono jedno ognisko schorzenia wśród bydła rodzimego. Dowodzi to, że gorączka Q jest wciąż aktualnym i ważnym problemem epizootycznym.

Według światowych ekspertów ds. zwalczania bioteroryzmu, czynnik wywołujący gorączkę Q (*Coxiella burnetii*) z powodu swej wyjątkowej zakaźności drogą

aerozolu, traktowany jest jako bardzo efektywny składnik broni biologicznej. Minimalna liczba patogenów wymagana do zakażenia człowieka wynosi 1-10 mikroorganizmów. Według ocen WHO 50 kg pudru zawierającego *C. burnetii* może spowodować porównywalną do tularemii czy węgliką liczbę zachorowań (20, 23). Gorączka Q, mimo że nie charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, ma duże znaczenie w warunkach wojennych, ponieważ ze względu na zazwyczaj ciężki przebieg choroby wymaga długotrwałej opieki medycznej. Ponadto duża oporność zarazka na wysychanie, wilgoć, wysoką lub niską temperaturę sprzyja jego długotrwałemu przebywaniu w powietrzu, na skórze, wełnie i słomie. Dla przykładu należy nadmienić, że w kale ludzkim przeżywa, do 2 lat (w kale kleszczy do 6 lat), w wodzie 2-3 lata, w sierści do 1 roku, w mięsie 1 miesiąc, natomiast w produktach mlecznych 1-2 miesiące (3, 15).

Gorączkę Q wywołuje *Coxiella burnetii*, która w systematyce usytuowana jest w rodzinie *Rickettsiaceae*, jako odrębny rodzaj *Coxiella* (często określana jako drobnoustrój riketsjopodobny). Jest to drobnoustrój pozbawiony możliwości ruchu, pleomorficzny, przechodzący przez filtry bakteryjne o wymiarach 0,3-1,5 $\mu\text{m} \times 0,25 \mu\text{m}$, Gram-ujemny, ale niekiedy barwiący się Gram-dodatnio. Opisano dwie formy morfologiczne: większą, określaną jako większy wariant komórkowy – LCV (0,4-1,0 μm) oraz mniejszą, określaną jako mniejszy wariant komórkowy – SCV (0,2-0,4 μm). Bakterie te namnażają się tylko w żywych komórkach zwierzęcych (hodowle tkankowe, zarodki kurze). Występują w cytoplazmie i łatwo ulegają fagocytozie, wykazując przy tym oporność na wewnątrzkomórkową inaktywację. Sfagocytowana komórka może nie tylko rozmnażać się przez podział poprzeczny, ale również wytwarzać endospory (wyłącznie formy LCV) odporne na działanie enzymów lizosomalnych (5, 10).

W odróżnieniu od innych riketsji rodzaj *Coxiella* cechuje zjawisko zwane zmiennością faz, polegające na występowaniu tych drobnoustrojów w dwóch odmianach antygenowych. W warunkach naturalnych oraz po zaka-

zeniach doświadczalnych patogen ten występuje w fazie I. Natomiast pasaż przez woreczek żółtkowy zarodka kurzego lub hodowlę tkankową prowadzi do utraty antygenów powierzchniowych i szczep fazy I przechodzi w mniej zjadliwy szczep fazy II. Ponowny pasaż przez zwierzęta prowadzi do zmiany szczepu fazy II w fazę I. Zjawisko to prawdopodobnie powodowane jest zmiennością powierzchniowych struktur antygenowych, a dokładniej utratą w fazie II – O-swoistych łańcuchów wielocukrowych, będących składnikami lipopolisacharydu (LPS), odsłaniając jednocześnie antygeny ułożone głębiej. Doprowadzają do tego punktowe mutacje w wybranych genach, do których dochodzi podczas pasażu (10). Początkowo, po zakażeniu szczepami zjadliwymi pojawiają się przeciwciała przeciwko fazie II (ok. 7.-10. dnia po infekcji). Natomiast po ok. 20 dniach zaczynają być wykrywalne przeciwciała przeciwko antygenom fazy I. Dlatego też w diagnostyce serologicznej, pozwalającej na wykrycie wczesnego zakażenia, szczególnie przydatne są antygeny fazy II. Wysokie miana dla fazy II wskazują na niedawny kontakt z zarazkiem, zwykle w ciągu 6-8 miesięcy, natomiast wysokie miana dla fazy I, spotykane niezwykle rzadko, sugerują infekcję prze-wlekłą (4, 5, 7, 8).

