

Melioidoza – szczególnie niebezpieczna choroba nie tylko tropików. Powstawanie globalnego zagrożenia

Józef Piotr Knap¹

ORCID: 0000-0002-8595-2865

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki; konsultant wojewódzki w dziedzinie medycyny morskiej i tropikalnej dla obszaru województwa mazowieckiego

DOI: 10.26399/rmp.v30.4.2024/j.p.knap



STRESZCZENIE

Melioidoza – szczególnie niebezpieczna choroba nie tylko tropików. Powstawanie globalnego zagrożenia

Knap J.P.¹

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Warszawa

Przedstawiono kliniczną, epidemiologiczną i etiologiczną w kontekście ewolucyjnym analizę melioidozy (choroby Whitmore'a), bakteryjnej saprozoozy wywoływanej przez Gram– pałeczkę *Burkholderia pseudomallei*, blisko spokrewnioną z pałeczką nosacizny (*B. mallei*). Omówiono niepokojące cechy melioidozy jako choroby stanowiącej światowe zagrożenie (emerging infectious disease) z racji jej tendencji do globalnego szerzenia się, cech klinicznych (ciężkość przebiegu, wielkie zróżnicowanie objawów, antybiotykooporność, zdolność latencji) i wielkiej plastyczności zarazka, którego rezerwuarem jest środowisko (gleba, woda), zdolnego do przeżycia w skrajnie niekorzystnych warunkach środowiskowych.

Słowa kluczowe: melioidoza, *Burkholderia pseudomallei*, epidemiologia

Wstęp

Jednym z niepożądanych skutków globalizacji jest przenoszenie chorób ludzi, zwierząt i roślin z rejonów ich występowania do terytoriów, nawet na inne kontynenty, gdzie dotąd nie występowały. Skalę problemu w odniesieniu do Polski przedstawiliśmy w pogłębionej, nadal aktualnej analizie [1]. Jedną z najgroźniejszych chorób bakteryjnych przywlekanych z terenów hiperendemii (głównie północna Australia i Azja Południowo-Wschodnia) na obszar bez mała całego świata, jest melioidoza (nosacizna rzekoma, choroba Whitmore'a, choroba Fletcher–Steintona; łac. *melioidosis*, *pseudomalleus*; ang. *melioidosis*, *pseudoglanders*; *Whitmore's disease*; *Nightcliff gardner's disease*). W ostatnich latach wykrywa się ponadto jej czynnik etio-

ABSTRACT

Melioidosis – a Deadly Disease Emerging Threat Beyond Tropics. Emerging of Global Risk

Knap J.P.¹

¹ Warsaw's Medical University, Department of Epidemiology and Biostatistics, Warsaw, Poland

Depicted clinical, epidemiological and etiological (in evolutionary context) of melioidosis (Whitmore's disease), bacterial saprozoosis caused by Gram– bacterium *Burkholderia pseudomallei*, strongly related to *glander's bacterium* (*B. mallei*). *Melioidosis* meets all criteria of emerging infectious diseases (severity of clinical course, great varieties of symptoms, resistance to many antibiotics, latency and plasticity of its germ, saprophyte of soil and water), and develops tendency to worldwide distribution.

Key words: melioidosis (Whitmore's disease), *Burkholderia pseudomallei*, epidemiology

logiczny w środowisku szeregu krajów świata (np. południowe stany USA, Karaiby, Meksyk, Afryka, Oceania) i pojawiają się sugestie, że bakteria występuje w środowisku całego świata, choć z bardzo różnym nasileniem [2]. Bardziej prawdopodobna jest teoria szerzenia się *B. pseudomallei* (BP) z jej pierwotnych terenów saprofitycznego bytowania w tropikalnej glebie i wodzie północnej Australii na inne obszary świata, zwłaszcza tam, gdzie panują sprzyjające warunki środowiskowe [3]. Niepokój wzbudziło sporadyczne doniesienie o izolacji BP z wody na terenie Włoch [4].

Definicja

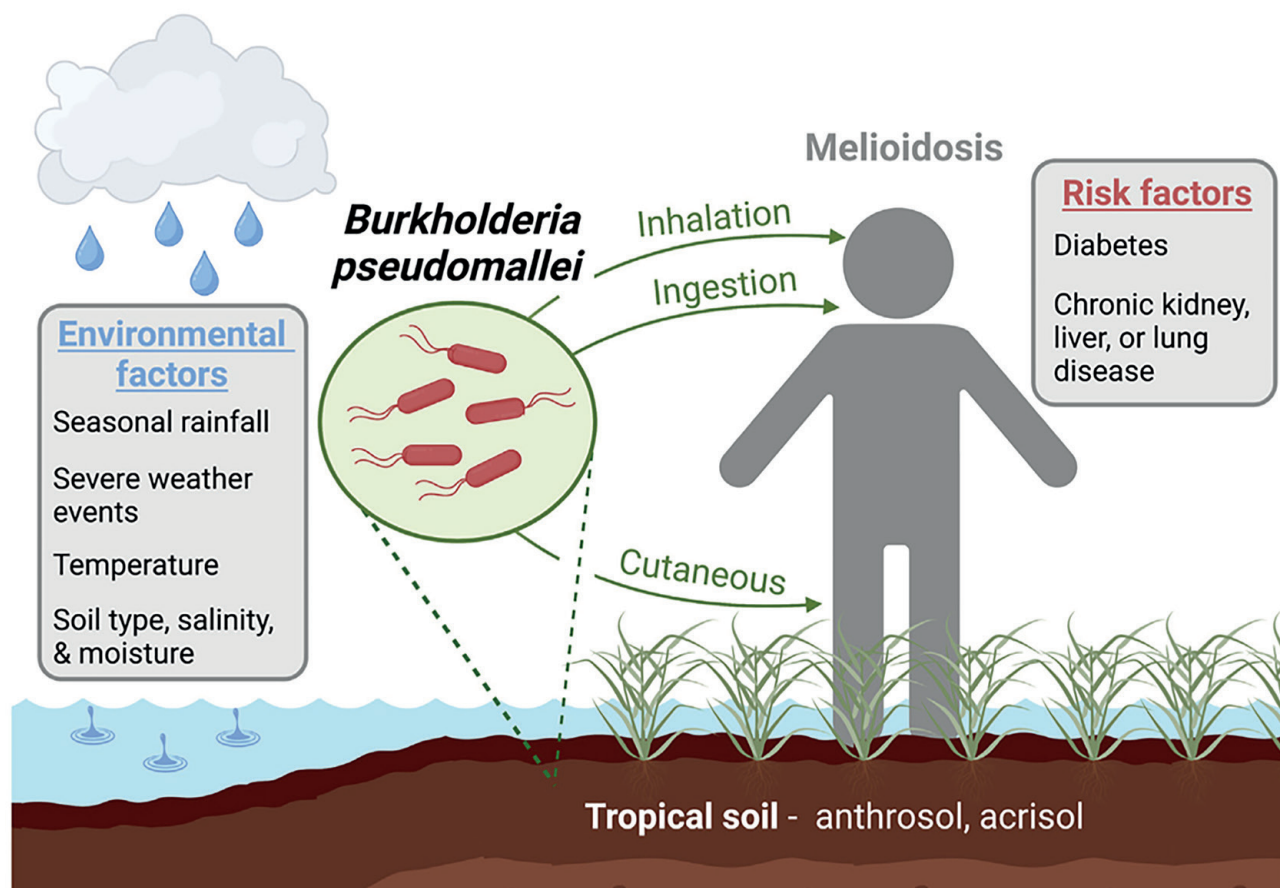
Melioidoza to bakteryjna, wywołwana przez Gram–pałeczkę BP choroba ludzi i zwierząt o szczególnie bo-

