

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicisciences.com](http://www.medicisciences.com)



## **Pulmonary tularemia in a person taking immunosuppressive drugs: a literature review and a clinical case report**

Ieva Radavičiūtė<sup>1</sup>, Gintarė Žilinskaitė<sup>1</sup>, Birutė Zablockienė<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> *Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

<sup>2</sup> *Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Infectious diseases and Dermatovenerology, Vilnius, Lithuania*

<sup>3</sup> *Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Center of Infectious Diseases, Vilnius, Lithuania*

### **Abstract**

**Introduction:** Aerobic Gram negative bacterium - *Francisella tularensis* may cause a rare zoonotic disease tularemia. The reservoir of infection are various animals and arthropods. The infection can be transmitted through the respiratory tract, skin, mucous membranes, gastrointestinal tract or by insect bites. Consequently the clinical forms of tularemia are ulcerative glands, lymphadenopathy, ocular hemorrhage, oral and pharyngeal tularemia, gastrointestinal, respiratory and typhoidal tularemia. One of the most severe forms of the disease is pulmonary tularemia, which has a high mortality rate and is particularly dangerous in patients taking immunosuppressive drugs.

**Clinical case:** This article presents a clinical case of a patient treated for rheumatoid arthritis with a TNF-alpha inhibitor (Infliximab). He contacted a doctor in the spring of 2020 due to a dry cough. In September of 2020 a diagnosis of tularemia was confirmed after various diagnostic tests. Antibacterial treatment was effective, but the patient was recommended not to resume biologic therapy with TNF-alpha inhibitors in the setting of tularemia.

**Conclusion:** Tularemia is a rare but easily contagious infectious disease that often takes time to diagnose. In this clinical case, tularemia was more severe in an immunosuppressed patient who developed severe lesions such as lung lesions and lymphadenopathy than in a normal tularemia case patient. For such patients it is particularly important to recognize tularemia, perform laboratory tests to diagnose the zoonosis, and decide on further treatment with immunosuppressive therapy. **Keywords:** Immunodeficiency; biological therapy; pneumonia, tularemia.

## Plaučių tuliaremija imunosupresiniam ligoniui: klinikis atvejis

Ieva Radavičiūtė<sup>1</sup>, Gintarė Žilinskaitė<sup>1</sup>, Birutė Zablockienė<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

<sup>2</sup> Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės Medicinos Institutas, Infekcinių ligų ir Dermatovenerologijos Klinika, Vilnius, Lietuva

<sup>3</sup> Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikos, Infekcinių ligų Centras, Vilnius, Lietuva

### Santrauka

Įvadas: Aerobinė Gram neigiama bakterija – *Francisella tularensis* gali sukelti retą zoonozinę ligą tuliaremiją. Infekcijos rezervuaras yra įvairūs gyvūnai bei nariuotakojai. Užsikrečiama šia infekcija per kvėpavimo takus, odą, gleivines, virškinamąjį traktą ar įkandus vabzdžiams. Nuo to priklauso tuliaremijos klinikinės formos (opinė liaukų, limfadenopatija, akies liaukų tuliaremija, burnos ir ryklės tuliaremija, virškinamojo trakto, kvėpavimo takų pažeidimai ir tifoidinė tuliaremija). Viena sunkiausių ligos formų yra plaučių tuliaremija, kuriai būdingas didelis mirštamumas. Liga yra ypač pavojinga imunosupresiniams ligoniams.

Klinikinis atvejis: pacientas gydytas TNF-alfa inhibitoriumi (infliksimabu) dėl reumatoidinio artrito, 2020 metų pavasario pradžioje dėl varginančio sauso kosulio kreipėsi į gydymo įstaigą. Po įvairių pusę metų trukusių diagnostinių tyrimų, 2020 m. rugsėjį buvo patvirtina tuliaremijos diagnozė. Skirtas priešbakterinis gydymas buvo efektyvus, tačiau gydymo biologine terapija – TNF-alfa inhibitoriumi – rekomenduota nebeskirti.