Wśród izolatów *C. burnetii* wykazano szczepy różniące się patogennością. Badania genetyczne tych szczepów pozwoliły powiązać zakres patogenności z różnicami w określonych plazmidach. Na tej podstawie wyróżniono 6 genetycznych grup. Grupy: I (szczep *Hamilton*), II (szczep *Vacca*), III (szczep *Rasche*) stanowią izolaty posiadające plazmid QpH1, które są odpowiedzialne za ostrą postać gorączki Q u ludzi. Grupę IV (szczep *Biotzere*) stanowią izolaty zawierające plazmid QpRS, wywołujące chroniczną postać choroby u ludzi. Grupę V (szczep *Corazon*) wyróżnia niska zawartość plazmidowego DNA, a sekwencja QpRS zintegrowana jest z chromosomalnym DNA. Izolaty tej grupy odpowiedzialne są za wywoływanie chronicznych postaci zapalenia wsierdza (*endocarditis*). Grupa VI (szczep *Dod*) zawiera plazmid QpDG, jest izolowana od gryzoni i dotąd uważana za niepatogenną dla ludzi (4, 16, 22).

C. burnetii cechuje się niską zjadliwością, lecz wysoką zakaźnością. W warunkach doświadczalnych jedna komórka może zapoczątkować zakażenie i rozwój choroby. Głównym rezerwuarem i źródłem zakażenia, zwłaszcza w ognisku przyrodniczym, jest ok. 30 gatunków kleszczy, przekazujących transowarialnie zarazki z pokolenia na pokolenie. Odgrywają one zasadniczą rolę w utrzymaniu żywotności *C. burnetii* w przyrodzie. Do zakażenia kleszczy dochodzi po spożyciu krwi zakażonego ssaka, znajdującego się w okresie riketsemii. Choroba, szczególnie u bydła, może się jednak szerzyć niezależnie od obecności kleszczy w środowisku. Epizootie takie mają tendencję do ograniczonego czasu trwania (2-4).

Coxiella po wtargnięciu do organizmu fagocytowane są przez komórki żerne gospodarza (gł. makrofagi). W fagolizosomach dochodzi do ich namnażania, po czym przepełnione komórki pękają, rozsiewając patogeny po całym organizmie. Najczęściej usadawiają się one w płu-

cach, gruczole mlekowym, jądrach, węzłach chłonnych, zwłaszcza w węzłach nadwymiennych oraz macicy i łożysku. Proces chorobowy może przenosić się również na wątrobę i układ krążenia (3, 4, 6). Niektórzy autorzy (3, 15) reprezentują pogląd, że u zwierząt infekcja trwa zazwyczaj przez cały okres ich życia i w większości przypadków przebiega w formie utajonej. Do namnożenia większej liczby bakterii, a tym samym nasilenia objawów choroby dochodzi podczas ciąży lub w wyniku działania czynników immunosupresyjnych (6, 17). Początkowo występuje zwykle niezauważalne, nieznaczne podwyższenie wewnętrznej ciepłoty ciała, utrzymujące się przez kilka dni. Ponadto stwierdza się stan zapalny gałek ocznych, objawiający się większą ilością płynu surowiczego-śluzowego wypływającego z worka spojówkowego i nosa. Wymienione objawy ogólne nie dają jednak podstawy do podejrzenia gorączki Q. Na istnienie choroby u zwierząt niekiedy naprowadzić może dopiero fakt licznych zachorowań w tym samym siedlisku ludzi z objawami ostrej grypy. Częściej natomiast dochodzi do przedwczesnych porodów i poronień. W łożysku zakażonych zwierząt można wówczas stwierdzić obrzęki oraz lokalne wylewy krwawe (11, 15). Dalszy przebieg choroby zależy od stopnia zjadliwości zarazka i stanu odporności zwierząt. W przypadku nasilenia schorzenia dołączają się objawy w postaci zapalenia płuc, wymienia oraz stawów (2, 4, 14). Należy również mieć na uwadze fakt, że zwierzęta nosiciele mogą posiadać w trofoblastach pewną niewielką ilość patogenu, co uniemożliwia rozpoznanie serologiczne gorączki Q, a jednocześnie doprowadza do skażenia środowiska przez łożysko i wody płodowe (4).

