

Filip Mejza¹, Katarzyna Kruczak², Krzysztof Śladek²

TULARAEMIA: A CASE REPORT AND REVIEW

TULARAEMIA – OPIS PRZYPADKU I OMÓWIENIE CHOROBY

¹Evidence Based Medicine Unit, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Poland
Pracownia Podejmowania Decyzji Klinicznych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

²Department of Pulmonology and Allergology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
Klinika Pulmonologii i Alergologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

ABSTRACT

Tularaemia is a rare infectious disease caused by *Francisella tularensis*. In Poland, *F. tularensis* infections are caused by *F. tularensis subspecies holarctica* (type B). The disease is widespread among multiple animal species. Humans are usually infected via insect bites and less commonly by other routes (contact with animals, inhalation of contaminated aerosol or dust, or oral route). In recent years, the prevalence of tularaemia in Poland was slightly more than dozen cases per year. Depending on the route of infection, the disease has various clinical presentations, of which the most common is the ulceroglandular form. We present a typical case of this clinical form, along with information on epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of this rare disease. Because of a low prevalence and miscellaneous clinical features, the diagnosis is often delayed. Tularaemia should be included in the differential diagnosis of fever with local lymph node enlargement as well as atypical cases of upper airway infections and pneumonia.

Key words: tularaemia, zoonosis, Poland

STRESZCZENIE

Tularemia jest rzadką chorobą zakaźną, powodowaną przez zakażenie *Francisella tularensis*. W Polsce zakażenia powoduje podgatunek *F. tularensis subspecies holarctica* (typ B). Tularemia jest rozpowszechniona wśród wielu gatunków zwierząt. Do zakażenia ludzi dochodzi najczęściej wskutek przeniesienia bakterii przez ugryzienie owada, rzadziej innymi drogami (kontakt z zakażonym zwierzęciem, inhalacja zakażonego aerozolu lub pyłu albo drogą doustną). Częstość choroby w Polsce w ostatnich latach to około kilkunastu przypadków rocznie. W zależności od drogi zakażenia tularemia ma wiele postaci, z których najczęstsza to wrzodziejąco-węzłowa. W artykule opisano typowy przypadek tej postaci tularemii, jak również przedstawiono informacje na temat epidemiologii, postaci klinicznych, diagnostyki i leczenia tej rzadkiej choroby. Ze względu na małą częstość występowania i różnorodny obraz kliniczny rozpoznanie często bywa opóźnione, dlatego należy pamiętać o uwzględnieniu tularemii w diagnostyce różnicowej m.in. gorączki z lokalnym powiększeniem węzłów chłonnych, jak również atypowych infekcji górnych dróg oddechowych i płuc.

Słowa kluczowe: tularemia, zoonoza, Polska

CASE REPORT

A 39-year-old patient, a physician, presented to the hospital with a fever up to 39°C, chills, severe weakness, and malaise. The symptoms started approximately 2 weeks earlier. A few days before the onset, the patient was bitten by an insect near the left popliteal fossa. Subsequently, a swelling occurred in the area of the bite, with an inflammatory infiltrate. Several days later, the patient developed fever, along with malaise, fatigue, and sleepiness. After a few days of fever, significant left inguinal lymphadenopathy was observed. The patient was administered amoxicillin with clavulanic acid. During antibiotic treatment, fever and other symptoms gradually resolved, but the lymph nodes remained enlarged and the lesion in the popliteal fossa ulcerated. After a few more days, fever and malaise returned. Clindamycin and clarithromycin were administered, and local treatment of the popliteal lesion with povidone iodine dressings was applied. Despite treatment, the patient complained of increasing weakness and intermittent fever (2–3 relapses a day with severe chills).

Due to a significant aggravation of symptoms, the patient was admitted to the hospital. Physical examination on admission revealed tachycardia (120 bpm), a healing ulcer in the left popliteal fossa, and bundles of significantly enlarged (up to several centimetres) and tender lymph nodes in the left groin. Additional tests showed moderate leucocytosis (13,000/ μ l) and increased C-reactive protein levels (40 mg/l), while procalcitonin levels were normal. Treatment with intravenous ceftazidime and clarithromycin was started. The patient was consulted by an infectious disease specialist. Serological tests for Lyme disease were ordered (yielding negative results) and antibiotic treatment was continued. Abdominal ultrasound and cardiac echocardiography revealed no abnormalities. In the absence of improvement after 3 days, the treatment was modified, and meropenem and vancomycin were introduced. Fever and chills gradually subsided and the lesion in the popliteal fossa healed, but the patient continued to report malaise, fast resting heart rate, and sweats. Left inguinal lymphadenopathy did not resolve. After the next few days, suppuration of one of the enlarged lymph nodes was observed despite antibiotic treatment, and the lymph node was removed surgically. Initially, a drain was left in the wound, and after its removal, the wound was allowed to heal by secondary intention (to sustain the outflow of lymph).