Išvados: Tuliaremija yra reta, bet lengvai užkrečiama infekcinė liga, kurią diagnozuoti dažnai prireikia laiko. Šiame klinikiniame atvejyje imunosupresuotam pacientui tuliaremija pasireiškė sunkiais pažeidimais, tokiais kaip plaučių pažeidimai ir limfadenopatija, todėl esant imunodeficitinei būklei ypač svarbu atpažinti tuliaremiją, atlikti šios zoonozės diagnozę patvirtinančius laboratorinius tyrimus ir spręsti dėl tolimesnio gydymo, taikant imunosupresinę terapiją.

**Raktiniai žodžiai:** Imunodeficitinė būklė; biologinė terapija; pneumonija, tuliaremija.

## Įvadas

Tuliaremija yra reta zoonotinė liga, kurią sukelia aerobinė gramneigiama bakterija *Francisella tularensis* (1). *Francisella* gentis yra skirstoma į dvi rūšis - *F. tularensis* ir *F. philomiragia* (2). *F. tularensis* yra gyvūnų ir žmonių patogenas. Žinomi keli šios bakterijos porūšiai (*tularensis*, *holarctica*, *mediasiatica*, *novicida*). Priklausomai nuo porūšio skiriasi jų virulentiškumas ir geografinis diapazonas. A tipo – *tularensis* bakterijos sukelia sunkiausią ligą ir yra dažniausios Šiaurės Amerikoje. B tipo – *holarctica* bakterijos sukelia lengvesnės formos ligą ir pasireiškia kitose šiaurinėse valstybėse, Europoje (3–7).

Infekcijos rezervuaras – stuburiniai ir bestuburiai laukiniai (kiškiai, voverės, ondatros, bebrai, elniai, taurai, šernai, skunkai ir kt.) bei naminiai (šunys, katės, avys ir kt.) gyvūnai. Todėl didesnę riziką susirgti turi žmonės, dirbantys su gyvūnais – veterinarai, laboratorijų darbuotojai, ūkininkai, aplinkos prižiūrėtojai (1, 5, 6, 8).

Inkubacinis periodas vidutiniškai trunka 5 dienas (9). Liga dažnai pasireiškia karščiavimu, galvos skausmu ir bendru silpnumu. Kiti simptomai gali būti labai skirtingi priklausomai nuo to, kaip užsikrečiama. Patekti į organizmą bakterija gali įkvepiant aerozoliu, per odą ir gleivinę netiesioginio kontakto metu, per virškinamąjį traktą ar įkandus nariuotakojams. Skiriamos kelios ligos formos – opinė liaukų, limfadenopatija, akies liaukų tuliaremija, burnos ir ryklės tuliaremija, virškinamojo trakto pažeidimas, kvėpavimo takų pažeidimas, tifoidinė tuliaremija (5).

Nors dažniausiai žmonėms pasireiškia opinė liaukų tuliaremijos forma, šiame straipsnyje pristatysime plaučių tuliaremijos klinikinį atvejį

imunosupresuotam asmeniui. Plaučių tuliaremija yra pati pavojingiausia tuliaremijos forma, nes mirštamumas gali siekti iki 50 proc. atvejų, o specifinės profilaktikos nėra (1). Liga pasireiškia karščiavimu, kosuliu, svorio kritimu ir tarpuplaučio limfadenopatija, imituojančia tuberkuliozę, limfomą ar sarkoidozę (9–11). Sergant plaučių tuliaremija gali išsivystyti sunkios komplikacijos – plaučių abscesas, ūminis respiracinis distreso sindromas, rbdomiolizė, inkstų nepakankamumas, meningitas bei peritonitas (5, 12).

