

## TULAREMIA: UNA ZONOSI DA NON DIMENTICARE

Ezio Bottarelli\*

Fin dal XIV secolo venne riconosciuta, nell'Europa settentrionale, l'esistenza di una malattia dell'uomo che si manifestava con particolare frequenza nei periodi in cui, per ragioni climatiche o per altri fattori ambientali contingenti, la consistenza numerica della popolazione di roditori era straordinariamente elevata. In quelle regioni il roditore più comune era il lemming (*Lemmus lemmus*), e perciò la forma morbosa venne detta "febbre da lemming". Fu soltanto verso la fine del XIX secolo che la patologia venne accettata come entità clinica a sé stante; non molti anni dopo, nel 1911, si osservò negli U.S.A. una affezione simil-pestosa nello scoiattolo californiano (*Citellus beecheyi*) ed in quell'occasione venne isolato un agente batterico apparentemente nuovo (McCoy, 1911; McCoy e Chapin, 1912). L'agente venne denominato "*Bacterium tularense*", a memoria della contea di Tulare, in California, ove il focolaio era stato osservato.

I primi casi accertati di malattia nell'uomo vennero diagnosticati negli U.S.A. durante gli anni '20 ed all'inizio degli anni '30 in Europa.

### *Gli agenti*

A tutt'oggi sono riconosciuti 7 agenti inquadrati nel genere *Francisella*, denominazione adottata in onore di Edward Francis, un batteriologo statunitense che svolse approfonditi studi sul batterio e sulla patogenesi della malattia.

Nel passato gli agenti della tularemia sono stati inclusi nei gruppi "*Pasteurella*" o "*Brucella*". La differenziazione di *Francisella* spp. da *Brucella* e *Pasteurella* è basata su una serie di caratteri, fra i quali spiccano il diverso contenuto in acidi grassi del microrganismo (Jantzen *et al.*, 1979), l'elevato contenuto lipidico della parete cellulare (Hood, 1977) e le diverse proporzioni del contenuto in G+C nel DNA batterico. Infatti, in *Francisella* gli aminoacidi guanina e citosina concorrono a formare soltanto il 33-36% del DNA, mentre in *Pasteurella* spp tale percentuale raggiunge il 40-45%, e valori ancora più elevati si riscontrano in *Brucella* spp (55-58%) (Pearson, 1998).

Dal punto di vista morfologico, i diversi membri della specie *Francisella* sono indistinguibili. *In vivo* il batterio si presenta come un piccolo elemento coccobacillare (0.3-0.7 mm), circondato da una capsula; si possono osservare anche forme ovoidali, bacillari, a fagiolo, filamentose. Gram negativo, immobile ed asporigeno, risul-

---

\* Dipartimento di Salute Animale, Università degli Studi di Parma, Via del Taglio, 8, 43100 Parma.  
E-mail: ezio.bottarelli@unipr.it

ta di isolamento piuttosto difficile. Infatti, oltre a possedere particolari esigenze di crescita (necessita di terreni addizionati di cisteina), richiede preferibilmente, per l'isolamento primario, il ricorso all'inoculazione di animali da laboratorio (topino o cavia) o di uova embrionate. Ciò è pressochè indispensabile qualora si voglia procedere all'isolamento dall'acqua (Pearson, 1988).

### Tassonomia corrente

La classificazione attuale (Anda *et al.*, 2001) dei membri del genere *Francisella* è riassunta nella Tabella 1.

Tabella 1. Tassonomia corrente del genere *Francisella*

Specie	Subspecie o biovar	Sinonimo	Primo isolamento
<i>tularensis</i>	tularensis o nearctica	tipo A	isolata nel 1941 da casi di malattia dell'uomo in U.S.A.
	holartctica biograppo I	tipo B eritromicino- sensibile	isolata nel 1896 in Norvegia; ceppo di referenza isolato a Mosca nel 1976
	holartctica biograppo II o palaeartctica	tipo B eritromicino- resistente	
	holartctica biograppo japonica		isolata nel 1926 in Giappone da un linfonodo umano
	mediaasiatica		isolata nel 1965 da un gerbillo in U.S.A.
	novicida	tipo C	isolata nel 1951 da acque superficiali in U.S.A.
<i>philomiragia</i>			isolata nel 1951 da un'ondata in U.S.A.

Nell'ambito della specie *tularensis* vengono incluse cinque sottospecie o biovar: *tularensis*, *holartctica* biograppo I, *holartctica* biograppo II, *mediaasiatica* e *novicida*.

L'identificazione di un biovar viene effettuata attraverso test biochimici (fermentazione del glicerolo, citrullina ureidasi ecc.) (Olsufiev *et al.*, 1959). Tutti i ceppi della specie *tularensis*, indipendentemente dal tipo di appartenenza, hanno la stessa composizione antigenica e non possono essere differenziati con metodi sierologici (Carlisle *et al.*, 1962). Recentemente è stata dimostrata la possibilità di differenziazione fra tipo A e tipo B attraverso metodi di ibridizzazione del DNA (Forsman *et al.*, 1990) o attraverso PCR (Puente Redondo *et al.*, 2000). Quest'ultima tecnica ha consentito anche di suddividere gli stiptidi di *F. tularensis* in 17 gruppi genetici (designati con lettere da A a Q) e di dimostrare che almeno 4 dei suddetti gruppi possono infettare sia l'uomo che la lepre (Puente Redondo *et al.*, 2000).

