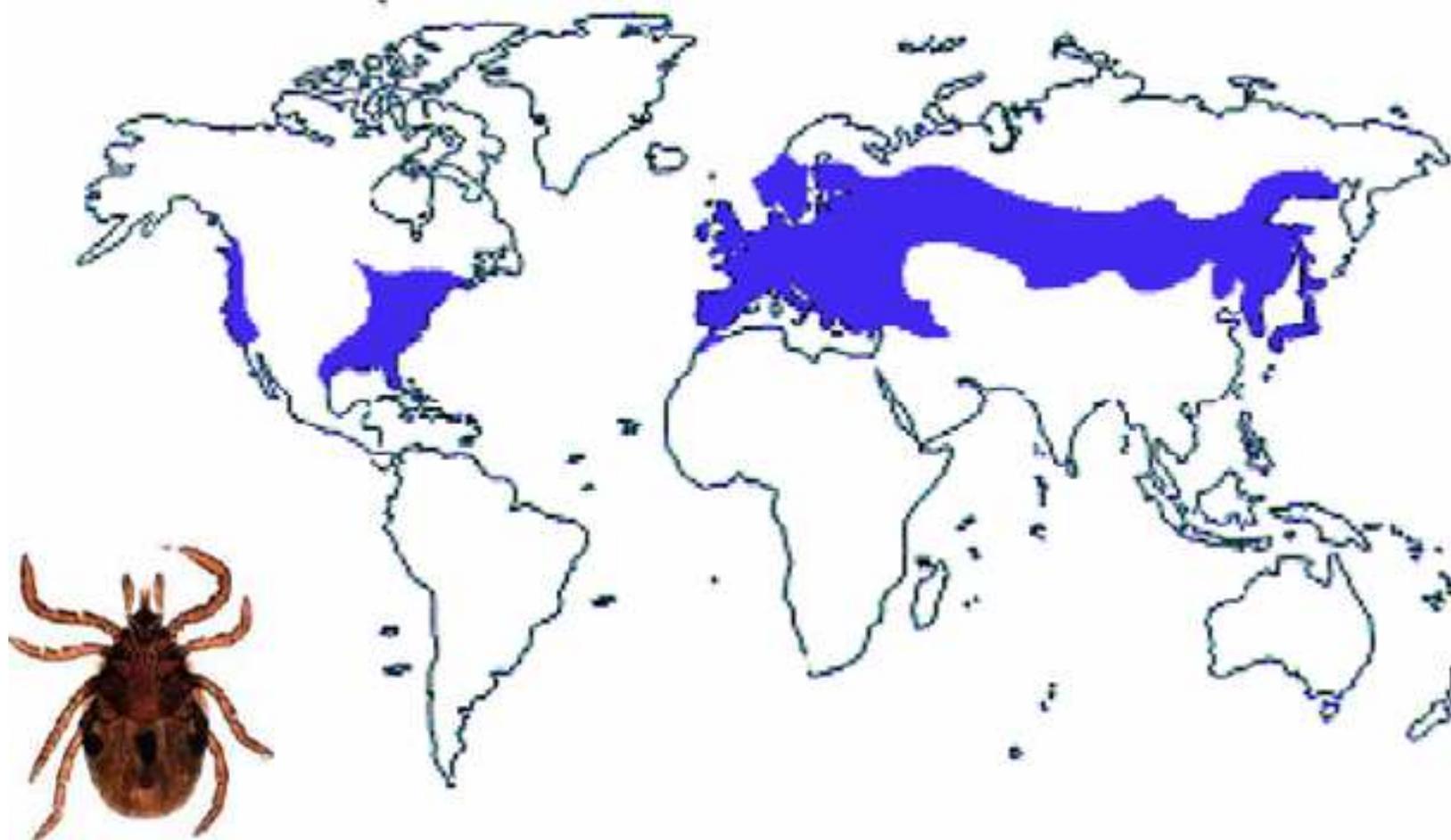


# **Infezioni trasmesse da zecche: malattia di Lyme e Rickettsiosi**

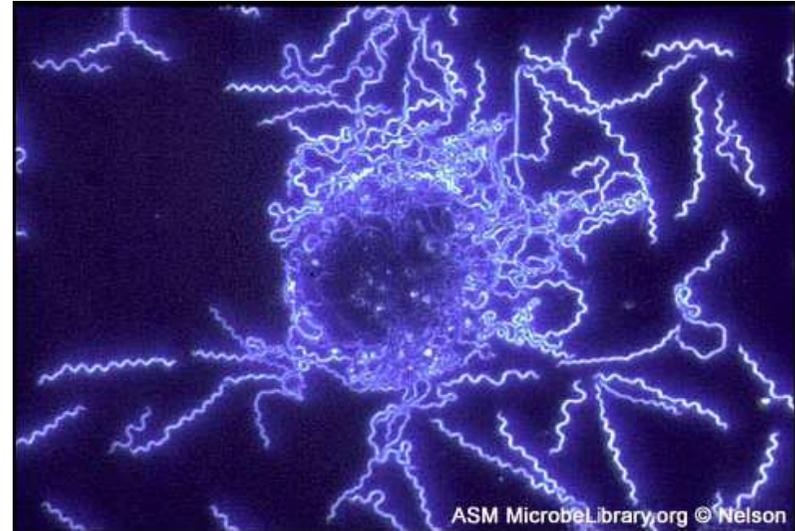
# Borreliosi

## Malattia di Lyme



# Borrelia burgdorferi

- Ordine: Spirochaetales
- Famiglia: *Spirochaetaceae*
- Genus: *Borrelia*
  - Spirochete Gram-negative
  - Lunghe e sottili con struttura spirale con estremità affusolate
  - Mobili con flagelli periplasmici
  - Una membrana esterna ricopre le fibrille avvolte attorno al protoplasma cilindrico