Ši liga yra reta (2019 metais tuliaremijos sergamumas Europoje siekė 0,3 atv./100 tūkstančių gyventojų) (13), tačiau *F. Tularensis* yra viena labiausiai užkrečiamų bakterijų - reikia tik 10-25 organizmų tam, kad būtų sukelta infekcija žmogaus organizme (5). Be to, didesnę riziką susirgti (infekcijai reaktyvuotis) turi imunosupresuoti, gretutinėmis ligomis sergantys asmenys. Todėl tuliaremijos diagnozę svarbu laiku įtarti ir diagnozuoti (14). Tuliaremijos diagnostikai dažniausiai naudojama serologinė diagnostika (15). Kitų laboratorinių tyrimų rezultatai nėra specifiniai šiai ligai - pacientams gali būti padidėję uždegiminiai žymenys (C reaktyvus baltymas, eritrocitų nusėdimo greitis, leukocitų skaičius) (5). Etiotropiniam tuliaremijos gydymui naudojami antibiotikai yra fluorochinolonai (pvz. ciprofloksacinas), tetraciklinai (pvz. doksiciklinas) ir aminoglikozidai (streptomocinas ir gentamicinas), o penicilinai tuliaremijos gydymui yra neefektyvūs. Kadangi šiuo metu nėra veiksmingos ir saugios vakcinos, tuliaremijos poekspozicinei profilaktikai taip pat gali būti naudojami antibiotikai (16).

### Klinikinis atvejis

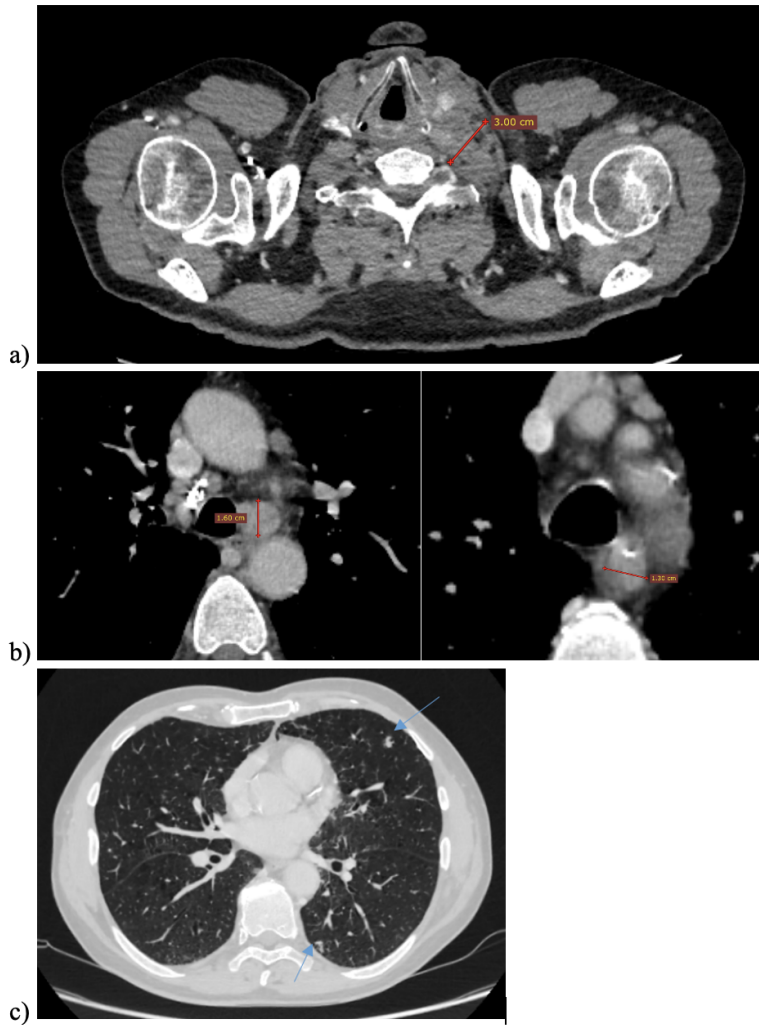
67 metų vyras dėl varginančio sauso kosulio 2020 metų pavasario pradžioje kreipėsi į gydymo įstaigą. Nuo 2019 m. rugsėjo mėnesio pacientui reumatoidinio artrito gydymui buvo skirta biologinė terapija TNF-alfa inhibitoriumi infliksimabu, metotreksatas ir metilprednizolonas. 2020 m. balandžio mėnesį atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą buvo stebėti plaučių audinio fibroziniai pakitimai, intersticinės ligos vaizdas.