gatym obrazie klinicznym, znacznej rozpiętości ciężkości przebiegu (od postaci bezobjawowych do piorunujących), od zlokalizowanych owrzodzeń i ropni skóry, poprzez przewlekłe zapalenia płuc naśladujące gruźlicę, ropne zmiany wielu narządów wewnętrznych, aż po piorunujący wstrząs septyczny z zespołem niewydolności wielonarządowej; występować może reaktywacja choroby i wieloletnie okresy utajenia [5, 6, 7, 8, 9]. Wykazuje cechy choroby zagrażającej (*emerging infectious disease*) rozprzestrzenieniem się w skali globu. Rezerwuarem zarazka jest gleba i woda stref tropikalnych, będąca źródłem zakażenia i ludzi, i zwierząt. Jest to więc saprozoonoza (ryc. 1).

Historia poznania

Brytyjski lekarz kolonialny, major Alfred Whitmore (1876–1946) i jego asystent C.S. Krishnaswami w roku 1911 wykryli i precyzyjnie określili jako zakaźną („hitherto undescribed glanders-like illness”) nieznaną dotąd i przypominającą nosaciznę, ciężką septyczną chorobę [10, 11]. Zrazu zrobili to u 40-letniego morfinisty z gorączką, ropniami płuc i ostatecznie zgonem, a wkrótce na materiale 38 chorych spośród wstrzykujących sobie dożylnie morfinę, często bezdomnych mieszkańców Rangunu (ang. Rangoon,

dziś Yangon: 21.9°N, 95.9°E), stolicy Birmy (obecnie Mjanma) [12, 13]. W roku 1915 Knapp opisał kolejne przypadki posocznicy o tejże etiologii u narkomanów [14]. W roku 1917 Krishnaswami mógł już opisać ponad 200 chorych z Rangunu, z czego 5% na podstawie badania pośmiertnego. Przypadki zakończone zgonem cechowały zmiany serowate – gruźliczopodobne – w płucach oraz rozsiane, wielonarządowe ropnie (wątroba, nerki, śledziona, tkanka podskórna) [15]. Bakteria izolowana z tkanek chorych, odmienna od dotychczas znanych („sufficiently peculiar to distinguish from all pathogenic bacteria previously known to us”), przypominała pałeczkę nosacizny, jednak w odróżnieniu od niej obdarzona była zdolnością ruchu. W roku 1921 Stanton i Fletcher, omawiając szeroko na kongresie w Batawii tę „nową chorobę tropików”, nazwali ją *melioidosis*, od greckiego *melis* „przypominająca chorobę osłów”. W roku 1913, rok po opisanu i podaniu do wiadomości publicznej nowej choroby, wielki pisarz, sir dr med. Artur Conan Doyle (1859–1930), uważny rejestrator nowości naukowych, każe umierać, najpewniej na melioidozę (nazwaną przezeń „Tapanuli fever”, od Tapanuli, regionu północnej Sumatry) sławnemu detektywowi, Sherlockowi Holmesowi, w powieści *The adventure of the dying detective*. Kolejna nazwa choroby pocho-



dzi od Nightcliff, zachodniego willowego przedmieścia miasta Darwin w północnej Australii, w strefie hiperendemii choroby, gdzie praca w ogródkach powodowała szereg przypadków melioidozy.

Etiologia

Burkholderia pseudomallei, czyli pałeczka Whitmore'a, jest małą, Gram– pałeczką, oksydazo+, obdarzoną zdolnością ruchu, z charakterystycznym bipolarnym wybarwieniem („safety pin”), niekiedy z biegunową wicią lub 1–2 rzęskami. Nie wytwarza zarodników. Rośnie łatwo na podłożach standardowych, często jednak izolaty są wówczas błędnie rozpoznawane jako *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas stutzeris* i inne pałeczki *Pseudomonas* sp. [6, 7, 16], co omawiamy szerzej w publikowanym przypadku. Na podłożach specjalnych wzrasta, dając śluzowe kolonie i hodowle. Do izolacji selektywnej służy agar Ashdowne'a z gentamycyną. Wprowadzenie w roku 1979 tej pożywki znakomicie ułatwiło hodowlę pałeczek melioidozy, także z materiału niejałowego (np. ślina) [17]. Bakterie te fermentują węglowodany kwaśno, bezgazowo oraz rozpuszczają ściętą surowicę. Gatunek jest antygenowo homogeniczny, jednak metody genetyki molekularnej ostatnich lat pozwoliły wykazać jego wielkie zróżnicowanie i wdrożyć je do diagnostyki, także klinicznej: PCR, spektrofotometria masowa MALDI-TOF, sekwencjonowanie genomu (dokonane po raz pierwszy w roku 2004). Za pomocą technik molekularnych, zwłaszcza MLST (*multilocus sequence typing*), można dokonać dywersyfikacji BP i wyróżnić ok. 200 izolatów z wyodrębnieniem 7 genów referencyjnych (*housekeeping genes*) i w dalszej kolejności setki typów sekwencyjnych (*sequence types*, ST); np. tylko w północnej Australii wyodrębniono 450 ST [18]. *B. pseudomallei* ma jeden z największych genomów bakteryjnych o łącznej wielkości 7,3 Mb, umieszczony na 2 chromosomach i zawierający szereg wysp genomowych (*genome islands*). Operon związany z wirulencją umiejscowiony jest na mniejszym z nich [19]. Wyróżniono również typy fagowe bakterii, co pozwoliło zespołowi Guang-Hana (2016) na próby wspomżenia antybiotykoterapii u myszy stosowaniem fagów z rodziny Myoviridae. *B. pseudomallei* odznacza się znaczną plastycznością i wytrzymałością na działanie nieprzyjaznych czynników środowiskowych [19, 20]: przeżywalność w zakresie 37–42°C (niektóre szczepy zachowują żywotność przez ponad 90 dni przy ciepłocie 5°C). Przeżywają ponad 70 dni w środowisku kwaśnym (pH = 4,0) i skrajnie suchym (zawartość wody w glebie <1%). W północnej Australii wykrywano je w glebie do głębokości 1,5 m, w okresie suszy w głębszych warstwach, natomiast deszcze monsunowe sprzyjają wypływowi tych bakterii na po-