Nell'ambito della specie *tularensis*, i ceppi più importanti quali agenti di malat-

tia nell'uomo o negli animali, in quanto provvisti di elevata virulenza, sono quelli del biovar *tularensis*; essi sono presenti in America settentrionale (Penn, 1995), ma sono stati isolati di recente anche in Europa centrale (Gurycova, 1998). Il biovar palaeartica è meno virulento e viene isolato soprattutto in Eurasia, mentre in America la sua presenza è da ritenere occasionale. (Olsufjev *et al.*, 1959). Il biovar novicida (Hollis *et al.*, 1989) in passato era considerato una delle tre specie del Genere (Eigelsbach e McGann, 1984).

I tipi A e B causano rispettivamente, nell'uomo, malattia grave e lieve. Il tipo C è stato isolato dall'acqua e soltanto eccezionalmente provoca malattia nell'uomo (Hollis *et al.*, 1989).

La specie *philomiragia* è probabilmente provvista di basso potere patogeno, ma eccezionalmente può sostenere malattia nell'uomo (Clarridge *et al.*, 1996; Hollis *et al.*, 1989; Polack *et al.*, 1998; Wenger *et al.*, 1989).

### *Gli ospiti*

*Francisella tularensis* è un patogeno intracellulare che induce una malattia a decorso iperacuto fulminante negli ospiti altamente sensibili, oppure malattia cronica a carattere granulomatoso negli ospiti moderatamente sensibili, o immunità persistente in assenza di segni clinici negli ospiti resistenti (Pearson, 1998).

Nell'uomo, tipo e gravità della malattia dipendono principalmente da tre variabili: sottospecie batterica o biograppo in causa e virulenza del ceppo, via di infezione, dose infettante.

L'ampia variazione di sensibilità dell'uomo in rapporto al ceppo batterico è testimoniata, per esempio, dal fatto che l'infezione per via respiratoria con soli 10 microrganismi di un ceppo patogeno di *F. tularensis tularensis* ha esito mortale (Saslaw *et al.*, 1961), mentre nel caso di *F. tularensis holartica*, assunta per la stessa via, la DL<sub>50</sub>, pur restando bassa in termini di valore assoluto, raggiunge tuttavia valori superiori di oltre 2 ordini di grandezza (10<sup>3</sup>).

Per le diverse specie di animali, domestici o selvatici, la eterogeneità ora accennata è ulteriormente amplificata da un'altra importante variabile: la recettività di specie. Infatti, a titolo di esempio, si può ricordare come l'affezione simil-pestosa degli scoiattoli, sostenuta dalla sottospecie *tularensis*, abbia esito letale dopo inoculazione di soli 1-10 microrganismi. Lo stesso dicasi per il topino e la cavia inoculati per via sottocutanea (Tasselli *et al.*, 1988). Questa stessa specie sviluppa malattia grave anche dopo infezione attraverso una vasta gamma di modalità (orale, intranasale, congiuntivale, intraperitoneale).

In natura la malattia in forma clinica colpisce quasi esclusivamente lagomorfi e roditori; le altre specie vanno incontro, salvo rare eccezioni (Rohrbach, 1988) ad infezione asintomatica e sviluppano anticorpi specifici. Questa loro caratteristica li rende idonei ad essere utilizzati come "animali sentinella" per valutare la circolazione dell'agente nel territorio (Magnino *et al.*, 1990; Tasselli *et al.*, 1984).

L'infezione spontanea è stata dimostrata in almeno 111 specie di invertebrati (fra cui 14 specie di zecche, 6 di pulci, numerose specie di zanzare)(Gurycova *et al.*, 1995; Hillman e Morgan, 1937) ed in circa 150 mammiferi selvatici, rappresentati in maggioranza da roditori e lagomorfi (Hoff *et al.*, 1975; Magnino *et al.*, 1990), ma

comprendenti anche primati, insettivori, carnivori, ungulati, marsupiali, anfibi e pesci (Calle *et al.*, 1993; Emmons *et al.*, 1976; Hopla, 1974; Posthaaus *et al.*, 1998; Reilly, 1970). Nove specie di animali domestici possono essere coinvolte, compresi suini, bovini, ovini, gatto, cane (Baldwin *et al.*, 1991; Calhoun, 1956; Capellan e Fong, 1993; Gustafson e De Bowes, 1996; Magnino *et al.*, 1990; Rudesill, 1937; Woods *et al.*, 1998). Infine, l'infezione è stata riconosciuta in oltre 20 specie di uccelli (Mörner e Mattsson, 1983; Olsufjev *et al.*, 1959; Reilly, 1970).

### La trasmissione

Le modalità di trasmissione della tularemia sono state ben studiate nell'uomo e si rivelano di una complessità straordinaria (Fig. 1), in rapporto alla sottospecie batterica, alla virulenza del ceppo in causa, all'ecosistema ed alla localizzazione geografica (Rohrbach, 1988).



Figura 1. Rappresentazione schematica delle modalità di trasmissione della tularemia fra animali e l'uomo.

La trasmissione tra gli animali o dagli animali all'uomo può avvenire con modalità differenti; non è nota, invece, l'esistenza di contagio inter-umano, mentre assume una certa rilevanza la possibilità di acquisire la malattia in seguito a manipolazione di materiale contaminato o di colture batteriche (Bell, 1980; Bradley *et al.*, 2001). In effetti, fin dagli anni '20 la tularemia è risultata una delle più importanti infezioni contratte in laboratorio (Magnino *et al.*, 1990).

