

Tularemia – infekcja wywołwana przez *Francisella tularensis*

Małgorzata Tokarska-Rodak

¹ Katedra Zdrowia, Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej

Tokarska-Rodak M. Tularemia – infekcja wywołwana przez *Francisella tularensis*. Med Og Nauk Zdr. 2015; 21(1): 56–61.
doi: 10.5604/20834543.1142360

Streszczenie

Wprowadzenie. Tularemia jest zoonozą wywołwaną przez wewnątrzkomórkowe, gram-ujemne bakterie *Francisella tularensis*. Gatunek *Francisella tularensis* obejmuje podgatunki: typ A – *F. tularensis tularensis* i typ B – *F. tularensis holarctica* i *F. tularensis mediiasiatica*. Istnieje także podgatunek pokrewny *F. tularensis novicida*. Podgatunki *F. tularensis tularensis*, *holarctica* i *mediiasiatica* mogą wywoływać infekcje u ludzi, jednak jedynie *F. tularensis tularensis* powoduje zakażenia zagrożające życiu. Gatunek *F. novicida* wykazuje zjadliwość wobec osób z defektami immunologicznymi. Tularemia jest także określana jako “rabbit fever”, “hunters’ disease”, “deerfly fever”, “tick fever”, “O’Hara’s Disease” i “Francis’ Disease”. Choroba ta w ostatnich latach stała się obiektem zainteresowania badaczy głównie ze względu na jej znaczenie jako groźnej broni biologicznej.

Cel. Celem pracy jest analiza występowania tularemii w aspekcie epidemiologii, odpowiedzi na zakażenie ze strony gospodarza i rodzajów manifestacji klinicznych.

Opis stanu wiedzy. Tularemia jest chorobą, na wystąpienie której w większym stopniu narażeni są leśnicy, myśliwi, osoby mające kontakt z mięsem zwierząt, rolnicy i lekarze weterynarii. Kliniczne objawy tularemii uzależnione są od wirulencji bakterii, ich liczby i drogi wnikania oraz odporności człowieka. Istnieje kilka dróg transmisji *F. tularensis* do organizmu człowieka, jednak najistotniejsze to transmisja przez uszkodzoną skórę oraz drogą wziewną. Możliwe są również zakażenia drogą pokarmową w wyniku spożycia skażonej wody czy żywności lub w wyniku ekspozycji laboratoryjnej. Zakażenie zwykle wywołuje objawy gorączkowe, zaś inne objawy chorobowe są w znacznym stopniu zależne od drogi infekcji. Tularemia może przybierać różne formy: postać wrzodząco-węzłową, anginową, żołądkowo-jelitową, oczno-węzłową lub płucną. Choroba może sprawiać trudności diagnostyczne, lecz dzięki wykorzystaniu testów serologicznych, hodowli czy badań molekularnych można potwierdzić ewentualne zakażenie. Antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń *F. tularensis* to streptomycyna, gentamycyna, cyprofloksacyna i doksylicyna. Istniejąca szczepionka przeciwko tularemii stosowana jest w sytuacjach kryzysowych i dostępna jest jedynie dla osób z grupy wysokiego ryzyka (grupy zmilitaryzowane, personel laboratoryjny).

Podsumowanie. Istnieje potrzeba badań wskazujących na realną liczbę zachorowań na tularię w celu realizacji konkretnych działań prewencyjnych. Mechanizmy i procesy sygnalizacyjne, dzięki którym *F. tularensis* moduluje odpowiedź immunologiczną, pozostają słabo poznane. Kluczowe dla powstania szczepionki będą badania nad odpowiedzią organizmu gospodarza skierowaną przeciwko szczepom A *F. tularensis*. Korzystanie z ubrań ochronnych i repelentów odstrasżających owady, jak również unikanie kontaktu z dzikimi i martwymi zwierzętami zapewniają ochronę przed chorobą. Aspekt ten jest szczególnie ważny dla osób mieszkających lub przebywających czasowo na terenach wiejskich. Warunki higieny w odniesieniu do żywności i napojów są niezwykle ważne w ochronie przed anginową czy żołądkowo – jelitową postacią tularemii, szczególnie w krajach, w których ta forma jest częściej spotykana.

Słowa kluczowe

Francisella tularensis, tularemia, zoonoza, leśnicy, myśliwi

WPROWADZENIE

W 1912 roku po raz pierwszy uzyskano hodowlę bakterii odpowiedzialnych za wywołanie tularemii. Pierwszy udokumentowany przypadek zakażenia człowieka przedstawiono już w 1913 roku [1, 2]. Edward Francis był pierwszą osobą, która studiowała epidemiologię tularemii i on również opisał kliniczne objawy tej choroby u ludzi. Bakterie, początkowo zaliczane do rodzajów *Brucella* i *Pasteurella*, zakwalifikowano ostatecznie w 1947 roku do nowego rodzaju *Francisella* i nazwano na cześć Edwarda Francis’a, który przyczynił się w znacznym stopniu do badań nad tularią [1, 2, 3].