The above symptoms lasted for almost 3 weeks of hospitalization. After 19 days of hospital treatment, tularaemia suspicion was raised. Blood was drawn for analysis in the laboratory of the NIPH – NIH in Warsaw. Treatment with doxycycline was started,

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, 39 letni lekarz, zgłosił się do szpitala z powodu gorączki do 39°C z dreszczami, znacznego osłabienia i złego samopoczucia. Objawy rozpoczęły się około 2 tygodni wcześniej. Kilka dni przed początkiem objawów pacjent został ugryziony przez owada w okolice lewego dołu podkolanowego. W okolicy ugryzienia pojawił się obrzęk i podminowany naciek zapalny. Po kilku dniach wystąpiła gorączka, której początkowo towarzyszyło złe samopoczucie, uczucie zmęczenia i senność. Po kilku dniach gorączki doszło do znacznego powiększenia węzłów chłonnych w pachwinie lewej. Do leczenia włączono amoksyycylinę z kwasem klawulanowym. W czasie antybiotykoterapii gorączka i inne objawy podmiotowe stopniowo ustąpiły, ale utrzymywało się powiększenie węzłów chłonnych, a zmiana w dole podkolanowym uległa owrzodzeniu. Po kilku kolejnych dniach gorączka i złe samopoczucie nawróciły. Do leczenia włączono klindamycynę z klarytromycyną, stosowano też leczenie miejscowe zmiany w dole podkolanowym za pomocą opatrunków z jodyną powidonową. Mimo leczenia chory skarżył się na nasilające się osłabienie oraz gorączkę o typie przerywanym (2–3 rzuty dziennie z nasilonymi dreszczami).

Z powodu znacznego nasilenia objawów chory został przyjęty do szpitala. W badaniu fizykalnym przy przyjęciu z odchyłen od normy stwierdzono: tachykardię (120 ud/min.), gojące się owrzodzenie w lewym dole podkolanowym i pakiety znacznie (do kilku cm) powiększonych i tkliwych węzłów w pachwinie lewej. W badaniach dodatkowych stwierdzono umiarkowaną leukocytozę (13 000/ μ l) oraz zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) – 40 mg/l. Stężenie prokalcitoniny było prawidłowe. W leczeniu zastosowano ceftazydym i klarytromycynę w postaci dożyłnej. Chorego konsultował specjalista chorób zakaźnych, zlecono odczyny serologiczne w kierunku boreliozy (uzyskano wyniki ujemne) i kontynuowanie antybiotykoterapii. USG brzucha i echo serca były prawidłowe. Wobec braku poprawy po 3 dniach zmodyfikowano leczenie, stosując meropenem z wankomycyną. Gorączka i dreszcze stopniowo ustąpiły, zmiana w dole podkolanowym wygoiła się, jednak utrzymywało się złe samopoczucie, przyspieszone tętno spoczynkowe, zlewne poty pojawiające się kilka razy na dobę i powiększenie węzłów chłonnych w pachwinie lewej. Po kolejnych kilku dniach pomimo antybiotykoterapii jeden z powiększonych węzłów chłonnych uległ zropieniu, i został chirurgicznie usunięty. Początkowo w ranie pozostawiono dren, a po jego usunięciu ranę pozostawiono do gojenia *per secundam* (aby umożliwić wypływ chłonki).

which led to complete resolution of symptoms, and the patient was discharged home within a few days. Lymphadenopathy gradually subsided and the wound healed properly. The result of antibody testing using the tube agglutination method confirmed the diagnosis of tularaemia (titre 1:200, with a reference range of less than 1:25 and a titre above 1:160 considered diagnostic).