# Patogenicità e distribuzione delle genospecie di *Borrelia burgdorferi*

Genospecie	Patogena per l'uomo	Europa	Asia	America
<i>afzelii</i>	●	●	●	
<i>garinii</i>	●	●	●	
<i>lusitaniae</i>	?	●		
sensu stricto	●	●		●
<i>valaisiana</i>	?	●	●	
<i>japonica</i>			●	
<i>tanuki</i>			●	
<i>turdi</i>			●	
<i>sinica</i>				
<i>andersonii</i>				●
<i>bissettii</i>				●

1 inch

**Blacklegged Tick (*Ixodes scapularis*)**

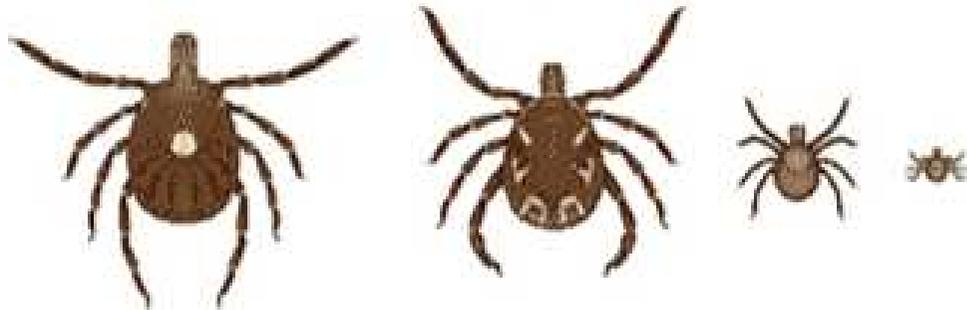


Adult female

Adult male

Nymph Larva

**Lone Star Tick (*Amblyomma americanum*)**

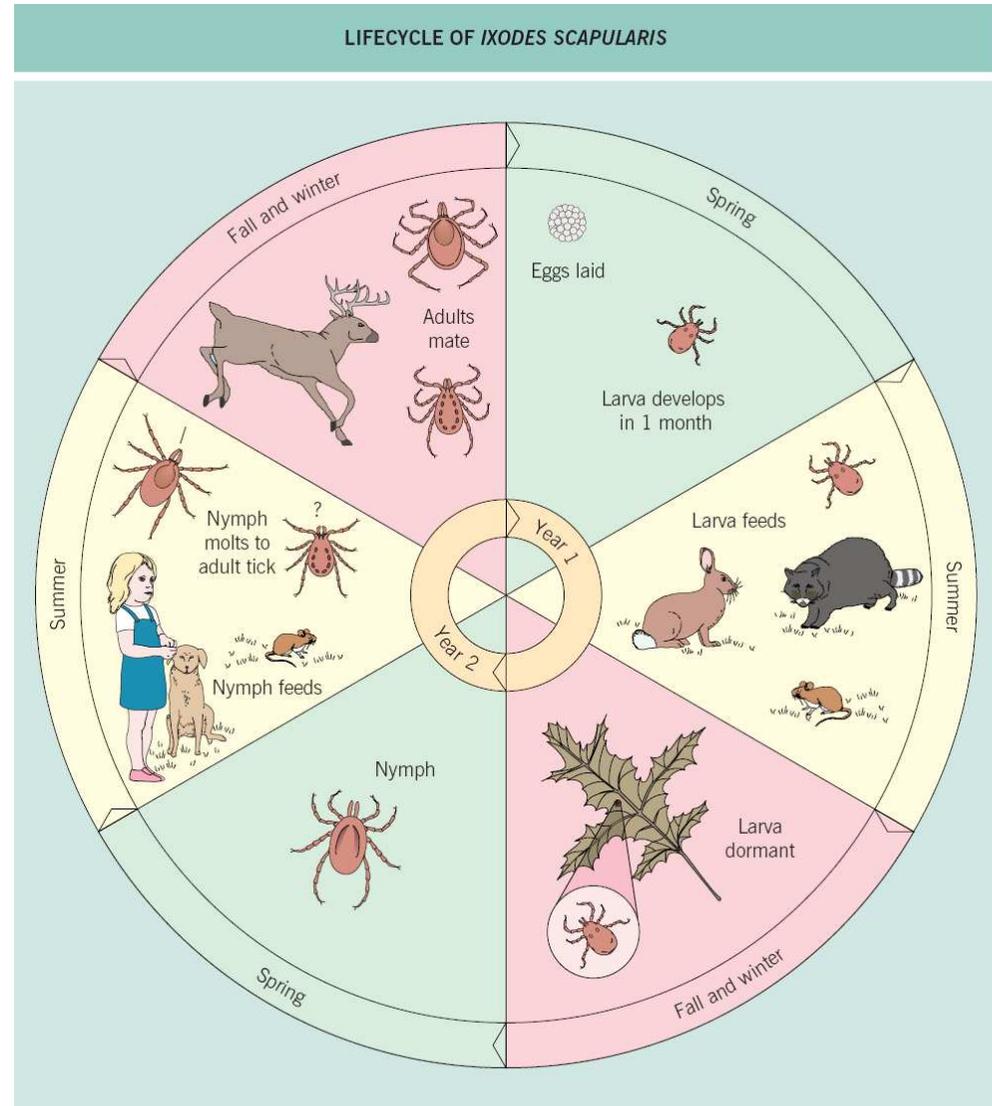


**Dog Tick (*Dermacentor variabilis*)**



# *Ixodes scapularis*

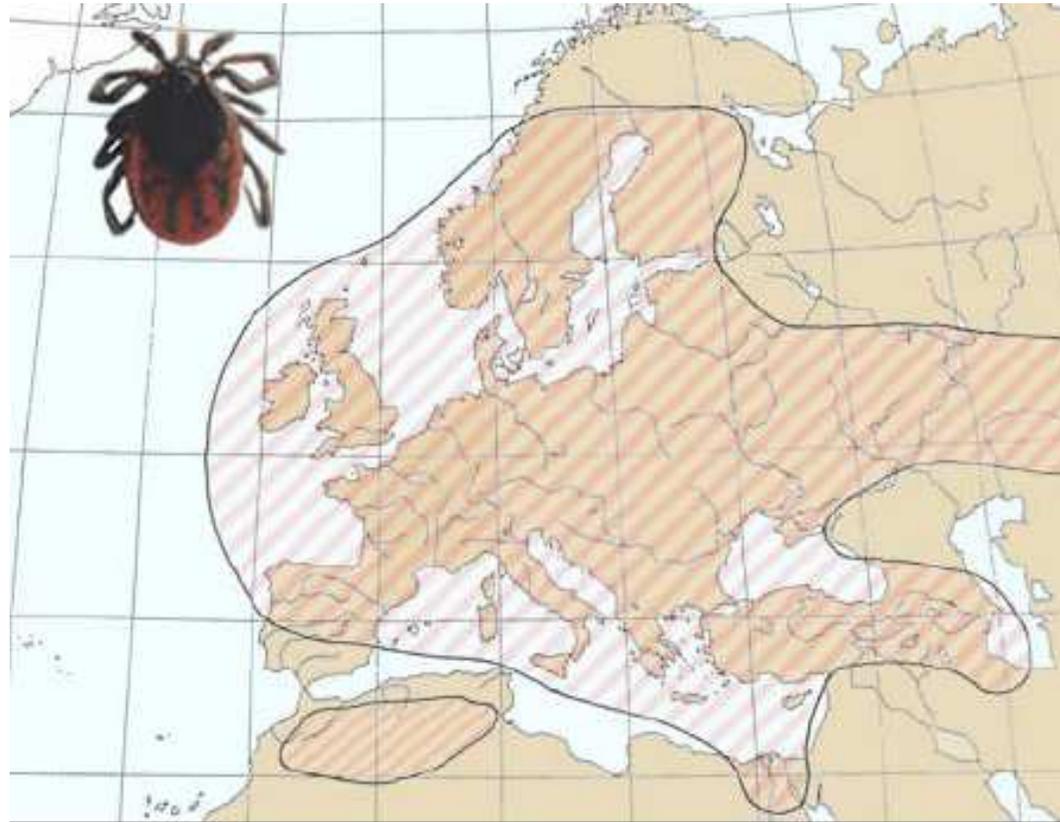
- Zecca a tre ospiti
- Vive nei boschi in zone con precipitazioni abbondanti.
- Associata alla presenza di ruminanti selvatici (caprioli) e domestici



# Borreliosi di Lyme

- Zecche infette : USA: 0 - 50%, Italia (Friuli) = 50% zecche adulte, 1/3 ninfe
- L'infezione è trasmessa soprattutto dalle ninfe.
- Le zecche adulte trasmettono meno frequentemente la LB perché mordono meno frequentemente l'uomo.
- Rischio di LB dopo morso di zecca di circa 1%

# *Ixodes scapularis*



In Italia è presente nelle aree alpine e pre-alpine (soprattutto nel nord est) e lungo l'Appennino.





**Notifiche di M. di Lyme relative al periodo 2005-2009 e parziale 2010  
pervenute ai SIP della Provincia di Reggio Emilia**

<b>DISTRETTO</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010*</b>	<b>Totale</b>
<b>CAST.MONTI</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>120</b>
<b>SCANDIANO</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>15</b>
<b>MONTECCHIO EMILIA</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
<b>CORREGGIO</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>GUASTALLA</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>REGGIO EMILIA</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>31</b>
	<b>29</b>	<b>40</b>	<b>35</b>	<b>28</b>	<b>26</b>	<b>18</b>	<b>176</b>

**\*al 31/10**

# Borreliosi di Lyme

- Stadi clinici:
  - Fase precoce o localizzata (I Stadio )
  - Fase precoce disseminata (II Stadio)
  - Fase cronica o tardiva (III Stadio)
- Non progredisce sempre uniformemente (overlap tra gli stadi)
- Possibile espressione subclinica delle manifestazioni precoci .