W 1926 roku na terytorium ZSRR stwierdzono pierwsze w Europie, potwierdzone laboratoryjnie przypadki tularemii [4]. W Turcji pierwszy przypadek tularemii zanotowano w 1936 roku, ale wiadomo, że choroba występowała już w XIV wieku p.n.e., w okresie istnienia plemion Hetytów [3]. Na Ukrainie pierwsze przypadki tularemii u kuśnierzy zostały udokumentowane w 1940 roku [5]. W Polsce w 1949 roku po raz pierwszy rozpoznano laboratoryjnie tularię u ludzi, a źródłem zakażenia była prawdopodobnie skażona bakteriami *F. tularensis* skóra zająca [4].

Pomimo globalnego spadku zgłoszonych przypadków tularemii u ludzi, choroba w ostatnich latach ponownie pojawiła się w kilku krajach, w tym Szwecji, Kosowie, Chinach, Bułgarii i części krajów byłego Związku Radzieckiego [5].

Tularemia jest chorobą, na wystąpienie której w większym stopniu narażeni są leśnicy, myśliwi, osoby mające kontakt z mięsem zwierząt, rolnicy i lekarze weterynarii. Zadaniem Gürcana, wzrost przypadków tularemii w wielu krajach na

Adres do korespondencji: Małgorzata Tokarska-Rodak, Katedra Zdrowia, Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej Pope John Paul II State School of Higher Education in Biala Podlaska, Departament of Health, Poland
E-mail: rodak.malgorzata@gmail.com

Nadesłano: 04 września 2014 roku; Zaakceptowano do druku: 14 listopada 2014 roku



świecie może być wynikiem globalnego ocieplenia, wojen, klęsk żywiołowych, podróży ludzi i przemieszczania zwierząt [3].

CHARAKTERYSTYKA *F. TULARENSIS* I DROGI TRANSMISJI PATOGENU

Tularemia to choroba określana w różnych rejonach świata jako “rabbit fever”, “hunters’ disease”, “deerfly fever”, “tick fever”, “O’Hara’s Disease” czy “Francis’ Disease” [3].

Czynnikiem etiologicznym tularemii są wewnątrzkomórkowe, gram-ujemne bakterie tlenowe zaliczane do rodziny *Francisellaceae*. Zakażenia u ludzi nie są notowane często, jednak *F. tularensis* z powodu wysokiej zjadliwości i łatwości transmisji w aerozolu jest patogenem wymienianym jako niebezpieczna broń biologiczna. Patogen ten klasyfikuje się w kategorii A, tzw. zabijającej broni biologicznej.

Gatunek *Francisella tularensis* obejmuje podgatunki: typ A – *F. tularensis tularensis* i typ B – *F. tularensis holarctica* i *F. tularensis mediaasiatica*. Istnieje także podgatunek pokrewny *F. tularensis novicida*. Podgatunki *F. tularensis tularensis*, *holarctica* i *mediaasiatica* mogą wywoływać infekcje u ludzi, ale jedynie *F. tularensis tularensis* powoduje zakażenia zagrażające życiu. Gatunek *F. novicida* wykazuje zjadliwość wobec osób z defektami immunologicznymi [2].

Francisella tularensis jest mało wrażliwa na niskie temperatury, w związku z tym tularemia identyfikowana jest zwykle na obszarze półkuli północnej. Bakterie giną w temperaturze 56°C–58°C po 10 minutach oraz po 30 minutach działania promieni słonecznych, zaś światło rozproszone zabija je w ciągu 3 dni. Bakterie wykazują także wrażliwość na powszechnie stosowane środki dezynfekcyjne [4, 6]. Jak podaje Kłapeć, *Francisella tularensis* przeżywa i zachowuje zjadliwość w produktach spożywczych: na chlebie do 14 dni, w mleku świeżym do 8 dni, na ziarnach zbóż 133 dni oraz w wodzie wodociągowej 92 dni i wodzie studziennej 12–60 dni. W glebie i w zbiornikach wodnych bakteria może przetrwać 3 miesiące, w mule kilka tygodni. W skórkach martwych myszy patogen jest zdolny do przetrwania przez okres około 4–5 dni, zaś w skórkach gryzoni – w zależności od temperatury ich przechowywania: 40 dni, jeśli przechowywane są w temp. 8–12°C, 6 dni, jeśli przechowywane są w temp. 32–38°C [4].

F. tularensis infekuje króliki, myszy, wiewiórki, bobry, szczury, łasice, lisy, norki, owce, koty, psy, konie, świnie, wiele innych dzikich ssaków, ponad 25 gatunków ptactwa, gatunki ryb, a także wiele zwierząt zimnokrwistych. Według danych epidemiologicznych, gryzonie (myszy, szczury), wiewiórki i zające są najważniejszymi rezerwuarami patogenu. Badania molekularne wykonane u 169 gryzoni złowionych w środowisku naturalnym w Bułgarii wykazały, że 37 było zakażonych *F. tularensis*. U 2 spośród 64 gryzoni złapanych w Kosowie stwierdzono *F. tularensis*. Duża liczba zarażonych gryzoni, takich jak myszy, zające i wiewiórki, spowodowała wzrost liczby przypadków tularemii u ludzi w krajach skandynawskich i Rosji. Dawka zakaźna *F. tularensis* dla gryzoni wynosi 102 do 108 jednostek tworzących kolonie (CFU)/ml. Śledziony, wątroby i płuca myszy, w których stwierdzono zgon z powodu tularemii, zawierały 109–1010 CFU bakterii. Jednak niektóre gryzonie są w stanie przetrwać zakażenie bez wyraźnych objawów choroby.