wierzchnię i ich namnażanie się [21]. W destylowanej wodzie przeżywają 16 lat. Ponadto BP inwadują naturalne elementy mikrobioty gleby, jak ameby wolnożyjące *Acanthamoeba* sp., arbuskularne grzyby mikoryzowe (np. *Gigaspora decipiens*), w których przeżywają nie tracąc własności patogennych [19]. Giną natomiast szybko pod wpływem promieni ultrafioletowych. Tylko niektóre szczepy są patogenne dla człowieka.

W roku 1992 z wielkiego rodzaju *Pseudomonas* wyodrębniono odznaczający się jednakową homologią RNA rodzaj *Burkholderia*, liczący obecnie ponad 120 gatunków, z których *B. mallei* wywołuje nosaciznę (łac. *malleus*, ang. *glanders*), BP – melioidozę, *B. cepacia*, *B. gladioli* i *B. thailandensis* może wywoływać u ludzi (zwłaszcza chorych na mukowiscydozę) infekcje oportunistyczne, zarówno przyranne, jak i uogólnione. Inne to np.: *B. ocklahomensis*, *B. gladioli*, *B. picketti* oraz *B. humptydooensis*. Wśród chorobotwórczych *Burkholderii* wyodrębniono 2 kompleksy: *kompleks *B. pseudomallei* (BPC) z głównymi: *B. mallei* i BP oraz: *kompleks *B. cepacia* (BCC).

Epidemiologia melioidozy

Epidemiologię melioidozy wyznacza fakt, iż BP jest saprofityczną pałeczką gleb, najczęściej tropikalnych, także wody, głównie w południowo-wschodniej Azji i północnej Australii. Skażone środowisko nieożywione jest więc głównym rezerwuarem zarazka, czemu sprzyja wspomniana oporność bakterii na czynniki fizykochemiczne. Najbardziej dotkniętym chorobą ludzi krajem jest obecnie Tajlandia, gdzie rejestruje się rocznie 3000–5000 przypadków. Analiza sekwencji całego genomu 469 szczepów BP z 30 krajów wykazała jednak, że pierwotnym rezerwuarem bakterii była i jest północna Australia, z której nastąpił rozsiew szczepów do Azji Południowo-Wschodniej, następnie zaś na inne kraje, w tym półkuli zachodniej [22]. Saprofityczne, naturalne i najbardziej intensywne na świecie środowiskowe występowanie bakterii melioidozy (gleba, wody) występuje w tropikalnej części Australii, tzw. Terytorium Północnym, zwłaszcza w najdalszej jego części – Top End – gdzie mieści się stolica Terytorium Darwin (12°S, 150 tysięcy mieszkańców) oraz w stanie Queensland. O najwyższym na świecie stopniu skażenia środowiska miejskiego przez BP świadczyć może fakt, że w centrum Darwin izoluje się tę bakterię z gleby, np. zieleni miejskiej i akwenów [23]. W ciągu 30 lat na Terytorium Północnym Australii odnotowano 1148 przypadków potwierdzonej bakteriologicznie melioidozy. Zmarły 133 osoby (12%); 600 chorych (52%) to rdzenni mieszkańcy Australii, Aborygeni. Wstrząs septyczny wystąpił u 240 chorych (21%), 180 (16%) wymagało mechanicznej wentylacji, zapalenie płuc wystąpiło u 595 (52%). Na cukrzycę chorowało

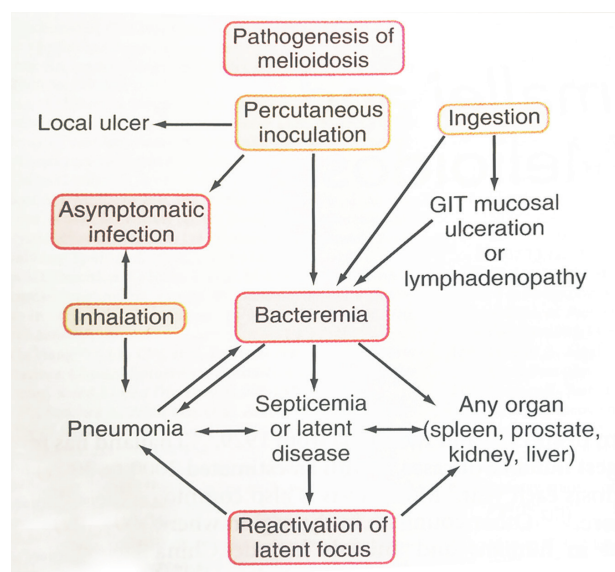
513 (45%) pacjentów. Dane z czołowego na świecie ośrodka zwalczania melioidozy w Darwin odzwierciedlają groźbę tej choroby [24]. Zapadalność wynosiła dla Australii 5,8/100 tysięcy mieszkańców, u Aborygenów zaś – 25,5/100.000.

