ANTRAX

Anthrax

7: 1-200, 2005
ISSN 1212-4117**Veronika Boštíková¹, Jiří Patočka^{1,2}**¹ Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta² Univerzita obrany v Hradci Králové, Fakulta vojenského zdravotnictví**Summary**

Anthrax is a fatal bacterial infection, which occurs when endospores of the *Bacillus anthracis* penetrate into the body through one of the following three ways: by inspiration, through the skin or on ingestion. Prior to anthrax terrorist attacks in the USA in 2001, there was an only slight interest in anthrax as a dangerous human pathogen. Anthrax was considered as a veterinary problem of a rather low importance. This unconcerned attitude to anthrax was changed after terrorist actions in 2001. The number of victims was relatively low, however, in spite of this, the attacks enhanced the fear of possible large-area aerosol attack, which could be implemented by terrorists. That is why anesthesiologists and physicians involved in crisis management should have detailed knowledge of the diagnosis treatment, and prevention of anthrax. In the course of several recent years, an enormous progress was achieved in our understanding of molecular mechanisms of anthrax toxin effects. The structure of all its three components – lethal factor (LF), edema factor (EF) and protective antigen (PA) – was identified, which holds not only for the structure of their monomers but also for heptameric forms of PA. The way of the toxin endocytosis was also determined and the mechanism of the EF and LF enzymatic effect was elucidated.

Key words: *Bacillus anthracis* - anthrax - anthrax toxin - mechanism of action - terrorism

Souhrn

Antrax je smrtelná bakteriální infekce která se objeví, když endospory *Bacillus anthracis* proniknou do těla jednou ze tří cest: vdechnutím, kůží nebo při požití. Před antraxovými teroristickými útoky ve Spojených státech amerických v roce 2001 byl o antrax jako nebezpečný lidský patogen jen velmi malý zájem. Na antrax se pohlíželo jako na málo důležitý veterinární problém. Tento bezstarostný postoj k antraxu se změnil po teroristických útocích v roce 2001. Ačkoliv počet obětí byl relativně malý, útok zvýšil obavy z možného velkoplošného aerosolového útoku, který by mohli uskutečnit teroristé. To je důvod, proč anesteziologové a lékaři zabývající se krizovým řízením by měli mít přesné znalosti o diagnóze, léčení a prevenci antraxu. Za několik posledních let došlo k obrovskému pokroku v našem chápání molekulárních mechanismů účinku antraxového toxinu. Byla vyřešena struktura všech tří jeho komponent – letálního faktoru (LF), edemového faktoru (EF) a protektivního antigenu (PA) – a to nejen struktura jejich monomerů, ale i heptamerní formy PA. Byl také vyřešen způsob jakým dochází k endocytóze toxinu a byl objasněn mechanismus enzymatického účinku EF a LF.

Klíčová slova: *Bacillus anthracis* - antrax - antraxový toxin - mechanismus účinku - terorismus

ÚVOD

Onemocnění antrax, zvané též sněť slezinná, způsobuje bakterie *Bacillus anthracis*. Tato tyčinkovitá bakterie byla objevena roku 1885 Robertem Kochem. Jméno choroby je odvozeno od řeckého antrakis, což znamená uhlí, protože kožní forma nemoci se většinou projevuje černými skvrnami na kůži. Primárně je to alimentární onemocnění

zvířat, především býložravců. Nemoc se jen zřídka objevuje u lidí. Většinou napadá zvířata, která pozřou v půdě spící formu bakterie – takzvanou sporu. Spory mohou přežívat v půdě v latentní podobě řadu let. Nejvíce jsou ohroženi lidé, kteří pracují s hospodářskými zvířaty v odvětvích, která produkují maso a vlnu. Antrax není nakažlivý.

Jediná cesta, jak jím infikovat člověka, je vystavit ho velkému množství spor (Kalamas, 2004).

Spory antraxu mohou nakazit člověka prostřednictvím řezného poranění kůže nebo poškrábáním, při požití nakaženého masa anebo při vdechnutí bakterií. Tři druhy nemoci se nazývají podle způsobu, jakým bakterie antraxu proniknou do lidského organismu: kožní, plicní a střevní. Výzkumy prokazují, že člověk je vůči antraxu celkem odolný. Studie z šedesátých let přinesly zjištění, že horníci, kteří během osmi hodin vdechli více než 1300 spor, nakonec neonemocněli. Odhaduje se, že by člověk musel vdechnout více než 10 000 spor, aby se nakazil. Infekce propukne teprve ve chvíli, kdy dostačující množství bakterií vytvoří a uvolní dostatečné množství antraxového toxinu.

