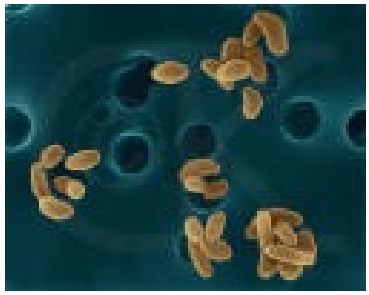
Tularemia

Cod. ICD 9: 021

Eziologia

La Tularemia è una patologia estremamente infettiva, basti pensare che anche solo 10 microrganismi introdotti per via inalatoria, tramite la cute o le mucose, possono provocare la malattia. Sostenuta da batteri del genere *Francisella* la malattia si presenta con una grande varietà di manifestazioni cliniche legate alla via di introduzione e alla virulenza del ceppo. La posizione tassonomica del genere *Francisella* è piuttosto complessa: nel passato era stata classificata nei gruppi di Brucella o Pasteurella. I batteri del genere *Francisella* sono cocchi pleiomorfi Gram negativi immobili aerobi intracellulari facoltativi replicanti nei macrofagi. La tassonomia attuale (Anda *et al.*) considera all'interno del genere *Francisella* due specie: *F.tularensis* e *F.philomiragia.* Nella *F. tularensis* sono descritte cinque subspecie o biovar: *F.tularensis* o *neartica* conosciuta anche come tipo A, *holarctica* biogruppo I, *holarctica* biogruppo II che formano il tipo B, *mediaasiatica* e *novicida* conosciuta come tipo C. Tali biovarianti differiscono per caratteristiche biochimiche, virulenza e caratteristiche epidemiologiche.



Francisella spp. al TEM da Dennis Kunkel's Electron Microscopy Image Gallery

I biovar tipo A sono estremamente patogeni per l'uomo mentre i tipo B lo sono molto meno mentre i tipo C sono scarsamente patogeni. La PCR ha permesso di suddividere gli stipiti di *Francisella tularensis* in 17 gruppi genetici designati con le lettere da A a Q. L'identificazione definitiva della *Francisella* può essere problematica anche per laboratori adeguatamente attrezzati motivo per cui dovrebbe essere sempre eseguita da laboratori di referenza.

La malattia nell'uomo

Da un punto di vista clinico vengono descritte sei forme:

- **forma ulcero-ghiandolare**: 21-87% dei casi per contatto diretto con animali infetti o punture di zecche. Si presenta inizialmente una tumefazione linfonodale e dopo alcuni giorni compare una papula rossa e dolente in sede di drenaggio dei linfonodi coinvolti. La lesione va incontro a necrosi lasciando un'ulcera con bordo rilevato.
- **ghiandolare**: 3-20% dei casi: linfoadenopatia senza presenza di ulcere cutanee.
- **oculoghiandolare** : 0-5% dei casi; i batteri penetrano per via congiuntivale per contatto con dita contaminate schizzi o aerosol. sintomi: fotofobia,lacrimazione poi congiuntivite franca con con chemosi e papule o ulcere congiuntivali giallastre.
- **faringea:** 0-12% dei casi; solitamente di origine alimentare per cui spesso vi sono più casi nella stessa famiglia. E' presente faringodinia con faringite o tonsillite essudativa con o senza ulcere.Sono di solito coinvolto i linfonodi regionali (retrofarigei, della loggia parotidea, cervicali).
- **polmonare**: 7-20% dei casi; quadro polmonare conseguente ad inalazione diretta o della disseminazione ematica dei microorganismi, con febbre, tosse, costrizione retrosternale, dolore toracico.
- **tifoidea**: 5-30% dei casi forma febbrile non associata ad adenopatia, conseguente a qualsiasi modalità di esposizione. Inizia con febbre, cefalea, mialgie anoressia, nausea, vomito, diarrea dolore addominale, tosse. In un secondo momento possono insorgere disidratazione modica faringite. La diarrea è quasi sempre presente è acquosa e solo raramente ematica.

Alcuni aspetti clinici e radiologici della tularemia nell'uomo

La malattia negli animali

Dopo la penetrazione nell'organismo *Francisella* migra ai linfonodi e di qui può disseminarsi in tutto l'organismo. Batterio intracellulare facoltativo, replica nei macrofagi e, nelle fasi iniziali dà una batteriemia cui segue nelle forme localizzate una reazione locale con necrosi suppurativa.