Oszacowano, stosując także modele matematyczne, że na świecie rocznie choruje na melioidozę 165 000 ludzi, zaś liczba zgonów wynosi 89 000. Podana liczba zgonów z jej powodu jest tylko niewiele niższa niż liczba śmiertelnych przypadków odry (95 000) w skali świata, a wyższa niż liczba śmiertelnych przypadków leptospirozy (50 000) czy dengi (9100–105 000). Endemię choroby wykryto w 45 krajach, zaś przypadki stwierdzane w kolejnych 34 krajach sugerują, że są to przypadki rodzime (autochtoniczne a nie przywlekane) [25, 26]. Przeanalizowano 137 przypadków melioidozy importowanych do krajów świata, gdzie nie odnotowano jej autochtonicznego występowania; 25% osób chorowało na cukrzycę, 77% nabyło chorobę w Azji (w tym 41% w Tajlandii), zmarło 13% [27]. Metaanaliza doniesień światowych za okres 105 lat (1913–2018) ujawniła 15 202 potwierdzone przypadki melioidozy; śmiertelność wyniosła 33,9%, stosunek chorych kobiet do mężczyzn wynosił 3,57 [28]. Melioidoza spełnia wszystkie kryteria ogólnoświatowej definicji WHO „nowozagrażających chorób zakaźnych” (*emerging infectious diseases*) [29]. Tylko 3 kraje o najwyższym dochodzie i stopniu rozwoju – Australia, Singapur i sułtanat Brunei Darassalem – mają wdrożone plany zwalczania melioidozy [25, 30, 31]. Bardzo wysokie jest niedoszacowanie faktycznej liczby klinicznych przypadków choroby [32], niektóre kraje wciąż nie wiedzą o jej występowaniu na swoim terytorium, zaś niewłaściwa lub nawet spóźniona diagnoza oznacza *de facto* zgon chorego. Z trudnych do zrozumienia powodów melioidoza nie została zaliczona do wyodrębnionej i dofinansowywanej przez WHO grupy Zaniedbanych Chorób Tropikalnych (*Neglected Tropical Diseases*, NTD), liczącej od niedawna 21 jednostek chorobowych. W roku 2022 czołowi znawcy melioidozy zwrócili się oficjalnie na łamach „Lancetu” z apelem o dokonanie wpisu tej choroby na listę NTD [33].

Melioidoza jest ponadto zoonozą o szerokim spektrum chorobowości dla zwierząt: naczelnych, koniowatych (konie, osły, zebry), bydła, małą, świń, owiec, kóz, wielbłądowatych (wielbłądy, lamy, alpaki), psów, kotów, ptaków, licznych gryzoni, gadów (krokodyle, węże) ze zróżnicowanym stopniem podatności na zakażenie [31, 34].

Wspólna patogeneza melioidozy i nosacizny

Wspólna patogeneza melioidozy i nosacizny jest bardzo złożona i nie w pełni wyjaśniona (ryc. 2, 3).



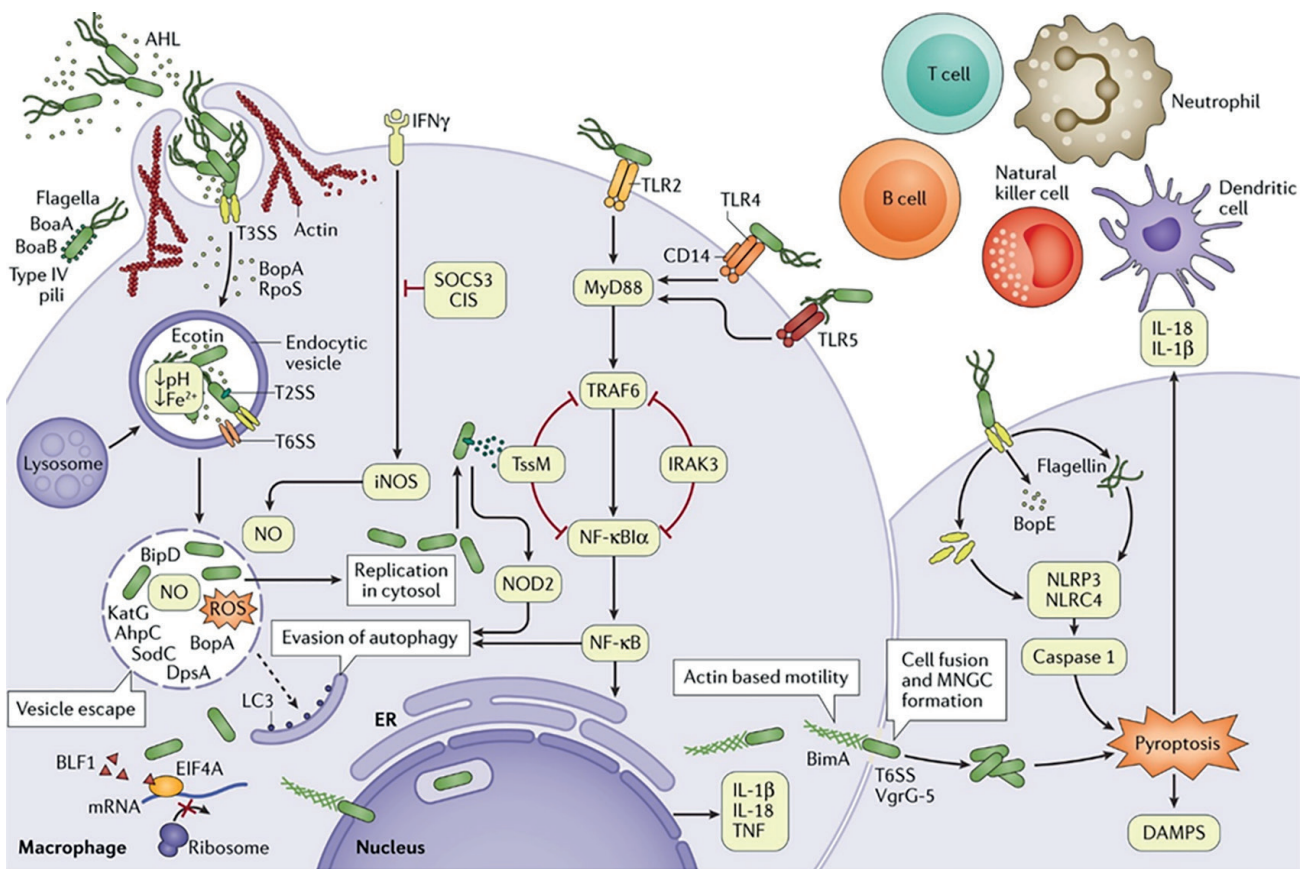
Rycina 2. Historia naturalna melioidozy [10]