DISCUSSION

Tularaemia is a rare infectious disease caused by *Francisella tularensis*, a Gram-negative aerobic coccobacillus that infects several hundred species of wild animals (e.g. rodents, hare, deer, cattle, pigs, and wild birds) as well as humans. In our geographic zone, the infection is caused by the *F. tularensis* subspecies *holarctica* (*F. tularensis* type B), which is widespread in the northern hemisphere and causes a less severe disease than that caused by *F. tularensis* subspecies *tularensis* (type A) found in North America (1). *F. tularensis* is able to survive long in a humid environment and, after infection, also inside macrophages. Infection can be caused by a small number of bacteria (which is why the bacteria is sometimes regarded as a biological weapon) (2).

Tularaemia is most often transmitted by insect bites (various species of flies, midges, and ticks, but also mosquitoes); other routes of transmission include contact with animals (e.g., animal dressing by hunters), inhalation of contaminated aerosol or dust, or oral route (e.g., consumption of contaminated water) (3,4). The disease does not spread from person to person. The spectrum of possible pathways and vectors of infection is extremely diverse, and numerous atypical cases have been reported in the literature. For example, in 2018 in Switzerland, a case of a woman was described in whom infection was caused by a buzzard that attacked her by scratching her scalp while she was jogging (5). Reported tularaemia infections in Poland are rare (6), however, their number has been shown to slightly increase in recent years (16 cases in 2018 and 21 cases in 2019, decrease in 2020 – 3 cases, and reappearing increase in first half of 2021 – 8 cases) according to the National Institute of Public Health NIH – NRI (7, 8). A similar increasing trend is also observed in Germany (9, 10). The disease is more common in North America, with several hundred cases reported annually, and in the Scandinavian countries, where the frequency of the disease increases periodically (from several cases to several hundred annually) (10, 11). Local outbreaks are sometimes observed in association with, for example, exposure to meat from infected animals, water contamination, or as a result of disease transmission among farmers (12-15). More

Opisane wyżej objawy utrzymywały się przez trwającą prawie 3 tygodnie hospitalizację. Po 19 dniach leczenia szpitalnego wysunięto podejrzeniem tularemii, pobrano krew w celu oznaczenia przeciwciał w laboratorium NIZP – PZH w Warszawie i rozpoczęto stosowanie doksycykliny. Po włączeniu tego leku w ciągu kilku dni objawy podmiotowe ustąpiły całkowicie i chory został wypisany do domu. Powiększenie węzłów chłonnych stopniowo ustępowało, a rana po usunięciu węzła goiła się prawidłowo. Wynik badania przeciwciał metodą aglutynacji próbówkowej (miano 1:200, przy normie <1:25, miano powyżej 1:160 uznawane za diagnostyczne) potwierdził rozpoznanie tularemii.

DYSKUSJA

Tularemia jest rzadką chorobą zakaźną, powodowana przez *Francisella tularensis*. *F. tularensis* to gram-ujemna pałeczka tlenowa, zakażająca kilkadziesiąt gatunków dzikich zwierząt (np. gryzonie, zające, jeleniowate, bydło i trzodę oraz dzikie ptactwo) jak i człowieka. W naszej strefie geograficznej zakażenia powoduje podgatunek *F. tularensis subspecies holarctica* (*F. tularensis* typ B), rozpowszechniony na całej półkuli północnej, i powodujący łżejszą postać kliniczną choroby niż powodowana przez podgatunek *F. tularensis subspecies tularensis* (typ A), występujący w Ameryce Północnej (1). *F. tularensis* jest zdolna do długiego przetrwania w wilgotnym środowisku, a po zakażeniu również do przeżycia wewnątrz makrofagów. Do zakażenia wystarczy mała liczba bakterii (m.in. z tego względu bateria bywa traktowana jako broń biologiczna) (2).

Tularemia jest przenoszona najczęściej przez ugryzienie przez owada (zwłaszcza różne gatunki gżów, ale także komary), inne drogi to kontakt ze zwierzętami np. oprawianie zwierzęcia przez myśliwych, inhalacja zakażonego aerozolu lub pyłu lub droga pokarmowa (np. spożycie zanieczyszczonej wody) (3,4). Choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka. Spektrum możliwych dróg i wektorów zakażenia jest bardzo różnorodne, i w literaturze licznie opisywane są bardzo nietypowe przypadki zakażeń – np. w Szwajcarii w 2018 roku opisano zakażenie wskutek zadrapania skóry głowy wskutek ataku myszołowa na uprawiającą jogging kobietę (5). W ostatnich latach w Polsce rozpoznaje się nieliczne przypadki tularemii (6), jednak według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – PIB liczba ta w ostatnich latach nieco się zwiększyła (16 przypadków w 2018 roku, 21 w 2019, spadek w 2020 – 3 przypadki, i ponowny wzrost w pierwszej połowie 2021 – 8 przypadków) (7,8). Podobny trend zwiększającej się liczby przypadków choroby obserwuje się m.in. w Niemczech (9,10).

commonly, tularaemia affects people who spend a lot of time in the woods or rural areas, including hunters, foresters, and farmers. The former names of the disease – rabbit fever (hare disease) or rodent plague – reflect its zoonotic aetiology (16).