Dodatnie wyniki badań serologicznych stwierdza się także u zwierząt towarzyszących człowiekowi (15). Do zakażeń u zwierząt mięsożernych dochodzi najczęściej po spożyciu zakażonych łożysk zwierząt gospodarskich lub małych gryzoni. Przebieg choroby u nich jest zazwyczaj bezobjawowy, ze słabo zaznaczonymi objawami ogólnymi. Dużą rolę w tym przypadku odgrywają również kleszcze. Notowano też przypadki zakażeń ludzi od chorych psów. W latach 50. wyizolowano coxielle od drobiu domowego. Wówczas, wśród przebadanych w Anglii kur stwierdzono 13,5% seroreagentów. Natomiast doświadczalnie zakażone wydzielają *C. burnetii* wraz z kałem przez okres 40 dni po infekcji. Ponadto przeciwciała stwierdzano również u gołębi, od których zarazki izolowano z nerek (4, 13, 15).

Obecnie w weterynaryjnej diagnostyce laboratoryjnej gorączki Q stosowane są głównie metody serologiczne, a przede wszystkim, wymieniany w Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines (1), odczyn wiązania dopełniacza (OWD). Odczyn ten wykorzystywany jest przede wszystkim w badaniach monitoringowych międzynarodowego obrotu bydłem. Ponadto w krajowym laboratorium referencyjnym PIWet. w Puławach wykorzystuje się również metodę Elisa, polimerazową reakcję łańcuchową (PCR) oraz metody hodowlane i immunohistochemiczne.

U ludzi gorączka Q występuje najczęściej u pracowników mających bezpośredni kontakt ze zwierzętami

w rzeźniach, zakładach futrzarskich oraz u lekarzy weterynarii. Pomimo że w Polsce od 1956 r. stwierdzono u ludzi kilkanaście przypadków gorączki Q, do końca nie wiadomo, czy ta stosunkowo niewielka liczba przypadków choroby wynika z faktycznego stanu jej występowania, czy też dlatego, że nie wszystkie udało się rozpoznać (2-4, 16).

W ognisku epizootycznym podstawowy rezerwuariusz i źródło zakażenia człowieka stanowią zwierzęta domowe, najczęściej bydło, owce i kozy. Natomiast do zakażenia przez ukłucie kleszcza dochodzi niezmiernie rzadko (2, 3, 24). Do infekcji u ludzi dochodzi najczęściej drogą oddechową, poprzez wdychanie unoszących się z pyłem zarazków (wysuszony kał tworzy zakaźną zawiesinę w powietrzu), rzadziej przez uszkodzoną skórę oraz przez przewód pokarmowy. Sprzyja temu duża oporność zarazka na środowiskowe czynniki fizyczne. Przyjmuje się, że *C. burnetii* w pylistym kale zakażonych owiec mogą być przenoszone przez wiatr na odległość co najmniej 2 kilometrów. Inną drogą infekcji jest kontakt bezpośredni, np. w czasie udzielania pomocy przy porodzie, podczas dojenia, przy obróbce mięsa, podczas strzyżyc owiec oraz obróbki skór i wełny. Zakażenia horyzontalne z człowieka na człowieka występują bardzo rzadko, głównie w szpitalach, gdzie chorzy zarażają się wzajemnie wraz z płwociną uwalnianą się podczas gwałtownego kaszlu (12, 16, 19, 24).