Francisella tularensis è un patogeno che può presentarsi con una sintomatologia estermamente varia a seconda della sensibilità dell'ospite della via di penetrazione e del ceppo batterico.

Si possono avere sintomatologie a decorso iperacuto fulminante, cronico granulomatose e positività sierologiche persistenti senza segni clinici evidenti.

Negli animali le forme più diffuse sono la tifoidea, malattia sistemica con manifestazioni gastrointestinali non associata a sintomi indicativi della via di infezione e quella setticemica caratterizzata da shock tossico e stato comatoso ed esito quasi sempre letale.

In genere, in natura la malattia colpisce in forma clinica quasi esclusivamente i lagomorfi ed i roditori anche se l'infezione spontanea è stata dimostrata in almeno 11 specie di invertebrati ma soprattutto in 150 mammiferi (Hoff *et al*, 1975; Magnino *et al*., 1990) comprendenti primati, insettivori, carnivori, ungulati, marsupiali, anfibi e pesci.

Delle specie domestiche possono essere coinvolti suini, bovini, ovini, gatto, cane (Baldwin *et al.,*1991; Calhoun,1956; Magnino *et al*; Woods *et al.*1998).L'infezione è stata dimostrata anche in molte specie di uccelli.

Nelle lepri sono state descritte forme a carattere setticemico con esito mortale in 2-3 giorni e forme subacute con astenia e morte in una settimana. All'autopsia si riscontrano congestioni agli organi ed un aumento delle dimensioni della milza e micro ascessi sono spesso presenti su numerosi organi milza compresa.

Nel gatto ha un decorso variabile: vi sono forme inapparenti con solo sieropositività, altre subacute e forme iperacute con setticemia mortale. Nelle forme subacute oltre alla febbre all'anoressia sono stati notati spesso adenite della regione faringea, ulcerazioni alla lingua, o alla mucosa boccale.

Nel cavallo si può apprezzare febbre, astenia, edemi agli arti , mentre il bovino sembra piuttosto resistente anche se la tularemia à stata descritta anche in questa specie. Nel suino adulto la malattia ha decorso inapparente mentre nel suinetto si può notare febbre, astenia e dispnea.

Il cane sembra relativamente resistente anche se sono descritti casi con febbre scolo nasale ed oculare con interessamento del punto di inoculo. L'evoluzione è favorevole anche in assenza di trattamento.

Le specie ove la tularemia decorre in forma asintomatica possono rivestire un ruolo non secondario sia come serbatoi sia come "sentinelle" nei piani di controllo della malattia.

Epidemiologia

La vastità degli ecosistemi coinvolti nel ciclo della tularemia , il numero di specie recettive, la presenza di biovarianti a diversa patogenicità, la relativa resistenza di *Francisella* in natura specie nei climi freddi rende veramente complessa una definizione del ciclo di questa malattia.

I lagomorfi hanno un riconosciuto ruolo nell'epidemiologia della tularemia soprattutto come amplificatori dell'epidemia anche se l'elevatissima mortalità rappresenta un fattore autolimitante. La mancanza di animali portatori o sieropositivi nei periodi inter-epidemici dimostra come l'elevatissima recettività dei lagomorfi non permetta loro di esserne il serbatoio (Dufrêne e Vaissaire, 1998). Questo anche in presenza di alcune eccezioni come *Lepus americanus* oppure certe popolazioni di lepri dell'Europa centrale che risulterebbero poco recettive e che potrebbero quindi rappresentare un serbatoio della malattia.

I roditori sono meno sensibili dei lagomorfi all'infezione e la localizzazione renale con conseguente escrezione urinaria con potenziale contaminazione delle acque superficiali rende questa categoria un probabile serbatoio ed un non trascurabile fattore di rischio per l'uomo.

Ma i meccanismi principali della persistenza in natura della tularemia vanno ricercati negli artropodi vettori: nelle zecche [*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Ornithodoros*] ove *Francisella* può essere isolata anche mesi dopo la fine di una epidemia ed è trasmessa anche per via verticale, ma anche zanzare (generi *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*)e tafani (*Chrysops* spp.) sembra possano giocare un ruolo non secondario in molti territori.

L'infezione è presente nell'emisfero settentrionale nelle zone comprese fra i 30 e i 70 gradi di latitudine: negli Stati Uniti ad est durante l'inverno nel periodo della caccia al coniglio e ad ovest durante l'estate in relazione al periodo di maggior diffusione delle zecche; in Europa e in Asia sembra che nei tempi passati avesse avuto larga diffusione visto il gran numero di potenziali specie infette e di vettori.