The time from infection to the onset of systemic symptoms is usually 3-5 days (range 1-25 days) (17). Systemic symptoms include fever, chills, malaise, fatigue, and excessive sleepiness (16). Patients may also complain of headache and sore throat. The clinical picture depends primarily on the route of infection. There are a few most common forms of the disease that depend on the way bacteria enter to human body (18). Our present case illustrates the typical symptoms of the ulceroglandular form, in which the bacteria enter the body as a result of an insect bite (e.g., a tick) or through damaged skin (e.g., when dressing a hunted animal) (19). A raised lesion appears at the site of the bacterial entry and evolves into an ulcer. Regional lymph nodes become enlarged, and they are usually painful on palpation. In about one-third of cases, they become soft and suppurative, sometimes with the formation of fistulas. Ulceroglandular tularaemia is the most common form of the disease, representing approximately 80% of cases (16). When the lymph nodes are enlarged but there is no primary ulcerative lesion, the disease is classified as glandular tularaemia. Inhalation of the pathogen can lead to pneumonic tularaemia, which is very rare in Europe but relatively common in the United States (approx. 20% of cases) due to infections caused by *F. Tularensis* subspecies *tularensis* type A1 (2,20). The pneumonic form may also develop secondary to other forms of tularaemia. Such a case has been also described in Poland in an 11-year-old patient (21). The disease usually has a rapid onset and presents with severe systemic symptoms such as fever and malaise. Patients report dry cough, sometimes with shortness of breath and pleuritic pain. Typical radiological signs include lobar infiltrate, which may be accompanied by lymph node enlargement, and sometimes bilateral lung infiltrative lesions. In a more advanced disease, patients develop respiratory failure.

Even the typical form of tularaemia requires careful history taking to include the disease in the differential diagnosis, and atypical forms can be difficult to diagnose. Among multiple reports of atypical cases, a series of 4 cases was described in which the primary suspicion was lung cancer, and only a histological examination led to the correct diagnosis (22). In the oropharyngeal form, patients report sore throat, while physical examination reveals regional lymph node enlargement as well as whitish-yellow coating on the tongue in addition to pharyngitis/laryngitis. Occasionally, tularaemia

Choroba ta jest częściej rozpoznawana w Ameryce Północnej, gdzie notuje się kilkaset jej przypadków rocznie, jak również w krajach skandynawskich, gdzie okresowo stwierdza się znaczne zwieszenie częstości choroby (z kilkunastu przypadków do kilkuset rocznie) (10,11). Niekiedy obserwuje się też lokalne ogniska zachorowań, związane m.in. z narażeniem na mięso zakażonego zwierzęcia, zanieczyszczeniem wody lub występujące wśród rolników (12-15). Częściej chorują zwykle osoby spędzające dużo czasu w lesie lub okolicach – myśliwi, leśnicy, a także rolnicy. Dawne nazwy choroby odzwierciedlają związek z zakażeniem odzwierzęcym – gorączka królicza (choroba zajęcza) lub dżuma gryzoni (16).