Si ritiene che la maggioranza dei casi di malattia nell'uomo sia dovuta a contatto diretto con animali infetti (Pearson, 1988), tuttavia potrebbe assumere una importanza non trascurabile, per lo meno in alcune regioni geografiche, la trasmissione ad opera di tafani (*Chrysops* spp.), zecche (*Ixodes* spp., *Dermatocentor* spp., *Haemaphysalis* spp.) o zanzare (generi *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*) (Olsufjev, 1974).

Nell'uomo l'infezione è presente in vaste zone dell'emisfero settentrionale, a latitudini comprese fra 30° e 70° (Fig. 2).



Figura 2. Rappresentazione schematica dei focolai di tularemia nell'uomo su scala mondiale.

### **America settentrionale**

La frequenza e l'andamento della tularemia in questo sub-Continente possono essere riassunti in tre distinti scenari. Il primo si riferisce alle regioni orientali degli U.S.A., ove la malattia predomina durante i mesi freddi, in correlazione alla stagione di caccia al coniglio (Dufrière e Vaissaire, 1998). Il secondo scenario viene osservato negli U.S.A. occidentali, dove l'incidenza è più elevata nel periodo estivo, in corrispondenza con la maggiore attività delle zecche e degli altri ectoparassiti ematofagi. Infine, il terzo si riferisce ai territori del Nord (Canada), nei quali i fattori di rischio sono da individuare nella contaminazione delle acque da parte di castori e ondatre (Perron, 1984) e nella caccia alle ondatre (Levesque *et al.*, 1995).

### **Europa ed Asia**

Fra i territori del Vecchio Mondo nei quali la tularemia sembra aver avuto, almeno in passato, un'ampia diffusione si annoverano quelli della ex-U.R.S.S., nei quali il ciclo vitale del batterio è influenzato da condizioni ambientali disparate (prateria, steppa, foreste, palude, tundra ecc.) ed interessa una varietà di mammiferi, con particolare riferimento a lagomorfi e roditori (lepri, ondatre, topi, gerbilli ecc.). I principali vettori sono individuabili in zecche del genere *Dermacentor*, *Ixodes*, *Rhipicephalus*. In una siffatta varietà di condizioni, l'infezione dell'uomo può avvenire con modalità molteplici ma sostanzialmente riconducibili a 4 distinti *pattern* (Pearson, 1988):

1. infezione per via trans-cutanea (Quan *et al.*, 1956), trans-mucosale o per contatto, che interessa soprattutto i cacciatori e gli addetti agli impianti di macellazione e lavorazione di lepri, pecore ecc.;

2. trasmissione da parte di artropodi, evenienza più comune nelle persone che conducono vita all'aria aperta o nelle popolazioni residenti in regioni paludose o boschive;
3. trasmissione per via orale, principalmente attraverso acqua (o più raramente alimenti) contaminata da feci di roditori;
4. trasmissione per via aerea, attraverso inalazione di polveri provenienti da foraggi, paglia, mangimi o cereali contaminati da feci di roditori.

Nella penisola scandinava, numerosi casi sono stati attribuiti al contatto con lepri, lemming e altri piccoli roditori, mentre nell'Europa centrale e sud-orientale il comune topo campagnolo rappresenta l'animale più frequentemente implicato nella genesi di focolai di malattia dell'uomo (Haug e Pearson, 1972).

Nei Paesi dell'Europa meridionale (Francia, Spagna, Italia) la tularemia dell'uomo è stata sovente associata a contatto con lepri. In questi casi, il contagio è avvenuto sia per via transcutanea che, saltuariamente, per via alimentare attraverso ingestione di carni poco cotte. Secondo Mollaret e Bourdin (1972) il 90% dei casi di tularemia osservati in Francia era da attribuire a contatto con lepri.

Non mancano segnalazioni di vie di trasmissione non convenzionali, come recentemente evidenziato in Spagna (Anda *et al.*, 2001) ove sono stati descritti nell'uomo casi di malattia in forma ulcero-ghiandola associata alla pesca di gamberi d'acqua dolce (*Procambarus clarkii*).

In Italia le prime segnalazioni di infezioni degli animali risalgono agli anni '30 (Bardelli e Ravaglia, 1931). La malattia nell'uomo venne evidenziata nel 1966/67 in seguito a contatto con lepri infette (Bianchi 1966; Rinaldi e Cervio 1967; Rinaldi *et al.*, 1964). Altri casi vennero segnalati nel periodo attorno agli anni '80, sempre derivanti dal contatto con lepri (Senaldi 1987), ma anche al morso di una faina od al graffio di un coniglio. Dal 1982 la malattia ha assunto in Toscana un andamento a carattere endemico con epidemie saltuarie (Ercolini *et al.*, 1991; Senaldi *et al.*, 1987; Tasselli *et al.*, 1988), conseguenti con ogni probabilità a contaminazione degli impianti di approvvigionamento idrico (Greco *et al.*, 1987; Mignani *et al.*, 1988, 1991; Palarchi *et al.*, 1989).

#### *Persistenza in natura degli agenti*

In primo luogo, è da ricordare la vastità degli ecosistemi in cui possono essere presenti gli agenti del genere *Francisella*. Oltre che da numerosi animali sia a sangue caldo che a sangue freddo, l'agente è stato isolato dall'acqua, dal terreno e da vegetali (Hopla, 1974).