Tolimesniam ištyrimui pacientas buvo konsultuotas pulmonologo. Kairėje viršraktikaulinėje srityje čiuoptas paslankus, neskausmingas padidėjusių limfmazgių konglomeratas iki 3 cm diametro. 2020 m. birželio mėn. atlikus krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją buvo stebima tarpuplaučio ir kaklo limfadenopatija, bei smulkiažidiniai daugiau viršutinių plaučių skilčių pakitimai (1 pav.). Kaklo limfmazgiai papildomai įvertinti minkštųjų audinių ultragarsiniu tyrimu (2 pav.).

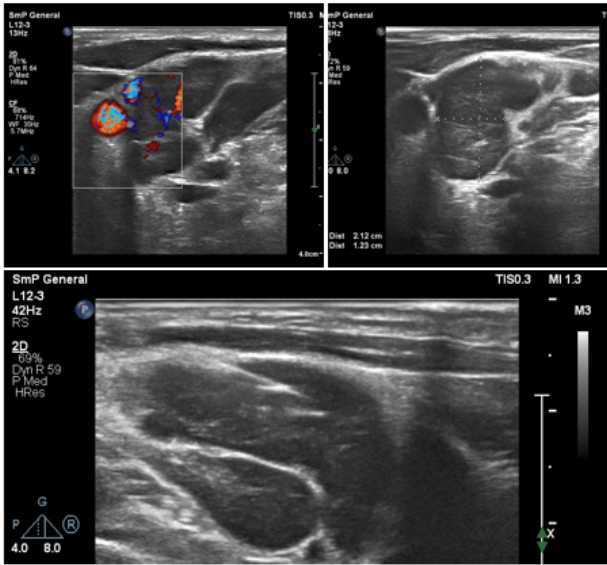
Pacientas 2020 m. liepos mėnesį buvo hospitalizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) pulmonologijos ir alergologijos centrą, kur buvo atlikta limfmazgio biopsija. Histologiniu tyrimu nustatytas granulomatinis nekrozuojantis limfadenitas. Histocheminiais dažymais grybelio ir rūgštims atsparių bakterijų nenustatyta, bei citologiniais ir molekuliniais tyrimais *M. tuberculosis* komplekso DNR nerasta.

2020 m. rugsėjo mėnesį atlikta pakartotinė krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Stebėti panašaus pobūdžio nauji susiliejęs netaisyklingos formos židiniai dešinio plaučio apikaliniuose ir kairiuosiuose bazaliniuose segmentuose, iki 13 mm skersmens, tarpuplaučio limfadenopatija be žymesnės dinamikos. Įtarus plaučių tuliaremiją toliau pacientas buvo tiriamas infekcinių ligų gydytojo. 2020 m. rugsėjo 22 dieną buvo atlikti serologiniai tyrimai bruceliozei, kačių įdrėskimo ligai (*Bartonella hensellae*) ir tuliaremijai. Gauti rezultatai patvirtino tuliaremiją (Lentelė 1).

2020 spalio mėnesį pacientas hospitalizuotas į VUL SK Infekcinių ligų skyrių. Skirtas priešbakterinis gydymas Tab. Doxycyclini 100 mg x 2 k./d., Sol. Streptomicini 1 g x 2 k./d. 4 d. Po 4 dienų streptomycinas dėl ototoksinio poveikio buvo pakeistas į Sol. Gentamicini 120 mg x 2 k./d. Kadangi 2020 m. birželio mėnesį imunosupresinis gydymas dėl reumatoidinio artrito buvo nutrauktas, paskirtos Tab. Etoricoxib 90 mg pagal poreikį esant skaumui. Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją vaizdai lyginti dinamikoje su 2020 m. rugsėjo mėnesį atliktos kompiuterinės tomografijos rezultatais. Plaučių židiniai ryškiai sumažėjo (~50 proc.), tarpuplaučyje išliko saikiai padidėję limfmazgiai. Esant patenkinamai būklei, pacientas išrašytas ambulatoriniam gydymui. Rekomenduota tęsti gydymą Tab. Doxycyclini 100 mg x 2 k./d. 10 d.