Po liczne szczegóły odsyłamy do znakomitego źródłowego przeglądu [3] i szeregu opracowań [7, 24, 31, 33, 34, 35, 36, 37], podkreślając fakty podstawowe. Po wnikięciu do ustroju pałeczki przedostają się do komórek fagocytarnych, w których przeżywiają i namnażają się w fagolizosomach. Tworzy się fuzja zakażonych komórek, powstają olbrzymie, wielojądrowe komórki. Znaczną rolę odgrywają liczne czynniki wirulencji bakterii Gram-. Odnośnie neuromelioidozy udowodniono przenikanie bakterii poprzez tkankę limfatyczną nosa, nabłonek węchowy i nerw trójdzielny do mózgu [27, 38]. Powinowactwo do ośrodkowego układu nerwowego wykazują zwłaszcza wysoce patogenne izolaty *GimABm*.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny melioidozy jest, jak wspomniano, bardzo urozmaicony zarówno co do wielości objawów („wielki imitator”) [39], jak i co do ciężkości przebiegu. Wyróżniana się ponadto postacią ostrą i przewlekłą, a także zakażenie latentne, a nawet bezobjawowe. Nieco schematycznie wyodrębniono następujące postaci choroby:

1. Postać skórna o różnym charakterze: zakażeń przyranych i niegojących się latami ran, sączących ropni, nasilonych zmian krostkowych, ropnego zapalenia ślinianek itp.
2. Postać płucna z ropniakami opłucnej i ropniami mięszu, często też klinicznie i radiologicznie imitująca gruźlicę.
3. Postać posocznicowa z tworzeniem się ropni wielu narządów, w tym ośrodkowego układu nerwowego, hektyczną gorączką, wielokrotnie przechodzącą w najcięższą postać – piorunującą.



Nature Reviews | Disease Primers

Rycina 3. Historia naturalna zakażenia *Burkholderia pseudomallei* [10]

4. Piorunującą: gwałtownego rozszewu wielonarządowego ze wstrząsem, wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, ostrą niewydolnością oddechowo-kръżeniowo i nerkową [7, 30, 39]. Postaci ostre uogólnione obciążone są bardzo wysoką śmiertelnością (powyżej 40% do ponad 80%), zwłaszcza przy opóźnionym rozpoznaniu, błędnym leczeniu i braku możliwości intensywnej terapii wraz z terapią nerkozastępczą. Problemem jest także często występująca lekooporność na szereg antybiotyków. Często stosuje się długotrwałe podawanie cefazydymu, meropenemu oraz sulfametoksozalu-trimethoprimu.
5. Postać przewlekła i nawrotowa. Aktywacja po latach występuje w ok. 5% zakażeń.
6. Przesiewowe badania epidemiologiczne wykazały ponadto częstość zakażeń bezobjawowych u mieszkańców terenów endemicznych, zależnych od szeregu czynników, np. podatności, ale też drogi masowości zakażenia BP. Bardzo ważne są w tym aspekcie badania Chenga i in. [35, 40], który na terenach endemii w Tajlandii zbadał 4600 dzieci pod kątem narażenia (ekspozycji) na zakażenie BP. Tylko w 1 przypadku ekspozycja powodująca wytwarzanie przeciwciał swoistych zakończyła się

klinicznie jawną infekcją. Częstość zakażenia objawowego (*attack rate*) wynosi więc 0,02%. Najważniejszym czynnikiem zachorowania na melioidozę oraz warunkującym ciężkość jej przebiegu jest cukrzyca [41]. Chorujący na nią zapadają 12x częściej niż zdrowi. Kolejnymi czynnikami ryzyka są: mukowiscydoza, alkoholizm, przewlekłe choroby wątroby, nerek i płuc oraz hemoglobinopatie (talasemie i drepanocytoza).

Melioidoza stanowi ważny problem medycyny wojskowej, który ujawnił się już w czasie walk amerykańsko-japońskich na azjatyckim teatrze II wojny światowej. W trakcie wojny wietnamsko-francuskiej z lat 1946–1954 zachorowało ponad 100 żołnierzy francuskich. Interwencja wojsk amerykańskich w Wietnamie (1956–1975) spowodowała masowe zachorowania obu walczących stron i ludności cywilnej. W okresie od kwietnia 1965 do grudnia 1969 roku zachorowało 187 żołnierzy USA, 13 zmarło. W przedziale 1967–1973 roku zachorowało 343 żołnierzy Armii USA, zaś 50% zachorowań kwalifikowano jako inhalacyjne. Czynnikiem wysokiego ryzyka był zakażony pył podnoszony przez pracujące wirniki śmigłowców [9, 42, 43]. Jeszcze w końcowym okresie pobytu wojsk USA w Wietnamie dokonano weryfikacji

serologicznej przypadków przebytych w Wietnamie i przywleczonych na terytorium USA [11]. Na terenie hiperendemii melioidozy w Kambodży stacjonował w latach 1991–1995, w ramach ONZ-owskich misji pokojowych i stabilizacyjnych UNAMIC i UNTAC, polski kontyngent wojskowy liczący 1272 żołnierzy. Mimo skrajnie trudnych warunków pełnienia misji nikt z nich nie zachorował na melioidozę [44].

Najdłuższy, wynoszący aż 62 lata (!) okres wylegania opisano u 82-letniego amerykańskiego weterana II wojny światowej, który jako młody żołnierz był przez 2 lata japońskim jeńcem na terenach endemii melioidozy (Birma, Tajlandia), później zaś nigdy nie wyjeżdżał z USA [45]. Choroba wystąpiła jako nieogojące się owrzodzenie prawej ręki.

Momentem wyzwalającym chorobę po wieloletnim okresie utajenia/wylegania może być upośledzenie odporności zakażonego człowieka, np. po 6 latach od zakażenia na skutek przebycia grypy typu A [46] lub w 26 lat od infekcji u chorego z rakiem płuca [47].

Melioidoza, wraz z nosacizną, są potencjalnymi czynnikami bioterroru o najwyższym według prawa USA zagrożeniu dla życia i zdrowia ludzkiego („Tier 1 Select Agent of Bioterrors”). Możliwe jest użycie patogenu w postaci ataku aerozolowego. Skutki takiego ataku są trudne do oszacowania, tym bardziej, że prócz przypadków o ostrym przebiegu, wystąpiłyby niewątpliwie zarówno przypadki przewlekłe, jak również poronne i o wieloletnim okresie wylegania [36, 48, 49, 50].