Czas od zakażenia do wystąpienia objawów ogólnoustrojowych wynosi zwykle 3-5 dni (zakres 1-25 dni) (17). Objawy ogólnoustrojowe to gorączka, dreszcze, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia i nadmierna senność (16). Chorzy mogą się skarżyć także na ból głowy oraz ból gardła. Wyróżnia się kilka najczęstszych postaci choroby, a obraz kliniczny zależy przede wszystkim od drogi zakażenia (18). Opisany przypadek ilustruje typowe objawy postaci wrzodząco-węzłowej – w tej postaci choroby bakterie dostają się do organizmu wskutek ugryzienia przez owada (np. kleszcza) lub przez uszkodzoną skórę (np. w czasie oprawiania upolowanego zwierzęcia) (19). W miejscu wnikięcia bakterii pojawia się uniesiona zmiana, która ewoluuje w owrzodzenie o podminowanych brzegach. Powiększeniu ulegają regionalne węzły chłonne, są one zwykle bolesne palpacyjnie, a u około 1/3 przypadków dochodzi do ich rozmiękania i ropienia, czasem z tworzeniem przetok. Jest to najczęściej spotykana postać tularemii (około 80% przypadków) (16). Jeżeli węzły chłonne są powiększone, ale nie ma pierwotnej zmiany wrzodzącej mówimy o postaci węzłowej. Inhalacja patogenu może prowadzić do postaci płucnej. Postać płucna występuje bardzo rzadko w Europie, natomiast relatywnie często (ok. 20% przypadków) w Stanach Zjednoczonych, ze względu na zakażenia powodowane przez typ A1 *F. tularensis subspecies tularensis* (2,20). Postać płucna może się również rozwinąć wtórnie do innych postaci tularemii, taki przypadek choroby opisano też w Polsce u 11-letniego pacjenta (21). Początek choroby jest zwykle szybki, a objawy ogólnoustrojowe w postaci gorączki i złego samopoczucia są silnie wyrażone. Pacjenci zgłaszają suchy kaszel, niekiedy duszność i ból o charakterze opłucnowym. Zmiany radiologiczne mają zwykle postać płatowego nacieku, któremu może towarzyszyć powiększenie węzłów chłonnych, występują też czasem obustronne zmiany naciekowe. W bardziej zaawansowanej chorobie rozwija się niewydolność oddychania.

presents as an acute febrile illness without signs of localized infection. In this form, termed “typhoid tularaemia”, fever is accompanied by malaise, muscle and joint pain, and sometimes by diarrhoea and vomiting (13). Other forms include gastrointestinal tularaemia, which is associated with the consumption of contaminated water or food. The clinical picture is dominated by diarrhoea and abdominal pain. Eye involvement is manifested by pain and burning, while physical examination demonstrates conjunctivitis with purulent discharge in the conjunctival sac and eyelid oedema. The manifestations of tularaemia can be extremely diverse, and numerous atypical cases have been described in the literature, including the infection of the joint prosthesis or symptoms suggesting dental disease (23,24). The progression of infection may lead to sepsis.

Regardless of the clinical manifestation of tularaemia, additional tests do not reveal characteristic abnormalities: leucocytosis may be present, inflammatory parameters are increased, but C-reactive protein levels are usually lower than expected considering the signs of acute infection (mean 53 mg/l, as reported by Syrjälä) (25). The levels of liver enzymes are elevated in some patients. The diagnosis is usually established on the basis of serological tests. However, seroconversion takes approximately 2 weeks. The diagnosis can be confirmed by an agglutination test (an antibody titre greater than 1:160 or a fourfold increase in the antibody titre after 2 weeks) or the detection of immunoglobulin M antibodies using an enzyme-linked immunosorbent assay (12). *F. tularaensis* culture requires a medium enriched with cysteine, but this method is rarely used due to the slow growth of bacteria and concerns about the safety of laboratory personnel (especially in regions where more serious type A infections predominate). The sensitivity of the culture is approximately 60%. Microorganisms can be observed by direct microscopic examination of stained specimens (small Gram-negative rods) (26). Polymerase chain reaction tests allow clinicians to confirm the presence of the microorganism and identify its type, but the access to these tests is still limited.

Streptomycin is considered the treatment of choice for tularaemia. However, in everyday clinical practice in the European countries (where the disease is caused by type B infections), doxycycline or fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) are usually used (13,27-30). New treatments are currently being investigated, including liposomal ciprofloxacin and novel chemotherapeutic agents (28,31). The prognosis for tularaemia caused by *F. Tularaensis* subspecies *holarctica* is generally good. The disease is typically not associated with the risk of death,