# **1° Stadio: infezione precoce o localizzata (3-30 gg dopo puntura di zecca )**

- Eritema cronico migrante
- Febbre
- Linfadenopatia
- Astenia
- Sindrome similinfluenzale (50% dei casi).

# Borreliosi di Lyme

## Eritema Migrante

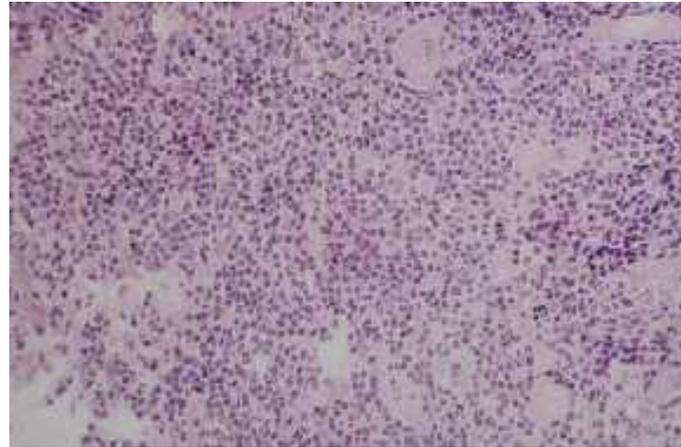
- Segno patognomonico
- Non rilevato nel 20% dei casi (espressione atipica, sede non visibile, assente).
- Macula o papula eritematosa che diventa una lesione tondeggiante  $> 5$  cm, che si risolve al centro lasciando un margine periferico con espansione centrifuga ( aspetto “occhio di bue”).





**La lesione può espandersi per alcuni giorni e  
si risolve dopo 3-4 settimane**





**Linfocitoma da  
Borrelia**



## **2° Stadio: infezione precoce disseminata (settimane-mesi dopo puntura di zecca )**

Le spirochete iniziano a diffondersi dalla cute in altre sedi: articolazioni, sistema nervoso e cuore

- Eritema migrante multiplo
- Meningoencefalite linfocitaria
- Sindrome di Bannwarth
- Blocco atrioventricolare
- Miocardite - Pericardite
- Artriti pauciarticolari



Left side affected by Bell's palsy

**Early disseminated disease●, occurring weeks to months after the tick bite\*Δ**

Carditis - occurs in approximately 5 percent of untreated patients◊

Manifestations include AV nodal block, mild cardiomyopathy or myopericarditis

Neurologic disease - occurs in approximately 15 percent of untreated patients◊

Manifestations include lymphocytic meningitis, encephalitis, cranial neuropathy (most often facial, can be bilateral), peripheral neuropathy or radiculoneuropathy, myelitis, cerebellar ataxia

Musculoskeletal involvement - occurs in approximately 60 percent of untreated patients◊

Manifestations include migratory arthralgias

Skin involvement - multiple erythema migrans lesionsΔ, borrelial lymphocytoma (in Europe)

Lymphadenopathy - regional or generalized

Eye involvement§ - conjunctivitis, iritis, choroiditis, vitritis, retinitis

Liver disease - liver function test abnormalities, hepatitis

Kidney disease - microhematuria, asymptomatic proteinuria



**Eritema migrante multiplo**

## **3° Stadio: infezione cronica o tardiva (mesi o anni dopo puntura di zecca)**

Circa 60% dei pazienti non trattati sviluppa problemi muscoloscheletrici:

- Dolori articolari e periarticoari
- Artrite delle grandi articolazione
- Sinovite cronica invalidante
- Encefalopatia cronica
- Leucoencefalopatia
- Acrodermatite cronica atrofica

# Borreliosi di Lyme

## Artrite

- Comparsa da pochi giorni ad > 2 anni dalla puntura di zecca
- 1 o poche articolazioni maggiori (ginocchio +++)  
interessate
- Andamento intermittente: lunghi periodi di remissione spontanea, con riacutizzazioni della durata di qualche giorno/mese