W zależności od skali zakażenia okres inkubacji choroby wynosi od 10 do 14-35 dni. Choroba może przebiegać w postaci asymptomatycznej serokonwersji, czasem jako samoograniczająca się ostra choroba gorączkowa lub najrzadziej w postaci przewlekłej (3, 4, 23). W postaci klinicznej choroba rozpoczyna się nagle, najczęściej podwyższoną wewnętrzną ciepłotą ciała (80-100%, postać gorączkowa) oraz intensywnymi dreszczami (50-100%). Często notowane jest złe samopoczucie, brak apetytu, zmęczenie, bóle mięśni oraz stawów i stwierdzany jest kaszel. W tej postaci gorączka Q często może być mylna z grypą. Rzadziej obserwuje się objawy neurologiczne: encefalopatię, halucynacje, afazję ruchową i bóle połowiczne twarzy, przypominające neuralgię nerwu trójdzielnego (4, 9, 12).

W badaniu przedmiotowym nie obserwuje się większych odchyśleń od normy lub są one mało swoiste. Najczęściej są to zmiany osłuchowe nad płucami w postaci rżężeń, stłumionego szmeru oddechowego oraz odgłosu opukowego, a także tarć opłucnej, które potwierdza obecność płynu w jamie opłucnowej. Według niektórych autorów (12), w przypadku wystąpienia śródmiąższowego, atypowego zapalenia płuc (postać płucna), notowana jest dysproporcja pomiędzy nikłymi objawami stwierdzonymi fizykalnie, a znacznym nasileniem i polimorfizmem zmian radiologicznych. Zmiany te mają charakter śródmiąższowych nacieków lub zagęszczeń – tzw. obraz szyby mlecznej (ground glass), zlokalizowanych u podstawy dolnego płata płuc. Kobiety, które przechorowały gorączkę Q, wydalają w okresie najbliższego porodu i po porodzie dużą ilość zarazków wraz z wodami płodowymi, łożyskiem i mlekiem (14, 25). Śmiertelność u ludzi jest stosunkowo niska i wynosi 1-2%, z wy-

jątkiem krajów tropikalnych, gdzie dochodzi nawet do 9% (12, 18, 25).

Najgroźniejszym powikłaniem, jakie może wystąpić po przechorowaniu gorączki Q, jest zapalenie wsierdza, do którego może dojść nawet po 10-20 latach od infekcji. *C. burnetii* uszkadza wówczas zastawki serca, głównie aortalne, a proces chorobowy przebiega powoli i często doprowadza do zgonu. Według aktualnych danych (9), pomimo wielokierunkowego leczenia, tzw. odległa śmiertelność dotyczy co najmniej 65% chorych i nie jest, jak do niedawna sądzono, sprawą rzadką. Dla przykładu, w latach 1975-1981 w Anglii i Walii stwierdzono 92 przypadki *endocarditis*, co stanowiło ok. 3% wszystkich zapaleń wsierdza rozpoznanych w tym okresie na obszarze Wlk. Brytanii, oraz 11% z zarejestrowanych 839 przypadków gorączki Q (18). U 5-10% chorych stwierdzane jest zapalenie wątroby, przebiegające z żółtaczką o różnym obrazie histologicznym. Ponadto opisano pojedyncze przypadki zgonów z powodu wystąpienia marskości lub rozległej martwicy wątroby (4, 11, 21).