Zprávy o antraxu se v posledních několika letech stávají opakovaně často využívaným tématem médií. Často to ale budí dojem, že nejde ani tak o šíření seriózních informací, jako o vzbuzení zájmu čtenářů a zvýšení prodeje tisku i za cenu spíše panických než racionálních pohledů na tuto infekci. Domníváme se proto, že má smysl se antraxem zabývat i v Kontaktu - jak pro jeho skutečný, resp. potenciální zdravotnický význam, tak pro závažnost kontextu, ve kterém se o antraxu mluví - biologických zbraní a bioterorismu (Jacobs, 2004; Gair, 2005).

EPIDEMIOLOGIE

Antrax není nová ani neznámá infekce. Známe původce i jeho vlastnosti, přirozené hostitele i cesty přenosu. Proti antraxu je možné očkovat, léčba penicilinem a jinými antibiotiky je účinná. Přestože může mít u člověka i smrtelný průběh, nikdy to nebylo onemocnění, které by pro humánní medicínu představovalo zvláště závažný problém. Jedním z důvodů je, že lidská onemocnění antraxem byla vždy jen sporadická, vyskytující se téměř výhradně u lidí, kteří při svém zaměstnání přicházeli do styku se zvířaty, případně zaměstnanců při zpracování a manipulaci se srstí a s kůžemi, navíc vždy jen u zlomku lidí, kteří se v kontaminovaném prostředí pohybovali. Antrax se proto stal nemocí, se kterou se většina dnešních lékařů nikdy nesetkala a nepociťovala ani potřebu ji studovat (Wenner a Kenner, 2004). Kdyby skutečně došlo k umělému rozšíření spor antraxu při teroristickém útoku, nedostatek znalostí by byl velkou slabinou zdravotnictví.

KLINICKÝ PRŮBĚH NEMOCI

Příznaky choroby se obvykle projeví do tří dnů, v některých případech to ale mohou být až dva měsíce. Plicní antrax probíhá dvoufázově.

V první fázi se vyvine hemoragický zánět lymfatických uzlin a u části pacientů vzniká také hemoragická meningitida. Počáteční klinické příznaky jsou nespecifické a podobají se chřipkovým (horečka, bolesti hlavy, zvracení, třesavka, celková slabost, bolesti na hrudi). Takový obraz může trvat jen hodiny, ale také několik dnů. Druhá fáze pak začíná náhle zvýšením teploty a pocením, rozvíjí se akutní dechová tíseň s cyanózou a šok. Pacient může zemřít během několika hodin. Doba od objevení prvních příznaků do smrti bývá asi 3 dny. Plicní forma antraxu je málo obvyklá. Ve Spojených státech amerických bylo od roku 1900 do roku 1978 zaznamenáno jen 18 případů.

Kožní forma tvoří většinu nakažení antraxem (Schwarz, 2002). Dochází k němu prostřednictvím poranění kůže. Kožní infekce se nejprve projeví boulí, která se do dvou až šesti dnů změní ve vřed a potom v černou skvrnu na kůži. Spory antraxu se aktivují a začnou produkovat antraxový toxin, které ničí kožní tkáň. Nemoc se může rozšířit po celém těle, smrtí ale končí jen mizivý počet případů. Při léčbě antibiotiky je úmrtnost na tento druh antraxu menší než jedno procento.

Střevní forma antraxu je málo častá. Choroba se vyvine po požití masa, které obsahuje spory. Projeví se akutním zánětem střev, zvracením, ztrátou chuti, zvýšenou teplotou doprovázenou bolestmi břicha, zvracením krve a průjemem. Bez léčení končí 24 až 60 procent případů smrtí, ale antibiotická léčba je velmi účinná (Woodrow, 2003).

PROFYLAXE

Postexpoziční profylaxe antraxu může být realizována perorálním podáváním fluorochinolonů (Ciprofloxacin), tetracyklinů (Doxycyclin) a penicilinů (Amoxicilin) (Hupert et al. 2004) nebo podáním vakcíny (Šplíňo a Patočka, 2002; Beyer, 2004).