Przypadki zakażenia melioidozą człowieka od człowieka są rzadkie, odmiennie niż ma to miejsce w nosaciznie. Natomiast w obu schorzeniach hodowla laboratoryjna bakterii jest niebezpieczna i winna być prowadzona przy poziomie zabezpieczenia BSL-3 [51]. Profilaktyka antybiotykowa, mimo ograniczonego doświadczenia o jej skuteczności, winna być stosowana przy niepożądanym ekspozycji laboratoryjnej lub narażeniu środowiskowym – po uwzględnieniu ryzyka [51, 52]. Od lat trwające prace nad efektywną szczepionką przeciw melioidozie i nosaciznie [2, 53, 54] doprowadziły ostatnio do uzyskania szczepionki chroniącej przed śmiertelnym wziewnym zakażeniem BP u wysoce wrażliwych myszy BALB/C [55].

Melioidoza a nosacizna

Nosacizna (ang. *glanders*, łac. *malleus*), jedna z najgroźniejszych chorób odzwierzęcych, znana jest od starożytności, od setek lat budziła grozę z racji nieuchronności śmierci wśród ciężkich cierpień i wysokiej zakaźności, także człowiek od człowieka [12]. W XIX w. występowała enzootycznie wśród koni, osłów i mułów będących źródłem zakażenia u ludzi. W Polsce XIX w. znamy co najmniej 3 udokumentowane przypadki za-

każenia lekarza od chorego; taki autentyczny przypadek odtworzył literacko Stefan Żeromski w *Promieniu* (skrytykowanym zresztą przez Bolesława Prusa za okrutny naturalizm). Władysław Biegański poświęcił nosaciznie obszerny rozdział w swym monumentalnym dziele *Wykłady o chorobach zakaźnych ostrych* z roku 1900. Ostatni raz zakażenie u konia wykryto w Polsce w roku 1975 [36], zaś ostatni przypadek u człowieka w roku 1971. Przypadek ten, nieopublikowany w osobnym doniesieniu i skrótowo opisany w monografii Anusza [56], hospitalizowano w Klinice Chorób Odzwierzęcych AM w Warszawie, kierowanej przez prof. Zdzisława Dziubka (1931–2017). Postać pierwotnie przewlekła dotyczyła 39-letniej rolniczki z woj. białkopodlaskiego, hodującej różne gatunki zwierząt; przebiegała z gorączką i wrzodziejąco-ropnymi zmianami skórnymi. Z ran dwukrotnie izolowano *B. mallei*, a identyfikację potwierdzono w ośrodku referencyjnym. Uzyskano wyzdrowienie po długotrwałej antybiotykoterapii i leczeniu miejscowym zmian skórnym. Źródła zakażenia nie wykryto (informacja z osobistej rozmowy ze Z. Dziubkiem).

Od momentu wyodrębnienia przed ponad 100 laty melioidozy, podkreślano jej znaczne podobieństwo kliniczne, etiologiczne i patologiczne do nosacizny (odmienna jest natomiast epidemiologia obu chorób). Podobieństwo mikrobiologiczne na poziomie genetycznym doprowadziło do umieszczenia w roku 1992 obu patogenów w nowo utworzonym rodzaju *Burkholderia*. Kolejne lata potwierdziły bardzo bliskie pokrewieństwo *B. mallei* i BP na poziomie genetycznym [57, 58]. *B. mallei* ma 99% genów wspólnych z BP. Analiza za pomocą techniki MLST (*Multilocus Sequence Technique*) upoważniła Godoya i in. do wykazania, że do powstania *B. mallei* doszło na drodze wyewoluowania jej z pojedynczego szczepu BP na drodze masywnej redukcji genomu [57]. Redukcja ta wyniosła 1,41 Mb, czyli ok. 20% całego genomu. Dalsze molekularne badania zespołów Losady [58] i Badtena [53] potwierdziły to doniesienie.

Zasadnicze różnice epidemiologiczne polegają na tym, że o ile nosacizna związana jest ściśle z żywicielem wśród ssaków (zwierzęta – zwłaszcza nieparzystokopytne, wielbłądowate, wilki, lwy i ludzie; odporne jest bydło), o tyle melioidoza, o wiele bardziej rozpowszechniona w środowisku, występuje także w glebie, wodzie, znajdowano ją również u gadów i ameb. Przemiana BP na drodze tzw. ewolucji redukcyjnej (*reductive evolution*) doprowadziła więc do przemiany zarazka szeroko żyjącego w środowisku do *B. mallei* – bakterii ściśle ograniczonej do wewnątrzkomórkowego namnażania się u ssaków. Epidemiologicznie melioidoza i nosacizna są więc odrębnymi jednostkami chorobowymi (nozologicznymi) o niemal tożsamej etiologii [10] i bardzo zbliżonej klinice u ludzi. Tę szczególną

sytuację podsumowano dowcipnie: „Te same, takie same a jednak różne” [33]. Nosaczyna występuje w postaci ostrej jako posocznico-ropnica oraz przewlekłej. Stan ten uwzględniono nawet w ostatniej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10), w której obie choroby mają wspólny kod w podstawowej wersji trzycyfrowej (A.24), różniąc się jedynie w rozszerzonej wersji czterocyfrowej (A.24.0 do A.24.4). W Polsce nosaczyna podlega ustawowemu obowiązkowi zgłaszania i rejestracji nieprzerwanie od 25 lipca 1919 roku, czyli od wejścia w życie ustawy w przedmiocie zwalczania chorób zakaźnych i innych chorób występujących nagminnie (Dz.U. 1919.67.402). Podlega też zarówno międzynarodowym (m.in. UE), jak i krajowym przepisom weterynaryjnym. W ustawie z dn. 11 marca 2004 roku (Dz.U.2004,69,625, z późn. zmianami: tekst jednolity: Dz.U.2023,1075) o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt, nosaczyna zwierząt podlega obowiązkowi rejestracji, zaś konie w obrocie międzynarodowym podlegają obowiązkowi maleinizacji. Z kolei 26 marca 2022 roku weszło w życie Rozporządzenie Wykonawcze Komisji Unii Europejskiej (UE 2024/890), wyznaczające laboratoria referencyjne UE w niektórych szczególnych dziedzinach zdrowia publicznego. Dla melioidozy, nosaczyny i innych „patogenów bakteryjnych wysokiego ryzyka”, są to laboratoria w Berlinie (Instytut Kocha), Monachium (laboratorium Bundeswery), Szwecji (Instytut Solna) i Portugalii.