1 pav. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (taikant k/m, portoveninėje fazėje) – a) kaklo kairėje viršraktikauliniai limfmazgiai susilieję į 30 mm skersmens konglomeratą, netolygiai kaupiantis k/m, vietomis su nekrotiniais centrais; b) tarpuplaučio limfadenopatija - prevaskuliniai l/m iki 16 mm, viršutiniai paratrachėjiniai iki 13 mm, su kalcinatais; c) rodyklėmis pažymėti smulkūs peribronchovaskuliniai, vietomis negausiai kalcifikuoti plaučių židiniai - pavieniai ir susilieję, didžiausi KS4 iki 8 mm.



2 pav. Ultragarsinis tyrimas - kairiojoje viršraktikaulinėje srityje stebimas padidėjusių limfmazgių konglomeratas. Pamatuoti limfmazgiai trumpojoje ašyje iki 12 mm, ilgojoje iki 21 mm, heterogeniškos struktūros, dalis nelygaus kontūro, su cistinės nekrozės požymiais ir nediferencijuojamais vartais.

1 lentelė. 2020 metų rugsėjį atlikti serologiniai tyrimai.

Tyrimas	Metodas	Tyrimo rezultatas (reikšmė vienetai)	Tyrimo rezultatas (teig./neig/interpretacija)	Vertinimo ribos	Tyrimų atlikimo data
Bruceliozė IgG	n/d*	0,5 U/ml	neigiamas	Neig.< 20	2020.09.29
Kačių įdrėskimo liga (Bartonella henselae) IgG nustatymas IFA metodu	IF**	neigiamas	neigiamas		2020.09.24

IgG, veikiančio tularemijos sukėlėją (Francisella tularensis) nustatymas WB*** metodu	IB***	teigiamas	teigiamas	Vienodais intervalais išsidėstę baltyminės juostelės	2020.09.23
---	-------	-----------	-----------	--	------------

\*n/d – nepateikti duomenys

\*\*IF – imunofluoresencija

\*\*\*IB/WB – WesternBlot metodas

### Diskusija

Straipsnyje aprašome plaučių tularemijos atvejį reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui. Nuo 2019 m. rugsėjo mėnesio pacientui buvo skiriamas reumatoidinio artrito gydymas, imunosupresantais – tumoro nekrozės faktoriaus-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitoriumi infliksimabu, metotreksatu ir prednizolonu. Literatūros duomenimis, biologinė terapija TNF-alfa inhibitoriais, gydant reumatoidinį artritą, didina riziką reaktyvuotis tuberkuliozės ir tularemijos infekcijoms (14, 17–20). Mūsų pristatomo klinikinio atvejo pacientui ligos išsivystymui įtakos taip pat galėjo turėti taikytas gydymas biologine terapija.

Tumoro nekrozės faktorius (TNF) ypač svarbus kai kurių uždegiminių ligų, tokių kaip reumatoidinis artritas (RA), patogenezėje. Yra dviejų tarpusavyje susijusių tipų TNF - TNF-alfa ir TNF-beta. Abiejų TNF veikla yra reguliuojama prisijungiant prie I ir II TNF receptorių (TNFR1 ir TNFR2), kurie yra beveik visų tipų ląstelėse, išskyrus eritrocitus. TNF prisijungimas prie TNFR1 ir TNFR2 suaktyvina transkripcijos faktorių (branduolio faktorius-KB), proteazės (kaspazės) ir baltymų kinazės (c-Jun N-terminalo kinazė, MAP kinazė).

Šių ląstelių aktyvinimas sukelia uždegiminį ir imuninį atsaką, išskiriant citokinus ir inicijuojant apoptozę. Taigi biologinis TNF poveikis apima kitų ląstelių (makrofagų, T-ląstelių, B-ląstelių), priešuždegiminių citokinių (IL-1, IL-6), chemokinių (IL-8, RANTES), adhezinių molekulių (ICAM-1, E-selektinas), reguliuojančių T ląstelių slopinimą ir apoptozės indukciją, aktyvinimą (21, 22).

TNF-alfa inhibitoriai paprastai yra gerai toleruojami, dažniausiai šalutinis poveikis yra nedidelis ir įprastai nereikia nutraukti vaisto vartojimo. Tačiau kartais TNF- $\alpha$  inhibitoriai gali sukelti rimtas komplikacijas, dažniausiai – sunkių infekcijų pasireiškimą (20–23).