ANTRAXOVÝ TOXIN

Devastující účinky *B. anthracis* na hostitelský makroorganismus jsou vyvolávány toxickými bílkovinami tohoto mikroorganismu, které mají na svědomí hlavní projevy nemoci. *B. anthracis* produkuje tři bílkovinné toxiny označované jako faktor I., faktor II. a faktor III. Faktor I. je tzv. edemický faktor (EF), faktor II. je tzv. protektivní antigen (PA) a faktor III. je tzv. letální faktor (LF). PA funguje jako faktor, který dopravuje binární komplex toxinů EF a LF do hostitelské buňky, kde se naplno projevují jejich devastující účinky. Aby protein PA mohl účinně dopravit smrtící toxiny EF a LF do buňky, musí na povrchu hostitelské buňky vytvořit strukturu podobnou prstenci, který

je tvořen sedmi PA proteiny. Ty pak vytvoří trojitý komplex s EF-LF, který se pomocí fagocytózy dostane dovnitř buňky, do tzv. endozomů (Patočka a Šplíno, 2002a). V kyselém prostředí endozomů dochází k aktivaci toxických proteinů EF a LF tím, že se změní prostorová konfigurace bílkovinného prstence PA toxinu a toxinu EF a LF tak mohou začít toxicky působit. Toxiny B. anthracis se pak chovají jako klasické superantigeny. Toxiny produkované B. anthracis nejsou samy o sobě toxické. Kromě výše popsaných účinků působí také pouze ve formě tzv. binárních komplexů. Binární komplex toxinu PA a LF vykazuje silnou proteolyticko-cytotoxickou aktivitu. Tento komplex zabíjí makrofágy. Naproti tomu binární komplex PA toxinu a EF toxinu zvyšuje hladinu cAMP (cyklického adenosinmonofosfátu), která je příčinou metabolického kolapsu buněk. Geny pro expresi všech tří typů toxinů jsou přenášeny pomocí plazmidu pXO1. Plazmid pXO2 obsahuje geny odpovědné za kapsulaci vegetativních buněk B. anthracis. Ztráta plazmidů vede ke ztrátě virulence B. anthracis (Patočka et al., 2003; Abrami et al., 2005).

ANTRAX JAKO BIOLOGICKÁ ZBRANĚ

Během druhé světové války testovala Velká Británie použití antraxu jako zbraně na skotském ostrově Gruinard (Patočka a Šplíno, 2002b). Ostrov byl dekontaminován až v roce 1987. Jako smrtelná zbraň byl antrax použit japonskou armádou během druhé světové války v severovýchodní Číně. V osmdesátých letech Irák zkoušel bakterie antraxu na iránských válečných zajatcích. Spojené státy americké a Británie měly v minulosti program biologických zbraní. V roce 1972 jej ale ukončily na základě mezinárodní smlouvy, která zakazuje výrobu a shromažďování těchto zbraní. Podobný program biologických zbraní měl i bývalý SSSR. Použití antraxu jako chemické zbraně však nelze zcela vyloučit (Tasota et al., 2002; Szafraniec et al., 2004).

ANTRAX JAKO NÁSTROJ BIOTERRORISMU

Názory na vhodnost antraxu jako zbraně teroristů se velmi liší, což vyplývá z rozporuplných informací o nebezpečnosti antraxu (Szafraniec et al., 2004). Teroristická sekta Om Šinrikjó, která zaútočila v tokijském metru nervovým plynem sarinem, testovala jako možný nástroj teroristického útoku také antrax. V opakovaných útocích se ale nikdo antraxem nenakazil (Sugishima, 2003). Naproti tomu v sovětském biologickém vojenském středisku v Jekatěrinburgu (dříve Sverdlovsk) vdechlo v roce 1979 antrax 79 lidí (Boháček,

1995). Šedesát osm lidí zemřelo (Messelson et al., 1994; Brookmeyer et al., 2001).