F. tularensis są przenoszone na inne dzikie i domowe zwierzęta (bydło, owce, kozy, konie, świnie, psy i koty) przez kleszcze i ssące krew muchy i mogą przeżyć w organizmie owada przez okres do dwóch tygodni [3].

Z badań, które na terenie Ukrainy przeprowadził Hightower i wsp., wynika, że stawonogi były najczęstszym źródłem *F. tularensis* (66,3%), następnie ssaki (20,1%), woda (12,7%) i produkty rolne (0,94%). *F. tularensis* była najczęściej izolowana od kleszczy *Dermacentor* spp. (29,7%) i gryzoni *Microtus* spp. (4,8%) [5].

Istnieje kilka dróg transmisji *F. tularensis* do organizmu człowieka, jednak najistotniejsze to transmisja przez uszkodzoną skórę i drogą wziewną. Infekcja dróg oddechowych może nastąpić już przy wnikięciu niewielkiej liczby bakterii i jest postacią zakażenia cechującą się wysokim odsetkiem zgonów [2].

Do zakażenia człowieka bakteriami *F. tularensis* może dojść także drogą pokarmową w wyniku spożycia zakażonej żywności lub wody. Sporadycznie do zakażeń może dojść w wyniku wtarcia w uszkodzoną skórę tkanek kleszcza (*Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*) lub jego odchodów. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że wszystkie stadia rozwojowe kleszcza *I. ricinus* mogą być zakażone bakteriami *F. tularensis*. Zakażony kleszcz może również przenosić bakterie transowarialnie, lecz nie zawsze jaja złożone przez zakażoną samicę kleszcza zawierają patogen [4, 6].

W krajach półkuli północnej (USA, Szwecji, Finlandii, Rosji, Europie Środkowej) do zakażeń *F. tularensis* dochodzi zwykle w wyniku kontaktu z zakażonymi zwierzętami, np. zającami, królikami (podczas polowania, przy ściąganiu skórek, opracowania mięsa) czy małymi gryzoniami jak chomiki i myszowate, które są naturalnym rezerwuarem patogenu [4, 6, 7, 8, 9]. Na obszarach, gdzie tularemia występuje endemicznie, we krwi tych zwierząt wykrywa się przeciwciała anty-*F. tularensis* [10, 11]. Jak podaje Centers for Disease Control and Prevention (CDC), na tularemii podatne są koty domowe, z których zakażenie może być przeniesione na człowieka, stąd też zaleca się ostrożność w kontaktach ze zwierzętami chorymi czy martwymi [12]. Istnieje ryzyko transmisji tularemii z udomowionych piesków preriowych w wielu stanach USA, jak również w Japonii i Tajlandii, w których to krajach zwierzęta te znajdują nabywców [4]. Za utrzymywanie się bakterii w środowisku wodnym odpowiadają w Ameryce Północnej bobry i szczury piżmowe, a w Skandynawii bobry i lemingi. Bakterie izolowano również z ameb żyjących zarówno w wodach stojących, jak i strumieniach [6, 11]. Zwiększona ekspozycja na zakażenie występuje szczególnie u myśliwych i ich rodzin, lecz zakażeniu sprzyja także praca na roli i masarstwo [8, 9].

INTERAKCJE PATOGEN – GOSPODARZ

Pierwszy dowód świadczący o tym, że *F. tularensis* może przetrwać wewnątrz komórek pochodzi z badań zakażonych zarodków kurzych, a następnie badań z wykorzystaniem komórek HeLa. Doświadczalnie wykazano, że bakterie są obecne w cytoplazmie zakażonych komórek. Późniejsze prace badawcze potwierdziły, że *F. tularensis* jest również zdolna do replikacji wewnątrz makrofagów. Wykazano intensywny wzrost *F. tularensis* w obecności makrofagów otrzewnowych i brak wzrostu w makrofagach, które uległy lizie [2, 13]. *F. tularensis* jest pochłaniana przez makrofagi na drodze

unikalnej formy fagocytozy zwanej „looping phagocytosis”. Bakteria wiąże się z powierzchnią makrofaga dzięki receptorom mannozowym, w przypadku bakterii opsonizowanych, dzięki receptorom dla Fc lub receptorom dopełniacza. *F. tularensis* wnika do komórki na drodze „looping phagocytosis”, przeżywają wewnątrz fagosomów opóźniając ich dojrzewanie, po czym przechodzą do cytoplazmy, gdzie następuje replikacja. Ostatecznie bakterie opuszczają komórkę, która ulega degradacji.