**Acrodermatite cronica atrofica**

**LYME DISEASE: US NATIONAL SURVEILLANCE CASE DEFINITION**

<b>Definition</b>	A systemic, tick-borne disease with protean manifestations: dermatologic, rheumatologic, neurologic and cardiac abnormalities. The initial skin lesion, erythema migrans, is the best clinical marker (occurs in 60–80% of patients)
<b>Case definition</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erythema migrans present <i>or</i></li> <li>2. At least one late manifestation and laboratory confirmation of infection</li> </ol>
<b>General definitions</b>	
<b>1. Erythema migrans (EM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skin lesion typically beginning as a red macule/papule and expanding over days or weeks to form a large round lesion, often with partial central clearing</li> <li>• A solitary lesion must measure at least 5cm; secondary lesions may also occur</li> <li>• An annular erythematous lesion developing within several hours of a tick bite represents a hypersensitivity reaction and does not qualify as erythema migrans</li> <li>• The expanding EM lesion is usually accompanied by other acute symptoms, particularly fatigue, fever, headache, mildly stiff neck, arthralgias and myalgias, which are typically intermittent</li> <li>• Diagnosis of EM must be made by a physician</li> <li>• Laboratory confirmation is recommended for patients with no known exposure</li> </ul>
<b>2. Late manifestations</b> These include any of the opposite <i>when an alternative explanation is not found</i>	<p>Musculoskeletal system</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrent, brief attacks (lasting weeks or months) of objective joint swelling in one or a few joints, sometimes followed by chronic arthritis in one or a few joints</li> <li>• Manifestations not considered to be criteria for diagnosis include chronic progressive arthritis not preceded by brief attacks, chronic symmetric polyarthritis, or arthralgias, myalgias or fibromyalgia syndromes alone</li> </ul> <p>Nervous system</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytic meningitis, cranial neuritis, particularly facial palsy (may be bilateral), radiculoneuropathy or, rarely, encephalomyelitis alone or in combination</li> <li>• Encephalomyelitis must be confirmed by evidence of antibody production against <i>Borrelia burgdorferi</i> in CSF, shown by a higher titer of antibody in the CSF than in serum</li> <li>• Headache, fatigue, paresthesia or mildly stiff neck alone are not accepted as criteria for neurologic involvement</li> </ul> <p>Cardiovascular system</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute-onset, high-grade (2nd or 3rd degree) atrioventricular conduction defects that resolve in days to weeks and are sometimes associated with myocarditis</li> <li>• Palpitations, bradycardia, bundle-branch block or myocarditis alone are not accepted as criteria for cardiovascular involvement</li> </ul>
<b>3. Exposure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposure to wooded, brushy or grassy areas (potential tick habitats) in an endemic county no more than 30 days before the onset of EM</li> <li>• A history of tick bite is not required</li> </ul>
<b>4. Endemic county</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A county in which at least two definite cases have been previously acquired or in which a tick vector has been shown to be infected with <i>B. burgdorferi</i></li> </ul>
<b>5. Laboratory confirmation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolation of the spirochete from tissue or body fluid <i>or</i></li> <li>• Detection of diagnostic levels of IgM or IgG antibodies to the spirochete in the serum or the CSF <i>or</i></li> <li>• Detection of an important change in antibody levels in paired acute and convalescent serum samples</li> <li>• States may separately determine the criteria for laboratory confirmation and diagnostic levels of antibody</li> <li>• Syphilis and other known biologic causes of false-positive serologic test results should be excluded, when laboratory confirmation is based on serologic testing alone</li> </ul>

# Diagnosi

- Epidemiologia
- Clinica
- Sierologica
  - ELISA
  - Western IB
- Coltura
- Diagnosi molecolare

} Non indicata nelle  
prime due settimane

La diagnosi di neuroborreliosi risulta spesso difficile,  
PCR e ELISA spesso risultano negative nel liquor

# Borreliosi di Lyme

## Problematiche diagnostiche

- Mancata diagnosi
  - La corretta terapia delle manifestazioni precoci è il migliore modo per prevenire la progressione della LB.
- Eccesso di diagnosi
  - Utilizzo ed interpretazione non corretti dei test sierologici
  - Conseguenze: trattamenti inutili / dannosi, mancata diagnosi di altre patologie, ansia dei pazienti, costi.