Obavy z antraxu vzrostly ve chvíli, kdy FBI našla u teroristů zapletených do útoku na Světové obchodní centrum dokumentaci o práškovacím letadle. Není ale jisté, jaké by mělo letecké rozšíření antraxu dopady. Odborníci se dělí na dva názorové proudy. Biologické zbraně obvykle nedokáží zabít masy lidí, jsou ale velmi účinné, pokud mají vyvolat paniku, a za pravděpodobný nástroj „druhé vlny útoku“ byl označen právě antrax. Objevilo se množství textů, které více či méně podrobně popisovaly, co by se stalo, kdyby byl antrax použit teroristy. Tyto scénáře se v základních bodech shodovaly, protože byly čerpány z podobných zdrojů. Např. americké Centers for Disease Control and Prevention zveřejnily na svých webových stránkách studii, která uváděla, že za příhodných povětrnostních podmínek by se antraxové spóry rozprášené z letadla mohly rozšířit až do vzdálenosti 20 km. Tento smrtící oblak by byl neviditelný a bez zápachu. Vzhledem k malé velikosti spor by byli lidé uvnitř budov ohroženi stejnou měrou jako lidé na ulici. V současné době nejsou nikde na světě instalovány varovné systémy schopné včas odhalit antrax v ovzduší. První známkou bioteroristického útoku by byli první pacienti s příznaky sněti slezininné. Jiná analýza udává, že 100 kg antraxových spor rozprášených nad Washingtonem D. C. by mělo za následek 130 000 až 3 miliony mrtvých. Ve zmíněné studii se tvrdí, že vakcína proti sněti slezininné sice existuje, ale není dostupná civilistům. Včasná diagnóza je navíc velmi obtížná, protože první příznaky se prakticky neliší např. od chřipky. Být připraven na antraxový útok je proto velmi obtížné (Mogridge, 2004).

Problematika ohrožení obyvatel ČR nebezpečnými látkami je řešena v souladu se zákonem č. 353/1999 Sb., o prevenci závažných havárií, zákonem č. 239/2000 Sb., o integrovaném záchranném systému, zákonem č. 240/2000 Sb., o krizovém řízení a příslušnými prováděcími vyhláškami.

SMRT PŘÍCHÁZÍ POŠTOU

Obyvatelé USA se setkali s antraxem krátce po útoku na Světové obchodní centrum v roce 2001. Zhoubné spory se však na USA nesnesly z oblohy z letadla, jak předvíдалa většina scénářů. Zatímco na Afghánistán dopadaly bomby „protiteroristické koalice“, objevilo se na území Spojených států amerických několik poštovních zásilek obsahující spory antraxu, tzv. „antraxové dopisy“. První obětí se stal editor bulvárního týdeníku The Sun. Další na řadě byli dva zaměstnanci poštovního úřadu

ve Washingtonu. Následně bylo 31 zaměstnanců Kongresu USA testováno pozitivně na přítomnost sněti. Prezident Bush označil kontaminované dopisy za druhou vlnu teroristických útoků. Tehdy málokdo pochyboval o tom, že antrax pochází od bin Ládinovy al-Káidy. Ameriku ovládl strach. Tisíce amerických občanů začaly preventivně brát antibiotika. Poštovní síť po celé zemi byla ochromena. Americká pošta musela zavést mimořádná bezpečnostní opatření. Poštovní zásilky obsahující spory se objevily i na několika místech v Evropě včetně ČR, kde však nebyl zaznamenán ani jediný pozitivní případ. Státní orgány mnoha zemí světa vydávaly nejruznější doporučení, jak nakládat s podezřelými zásilkami. Navíc mnohdy radily protichůdně. Zatímco americké úřady doporučovaly nedotýkat se takových dopisů, ministr Gross radil pečlivě je prozkoumat (Lidové noviny, 17.10.2001). Případy úmrtí na následky antraxu se však objevily pouze v USA. Celkový počet obětí se nakonec zastavil na pěti (Cymet a Kerkvliet, 2004). Obavy z epidemie se tedy ukázaly jako přehnané. Pro mnohé bylo však šokující zjištění amerických vyšetřovatelů kteří došli k závěru, že antrax obsažený v zásilkách pocházel z laboratoří na území USA a pravděpodobně neměl žádnou užití souvislost s al-Káidou (<http://216.239.59.104/search?q=cache:50ZK-plmCOPwJ:exploze.wz.cz/awar/ref/kandah/antrax.htm+antraxov%C3%A9+dopisy+%USA&hl=cs&dr=lang.cs>)