Ograniczenie wewnątrzkomórkowej replikacji bakterii może mieć miejsce podczas stymulacji makrofagów IFN- γ . Działanie IFN- γ i stymulacja Toll-like receptora 2 może także prowadzić do wydzielania przez komórkę cytokin i czynników chemotaktycznych. Do wewnątrzkomórkowego wzrostu *F. tularensis* niezbędne jest żelazo, którego stężenie może wpływać na ekspresję genów zjadliwości. Dowiedziono, że *F. tularensis* aktywnie moduluje ekspresję receptorów transferyny w celu promowania dostarczania żelaza do fagosomów podczas wczesnych etapów wewnątrzkomórkowego wzrostu. Sytuacja ta równocześnie czyni bakterie *F. tularensis* bardziej podatnymi na wewnątrzkomórkowe zabijanie przez ROS (*Reactive Oxygen Species*). Wysoce zjadliwy szczep *F. tularensis* typu A Schu S4 miał niższą zawartość żelaza niż szczep atenuowany typu B LVS [2].

W ekspansji *F. tularensis* wewnątrz makrofagów aktywną rolę odgrywa LPS [11]. Mimo że LPS został wykorzystany z powodzeniem do szczepienia myszy w zakażeniach dootrzewnowych powodowanych przez *F. tularensis* LVS, wykazano, że jest on słabo immunogenny i w niewielkim stopniu stymuluje TLR4 [2]. Inne aktywne składowe komórki tej bakterii to białko acpA oraz cytochalazyna B, które wpływają hamująco na produkcję reaktywnych form tlenu o działaniu bakteriobójczym, zaś dzięki białku cytoplazmatycznemu 23-kDa następuje hamowanie działania cytokin prozapalnych [11].

F. tularensis można także wnikać do komórek innych niż makrofagi. Bakterie LVS zaobserwowano w warunkach *in vitro* wewnątrz komórek nabłonka pęcherzyków płucnych typu II oraz wewnątrz neutrofilów.

F. tularensis wykazuje zdolność do wewnątrzkomórkowej lokalizacji i replikacji, jednak większość bakterii szczepów typu A i typu B, rozprzestrzeniających się drogą krwi, lokalizuje się zewnątrzkomórkowo. Wykazano jednak, że wewnątrzkomórkowa lokalizacja *F. tularensis* może odgrywać ważną rolę w rozprzestrzeleniu się infekcji do odległych miejsc w organizmie gospodarza. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że po zakażeniu dożylnym *F. tularensis* LVS ogniska zakażenia wykryto w tkance wątroby po 16 godzinach, zaś po zakażeniu aerozolem z *F. tularensis* LVS bakterie wyizolowano z wątroby i śledziony 48 godzin później. W infekcji układu oddechowego powodowanej przez *F. tularensis* LVS obserwowano wysoki poziom cytokin i chemokin w płucach i śledzionie, w tym IL-6. Badania infekcji *F. tularensis* Schu S4 i *F. novicida* w obrębie układu oddechowego wykazały, że zakażenie wiązało się z hypercytokinemią i obecnością biochemicznych markerów sepsy. W wywołwanej w myszy skórnej infekcji *F. tularensis* LVS obserwowano wydzielanie dużych ilości IL-12 w ciągu 24 godzin infekcji. Mechanizmy, dzięki którym *F. tularensis* moduluje odpowiedź immunologiczną, pozostają wciąż słabo poznane [2].

DROGI TRANSMISJI *F. TULARENSIS* I DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ

Kliniczne objawy tularemii uzależnione są od wirulencji bakterii, ich liczby i drogi wnikania oraz odporności człowieka. Tularemia może przebiegać bez objawów klinicznych z jednoczesną seropozytywnością lub może cechować się różnymi manifestacjami klinicznymi, prowadzić do posocznicy i śmierci. Odsetek tularemii bezobjawowej wynosi 4–19% [3].

Tularemia przebiega zwykle w sposób ostry z wysoką gorączką, bólami mięśni, stawów i lokalną limfadenopatią. Objawy te pojawiają się po około 2–7 dniach od zakażenia, a w niektórych przypadkach nawet w okresie do 21 dni [4, 6, 7]. W przypadku infekcji przez uszkodzoną skórę w miejscu wniknięcia patogenów może wystąpić zlokalizowany stan zapalny, naciek przekształcający się w owrzodzenie oraz infekcja okolicznych węzłów chłonnych. Jak podaje Steiner, zmiany następujące w obrębie węzłów chłonnych są znaczne, lecz infekcja w tej formie rzadko bywa śmiertelna. *F. tularensis* może również powodować tyfoidalną tularemię, charakteryzującą się zakażeniem uogólnionym bez powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpienia zmian wrzodziejących. Ta postać tularemii charakteryzuje się znaczną śmiertelnością, ok. 60% [2].