Sunkios bakterinės, virusinės, grybelinės, netipinės infekcijos, susijusios su neigiamu TNF-alfa inhibitorių poveikiu, dažniau pasitaiko pacientams, vartojantiems anti-TNF vaistus kartu su kitais imunosupresiniais vaistais, tokiais kaip metotreksatas ar kortikosteroidai. Yra pranešimų apie tuberkuliozės ir virusinio hepatito B ir C reaktyvaciją vartojant biologinę terapiją, todėl prieš pradėdant TNF- $\alpha$  inhibitorius rekomenduojama asmenis iširti dėl šių ligų. Latentinės tuberkuliozės reaktyvacija įvyksta per

pirmuosius kelis gydymo TNF-alfa inhibitoriais mėnesius (21, 24).

Tuliaremijos patogenezė yra susijusi su *F. tularensis* gebėjimu pažeisti įgimtą žmogaus imuninę sistemą, todėl igyta imuninė sistema yra labai svarbi kontroliuojant ankstyvą intraląstelių patogenų plitimą. IFN-gama ir TNF- $\alpha$  gali inaktyvinti makrofagus ir sustabdyti *F. tularensis* replikaciją. Todėl TNF-alfa inhibitorių vartojimas slopina TNF- $\alpha$  aktyvumą ir taip sumažina imuninį atsaką prieš šį patogeną (10, 25).

Pasireiškus infekcinės ligos požymiams, rekomenduojama nutraukti biologinę terapiją TNF- $\alpha$  inhibitoriais, o apie gydymo TNF- $\alpha$  inhibitoriais atnaujinimą galima svarstyti visiškai pasveikus nuo infekcijos, jei gydymo TNF-alfa inhibitoriais atnaujinimo nauda atsveria pasikartojančių infekcijų riziką konkrečiam pacientui (21).

Mūsų aprašomam pacientui, įtariant infekcinį procesą, 2020 m. birželio 16 d. reumatoidinio artrito gydymui skirta biologinė terapija TNF-alfa inhibitoriumi – infliksimabu buvo nutraukta. Simptominiam reumatoidinio artrito gydymui pacientas vartojo nesteroidinį vaistą nuo uždegimo - etorikocibą. 2021 m. sausio mėnesį infekcinių ligų gydytojų konsiliumo metu aptarti paciento nusiskundimai, anamnezė, atlitkų tyrimų rezultatai, objektyvaus ištyrimo duomenys. Vertinant išliekančius pakitimus plaučiuose, padidėjusius uždegiminius rodiklius, esančią tuliaremijos recidyvo riziką atnaujinus biologinę terapiją, buvo nuspręsta neatnaujinti gydymo TNF-alfa inhibitoriumi. Rekomenduota reumatologo kontrolė ir reumatoidinio artrito gydymo korekcija taikant kitus gydymo metodus (ne biologine

terapija), uždegiminių rodiklių kontrolė (bendras kraujo tyrimas, c-reaktyvus baltymas, eritrocitų nusėdimo greitis) 1 k./mėn. ir infekcinių ligų gydytojo kontrolė dėl antibiotikų atnaujinimo vertinant uždegiminių rodiklių ir klinikinę dinamiką, krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija.

2021 sausio mėnesį dėl sąnarių sustingimo, deformacijos ir skausmo konsultuotas gydytojo reumatologo. Keletą mėnesių dėl reumatoidinio artrito nevartojo jokie gydymo, paskutinę savaitę pacientas atnaujino tab. Methylprednisolonum 4 mg/d., būklė kiek pagerėjo, tačiau labai mažai. Gydymui reumatologas skyrė Tab. Methylprednisolonum 4 mg po 1,5 tab/d., Tab. Hydrochloroquinum 200 mg x 2 k./d., Tab. Diclofenacum 75 mg x 2 k./d. pagal poreikį bei Ca, Vit. D preparatus. Pacientas toliau gydomas šiuo vaistų deriniu ir jaučiasi gerai.