# Borreliosi di Lyme

## Ruolo del laboratorio

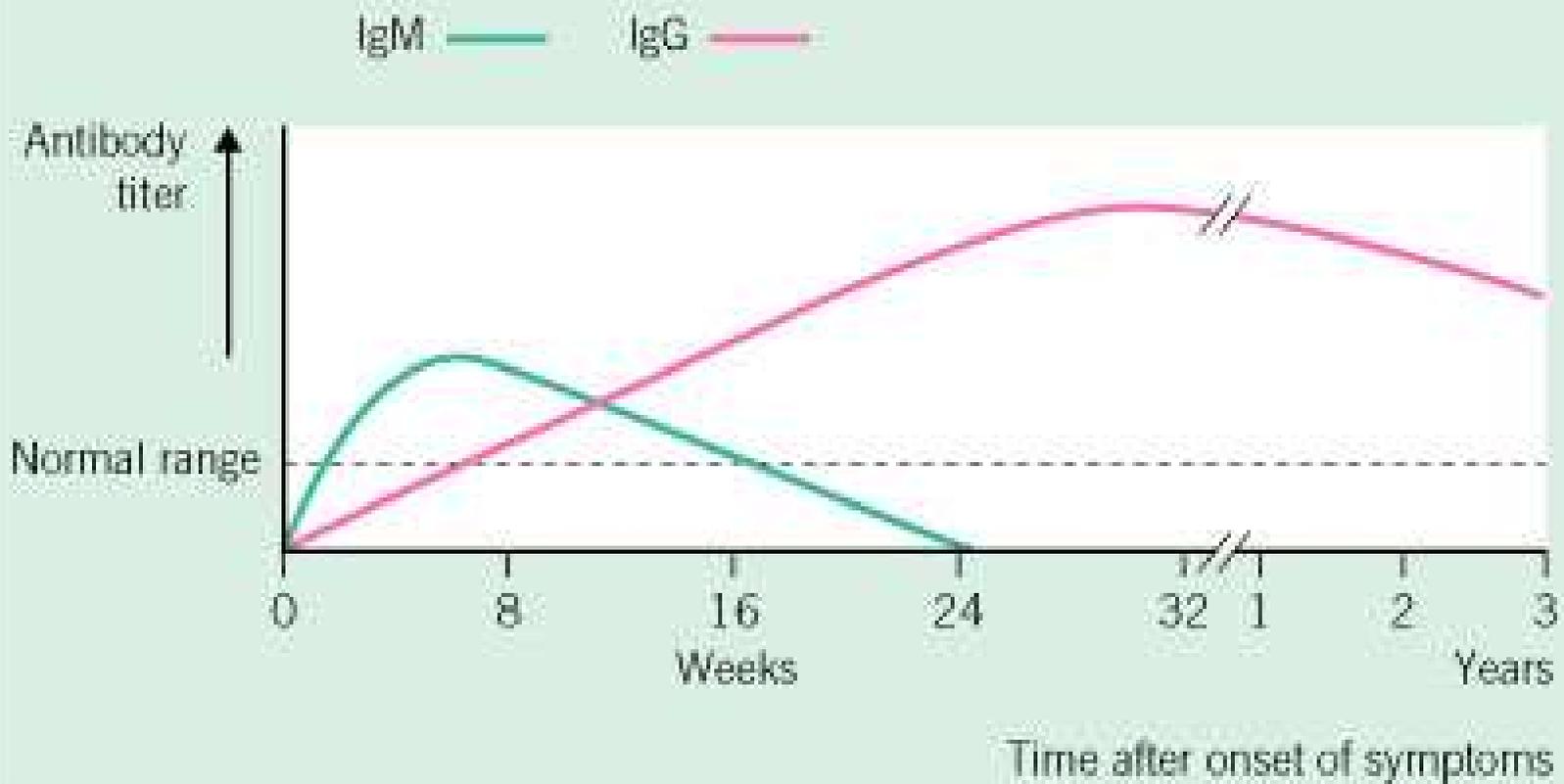
- I test sierologici sono solo di conferma alla clinica.
- La sieropositività è solo indicativa di esposizione all'agente patogeno:
  - nelle aree endemiche ~ 5-10% delle persone sane è seropositiva (possibile diagnosi in eccesso)
  - mancata correlazione tra titolo anticorpale e quadro clinico o risposta clinica .

# Borreliosi di Lyme

## Limiti dei test sierologici

- Positivizzazione tardiva (sino a  $\geq 8$  settimane dall'inizio dei sintomi): poco utile nella fase iniziale localizzata.
- Possibilità di falsi positivi: cross reattività con altre spirochete (4-5%)
- Variabilità antigenica fra i ceppi di Borrelie
- Variabilità tra i laboratori diagnostici.

## THE SEROLOGIC RESPONSE IN LYME DISEASE



# Borreliosi di Lyme

## Utilizzo dei test sierologici

- Infezione acuta e possibile infezione cronica
  - Ricerca anticorpale con test ELISA
  - Nei casi positivi, conferma con Western Blot
  - Eventuale ripetizione dei test sierologici dopo 4-8 settimane, 6 mesi e 12 mesi, nei casi incerti.
- Infezione del SNC
  - Ricerca degli anticorpi specifici nel liquor e nel siero.

# Sensibilità della ricerca anticorpale

- Stadio I°:                    20-50%                    Predominanza IgM
- Stadio II°:                    70-90%                    Presenza IgM ed IgG
- Stadio III°:                    90-100%                    Significative solo IgG

# Criteri di positività dell' Immunoblot

## Per lisato totale

Positivo se:

- IgG :  $\geq 2$  bande tra p83/100, p58, p43, p39, p30, OspC, p21, Osp 17, p14
- IgM :  $> 1$  banda tra p41, p39, OspC, Osp17

## Per recomblot

Positivo se:

- IgG :  $\geq 2$  bande tra p83/100, p58, p39, p30, p41 int, OspC, Osp 17
- IgM :  $> 1$  banda tra p41 int., p39, OspC, Osp17, solo OspC

# Le bande rilevate devono essere precisate nei referti

# Sensibilità degli altri metodi diagnostici

Metodo diagnostico	sensibilità
Colture	
Biopsia cutanea	51%
Plasma	45%
PCR	
Biopsia cutanea EM	81%
Liquido sinoviale	85-96%
Liquor	24-38%

# Valutazione del rischio di m. di Lyme dopo puntura di zecca.

Quesiti ai quali è necessario rispondere:

- La zecca appartiene alla specie Ixodes?
- Si tratta di una ninfa o di un adulto?
- La zecca si è fermamente attaccata?
- Per quanto tempo è stata attaccata?
- Si tratta di una zecca ripiena di sangue ?

# Fissaggio alla cute da parte della zecca

- Per alimentarsi le zecche devono fissarsi fermamente alla cute dell'ospite.
- Una zecca piccola che si muove o che è facilmente rimovibile non può aver ancora trasmesso la LB.
- La borreliosi è raramente trasmessa entro le prime 48 ore dall'attacco alla cute: rischio del 25% nei casi la zecca è attaccata da  $\geq 72$  ore vs 0% se attaccata da meno tempo.