W Europie 45%–95% przypadków przyjmuje postać wrzodziejąco-węzłową, choć choroba może przyjąć postać płucną [4]. Ta forma infekcji *F. tularensis* uważana jest za najpoważniejszą i następuje w wyniku wdychania aerozolu zawierającego patogen. Śmiertelność w wyniku płucnej postaci tularemii wynosi ponad 60%, zaś do zakażenia wystarcza mniej niż 10 jednostek tworzących kolonie (CFU). Ekstremalnie wysoka zakaźność *F. tularensis* typu A, jej wysoka przeżywalność w postaci aerozolu, w połączeniu z wysoką śmiertelnością w płucnej postaci zakażenia czynią ten patogen ważnym elementem broni biologicznej. Obecnie *F. tularensis* pozostaje wciąż w kręgu zainteresowań terrorystów [2].

Rzadką postacią tularemii (5%) jest forma anginowa lub żołądkowo-jelitowa, kiedy zakażenie nastąpiło w wyniku zjedzenia zakażonego pokarmu lub wody. Zakażeniu takiemu może towarzyszyć zapalenie gardła i jamy ustnej, owrzodzenia błony śluzowej oraz powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. W postaci żołądkowo-jelitowej może wystąpić łagodna lub ostra biegunka, owrzodzenie jelit, nudności i wymioty [6, 7]. Zdaniem Yanushevycha, forma anginowa tularemii może być trudna do odróżnienia od postaci wrzodziejąco-węzłowej, jeśli objawy chorobowe rozwinęły się w wyniku wniknięcia bakterii na skutek ukłucia kleszcza w głowę lub szyję człowieka [7]. Zakażenie *F. tularensis* niezwykle rzadko może przybrać postać oczną lub też septyczną [14]. Zachorowania na tularemię podlegają obowiązkowi zgłoszenia i rejestracji, zgodnie z *Ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi* (Dz. U. 2008 Nr 234, po. 1570) [15], oraz obowiązkowej hospitalizacji chorych.

Nie opisano przypadków przeniesienia zakażenia z człowieka na człowieka, nie stosuje się więc specjalnych procedur przy hospitalizacji chorych. Bakterie *F. tularensis* wykazują wrażliwość na aminoglikozydy, a lekiem z wyboru stosowanym w terapii tularemii jest streptomycyna lub gentamycyna. Za leki drugiego rzutu uznaje się tetracykliny, chloramfenikol lub fluorochinolony. W zakażeniach masowych stosuje się cyprofloksacynę i doksycyklinę [6,9]. *Francisella tularensis* wykazuje pierwotną oporność na antybiotyki beta-laktamowe, częściową oporność na makrolity (erytromycynę)

i klinicznym, co może stanowić problem terapeutyczny [7]. Wykazano również, że szczepy *F. tularensis* (typ A), odporne na streptomycynę, były przyczyną zakażeń laboratoryjnych [11].

Światowa Organizacja Zdrowia podała w 2003 roku szczegółowe zalecenia dotyczące identyfikacji zakażeń *Francisella tularensis*, leczenia, jak i profilaktyki poekspozycyjnej [16].

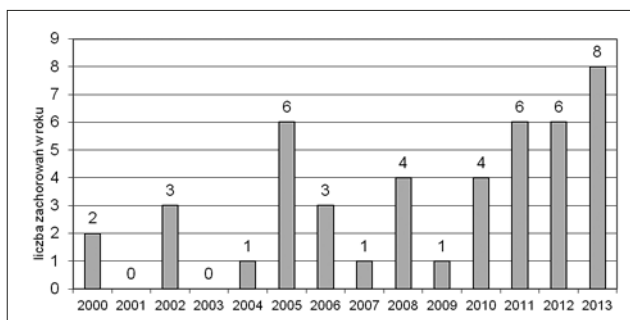
Z uwagi na fakt, że *F. tularensis* zaliczana jest do czynników biologicznych najwyższego ryzyka (kategoria A), badania nad tym patogenem prowadzone są w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych (BSL3, BSL4) z zachowaniem określonych procedur [6, 7]. Do diagnostyki mikrobiologicznej tularemii pobiera się aspiraty lub biopaty zmienionych zapalnie węzłów chłonnych, wymazy z gardła, skóry, próbki krwi, moczu, kału, a także próbki zanieczyszczonej wody i żywności. Na podłożach mikrobiologicznych w 37°C *Francisella tularensis* rośnie powoli, zaś bardzo słabo w 28°C. Cecha ta pozwala odróżnić ją od *Yersinia pestis*, *F. philomiragia* i *F. tularensis* subsp. *novicida*, które lepiej wzrastają w temperaturze 28°C. Preparaty mikroskopowe barwi się metodą Grama, May-Grünwalda i Giemsy. W analizie preparatów histologicznych wykorzystuje się odczyn immunofluorescencji bezpośredniej i pośredniej, odczyny immunoenzymatyczne czy immunochromatografię. Testy aglutynacyjne, Elisa, Western blot służą do diagnostyki serologicznej zakażeń, a swoiste przeciwciała anty-*Francisella tularensis* wykrywa się w surowicy po ok. 10–14 dniach od rozpoczęcia choroby. W interpretacji uzyskanych wyników należy uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych z *Brucella* spp., *Yersinia* spp. i *Proteus* OX19. W diagnostyce wykorzystuje się także specjalistyczne techniki molekularne (PCR, REP-PCR) [4, 6, 11].