Nawet typowa postać choroby wymaga uważnego zebrania wywiadu dla uwzględnienia tularemii w diagnostyce różnicowej, a nietypowe postaci mogą sprawiać wiele trudności w diagnostyce. Opisano między innymi serię 4 przypadków, w których pierwotnym podejrzeniem był rak płuca, i dopiero diagnostyka histologiczna doprowadziła do ustalenia właściwego rozpoznania (22). W postaci ustno-gardłowej oprócz bólu gardła często dochodzi do powiększenia regionalnych węzłów chłonnych, a w badaniu fizykalnym oprócz objawów zapalenia gardła/krtani mogą występować białawo-żółte naloty. Niekiedy tularemia objawia się jako ostra choroba gorączkowa bez objawów zakażenia miejscowego, określana jako „tularemia duropodobna”; gorączce towarzyszy złe samopoczucie, ból mięśni i stawów, czasem biegunka i wymioty (13). Inne postaci tularemii to m.in. żołądkowo-jelitowa, związana np. ze spożyciem zakażonej wody lub pokarmów. W obrazie klinicznym dominuje biegunka oraz ból brzucha. Zajęcie oka objawia się bólem i pieczeniem, w badaniu fizykalnym stwierdza się cechy zapalenie spojówek z obecnością ropnej wydzieliny w worku spojówkowym oraz obrzękiem powiek. Manifestacje tularemii mogą być bardzo różnorodne i w literaturze opisano liczne nietypowe przypadki, np. zakażenia protezy stawu lub objawy sugerującymi np. chorobę stomatologiczną (23,24). Progresja zakażenia może prowadzić nawet do posocznicy.

Niezależnie od postaci choroby w badaniach dodatkowych nie stwierdza się charakterystycznych odchyleń od normy – czasami występuje leukocytoza, parametry stanu zapalnego są zwiększone, jednak stężenie CRP jest zwykle niższe niż oczekiwane biorąc pod uwagę objawy ostrego zakażenia (średnio 53 mg/l w pracy Syrjälä) (25). U części chorych stwierdza się zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Rozpoznanie zwykle potwierdza się za pomocą testów serologicznych. Serokonwersja wymaga jednak około 2 tygodni. Rozpoznanie potwierdza miano przeciwciał w teście aglutynacji większe niż 1 : 160, czterokrotny wzrost miana przeciwciał po 2 tygodniach albo wykrycie przeciwciał w klasie IgM metodą ELISA (12). Hodowla bakterii wymaga podłoża wzbogaczonego w cysteinę, metoda ta jest jednak rzadziej stosowana z powodu powolnego wzrostu bakterii i obaw o bezpieczeństwo personelu laboratorium (szczególnie w regionach, gdzie dominują zakażenia groźniejszym typem A). Czulość posiewu wynosi około 60%. Drobnoustroje można zaobserwować w badaniu mikroskopowym barwionych preparatów (drobne, Gram-ujemne pałeczki) (26). Testy PCR pozwalają na potwierdzenie obecności drobnoustroju jak i jego dokładną identyfikację, nie są jednak powszechnie dostępne.

Za leczenie z wyboru uznawana jest streptomycyna, jednak w codziennej praktyce klinicznej w kra-

but if left untreated, it may last for a long time and cause significant complications. Treatment is usually effective, but in some patients (<20%), the disease may recur after antibiotic treatment. Infections with *F. tularensis* subspecies *tularensis* (especially type A1) are more dangerous and, if untreated, lead to death in at least one-fourth of patients.

Effective vaccines against tularaemia were developed several decades ago (e.g., *F. tularensis* live vaccine strain [LVS]), but they have not been registered for use and are currently unavailable (32). However, new vaccines are under development (33,34). Due to sporadic occurrence and a heterogeneous clinical picture, the diagnosis of tularaemia is often delayed, sometimes even in typical cases (35). It is important to consider this disease in the differential diagnosis in the following clinical scenarios: 1) fever or low-grade fever with local lymphadenopathy; 2) local signs (ulceration, local lymphadenopathy, pharyngitis, conjunctivitis) or pneumonia that develop after an insect bite or a contact with wild animals or wild animal meat.

F. tularensis is considered a biological weapon because of its high infectivity, and it is possible that at least a few countries have stocks of these bacteria (14,36). In the context of the possible terrorist threat related to the use of bacteria as a biological weapon, as well as possible outbreaks of the disease, tularaemia should also be considered in the event of local epidemics if characteristic symptoms are observed.

CONCLUSIONS

Regardless of the clinical manifestation, because of a low prevalence and various clinical features, the diagnosis of tularaemia is often delayed. Physicians should not forget about tularaemia treating patients with unexplained symptoms after an insect bite or a contact with wild animals.