MEDIALIZACE ANTRAXU

Klíčovou roli v „antraxovém šílenství“ sehrála bezesporu informační média. Je zajímavé, že o antraxu začala mluvit mnohem dříve, než se objevily první „antraxové dopisy“. Jistě, nebezpečí bioteristických útoků bylo tehdy reálné, ale proč si média vybrala právě antrax? Vždyť existuje mnoho stejně dostupných a rozhodně účinnějších biologických zbraní. Již zmíněná nemožnost přenosu z člověka na člověka je velkou nevýhodou antraxu jako nástroje terorismu. Média si však překvapivě jednoduše vybrala právě antrax jako zbraň, před kterou Ameriku varovala. Události, které následovaly, daly médiím za pravdu. Provozuje to však k zamyšlení: Nepodaly sdělovací prostředky nechtěně svým varováním jednoduchý návod pro řadu lidí, aby se na teroristické kampani přizpůbili? Došlo by i bez těchto varování k „antraxovým útokům“? Odpovědi na tyto otázky asi navždy zůstanou v rovině spekulací. Tyto útoky poškodily bezesporu americkou poštu a bude trvat roky, než se obnoví důvěra amerických občanů v bezpečnost tohoto způsobu komunikace. Potvrdily také, že ruku v ruce

s biologickým terorismem jde i terorismus psychologický, který je v mnoha směrech ještě nebezpečnější.

LITERATURA

- Abrami, L., Reig, N., van der Goot, F.G. 2005:** Anthrax toxin: the long and winding road that leads to the kill. *Trends Microbiol.* 13(2): 72-78.
- Beyer, W. 2004:** Vaccination strategies for anthrax prevention (Article in German) *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 117(11-12): 508-524.
- Boháček, I. 1995:** Sverdlovsk – antrax 1979. *Vesmír* 74(3): 174.
- Brookmeyer, R., Blades, N., Hugh-Jones, M., Henderson, D.A. 2001:** The statistical analysis of truncated data: application to the Sverdlovsk anthrax outbreak. *Biostatistics.* 2 (2): 233-247
- Cymet, T.C., Kerkvliet, G.J. 2004:** What is the true number of victims of the postal anthrax attack of 2001? *J. Am. Osteopath. Assoc.* 104(11): 452.
- Gair, R. 2005:** Clinical predictors of bioterrorism-related inhalational anthrax. *Lancet.* 365(9455): 214-5; author reply 215.
- Hupert, N., Chege, W., Bearman, G.M., Pelzman, F.N. 2004:** Antibiotics for anthrax: patient requests and physician prescribing practices during the 2001 New York City attacks. *Arch. Intern. Med.* 164(18): 2012-2016.
- Jacobs, M.K. 2004:** The history of biologic warfare and bioterrorism. *Dermatol. Clin.* 22(3): 231-246.
- Kalamas, A.G. 2004:** Anthrax. *Anesthesiol. Clin. North America.* 22(3): 533-540.
- Meselson, M., Guillemin, J., Hugh-Jones, M., Langmuir, A., Popova, I., Shelokov, A., Mogridge, J. 2004:** Anthrax and bioterrorism: are we prepared? *Lancet.* 364(9432): 393-395
- Patočka, J., Šplíňo, M. 2002a:** Anthrax toxin characterization. *Acta Medica (Hradec Králové).* 45(1): 3-5.
- Patočka, J., Šplíňo, M. 2002b:** Historie „antraxového“ ostrova Gruinard. *Voj. zdrav. listy* 71(2): 58-59.
- Patočka, J., Šplíňo, M., Prymula, R., Chlibek, R. 2003:** Anthrax toxin: Deadly triumvirate of anthrax. *ASA Newsletter;* 96: 19-24.
- Schwartz, M. 2002:** Cutaneous anthrax. *J. Travel Med.* 9(6): 333.
- Sugishima, M. 2003:** Aum Shinrikyo and the Japanese law on bioterrorism. *Prehospital Disaster Med.* 18(3): 179-183.
- Szafraniec, S., Grzesiowski, P., Hryniewicz, W. 2004:** Anthrax as a bioweapon (Article in Polish) *Przegl. Lek.* 61(3): 177-180.
- Šplíňo, M., Patočka, J. 2002:** Prophylaxis against

anthrax. Acta Medica (Hradec Králové). 45(3): 85-88.

Tasota, F.J., Henker, R.A., Hoffman, L.A. 2002: Anthrax as a biological weapon: an old disease that poses a new threat. Crit. Care Nurse. 22 (5): 21-32, 34.

Wenner, K.A., Kenner, J.R. 2004: Anthrax. Dermatol. Clin. 22(3): 247-256

Woodrow, P. 2003: Anthrax: forms, symptoms and treatment. Nurs. Stand. 17(48): 33-37.

Yampolskaya, O. 1994: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science. 266(5188): 1202-1208.

Veronika Boštíková a Jiří Patočka
patocka@pmfhk.cz