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ

Mimo iż w ostatnich dziesięcioleciach częstotliwość występowania tularemii w Europie Środkowej zmniejszyła się znacznie [14] to, zdaniem Gürçan'a, choroba ta wzbudza niesłabnące zainteresowanie wśród naukowców, w tym epidemiologów, w wielu krajach na świecie. Spośród krajów Europy, w okresie 2001–2010 najwyższą częstość występowania tularemii notowano w Kosowie (5,2 na 100.000), zaś w Szwecji, Finlandii, Słowacji, Czechach, Norwegii, Serbii i Czarnogórze, Węgrzech, Bułgarii i Chorwacji odpowiednio: 2,80; 1,19; 1,0; 0,81; 0,42; 0,4; 0,36; 0,21; i 0,15 na 100 tysięcy osób [3]. Według innych źródeł, w Europie, głównie Szwecji, Finlandii i na Węgrzech w latach 2006–2010 notowano rocznie około 900 przypadków tularemii [7].

Tularemia w Turcji jest 1,18 razy częściej stwierdzana u kobiet niż u mężczyzn. Powodem takiego stanu może być fakt, iż kobiety częściej mają kontakt z zanieczyszczoną wodą, odchodami zwierząt, miejscami, gdzie przechowywana jest żywność. W Turcji najczęściej stwierdzaną postacią tularemii jest forma anginowa spowodowana spożyciem zanieczyszczonej wody i żywności, a choroba dotyka głównie osoby dorosłe. Średni wiek osób, które ulegają zakażeniu, ocenia się na 38,7 lat dla kobiet i 30,6 lat dla mężczyzn. W innych krajach najczęstszym typem tularemii jest forma węzłowa, a choroba częściej stwierdzana jest u mężczyzn niż kobiet [3].

Według rocznych raportów PZH w Polsce w okresie od roku 2000 do 2010 zanotowano łącznie 25 przypadków tej choroby. W 2011 notowano 6 przypadków tularemii, podobnie w 2012 – 6, zaś w 2013 – 8 (ryc. 1) [17].



Rycina 1. Liczba zachorowań na tularemie w Polsce w latach 2000–2013 (na podstawie raportów PZH [12])

Biorąc pod uwagę rejony, w których stwierdzano zakażenia, w okresie 2000–2013 najczęściej przypadków (11) zgłoszono w woj. podlaskim, 10 w woj. mazowieckim, 6 w woj. śląskim, po 4 przypadki w województwach: dolnośląskim, małopolskim, zachodniopomorskim, zaś 2 przypadki w woj. kujawsko-pomorskim. Pojedyncze przypadki tularemii notowano w tym okresie w województwach: pomorskim, świętokrzyskim, warmińsko-mazurskim i lubelskim [17].

Moniuszko i wsp. opisują dwa przypadki pacjentów leczonych w Białymstoku w roku 2006 z powodu tularemii przebiegającej z zajęciem węzłów chłonnych. U obu pacjentów miało miejsce pokłucie przez stawonogi: w jednym przypadku przez gza, w drugim przez kleszcza. Autorzy podają, że w przypadku utrzymywania się u chorego po pokłuciu przez kleszcza lub gza nietypowej zmiany skórnej, której towarzyszy powiększenie okolicznych węzłów chłonnych, należy w diagnostyce różnicowej wziąć pod uwagę tularemie. W badaniach przeprowadzonych u chorych opisano dynamikę narastania miana swoistych przeciwciał, a badanie biopsyjne węzłów chłonnych wykazało cechy zapalenia [9].

Yanushevych i wsp. w pracy opublikowanej w 2013 roku [7] opisują przypadek 5-letniego chłopca, leczonego w Klinice Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, u którego zakażenie *F. tularensis* przebiegało pod postacią serowaciejącego zapalenia węzłów chłonnych szyi. Do zakażenia doszło prawdopodobnie po kontakcie ze zwierzętami hodowanymi, w tym królikami, w północnych rejonach Polski [7].

Z badań Hermanowskiej-Szpakowicz wynika, że także w 1995 roku notowano w rejonie Białegostoku przypadki tularemii u ludzi. Do zakażenia dochodziło na skutek przerwania ciągłości skóry (obróbka mięsa zająca, 5 przypadków), prawdopodobnego pokłucia przez kleszcza (1 osoba) oraz podrapania przez kota (1 osoba), zaś u kolejnych 2 osób nie ustalono źródła i drogi zakażenia [18]. Badania przeprowadzone przez Panewicz i wsp. w roku 2002 wśród pracowników leśnictwa i osób z obwodowo powiększonymi węzłami chłonnymi wykazały, że *Ixodes ricinus* na terenach północno-wschodniej Polski nie jest wektorem *F. tularensis* w tym regionie [6].