Blood enters the tick's midgut during feeding



**B. burgdorferi are restricted to the lumen of the tick gut in unfeed Ixodes ticks**



The number of spirochetes in midgut increases with a doubling time of approximately 4 hours



**As feeding ticks become engorged with blood, they regurgitate their saliva into the bite wound**



during the initial 36 h of attachment



after approximately 48 hours

# **Che cosa fare in caso di riscontro di zecca fissata alla cute?**

- Rimozione della zecca
- Profilassi nei casi che rispondono a specifici criteri (LG IDSA).
- Osservazione negli altri casi e trattamento se comparsa di eritema migrante.
- **NON** effettuare sierologia per Borrelia.

# Rimozione di zecca

- Afferrare la zecca con una pinzetta (o con le mani) il più possibile vicino alla cute, e tirarla decisamente senza strappi, per evitarne la rottura.
- Proteggere le mani con guanti o un fazzoletto durante l'operazione, per evitare la possibilità di infezione attraverso piccole lesioni cutanee o di autoinoculazione per via congiuntivale o orale.
- Se il rostro della zecca rimane all'interno della pelle, non estrarlo con l'aiuto di un ago o altro materiale tagliente in quanto verrà espulso spontaneamente.

# Rimozione di zecca

- Applicare disinfettanti e antibiotici sulla parte soltanto dopo l'estrazione della zecca, evitando quelli che colorano la pelle per non mascherare segni di infezione.
- Non applicare calore o sostanze irritanti (acetone, ammoniaca, cloruro di etile, alcol etilico, etere, cloroformio o vaselina) sulla zecca, prima della rimozione, in quanto inducono nella zecca un riflesso di rigurgito, con forte aumento del rischio di trasmissione di agenti patogeni

# Profilassi antibiotica

- La profilassi va effettuata nei soggetti che rispondono a tutti i seguenti criteri :
  - Zecca adulta o ninfa del genere *Ixodes scapularis*.
  - Zecca attaccata da  $\geq 36$  ore (valutare tempo di esposizione o dimensioni della zecca)
  - Rimozione della zecca da  $< 72$  ore .
  - Tasso di infezione locale delle zecche  $\geq 20\%$ .
  - Non controindicazioni (età  $< 8$  anni, gravidanza o allattamento) a doxiciclina .

# Profilassi antibiotica

- Doxyciclina 200 mg negli adulti e 4 mg/kg sino ad un massimo di 200 mg nei bambini di età  $\geq 8$  anni, data in dose singola.
- Questo regime non è mai stato testato nei bambini; la raccomandazione è estrapolata dall'esperienza negli adulti.

# Profilassi antibiotica

- Efficacia stimata = 87% e NNTT 1:40 nelle aree ad alta endemia (0.5-1,0 casi oer 1000 abitanti).
- Va presa sicuramente in considerazione nelle aree nelle quale l'incidenza di LB è almeno del 3.6% dopo puntura di zecca.

## “Wait and treat”

- Osservazione per 30-giorni per individuare l'eventuale comparsa di eritema migrante (EM).
- **Attenzione:** componenti della saliva della zecca possono determinare un eritema transitorio da non confondersi con l' eritema migrante.
- Trattamento antibiotico in caso di EM: guarigione completa nell'88-93% dei casi.

# Test sierologici per Borrelia

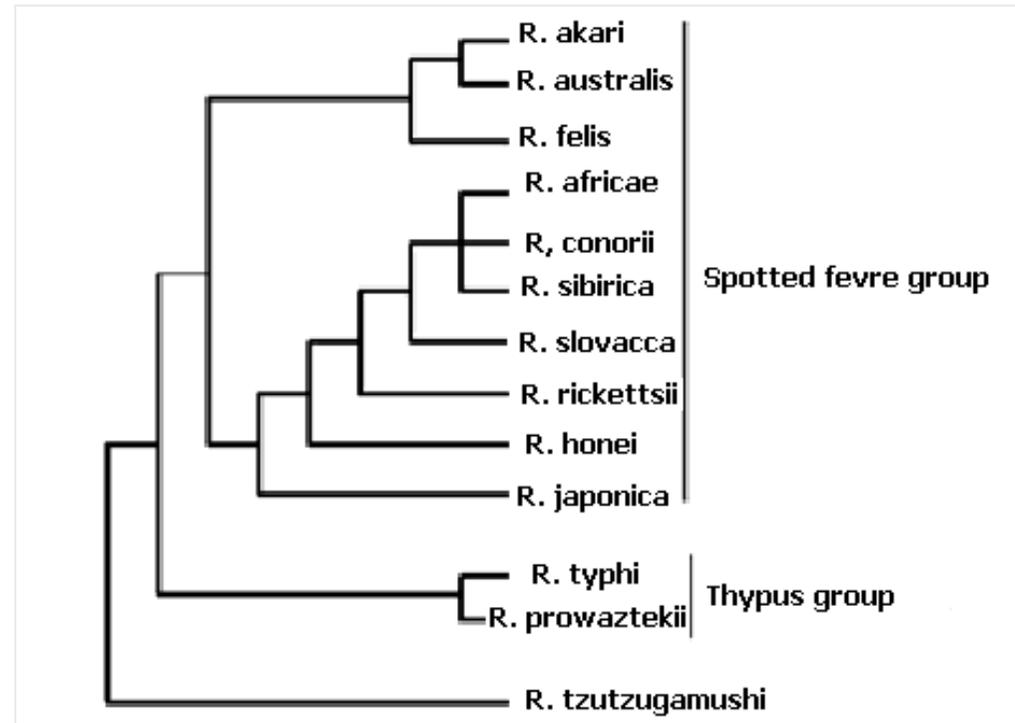
- Nessuna utilità nell'effettuazione della sierologia per Borrelia al tempo della puntura di zecca.
  - Le IgM specifiche compaiono dopo 1-2 sett. dall'inizio di segni/sintomi di malattia.
  - Le IgG compaiono dopo 2-6 settimane dalla comparsa di EM.