REFERENCES

1. Oyston PCF. Francisella tularensis: unravelling the secrets of an intracellular pathogen J Med Microbiol 2008;57:921-930
2. Mani RJ, Morton RJ, Clinkenbeard KD. Ecology of Tularemia in Central US Endemic Region. Curr Trop Med Rep 2016;3:75-79
3. Petersen JM, Mead PS, Schriefer ME. Francisella tularensis: an arthropod-borne pathogen. Vet Res 2009;40:7-10. doi: 10.1051/vetres:2008045
4. van de Wetering D, Oliveira dos Santos C, Wagelaar M, et al. A cluster of tularaemia after contact with a dead hare in the Netherlands. Neth J Med 2015;73:481-2

jach europejskich (zakażenia spowodowane typem B) o istotnej częstości występowania choroby zwykle stosuje się doksycylinę (przez 2–3 tygodnie) lub fluorochinolony (ciprofloksacynę lub lewofloksacynę) (13,27-30). Oceniane są nowe metody leczenia, m.in. stosowanie liposomalnej postaci cyprofloksacyny i nowych chemioterapeutyków (28,31). Rokowanie w tularemii powodowanej przez *F. tularensis* subspecies *holoartica* jest dobre. Choroba nie wiąże się zwykle z ryzykiem zgonu, jednak nie leczona może trwać długo i powodować istotne powikłania. Leczenie jest zwykle skuteczne, jednak u części chorych (<20%) choroba może nawrócić po zakończeniu antybiotykoterapii. Zakażenia *F. tularensis* subspecies *tularensis* (szczególnie typem A1) są groźniejsze, nieleczone prowadzą do zgonu u co najmniej ¼ chorych.

Znane są opracowane przed kilkudziesięciu laty skuteczne szczepionki przeciwko tularemii (np. żywa szczepionka LVS), nie zostały one jednak zarejestrowane do użycia i nie są obecnie dostępne (32). Trwają jednak prace nad nowymi szczepionkami (33,34). Ze względu na sporadyczne występowanie choroby i różnorodny obraz kliniczny tularemia często jest rozpoznawana zbyt późno, niekiedy nawet w typowych przypadkach (35). Należy pamiętać o uwzględnieniu tej choroby w różnicowaniu w następujących sytuacjach klinicznych: 1) gorączka lub stan podgorączkowy z lokalnym powiększeniem węzłów chłonnych, 2) objawy miejscowe (owrzodzenie, lokalne powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie gardła, zapalenie spojówek) lub zapalenie płuc po ugryzieniu przez owada lub kontakcie z dzikimi zwierzętami/mięsem dzikich zwierząt.

F. tularensis z powodu dużej zakaźności jest traktowana jako broń biologiczna, i możliwe jest, że co najmniej kilka państw posiada zapasy tej bakterii (14,36). W kontekście możliwego zagrożenia terrorystycznego związanego z użyciem bakterii jako broni biologicznej, jak również możliwych ognisk zachorowań tularemii warto również uwzględnić w przypadku masowych zachorowań, jeżeli objawy mogą sugerować tę chorobę.

WNIOSKI

Niezależnie od postaci klinicznej, ze względu na rzadkie występowanie i różnorodny obraz kliniczny tularemia często jest rozpoznawana zbyt późno. Lekarze nie powinni zapominać o uwzględnieniu tej choroby u chorych z niewyjaśnionymi objawami, które pojawiły się po ugryzieniu przez owada lub kontakcie z dzikimi zwierzętami.