Jak sugeruje Yanushevych liczba przypadków tularemii w Polsce może być niedoszacowana z racji szerokiego zastosowania antybiotyków aminoglikozydowych i fluorochinolonów jako leków drugiego rzutu stosowanych u dorosłych w zapaleniach tkanek miękkich i węzłów chłonnych, co wpływa na eliminację objawów tularemii bez jej diagnozowania [7].

Z wyników badań włoskich naukowców opublikowanych w 2014 roku wynika, że liczba przypadków tularemii

hospitalizowanych, odnotowanych i opisanych w literaturze naukowej w okresie 1979–2010 (dane National Hospital Discharge Database) była o 31% wyższa niż przypadków zarejestrowanych we Włoszech przez National Institute of Statistics (ISTAT). Liczba przypadków zgłoszonych przez ISTAT była 3–5 razy mniejsza niż przypadków hospitalizowanych. Mimo że tularemia w krajach Europy występuje sporadycznie, to publikowane dane wskazują, że w wielu przypadkach prawdziwa częstość występowania choroby nie jest określona. D'Alessandro i współpracownicy zwracają uwagę na potrzebę dokładnych badań w tym zakresie w celu realizacji konkretnych działań prewencyjnych [14].

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ

Nie opracowano jeszcze bezpiecznej, skutecznej i dobrze scharakteryzowanej szczepionki, która chroni przed zakażeniem dróg oddechowych powodowanym przez szczepki wysoce zjadliwe *F. tularensis* [2]. Istniejąca żywa, atenuowana szczepionka LVS (Live vaccine strain) stosowana jest w sytuacjach kryzysowych i dostępna jest jedynie dla osób z grupy wysokiego ryzyka. Szczepionka LVS nie daje całkowitej ochrony przed żołądkowo-jelitową postacią tularemii, nieznacznie wpływa na przebieg postaci wrzodząco-węzłowej i nie jest skuteczna przeciwko postaci płucnej [11, 19].

Według wskazań CDC, w celu prewencji zakażeń *Francisella tularensis* należy stosować środki odstraszające owady, w tym kleszcze, oraz pracować w odzieży ochronnej przy kontakcie z martwymi zwierzętami [12]. Istotne jest przestrzeganie zasad BHP w leśnictwie, myślistwie oraz przy obrocie dziczyzną, jak również w rolnictwie [4]. Tularemia znajduje się w wykazie chorób zakaźnych zwierząt, podlegających obowiązkowi rejestracji, zgodnie z *Ustawą z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt* [20].

PODSUMOWANIE

Istnieje potrzeba badań wskazujących na realną liczbę zachorowań na tularemię w celu realizacji konkretnych działań prewencyjnych.

Ponieważ mechanizmy i procesy sygnalizacyjne, dzięki którym *F. tularensis* moduluje odpowiedź immunologiczną pozostają słabo poznane, to kluczowe dla powstania szczepionki będą dalsze badania nad odpowiedzią organizmu gospodarza skierowaną przeciwko szczepom *A. F. tularensis*.

Korzystanie z ubrań ochronnych i repelentów odstraszających owady, jak również unikanie kontaktu z dzikimi i martwymi zwierzętami zapewniają ochronę przed chorobą. Aspekt ten jest szczególnie ważny dla osób mieszkających lub przebywających czasowo na terenach wiejskich. Warunki higieny w odniesieniu do żywności i napojów są niezwykle

ważne w ochronie przed alginową czy żołądkowo-jelitową postacią tularemii.