E' già stato accennato a come i lagomorfi ed i roditori assumano un ruolo epidemiologico rilevante quali fonti di infezione per l'uomo. Tuttavia i lagomorfi, se da un lato possono assumere un ruolo di amplificazione dell'infezione, dall'altro appaiono assai poco rilevanti come serbatoio di infezione. In essi, infatti, la malattia ha quasi costantemente esito letale, come dimostrato sia sul piano sperimentale che, indirettamente, dal fatto che nei periodi inter-epidemici non si riscontrano animali portatori o provvisti di anticorpi (Dufrêne e Vaissaire, 1998).

E' comunque da ricordare che il predetto andamento acuto-grave della malattia nelle popolazioni di lagomorfi ammette alcune eccezioni. Infatti, secondo alcuni

Autori, in America settentrionale la lepre “scarpa di neve” (*Lepus americanus*) va incontro a malattia non letale e potrebbe quindi rappresentare un serbatoio (Akerman e Embil, 1982). Lo stesso dicasi per le lepri europee in alcuni territori dell’Europa centrale (Romania), le quali risulterebbero poco recettive e potrebbero pertanto rappresentare un serbatoio (Pencea *et al.*, 1974).

I meccanismi essenziali di persistenza di *Francisella* in natura vanno probabilmente individuati nei vettori, ed in particolare nelle zecche (Mörner, 1992), dalle quali l’agente può essere isolato anche a distanza di mesi dopo l’esaurimento di una epidemia (Pencea *et al.*, 1974; Mollaret *et al.*, 1974) e che quindi assumono la funzione di serbatoio. Inoltre, nelle zecche è stata descritta la trasmissione verticale sia per via trans-stadiale che trans-ovarica (Hubálek e Halouzka, 1997).

Per quanto riguarda i roditori, essi sono meno sensibili alla malattia rispetto ai lagomorfi. E’ stato dimostrato che il topo campagnolo (*Apodemus sylvaticus*), in alcuni territori, rappresenta l’animale-serbatoio più importante (Olsufjev, 1974), e che il suo ruolo epidemiologico è accentuato dal fatto che in esemplari della suddetta specie, dopo infezione per via orale, si ha una localizzazione renale cronica, con escrezione attraverso le urine (Bell e Scott, 1975). Ciò rappresenta indubbiamente un potenziale veicolo di contaminazione delle acque superficiali, nonché un non trascurabile fattore di rischio per l’uomo.

Va inoltre ricordato il ruolo di altri animali (Dufrière e Vaissaire, 1998) che, seppure occasionalmente, sono risultati associati a casi di infezione umana: gatto, coniglio, scoiattolo, procione, cervo (Emmons *et al.*, 1976), volpe, lince, marmotta, tasso. E’ stata descritta anche la disseminazione ambientale di *Francisella* da parte di uccelli (corvo, cornacchia, poiana, gufo) (Rehbinder e Karlsson, 1979; Mörner e Mattsson, 1983).

Un fattore autolimitante della diffusione dell’infezione è rappresentato dalla stabilità relativamente bassa di *Francisella* spp. nell’ambiente. Essa infatti sopravvive soltanto a temperature piuttosto basse ed, anche in questo caso, per un tempo limitato (Tasselli *et al.*, 1988). A temperature superiori a 13°C la vitalità viene rapidamente perduta. Inoltre, è molto sensibile ai normali procedimenti di sanitizzazione delle acque (es. clorazione) (Biffi Gentili *et al.*, 1985). Nelle carcasse animali, nell’acqua e nel terreno può conservare l’infettività per tempi più prolungati, mentre il congelamento ne prolunga notevolmente la vitalità (Tasselli 1988).

### *La malattia*

*F. tularensis* è un batterio intracellulare facoltativo che replica nei macrofagi (Tärnvik, 1989). Dopo la penetrazione nell’organismo, che avviene per via transcutanea, transmucosale, digerente o respiratoria, il batterio si localizza ai linfonodi regionali e, di qui, può essere disseminato nell’intero organismo.

Nelle fasi iniziali si ha batteriemia cui segue, nelle forme localizzate, una reazione focale associata a necrosi suppurativa. La lesione assume ben presto un carattere granulomatoso, del tutto simile a quello della tubercolosi (Pullen e Stuart, 1945). Dopo esposizione per inalazione, si verifica una grave flogosi emorragica delle vie respiratorie basse, che può evolvere verso la broncopolmonite (Syrjälä *et al.*, 1986).

Clinicamente l’esordio della malattia è contraddistinto, in genere, da febbre (38-

40°C), brividi, dolori generalizzati, tosse e, più di rado, nausea, vomito e diarrea. I quadri clinici primari nell'uomo sono diversificati e comprendono le seguenti forme: ulceroghiandolare, oculoghiandolare, ghiandolare, orofaringea, polmonare, tifoidea, setticemica (Dennis *et al.*, 2001).

La forma ulceroghiandolare insorge tipicamente dopo manipolazione di carcasse contaminate o in seguito a puntura di artropodi, ed è contraddistinta dalla formazione, nel punto di penetrazione del batterio, di una papula che successivamente si ulcera e si trasforma in un'escara. Nella forma oculoghiandolare, che segue l'infezione per via oculare, il processo ulcerativo si instaura a livello congiuntivale ed è accompagnato da chemosi, vasculite e marcata linfadenite regionale. La forma ghiandolare semplice si differenzia dalla precedenti, in quanto consiste una linfadenopatia non associata alla formazione di lesioni ulcerose.