Piśmiennictwo

- Knap J.P.: Szczególnie niebezpieczne choroby infekcyjne i czynniki alarmowe – przywlekane do Polski. Próba analizy. W: Konieczny J., red. Bezpieczeństwo epidemiologiczne. Postępy metodologii badań. Poznań: Garmond; 2013. 18-33.
- Galeas-Pena M., Morici L.D.: Vaccine development against melioidosis. W: Christodoulides M., red. Vaccines for neglected pathogens: strategies, achievements and challenges. Focus on leprosy, leishmaniasis, melioidosis and tuberculosis. New York: Springer; 2023. 327-344.
- Bzdyl N.M., Moran C.L., Bendo J. i in.: Pathogenicity and virulence of *Burkholderia pseudomallei*. Virulence 2021; 213(1): 1945-1965.
- Zanetti F., de Luca G., Stampi S.: Recovery of *Burkholderia pseudomallei* and *B. cepacia* from drinking water. Intern J Food Microbiol 2000; 59: 67-72.
- Clayton A.J., Lisella R.S., Martin D.G.: Melioidosis: a serological survey in military personnel. Milit Med 1973; 138: 24-26.
- Currie B.J., Smith Vaughan H., Gollidge C. i in.: *Pseudomonas pseudomallei* isolates collected over 25 years from a non-tropical endemic focus show clonality on the basis of ribotyping. Epidemiol Infect 1994; 113: 307-312.
- Currie B.J.: *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*: Melioidosis and glanders. W: Mandell D., Bennett J.E., Dolin R., red. Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. 2869-2879.
- Dance D.A.B.: An account of a glanders-like disease occurring in Rangoon. J Hyg 2005; 13: 1-34.
- Trinh T.T., Nguyen L.D.N., Nguyen T.V. i in.: Melioidosis in Vietnam: recently improved recognition but still an uncertain disease burden after a almost a century of report. Trop Med Infect Dis 2018; 2. doi:10.3390/tropicalmed.3020039.
- Savalkoel L., Dance D.A.: Alfred Whitmore and the discovery of melioidosis. Emerg Infect Dis 2024; 30: 4.
- Wiersinga W.I., Currie B.J., Peacock S.J.: Melioidosis. New Engl J Med 2012; 367: 1035-1044.
- Whitmore A., Krishnaswami C.S.: An account of the discovery of a hitherto undescribed infective disease occurring among the population of Rangoon. Indian Med Gaz 1912; 47: 262-267.
- Whitmore A.: An account of a glanders-like disease occurring in Rangoon. J Hyg 1913; 13(1): 1-34.
- Knapp H.H.G.: Morphine injector's septicaemia (Whitmore's disease). Indian Med Gaz. 1915; 50: 287-288.
- Krishnaswami C.S.: Morphine injector's septicaemia. Indian Medical Gazette 1917; 52: 296-299.
- Dance D.A.B.: Melioidosis. W: Cook G.C., Zumla A.I., red. Manson's tropical diseases. London, N. York, Oxford: Saunders Elsevier; 2009. 1127-1131.
- Ashdown L.R.: An improved screening technique for isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from clinical specimens. Pathology 1979; 11(2): 293-297.
- Gasslep J., Chatfield M.D., Permana B. i in.: The genomic epidemiology of clinical *Burkholderia pseudomallei* isolates in North Queensland, Australia. Pathogens 2024; 13(7): 584.
- Inglis T.J.: Melioidosis in Australia. Microbiology Australia 2021; 42: 96-99.
- Philips E.D., Garcia E.C.: *Burkholderia pseudomallei*. Trends Microbiol 2024; 32(1): 105-106.
- Thomas A.D., Forbes Faulkner J., Parker M.: Isolation of *Burkholderia pseudomallei* from day layers at different depth. Amer J Epid 1979; 110: 515-521.
- Chawaprecha A., Holden M.T.G., Vekhala M. i in.: Global and regional dissemination and evolution of *Burkholderia pseudomallei*. Nt Microbiol 2017; 2: 162-163.
- Rachlin A., Mayo M., Webb J.R. i in.: Whole genome sequencing an urban melioidosis hot spot reveals a fine – scale population structure and localized spatial clustering in the environment. Scientific Reports 2020; 10: 5443.
- Currie B.J., Mayo M., Ward L.M. i in.: The Darwin Prospective Melioidosis Study: a 30-year prospective observational investigations. Lancet Infectious Diseases 2021; 21(12): P1737-P1746.
- Limmathurotsakul D., Golding N., Dance D.A.B. i in.: Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. Nature Microbiology 2016; 1(1): 15.
- Limmathurotsakul D., Daily F., Bory S.: Melioidosis: the hazard of incomplete peer-review. PLoS Negl Trop Dis 2019; 13(3): e0007123.
- Norman F.F., Chen L.L.: Travel – associated melioidosis: a narrative review. J Travel Med 2023;30(3). doi: 10.1093.
- Fong J.H., Pillai N.K., Jahan N.K.: Incidence, case fatality rates and epidemiology of melioidosis worldwide: a review paper. Open Access Library Journal 2021; 8(6): 1-20.
- Mc Arthur D.B.: Emerging infection diseases. Nurs Clin North America 2019; 54(2): 297-311.
- White N.J.: Melioidosis and glanders. W: Magill A.J., Ryan E.T., Hill D.R., Solomon T., red. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. London, New York, Oxford: Elsevier Saunders. 580-583.
- Wiersinga W.J., Virk H.S., Torres A.G. i in.: Melioidosis. Reviews Disease Primers 2018; 4: 17107.
- Dance D.A.B.: Melioidosis: the tip of iceberg? Clin Microbiol Rev 1991; 4: 52-60.
- Savalkoel L., Dance R.B., Currie B.J.: A call to action: time to recognize melioidosis a neglected tropical disease. Lancet Infect Dis 2022; 22(6): e1682.
- Sing Virrk H., Nic Fogapta g.H., Dance D.A.B.: Glandes & melioidosis: same same, but different. W: Sing A., red. Zoonoses: infections affecting human and animals. New York: Springer; 2020. 1331-1375.
- Cheng A.C., Currie B.J.: Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. Clin Microbiol Rev 2006; 18: 383-416.
- Gliński Z., Kostro K.: Nosaczyna – groźna choroba i zagrożenie bioterrorystyczne. Życie Weter 2012; 87(5): 389-393.
- Lee S.H., Nathan S.: *Burkholderia pseudomallei*: an update of disease, virulence and host interaction. Malaysian App Biol 2013; 42(1): 1-14.
- Song H., Hwang J., Yi H. i in.: The early stage of Bacterial Genome – Reduction in the Host. PLoS Pathogens 2010; 6(5): e1000922.
- Badran S., Pedersen T.J., Roed C. i in.: Imported melioidosis in Danish travelers: a diagnostic challenge. Scand J Infect Dis 2010; 42(6-7): 445-449.