Trasmissione

La contaminazione fra animali e dell'uomo può avvenire in modo diretto o indiretto per numerose vie come la via cutanea e delle mucose (*Francisella* è in grado di attraversare la pelle e le mucose sane: il contatto con carcasse infette è una primaria fonte di contagio) la via aerea, l'ingestione di carni infette, l'ingestione di acqua contaminata e le punture di zecche.

Le carcasse di animali infetti rappresentano una fonte di primaria importanza per quelle specie, come i gatti, che vivendo a stretto contatto con l'uomo diventano veicolo dell'infezione zoonosica.

L'uomo si contagia principalmente tramite contatti con lepri e piccoli roditori: il semplice contatto con animali malati o morti può provocare l'infezione e questo spiega la maggior frequenza della malattia in categorie come cacciatori, guardiaparco , agricoltori e veterinari.

Altre vie di contaminazione nell'uomo sono morsi e graffi, ingestione d'acqua, inalazione di materiale infetto.

Nell'uomo non è da trascurare la possibilità di acquisire la malattia in seguito a manipolazione di materiale infetto o culture batteriche motivo per cui viene considerata una delle più importanti infezioni che si possono contrarre in laboratorio.

Prevenzione

Un'adeguata formazione, l'aggiornamento sulla situazione epidemiologica del territorio sono senza dubbio alla base della corretta prevenzione di questa affezione nelle categorie a rischio dagli operatori che agiscono sul territorio,ai laboratoristi che per le specificità delle operazioni che eseguono hanno maggiori possibilità di venire in contatto con l'agente infettante .

L'estrema infettività della malattia non permette di prendere altre precauzioni che non siano la non esposizione all'agente eziologico mediante un corretto abbigliamento per evitare le punture di zecche o l'utilizzo di guanti nella manipolazione di animali o carcasse potenzialmente infetti.

Non è mai stata descritta la trasmissione interumana pertanto i pazienti ospedalizzati necessitano di isolamento.

Le vaccinazioni non danno i risultati sperati: i vaccini spenti non danno immunità mentre quelli vivi attenuati permettono un'attenuazione dei sintomi correlati allo sviluppo della malattia ma non danno immunità completa. Solitamente vengono consigliati solo in caso di esposizione professionale all'agente.

E' di provata efficacia la profilassi antibiotica post contagio che protegge dall'infezione sintomatica purchè eseguita immediatamente dopo l'infezione.

Utilizzazione di *F.tularensis* come arma biologica

La bassa carica infettante, la particolare efficienza della via inalatoria, la presenza di ceppi ad elevata virulenza fanno di *F.tularensis* un agente infettivo studiato dalle principali forze armate come arma biologica nonostante il bando imposto alle armi chimiche e biologiche dal protocollo di Ginevra già nel 1925. Sembra che sia gli Stati Uniti che l'Unione Sovietica avessero sviluppato da tempo ceppi resistenti al cloranfenicolo, alla tetraciclina ed alla streptomicina.

Gli esperti del WHO hanno creato nel 1970 un modello secondo il quale la dispersione per aerosol di 50 kg. un ceppo ad alta virulenza su una metropoli di 5 miloni di abitanti causerebbe 19000 morti e 250000 casi di malattia grave.

LINKS TEMATICI

- http://www.bt.cdc.gov/agent/tularemia/index.asp
- http://www.niaid.nih.gov/factsheets/tularemia.htm
- http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/ff/francisella.html
- http://www.invs.sante.fr/publications/guides_biotox/guide_tularemie.html
- http://afssaps.sante.fr/htm/10/biotox/tularemi.pdf
- http://www.unipr.it/arpa/facvet/annali/2001/bottarelli.pdf
- http://www.michigan.gov/mda
- http://www.drkoop.com/conditions/encyclopedia/articles/020000a/020000201.html
- http://www.state.hi.us/health/resource/comm_dis/cddtular.htm
- http://www.dphhs.state.mt.us/hpsd/pubheal/disease/commdis/tuly.htm
- http://www.adam.com/ency/article/00856.htm
- http://medic.med.uth.tmc.edu/path/00001501.htm
- http://www.pbrc.hawaii.edu/~kunkel/gallery/bacteria/page003/96528a.jpg
- http://www.kumc.edu/instruction/medicine/pathology/ed/ch_9b/c9b_tularemia_eschar.html

Questo file è stato prelevato dall'indirizzo: http://www.antropozoonosi.it/