5. Ehrensperger F, Riederer L, Friedl A. Tularämienach Angriff eines Mäusebussards auf eine Joggerin: Ein „One Health“ -Fallbericht. *Tularemia in a jogger woman after the attack by a common buzzard (Buteo buteo): A “One Health” case report.* Schweiz Arch Tierheilkd 2018;160:185-188
6. Chróst A, Gielarowicz K, Kalużewski S, et al. The occurrence of infections caused by *Francisella tularensis* in humans in Poland and laboratory diagnosis of tularemia. *Med Dosw Microbiol* 2017;69:55-63
7. Infectious Diseases and Poisonings in Poland in 2019; Bulletin of the National Institute of Public Health and Chief Sanitary Inspectorate: Warszawa, 2020. Available at: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf
8. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce (dwutygodniowe): http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/INF_20_12B.pdf (Jan-Dec 2020); http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2021/INF_21_07A.pdf (01 Jan - 15 July 2021)
9. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany-A Re-emerging Zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:40
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Tularaemia. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-tularaemia-2019.pdf>
11. Gürçan S. Epidemiology of tularemia. *Balkan Med J* 2014;31:3-10.
12. Larssen KW, Afset JE, Heier BT et al. Outbreak of tularaemia in central Norway, January to March 2011. *Euro Surveill* 2011;16(13):19828
13. Christenson B. An outbreak of tularemia in the northern part of central Sweden. *Scand J Infect Dis* 1984;16:285-90
14. Eliasson H, Lindbäck J, Nuorti JP, et al. The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2002;8:956-60
15. Kicińska H, Kostrzewski J, Seibold E et al. [Tularemia cases in Warsaw]. *Przegl Epidemiol* 1954;1:37-42.
16. Niścigorska-Olsen J. Tularemia. In: *Interna Szczeklika*. Med Prak., Kraków, 2020.
17. Tärnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003;21:361-73
18. Kłapeć T, Cholewa A. Tularemia - still dangerous zoonosis. *Med Og Nauk Zdr.* 2011;17(3):155-160
19. Boone I, Hassler D, Nguyen T, et al. Tularaemia in southwest Germany: Three cases of tick-borne transmission. *Ticks Tick Borne Dis* 2015;6:611-4.
20. Sigaloff KCE, Chung PK, Koopmans J, et al. First case of severe pneumonic tularemia in an immunocompetent patient in the Netherlands. *Neth J Med* 2017;75:301-303.
21. Sobolewska-Pilarczyk M, Pawłowska M, Halota W. Ulceroglandular tularemia complicated by pneumonia -- a case report. *Przegl Epidemiol* 2014;68:421-4
22. Fachinger P, Tini GM, Grobholz R, et al. Pulmonary tularaemia: all that looks like cancer is not necessarily cancer - case report of four consecutive cases. *BMC Pulm Med* 2015;15:27.
23. Tunga U, Bodrumlu E, Acikgoz A, et al. A case of tularemia presenting as a dental abscess: case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:e33-5.
24. Rawal H, Patel A, Moran M. Unusual case of prosthetic joint infection caused by *Francisella Tularensis*. *BMJ Case Rep* 2017:bcr2017221258
25. Syrjälä H. Peripheral blood leukocyte counts, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in tularemia caused by the type B strain of *Francisella tularensis*. *Infection* 1986;14: 51-54
26. Osiak B, Bartoszcze M, Gawęł J. [Francisella tularensis - feature of pathogen, pathogenesis, diagnostics]. *Przegl Epidemiol* 2006;60:601-608
27. Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:231-40
28. Boisset S, Caspar Y, Sutera V, et al. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Front Cell Infect Microbiol* 2014;4:40.
29. Johansson A, Berglund L, Sjöstedt A, et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clin Infect Dis* 2001;33:267-268.
30. Aranda EA. Treatment of tularemia with levofloxacin. *Clin Microbiol Infect* 2001;7: 167168
31. Hamblin KA, Wong JP, Blanchard JD, et al. The potential of liposome-encapsulated ciprofloxacin as a tularemia therapy. *Front Cell Infect Microbiol* 2014;4:79.
32. Ellis J, Oyston PC, Green M, et al. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:631-46
33. Jia Q, Horwitz MA. Live Attenuated Tularemia Vaccines for Protection Against Respiratory Challenge With Virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:154
34. Rockx-Brouwer D, Chong A, Wehrly TD, et al. Low dose vaccination with attenuated *Francisella tularensis* strain SchuS4 mutants protects against tularemia independent of the route of vaccination. *PLoS One* 2012;7:e37752.
35. Switaj K, Olszynska-Krowicka M, Zarnowska-Prymek H, et al. Tularaemia after tick exposure - typical presentation of rare disease misdiagnosed as atypical presentation of common diseases: a case report. *Cases J* 2009;2:7954.

36. Prokšová M, Bavlovič J, Klimentová J, et al. Tularemia - zoonosis carrying a potential risk of bioterrorism. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2019;68:82-89.

Received: 14.04.2021

Accepted for publication: 03.08.2021

Otrzymano: 14.04.2021 r.

Zaakceptowano do publikacji: 03.08.2021 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Filip Mejza

Evidence Based Medicine Unit, Institute of Cardiology,
Jagiellonian University Medical College

ul. Prądnicka 80

31-202 Kraków

Phone/fax: 12 614 30 04

Mobile phone: +48 501 276 558

e-mail: filip.mejza@uj.edu.pl