40. Cheng A.C., Wuthekanun V., Limmathurotsakul D. i in.: Intensity of exposure and incidence of melioidosis Thai children. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2008; 102(supl. 1): 537-539.
41. Chowthury S., Barai I., Afroze S. i in.: The epidemiology of melioidosis and its association with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens* 2022; 11(2): 149.
42. Czerkasskij B.L., Kudrjawcew A.E.: *Melioidoz*. W: Pokrowskij W.I., red. *Rukowodstwo po zoonozam*. Leningrad: Medicina; 1983. 184-189.
43. Weber D.R., Douglas L.E., Brundage W.G. i in.: Acute varieties of melioidosis occurring in US soldiers in Vietnam. *Am J Med* 1969; 46: 234-244.
44. Kierznikowicz B., Knap J., red. *Służba Zdrowia Wojska Polskiego w misjach pokojowych*. Warszawa: euroStar; 2001.
45. Ngauy V., Lemeshev Y., Sadkowski L. i in.: Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by Japanese Turing World War II. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 970-972.
46. Mackowiak P.A., Smith J.W.: Septicemic melioidosis. Occurrence following acute influenza a six years after exposure in Vietnam. *JAMA* 1978; 240: 764.
47. Mays E.E., Ricketts E.A.: Recrudescence associated with bronchogenic carcinoma twenty-six years following initial geographic exposure. *Chest* 1975; 68: 261.
48. Department of Health and Human Services: Possession, Use and transfer of select agents and toxins. biennial review. *Federal Register* 2012; 77(194): 2012-2438.
49. Lasocki K., Roszkowiak A.: Nosaczna i melioidoza – zapomniane a ciągle groźne choroby. W: Piątek Z., Zdrojewski A., red. *Służby mundurowe w epidemiologii*. Warszawa: SRWO; 2012. 143-149.
50. Michalski M., Knap J., Bielawska-Drózd A. i in.: Lesson learned – fom 2001 200–2021 – from the bioterrorism to the pandemic era. *Ann Agricult Environm Med* 2022; 29(1): 1-11.
51. Peacock S.J., Schweizer H.P., Dance D.A. i in.: Management of accidental laboratory exposure to *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: e2.
52. Chaowagul W., White N.J., Dance D.A.B. i in.: Melioidosis: a major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. *J Infect Dis* 1989; 159: 890-899.
53. Badten A.J., Torre A.G.: *Burkholderia pseudomallei* Complex. Subunit and glycoconjugate vaccines and their potential to elicit cross-protection to *Burkholderia Cepacia* Complex. *Vaccines* 2024; 12(3): 313.
54. Johnson M.M., Ainslie K.M.: Vaccines for the prevention on melioidosis and glanders. *Curr Ther Trop Med Rep* 2017; 4(3): 136-145.
55. Tulus M.V., Back A., Maslesa-Galić S. i in.: LVSDeltaCapB-vectored multiantigenic melioidosis vaccine protect against lethal respiratory *Burkholderia pseudomallei* challenge in highly sensitivity BALB/C mice. *mBio* 2024; 15(4): e.0018624.
56. Anusz Z.: *Zapobieganie i zwalczanie zawodowych chorób odzwierzęcych*. Olsztyn: Wyd. Art; 1995. 78-82.
57. Godoy D., Randle G., Simpson A.J. i in.: Multilocus sequence typing and evolutionary relationship among the causative agents of melioidosis and glanders, *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2068-2079.
58. Losada A., Ronning C.M., de Shazer D. i in.: Continuing evolution of *Burkholderia mallei* through genome reduction and large-scale rearrangement. *Genome Biol Evol* 2010; 2: 102-116.
59. Gliński Z., Kostro K.: Nosaczna – groźna choroba i zagrożenie bioterrorystyczne. *Życie Weter* 2012; 87(5): 389-393.
60. Clayton A.J., Lisella R.S., Martin D.G.: Melioidosis: a serological survey in military personnel. *Milit. Med.* 1973; 138: 24-26.
61. Dance D.A.B.: Melioidosis: the tip of iceberg? *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 52-60.
62. Howe C., Sampath A., Spotnitz M.: The Pseudomallei Group: a review. *J Infect Dis* 1971; 124(6): 598-606.
63. Inglis T.J.: Melioidosis in Australia. *Microbiology Australia* 2021; 42: 96-99.
64. Kierznikowicz B., Knap J., red.: *Służba Zdrowia Wojska Polskiego w misjach pokojowych*. Warszawa: euroStar; 2001.
65. Michalski M., Knap J., Bielawska-Drózd A., Bartoszcze M. i in.: Lesson learned 2001–2021 – from the bioterrorism to the pandemic era. *Ann. Agricult Environm Med* 2022; 29(1): 1-11.
66. Ngauy V., Lemeshev Y., Sadkowski L. i in.: Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by Japanese Turing World War II. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 970-972.
67. Owen S.J., Batzloff M., Chehrehasa F. i in.: Nasal-associated lymphoid tissue and olfactory epithelium as portals of entry for *Burkholderia pseudomallei* in murine melioidosis. *J Infect Dis* 2009; 199 (42): 1761-1700.
68. Philips E.D., Garcia E.C.: *Burkholderia pseudomallei*. *Trends Microbiol* 2024; 32(1): 105-106.
69. Savalkoel L., Dance R.B., Currie B.J.: A call to action: time to recognize melioidosis a neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(6): e1682.
70. Sing Virrk H., Nic Fogapta G.H., Dance D.A.B.: Glandes & melioidosis: same same, but different. W: Andreas Sing A., (red.): *Zoonoses: infections affecting human and animals*. New York: Springer; 2020. 1331-1375
71. St. John J.A., Ekberg J.A., Dandos J. i in.: *Burkholderia pseudomallei* penetrates the brain via destruction of the olfactory and trigeminal nerves: implications for the pathogenesis of neurological melioidosis. *MmBio* 2014; 15 (5): e00025.
72. Weber D.R., Douglas L.E., Brundage W.G. i in.: Acute varieties of melioidosis occurring in US soldiers in Vietnam. *Am J Med* 196; 46: 234-244.
73. Wiersinga W.I., Currie B.J., Peacock S.J.: Melioidosis. *New Engl J Med* 2012; 367: 1035-1044.

Adres do korespondencji:

Józef P. Knap
e-mail: panknap1@gmail.com