La tularemia orofaringea si instaura quando l'infezione avviene per via orale oppure per inalazione di aerosol contaminato (Dahlstrand *et al.*, 1971; Tärnvik A. *et al.*, 1996) e si manifesta con stomatite o, più sovente, faringo-tonsillite essudativa o ulcerosa, accompagnata da evidente tumefazione dei linfonodi satelliti.

La forma polmonare può scatenarsi dopo infezione per via respiratoria oppure per localizzazione secondaria. Si può presentare sotto forma di malattia acuta grave, ad esito rapidamente letale; tuttavia non mancano casi di malattia ad andamento lieve, evidenziati dalla presenza di scarso infiltrato polmonare o lesioni granulomatose disseminate nel parenchima.

La forma tifoidea consiste in una malattia sistemica, talvolta con manifestazioni di tipo gastro-intestinale, non associata a sintomi indicativi della via di infezione né della localizzazione anatomica.

Anche nella forma setticemica il quadro clinico non è indicativo della porta d'ingresso del batterio; si tratta di una forma più grave di quella tifoidea, potenzialmente ad esito letale e caratterizzata da shock tossico e stato comatoso (Sunderrajan *et al.*, 1985).

### *F. tularensis* coma arma biologica

Dopo i recenti attentati terroristici, l'impiego di armi biologiche incombe sui conflitti armati e gli atti terroristici all'alba del nuovo millennio. La messa al bando delle armi chimiche e biologiche, imposta dal protocollo di Ginevra già nel 1925, non sembra aver scalfito la politica bellica di molti Paesi (e forse di organizzazioni terroristiche) che apertamente, o più verosimilmente di nascosto, continuano a studiarle e produrle, magari con il pretesto vero o presunto di attrezzarsi in vista di un eventuale attacco di questo tipo.

Nell'elenco dei microrganismi potenzialmente utilizzabili come arma biologica è presente, insieme ad agenti di altre malattie (es. carbonchio, brucellosi, peste, febbre Q, vaiolo, encefalite da virus, febbre virale emorragica), anche *F. tularensis*.

In effetti, è noto che durante gli anni '30 l'impiego bellico di *F. tularensis* venne studiato dai laboratori dei reparti specializzati giapponesi nel corso dell'occupazione della Cina (Harris, 1992). È stato anche ipotizzato da Alibeck (cit. da Dennis *et al.*, 2001), un esperto in armi biologiche della ex-U.R.S.S., che le epidemie di tularemia che colpirono migliaia di soldati tedeschi e sovietici sul fronte orientale durante la II

guerra mondiale fossero state originate da una disseminazione intenzionale dell'agente.

Gli elementi sostanziali a favore dell'utilizzo di *F. tularensis* come arma biologica derivano soprattutto dalla bassa carica infettante (1-10 microrganismi per via respiratoria), dalla facilità di disseminazione e dal non trascurabile potere patogeno (Henderson, 1999; Kortepeter e Parker, 1999).

In uno studio eseguito nel 1970 da un comitato di esperti del W.H.O., è stato creato un modello (Dennis *et al.*, 2001) che configura un terrificante scenario epidemico: la dispersione di un aerosol di 50 kg di un ceppo altamente virulento su una metropoli di 5 milioni di abitanti causerebbe 19.000 morti e 250.000 casi di malattia grave con un costo economico valutabile attorno a 5,5 miliardi di dollari/100.000 persone esposte (Kaufmann *et al.*, 1997).

**Parole chiave:** *Francisella tularensis*, tularemia, epidemiologia, trasmissione.

**Key words:** *Francisella tularensis*, tularemia, transmission, epidemiology

**RIASSUNTO** - Vengono presi in considerazione alcuni aspetti caratteristici della tularemia, una importante zoonosi presente in molti Paesi dell'emisfero nord. Particolare attenzione viene rivolta alla tassonomia corrente, alla gamma di animali ospiti potenziali, alla distribuzione geografica, alle modalità di contagio, ai meccanismi di persistenza in natura dell'agente ed alle forme cliniche con cui la malattia si può manifestare nell'uomo.

**SUMMARY** - This paper is a short review of some basic features of tularemia, an important zoonosis spread over the Northern hemisphere. Particular reference is devoted to: the current taxonomy, the host range, the geographic distribution, the ecology of the agent and its persistence in the environment, the various clinical forms of the disease.

### *Bibliografia*

1. AKERMAN M.B., EMBIL J.A. (1982). Antibodies to *Francisella tularensis* in the snowshoe hare (*Lepus americanus struthopus*) populations of Nova Scotia and Prince Edward Island and in the moose (*Alces alces americana* Clinton) populations of Nova Scotia. *Can. J. Microbiol.*, 28, 403-405.
2. ANDA P., SEGURA DEL POZO J., DIAZ GARCIA J.M., ESCUDERO R., GARCIA PENA F.J., LOPEZ VELASCO M.C., SELLEK R.E., JIMENEZ CHILLARON R.J., SANCHEZ SERRANO L.P., MARTINEZ NAVARRO J.F. (2001). Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerg. Infect. Dis.*, 7, n. 3, suppl.
3. BALDWIN C.J., PANCIERA R.J., MORTON R.J., COWELL A.K., WAURZYNIAK B.J. (1991). Acute tularemia in three domestic cats. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 199, 1602-1605.
4. BARDELLI P., RAVAGLIA F. (1931). Infezione nelle lepri di una riserva di caccia riferibile a Tularemia. *Annali Ig.*, 41, 776.