PIŚMIENNICTWO

1. Cross JT Jr, Penn RL. 2000. *Francisella tularensis* (Tularemia). W: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (red.) *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York: 2393–2402.
2. Steiner DJ, Furuya Y, Metzger D. Host-pathogen interactions and immune evasion strategies in *Francisella tularensis* pathogenicity. *Infect Drug Resist* 2014; 18(7): 239–51. doi:10.2147/IDR.S53700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4173753/> (dostęp: 2014.10.31).
3. Gürçan Ş. Epidemiology of Tularemia. *Balkan Med J* 2014; 31: 3–10.
4. Kłapeć T, Cholewa A. Tularemia – wciąż groźna zoonoza. *Med Og Nauk Zdr*. 2011; 17(3): 155–160.
5. Hightower J, Kracalik IT, Vydakyo N, Goodin D, Glass G, Blackburn JK. Historical distribution and host-vector diversity of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia, in Ukraine. *Parasites & Vectors* 2014; 7: 453–548.
6. Pancewicz S, Zajkowska J, Wierzbicka R, Kondrusik M, Grygorczuk S, Hermanowska-Szpakowicz T. Czy kleszcze są wektorami tularemii u mieszkańców północno-wschodniej Polski? *Med Pr*. 2004; 55(2): 189–192.
7. Yanushevych M, Komorowska-Piotrowska A, Feleszko W. Tularemia – choroba zapomniana? Doświadczenia własne. *Development Period Medicine* 2013; XVII(4): 355–359.
8. Tylewska-Wierzbanowska S, Chmielewski T. Zoonozy przenoszone przez kleszcze na terenie Polski. *Post Mikrobiol*. 2010; 49: 191–197.
9. Moniuszko A, Pancewicz S, Czupryna P, Kondrusik M, Grygorczuk S, Ostrowska J. i wsp. Postać węzłowa tularemii po pokluciu przez stawonogi – opis przypadków. *Przeegl Epidemiol*. 2010; 64: 73–75.
10. Staples JE, Kubota KA, Chalcraft LG, Mead PS, Petersen JM. Epidemiologic and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964–2004. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(7): 1113–1118.
11. Osiak B, Bartoszcze M, Gawel J. *Francisella tularensis* – cechy zarazka, patogenoza, diagnostyka. *Przeegl Epidemiol*. 2006; 60: 601–608.
12. <http://www.cdc.gov/Tularemia/> (dostęp: 2014.08.11).
13. Chu P, Cunningham AL, Yu JJ, Nguyen JQ, Barker JR, Lyons CR, i wsp. Live Attenuated *Francisella novicida* Vaccine Protects against *Francisella tularensis* Pulmonary Challenge in Rats and Non-human Primates. doi: 10.1371/journal.ppat.1004439. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chu+P%2C+Cunningham+AL%2C+Yu+JJ%2C+Ngyen+JQ%2C+Barker+JR%2C+Lyons+CR%2C+Wilder+J%2C+Valder+as+M%2C+Sherwood+RL%2C+Arulanandam+BP%2C+Klose+KE.+Live+Attenuated+Francisella+novicida+Vaccine+Protects+against+Francisella+tularensis+Pulmonary+Challenge+in+Rats+and+Non-human+Primates> (dostęp: 2014.10.31).
14. D'Alessandro D, Napoli C, Nusca A, Bella A, Funari E. Human tularemia in Italy. Is it a re-emerging disease? *Epidemiol Infect*. 2014; 22: 1–9.
15. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi. Dz. U. 2008 Nr 234, po. 1570.
16. World Health Organization, WHO Guidelines on tularemia, 2007, Geneva, World Health Organization, 9789241547376_eng.pdf. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43793/1/9789241547376_eng.pdf?ua=1 (dostęp: 2014.08.11).
17. www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 (dostęp: 2014.08.11).
18. Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz S. Obecność przeciwciał przeciw *Francisella tularensis* u osób zamieszkujących północno-wschodnią Polskę. *Przeegl Epidemiol*. 1996; 50: 55–59.
19. Rostawicki W, Jagielski M. Tularemia. *Post Mikrobiol*. 2005; 44(3): 265–273.
20. Ustawa z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt. Dz. U. 2004 nr 69, poz. 625.



Tularemia – an infection caused by *Francisella tularensis*

Abstract

Background. Tularemia is a zoonosis caused by intracellular Gram-negative bacterium *Francisella tularensis*. *F. tularensis* exists as multiple subspecies: type A – subspecies *F. tularensis tularensis* and type B – subspecies *F. tularensis holarctica* and *F. tularensis mediasiatica*. Additionally, there exists a related species, *Francisella novicida*. Subspecies *F. tularensis tularensis*, *holarctica*, and *mediasiatica* can all cause infection in humans, although only subspecies *F. tularensis tularensis* is lethal. *F. novicida* has been reported to cause infection only in immunocompromised individuals.

Tularemia is also known as “rabbit fever”, “hunters’ disease”, “deerfly fever”, “tick fever”, “O’Hara’s Disease” and “Francis’ Disease”. Tularemia has recently become a significant re-emerging disease in the world because of the important role of bacteria in biological terrorism agents.

Objective. In this study, we aimed to evaluate the epidemiological, host immunity and clinical features of tularemia.

Current state of knowledge. Tularemia is more common in some groups of people. Groups at risk include foresters, hunters, people in contact with meat, farmers and veterinarians. In humans, the clinical symptoms of tularemia may vary depending on the bacterium’s virulence, amount, mode of entry into the body, and the person’s immunity. *F. tularensis* can infect a host through multiple routes, including the intradermal and respiratory routes, ingestion of contaminated water or food, or aerosols and laboratory exposure.

Infection typically produces a febrile illness, although specific pathology is highly dependent upon the route of infection. Tularemia can develop in different forms: ulceroglandular form, glandular form, oropharyngeal, oculoglandular and pneumonic form. Tularemia can be difficult to diagnose. Blood tests, classical microbiology and molecular techniques can help confirm the diagnosis. Antibiotics used to treat tularemia include streptomycin, gentamicin, doxycycline, and ciprofloxacin. Tularemia vaccines have been used to protect military and laboratory personnel at high risk for exposure, but they are not available for the general population.

Conclusions. The actual frequency of the disease should be carefully investigated and taken into account in order to implement specific prevention measures.

The signaling mechanisms by which *F. tularensis* modulates the immune response remain poorly understood. The key to the development of such a vaccine will be research on the host response to *F. tularensis* type A. Using protective clothes and repellents, as well as avoiding contact with wild and dead animals, provide protection from the disease. Hygienic conditions for food and beverages are extremely important, especially in countries where the oropharyngeal form is more common.

Key words

Francisella tularensis, tularemia, zoonosis, foresters, hunters