### Išvados

Tuliaremija yra reta, tačiau lengvai užkrečiama zoonotinė liga. Vartojant imunosupresinius vaistus tuliaremija pasireiškia ypač sunkiais pažeidimais, todėl esant imunodeficitinei būklei svarbu laiku atpažinti tuliaremiją, atlikti šios zoonozės diagnozę patvirtinančius laboratorinius tyrimus ir spręsti dėl tolimesnio gydymo, taikant imunosupresinę terapiją. Dažniausiai rekomenduojama nutraukti gydymą TNF-alfa inhibitoriumi, o apie gydymo atnaujinimą spręsti gydytojų konsiliumo metu tik visiškai pasveikus nuo šios infekcijos.

### Literatūra

1. Nigrovic LE, Wingerter SL. Tularemia. Infect Dis Clin North Am. 2008 Sep;22(3):489–504.



2. Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):631–46.
3. Larson MA, Sayood K, Bartling AM, Meyer JR, Starr C, Baldwin J, Dempsey MP. Differentiation of *Francisella tularensis* Subspecies and Subtypes. *J Clin Microbiol.* 2020 Mar 25;58(4):e01495-19.
4. Tärnvik A, Priebe H-S, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(5):350–5.
5. Snowden J, Simonsen KA. Tularemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430905/>
6. Cross AR, Baldwin VM, Roy S, Essex-Lopresti AE, Prior JL, Harmer NJ. Zoonoses under our noses. *Microbes Infect.* 2019 Feb;21(1):10–9.
7. Peterhans S, Ghielmetti G, Botta C, Friedel U, Hilbe M, Schneeberger M, Stephan R. Case of the month: What's your diagnosis? 2018;4.
8. Gürcan Ş. Epidemiology of Tularemia. *Balk Med J.* 2014 Mar;31(1):3–10.
9. Franzen D, Müller F, Bode PK. Lung mass and tularaemia. *QJM Int J Med.* 2016 Jun 1;109(6):417–8.
10. Skyberg JA. Immunotherapy for tularemia. *Virulence.* 2013 Nov 15;4(8):859–70.
11. Kravdal A, Stubhaug ØO, Wågø AG, Steien Sætereng M, Amundsen D, Piekuviene R, Kristiansen A. Pulmonary tularaemia: a differential diagnosis to lung cancer. *ERJ Open Res.* 2020 Jun 29;6(2):00093–2019.
12. Foley JE, Nieto NC. Tularemia. *Vet Microbiol.* 2010 Jan 27;140(3):332–8.
13. Tularaemia - Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tularaemia-annual-epidemiological-report-2019>
14. Calin R, Caumes E, Reibel F, Ali Mohamed A, Brossier F, Foltz V, Boussouar S, Fautrel B, Maurin M, Katlama C, et al. Severe glandular tularemia in a patient treated with anti-tumour necrosis factor for psoriatic arthritis. *Int J Infect Dis.* 2017 Jul;60:1–3.
15. Maurin M. *Francisella tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Oct 26;10:512090.
16. Boisset S, Caspar Y, Sutera V, Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 2];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2014.00040/full>
17. Sigaloff KCE, Chung PK, Koopmans J, Notermans DW, van Rijckevorsel GGC, Koene M, Sprengers RW, Gooskens J, Stalenhoef JE. First case of severe pneumonic tularemia in an immunocompetent patient in the Netherlands. *Neth J Med.* 2017 Sep;75(7):301–3.

18. Konstantinou M-P, Abecassis-Cotta S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Maurin M, Roujeau J-C, Revuz J, Bagot M. [Severe tularaemia mimicking glandular tuberculosis during adalimumab therapy]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Oct;136(10):718–22.
19. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 15;43(6):717–22.
20. Murdaca G, Negrini S, Pellecchio M, Greco M, Schiavi C, Giusti F, Puppo F. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Mar 4;18(3):219–29.
21. Gerriets V, Bansal P, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Aug 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/>
22. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Neutralizing Agent | *NEJM [Internet]*. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa011110>
23. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, Gabrielli EM, Lonati AC, Moja L, Cinquini M, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec 5;15(sup1):11–34.
24. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Aug 1;25(4):549–67.
25. Bosio CM, Bielefeldt-Ohmann H, Belisle JT. Active suppression of the pulmonary immune response by *Francisella tularensis* Schu4. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2007 Apr 1;178(7):4538–47.