5. BELL F. (1980). Tularemia. In: Steele J.H. (ed.), CRC Handbook Series in Zoonoses. Section A: Bacterial, Rickettsial, and Mycotic Diseases. Boca Raton, Florida, CRC Press, pp 161-163.
6. BELL F., SCOTT S. (1975). Chronic shedding tularemia nephritis in rodents: possible relation to occurrence of *Francisella tularensis* in lotic waters. J. Wild. Dis., 11, 421-430.
7. BIANCHI L. (1966). Su alcuni casi di tularemia riscontrati in Lombardia: osservazioni sieroinmunologiche ed istopatologiche. Giorn. Mal. Infett. Parass., 18, 443-448.
8. BIFFI GENTILI S., LEONCINI F., LANCIOTTI E., COMODO N. (1985). L'azione del cloro e della temperatura sulla sopravvivenza di *Francisella tularensis*. Ig. Mod., 83, 729-736.
9. BRADLEY K., GRUBBS M., LYTLE M., CRUTCHER M., SMITH K., KLEIM P. (2001). Tularemia - Oklahoma, 2000. CDC Morb. Mort. Weekly Rep., 50, 704-706.
10. CALHOUN E.L. (1956). Dogs and other mammals as host of Tularemia and of vector ticks in Arkansas. Am. J. Hyg., 63, 127-130.
11. CALLE P.P., BOWERMAN D.L., PAPE W.J. (1993). Nonhuman primate tularemia (*Francisella tularensis*) epizootic in a zoological park. J. Zoo Wildlife Med., 24, 459-468.
12. CAPELLAN J., FONG I.W. (1993). Tularemia from a cat bite: case report and review of feline-associated tularemia. Clin. Infect. Dis., 16, 472-475.
13. CARLISLE H.N., HINCHLIFFE V., SASLAV S. (1962). Immunodiffusion studies with *Pasteurella tularensis* antigen rabbit antibody systems. J. Immunol., 89, 638-644.
14. CLARRIDGE J.E., RAICH T.J., SJOSTED A., SANDSTROM G., DAROUCHE R.O., SHAWAR R.M., GEORGHIOU P.R., OSTING C., LAN V.O. (1996). Characterization of two unusual clinically significant Francisella strains. J. Clin. Microb., 34, 1995-2000.
15. DAHLSTRAND S., RINGERTZ O., ZETTERBERG A. (1971). Airborne tularemia in Sweden. Scand. J. Infect. Dis., 3, 7-16.
16. DENNIS D.T., INGELSBY T.V., HENDERSON D.A., BARTLETT J.G., ASCHER M.S., EITZEN E., FINE A.D., FRIEDLANDER A.M., HAUER J., LAYTON M., LILLIBRIDGE S.R., McDADE J.E., OSTERHOLM M.T., O'TOOLE T., PARKER G., PERL T.M., RUSSELL P.K., TONAT K. (2001). Tularemia as a biological weapon. Medical and public health management. J.A.M.A., 285, 2763-73.
17. DOYLE L., MARKOVITS J., ROBERTS J. (1988). Tularemia (*Francisella tularensis*) in a squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). Lab. Anim. Sci., 38, 491-492.
18. DUFRÈNE M., VAISSAIRE J. (1998). Épidémiologie de la tularémie dans le monde. Essai de synthèse bibliographique. Bull. Acad. Vét. France, 71, 67-78.
19. EIGELSBACH H.T., MCGANN V. (1984). Genus *Francisella*. In: Krieg N.R., Holt J.G. (eds.), Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 1, William & Wilkins, Baltimore/London.

20. EMMONS R.W., RUSKIN J., BISETT M.L., UYEDA D.A., WOOD R.M., LEAR C.L. (1976). Tularemia in a mule deer. *J. Wild. Dis.*, 12, 459-463.
21. ERCOLINI C., FISICHELLA S., PASINI G., MIGNANI E. (1991). Rilievi siero-epidemiologici sulla diffusione dell'infezione tularemica in provincia di La Spezia. *Nuovo Progr. Vet.*, 10, 358-361.
22. FORSMAN M., SANDSTRÖM G., JAURIN B. (1990). Identification of *Francisella* species and discrimination of type A and type B strains of *F. tularensis* by 16s rRNA analysis. *Appl. Environm. Microbiol.*, 56, 949-955.
23. GRECO D., ALLEGRINI G., TIZZI T., NINU E., LAMANNA A., LUZI S. (1987). A waterborne tularemia outbreak. *Eur. J. Epidemiol.*, 3, 35-38.
24. GURYCOVA D. (1998). First description of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur. J. Epidemiol.*, 14, 797-802.
25. GURYCOVA D., KOCIANOVA E., VYROSTEKOVA V., REHACEK J. (1995). Prevalence of ticks infected with *Francisella tularensis* in natural foci of tularemia in western Slovakia. *Europ. J. Epidem.*, 11, 469-474;
26. GUSTAFSON B.W., DeBOWES L.J. (1996). Tularemia in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, 32, 339-341.
27. HARRIS S. (1992). Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 666, 21-52.
28. HAUGH R.J., PEARSON A.D. (1972). Human infection with *F. tularensis* in Norway. *Acta Pathol. Scand. Section B*, 80, 273-80.
29. HENDERSON D.A. (1999). The looming threat of bioterrorism. *Science*, 26, 1279-1282.
30. HILLMAN C.C., MORGAN M.T. (1937). Tularemia: report of fulminant epidemic transmitted by deer-fly. *J. Am. Med. Assoc.*, 108, 538.
31. HOFF G.L., BIGLER W.J., HEMMERT W., LAWRENCE D. (1975). Tularemia in Florida: *Sylvilagus palustris* as a source of human infection. *J. Wild. Dis.*, 11, 560-561.
32. HOLLIS D.G., WEAVER R.E., STEIGERWALT A.G., WENGER J.D., MOSS C.W., BRENNER D.J. (1989). *Francisella phylomiragia* com. nov. (formerly *Yersinia philomiragia*) and *Francisella tularensis* biogroup *novicida* (formerly *Francisella novicida*) associated with human disease. *J. Clin. Microbiol.*, 1989, 27, 1601-18.
33. HOOD A.M. (1977). Virulence factors of *Francisella tularensis*. *J. Hyg.* 79, 47-60.
34. HOPLA C.E. (1974). The ecology of tularemia. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 18, 25-53.
35. HUBÁLEK Z., HALOUZKA J. (1997). Mosquitoes (*Diptera: Culicidae*), in contrast to ticks (*Acar: Ixodidae*), do not carry *Francisella tularensis* in a natural focus of tularemia in the Czech Republic. *J. Med. Entom.*, 34, 660-663.
36. JANTZEN E., BERDAL B.P., OMLAND T. (1979). Cellular fatty acid composition of *Francisella tularensis*. *J. Clin. Microbiol.*, 10, 928-930.