Piśmiennictwo

1. Anon.: Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines. Office International des Epizooties – OIE. Paris 2000.
2. Anusz Z., Knap J., Ziemka J., Piesiak Z., Borko K., Ciciński H., Kruszewska D., Lewińska Z., Mikołajczyk E., Rumin W.: Dwa ogniska gorączki Q u ludzi, owiec i bydła w województwie olsztyńskim. *Przeg. Epid.* 1986, 40, 349-354.
3. Anusz Z., Knap J.: Gorączka Q jako choroba ludzi i zwierząt. *Pol. Tyg. Lekarski* 1988, 49, 1603-1607.
4. Anusz Z.: Q fever in humans and animals. Wydawnictwo ART, Olsztyn 1995.
5. Baca O. G., Paretsky D.: Q fever and Coxiella burnetii: a model for host-parasite interactions. *Microbiol. Rev.* 1983, 47, 127-149.
6. Bildfell R. J.: Coxiella burnetii infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2000, 12, 419-421.
7. Cetinkaya B., Kalender H., Ertas H. B., Muz A.: Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. *Vet. Rec.* 2000, 29, 131-136.
8. Dupis G., Peter O., Peacock M., Burdgorfer W., Haller E.: Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J. Clin. Microbiol.* 1985, 22, 484-487.
9. Ferguson R. J., Show T. R. D., Kitchin A. H., Matthews M. B., Inglis J. M., Peutherer J. F.: Subclinical chronic Q fever. *Quart. J. Med. New Series.* 1985, 57, 669-672.
10. Hackstadt T.: The role of lipopolysaccharide in the virulence of Coxiella burnetii. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990, 570, 27-30.
11. Hofmann Ch. E., Heaton J. W. Jr.: Q fever hepatitis. Clinical manifestation and pathologic findings. *Gastroenterology* 1982, 83, 474-477.
12. Janigan D. T., Marrie T. J.: An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1983, 308, 86-88.
13. Kovacova E., Kazar J., Spanelova D.: Suitability of various Coxiella burnetii antigen preparations for detection of serum antibodies by various tests. *Acta Virol.* 1998, 42, 365-368.
14. Lepe J. A., Guerrero F. J., del Castillo E.: The epidemiology of Q fever in the northern area of Huelva, Spain. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 1999, 17, 65-68.
15. Little T. W. A.: Q fever. *Br. Vet. J.* 1999, 139, 277-283.
16. Mikołajczyk E., Lewińska Z.: Porównanie właściwości antygenowych trzech szczepów Coxiella burnetii na podstawie wyników serologicznych badań surowic ludzkich. *Przeg. Epid.* 1980, 34, 383-387.
17. Paiba A., Green E., Lloyd G., Patel D., Morgan K. L.: Prevalence of antibodies to Coxiella burnetii Q fever in bulk tank milk in England and Wales. *Vet. Rec.* 1999, 144, 519-522.
18. Palmer S. R., Young S. E. J.: Q fever endocarditis in England and Wales 1975-1981. *Lancet* 1982, 2, 1448-1454.
19. Piesiak Z., Anusz Z., Knap J., Ziemka J.: Ognisko gorączki Q w zakładzie przemyślu skórzanego. *Medycyna Wet.* 1988, 44, 339-342.
20. Prusakowski M.: Bioterror. Jak się nie dać zabić. Tower Press, Gdańsk 2001, 66-68.
21. Raoult D., Marrie T.: Q fever. *Clin. Infect. Dis.* 1995, 20, 489-492.
22. Samuel J. E., Frazier M. E., Mallavia L. P.: Correlation of plasmid type and disease caused by Coxiella burnetii. *Infect. Immun.* 1995, 49, 775-778.
23. Spicer A. J.: Military significance of Q fever: a review. *J. Roy. Soc. Med.* 1998, 71, 762-765.
24. Stemoń R., Deroń Z., Górski T., Libich M., Vogel A., Dadak M.: Importowane surowce skórzane przyczyną zachorowań na gorączkę Q. *Przeg. Epid.* 1985, 39, 218-223.
25. Weber D. J., Rutala W. A.: Risks and prevention of nosocomial transmission of rare zoonotic diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2001, 32, 446-449.

Adres autora: dr Krzysztof Niemczuk, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: niem@piwet.pulawy.pl