37. KAUFMANN A.F., MELTZER M.I., SCHMID G.P. (1997). The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and post-attack intervention programs justifiable? *Emerg. Infect. Dis.*, 2, 83-94.
38. KORTEPETER M.G., PARKER G.W. (1999). Potential biological weapons threats. *Emerg. Infect. Dis.*, 5, 523-527.
39. LEONCINI F. (1990). Tularemia. *Giorn. Mal. Inf. Parass.*, 42, 284-291.
40. LEVESQUE B., DE SERRES G., HIGGINS R., D'HALEWYN M.A., ARTSOB H., GRONDIN J., MAJOR M., GARVIE M., DUVAL B. (1995). Seroepidemiologic study of three zoonoses (leptospirosis, Q fever, and tularemia) among trappers in Quebec, Canada. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2, 496-498.
41. MAGNINO S., FABBI M., LUINI M., CERVIO G., GUALLINI L., REDAELLI G.L. (1990). Indagine epidemiologica sulla diffusione della tularemia nel comprensorio dell'Oltrepò pavese. *Arch. Vet. Ital.*, 41, 1-22.
42. McCOY G.W. (1911). A plague-like disease of rodents. *Public Health Bulletin. Washington*, 43, 53-71.
43. McCOY G.W., Chapin C.W. (1912). Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note of the causative agent *P. tularensis*. *Journal of Infectious Diseases*, 10, 61-72.
44. MIGNANI E., PALMIERI F., FONTANA M., MARIGO S. (1988). Italian epidemic of waterborne tularaemia. *Lancet*, 2, 1423.
45. MIGNANI E., PALMIERI F., PASINI G., REBIZZO F., FONTANA M., BONANNI P. (1991). Diffusione della Tularemia umana in Val di Vara (La Spezia). *Giorn. Mal. Inf. Parass.*, 43, 999-1001.
46. MOLLARET H.H., BOURDIN M. (1972). Le diagnostic de la tularémie humaine. *Méd. Mal. Infect.*, 11, 419-22.
47. MOLLARET H.H., GUILLON J.C., ARDOUIN P., CHATELAIN J., HANNOUN C., CAPPONI M., DUMAS N. (1974). Histoire d'un broyat de tiques. *Méd. Mal. Infect.*, 4, 369-372.
48. MÖRNER T. (1992). The ecology of tularemia. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 11, 1123-1130.
49. MÖRNER T., MATTSSON R. (1983). Tularemia in a rough-legged Buzzard (*Buteo lagopus*) and a Ural owl (*Strix uralensis*). *J. Wildlife Dis.*, 19, 360-361.
50. OLSEN P.F. (1975). Tularemia. In: Hubbert W.T., McCulloch W.F., Schnurremberger P.T. (eds.), *Diseases transmitted from animals to man*. Springfield, pp. 191-201.
51. OLSUFIEV N.G., EMELYANOVA O.S., DUNAYEVA T.N. (1959). Comparative study of strains of *B. tularensis* in the old and new world and their taxonomy. *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol.*, 3, 138-149.
52. OLSUFJEV N.G. (1974). Tularemia. WHO Inter-regional Travelling Seminar on Natural Foci of Zoonoses, Moscow. Cit. da Mörner, 1992.
53. OLSUFJEV N.G., EMELYANOVA O.S., DUNAYEVA T.N. (1959). Comparative study of strains of *Bacterium tularensis*. II. Evaluation of criteria of virulence of

*Bacterium tularense* in the old and the new world and their taxonomy. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., 3, 138-149.

54. PALARCHI M., MICOZZI G., ORLANDI F. (1989). Isolamento della *Francisella Tularensis* da topo (*Apodemus*) catturati durante un'epidemia umana di Tularemia. Nuovo Progr. Vet., 4, 142-144.

55. PEARSON A. (1988). Tularemia. In: Palmer S.R., Lord Soulsby, Simpson D.I.H. (eds.) Zoonoses. Biology, clinical practice and public health control., Cap. 25, pp. 267-280.

56. PENCEA I., BERLOVICI C., HOISIE S., STRATON C., POPESCU C., MIHAIL A. (1974). Valeur épidémiologique de l'examen bactériologique des rongeurs et des tiques, et de la recherche des agglutinines tularémiques chez les animaux domestiques pour l'identification d'un foyer naturel. Méd. Mal. Infec., 4, 99-102.

57. PENN R.L. (1995). *Francisella tularensis* (tularemia). In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York, pp. 2060-68.

58. PERRON D. (1984). Tularaemia: special epidemiological situation in Richelieu Valley, Quebec - Role of the muskrat (*Ondatra zibethica*). Méd. Vét. Québec., 14, 183-185.

59. POLACK F.P., HARRINGTON S.M., WINKELSTEIN J.A., MERZ W.G., WILLOUGHBY R.E. (1998). Recurrent *Francisella philomiragia* sepsis in chronic granulomatous disease. Ped. Infect. Dis. J., 17, 442-443.

60. POSTHAUS H., WELLE M., MÖRNER T., NICOLET J., KUHNERT P. (1998). Tularemia in a common marmoset (*Callithrix jacchus*) diagnosed by 16S rRNA sequencing. Vet. Microbiol., 61, 145-150.

61. PUENTE REDONDO De La V.A., GARCIA Del BLANCO N., GUTIERREZ-MARTIN C.B., GARCIA PENA F.J., RODRIGUEZ FERRI E.F. (2000). Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains. J. Clin. Microbiol., 38, 1016-22.

62. PULLEN R.L., STUART B.M. (1945). Tularemia: analysis of 225 cases. J.A.M.A., 129, 495-500.

63. QUAN S.F., Mc MANUS A.G., von FINTEL H. (1956). Infectivity of tularemia applied to intact skin and ingested in drinking water. Science, 123, 942-943.

64. REHBINDER C., KARLSSON K.A. (1979). Tularemia in the raven (*Corvus corax*). Nord. Veterinaarmed., 31, 339.

65. REILLY J.R. (1970). Tularemia. In: Davis J.D., Karstad L.H., Trainer D.O. (eds.) Infectious diseases of wild mammals. 1st ed., Ames, Iowa State Univ. Press, pp 175-200.

66. RINALDI A., CERVIO G. (1967). Ricerche sui ceppi di *Francisella tularensis* isolati in Italia. Clin. Vet., 90, 72-74.

67. RINALDI A., CERVIO G., FRITTOLI M., MANDELLI G. (1964). Descrizione di un focolaio di Tularemia in Italia (note preliminari). Sel. Vet., 5, 353-363.

68. ROHRBACH B.W. (1988). Tularemia. J. Am. Vet. Med. Assoc., 193, 428-432.

69. RUDESILL C.L. (1937). Tularemia from bite of a nursing kitten. J. Am. Med. Assoc., 108, 2118.
70. SASLAW F., EIGELSBACH H.T., PRIOR J.A., WILSON H.E., CARHART S (1961). Tularemia vaccine study. II. Respiratory challenge. Arch. Intern. Med., 107, 702-714.
71. SENALDI G., DI PERRI G., MARONE P., MINOLI L. (1987). Un'antropozoonosi ricorrente nell'Oltrepò Pavese: la tularemia. Giorn. Mal. Inf. Parass., 39, 491-493.
72. SUNDERRAJAN E.V., HUTTON J., MARIENFELD D. (1985). Adult respiratory distress syndrome secondary to tularemia pneumonia. Arch. Intern. Med., 154, 1435-37.
73. SYRJÄLÄ H., SUTINEN S., JOKINEN K., NIEMINEN P., TUUPONEN T., SALMINEN A. (1986). Bronchial changes in airborne tularemia. J. Laryngol. Otol., 100, 1169-76.
74. TÄRNVIK A. (1989). Nature of protective immunity to *Francisella tularensis*. Rev. Infect. Dis., 11, 440-451.
75. TÄRNVIK A., SANDSTRÖM G., SJÖSTEDT A. (1996). Epidemiological analysis of tularemia in Sweden 1931-1993. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 13, 201-204.
76. TASSELLI E., MICOZZI G., PALARCHI M., BRESSAN S., LEONCINI F., BIFFI GENTILI S., DI PIETRO M., PAOLI M. (1984). Evoluzione della Tularemia in Toscana. Nuovo Progr. Vet., 22, 1075.
77. TASSELLI E., MICOZZI G., PALARCHI M., ORLANDI F., LEONCINI F., BIFFI GENTILI S., DI PIETRO M., MONTAINI C. (1988). La tularemia in Toscana dal 1982 al 1987. Obiet. Doc. Vet., 9, 23-28.
78. WENGER J.D., HOLLIS D.G., WEAVER R.E., BAKER C.N., BROWN G.R., BRENNER D.J., BROOME C.V. (1989). Infection caused by *Francisella philomiragia* (formerly *Yersinia philomiragia*). A newly recognized human pathogen. Ann. Intern. Med., 110, 888-892.
79. WOODS J.P., PANCIERA R.J., MORTON R.J., LEHENBAUER T.W. (1998) Feline tularemia. Comp. Contin. Educ. Pract. Vet., 20, 442-457.