## SUGGESTED ANTIBIOTIC REGIMENS FOR LYME DISEASE

<p><b>Early disease</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycycline, 100mg po, q12h for 21 days, or</li> <li>• Amoxicillin (with or without probenecid) 500mg, q8h for 21 days, or</li> <li>• Erythromycin, 250–500mg po, q6h for 21 days, or</li> <li>• Azithromycin 500mg daily for 7 days, or</li> <li>• Cefuroxime axetil, 500mg po, q12h for 21 days</li> </ul> <p>Shorter courses (14 days) may suffice for localized early disease. Erythromycin and azithromycin less effective than other choices</p>
<p><b>Lyme arthritis</b></p>	<p>Initial treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycycline, 100mg po, q12h for 30 days, or</li> <li>• Amoxicillin and probenecid, 500mg each po, q6h for 30 days</li> </ul> <p>If initial treatment fails:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicillin G, 20 × 10<sup>6</sup> IU iv, daily in divided doses for 14 days, or</li> <li>• Ceftriaxone sodium, 2g iv, daily for 14 days</li> </ul>
<p><b>Neurologic manifestations</b></p>	<p>For facial nerve paralysis alone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycycline, 100mg po, q12h for 21–30 days, or</li> <li>• Amoxicillin, 500mg po, q8h for 21–30 days</li> </ul>
<p><b>Additional signs (e.g. Lyme meningitis, radiculopathy, encephalitis)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxone, 2g iv, daily for 30 days, or</li> <li>• Penicillin G, 20 × 10<sup>6</sup> IU iv, daily in divided doses for 30 days</li> </ul> <p>Possible alternatives:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefotaxime sodium, 2g iv, q8h for 30 days, or</li> <li>• Doxycycline, 100mg po, q12h for 14–30 days, or</li> <li>• Chloramphenicol, 1g iv, q6h for 14–30 days</li> </ul>
<p><b>Lyme carditis</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxone, 2g iv, daily for 14 days, or</li> <li>• Penicillin G, 20 × 10<sup>6</sup> iv, daily in divided doses for 14 days</li> </ul> <p>Possible alternatives:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycycline, 100mg po, q12h for 21 days, or</li> <li>• Amoxicillin, 500mg po, q8h for 21 days</li> </ul>
<p><b>During pregnancy</b></p>	<p>Localized, early disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillin, 500mg po, q8h for 21 days</li> </ul> <p>Other manifestations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicillin G, 20 × 10<sup>6</sup> IU iv, daily in divided doses for 14–30 days, or</li> <li>• Ceftriaxone, 2g, daily for 14–30 days</li> </ul>

# Rickettsiosi

- Batteri intracellulari obbligati
- Genere *Rickettsia*
- Possibile trasmissione trans-stadiale e transovarica nel vettore
- Trasmessa all'uomo si replica nelle cellule endoteliali causando vasculite



*R. conorii* trasmessa da *Rhipicephalus sanguineus*  
*R. helvetica* e *R. slovaca* da *Ixodes ricinus*

## Rickettsiosi trasmesse da zecche in Europa

rickettsia	malattia
<i>R. conorii</i>	Febbre bottonosa (MSF)
<i>R. mongolotimonae</i>	'febbre'
<i>R. helvetica:</i>	
<i>R. slovaca</i>	
<i>R. africae</i>	Febbre da morso di zecca africana

# Febbre bottonosa

- Agente causale : R. conorii.
- Vettore principale : zecche molli ( Ripicephalus)
- Incubazione 5-21 giorni
- Quadro acuto con:
  - febbre,
  - cefalea
  - rash maculopapulare
  - tache noire (70% dei casi)

# Rash

- 97-99% dei casi (assente nei primi giorni)
- Aspetto maculo-papulare (prevalentemente) o petecchiale (10% dei casi).
- Può essere raramente vescicolare (simil varicelloso) .











## Segni e sintomi della febbre borronosa in rapporto alle altre rickettsiosi in Europa

Agente	Febbre	Rash	Escara (tache noire)	Linfoad.	letalità
<i>conorii</i>	100%	97%	72%	rara	1-2.5%
<i>slovaca</i>	24%	8%	Sì (cuoio capelluto)	Cervic.	
<i>helvetica</i>	Sì	?	?	?	

Evoluzione generalmente benigna

I pazienti con forme severe possono avere complicazioni neurologiche, cardiache e renali.

# Diagnosi

- Tecniche
  - Sierologia (ELISA, MIF)
  - PCR
  - Coltura
- Campioni
  - Sangue intero
  - Sangue eparinato
  - Biopsie cutanee

# Terapia

- Doxyciclina 100 mg x 2 al per 5-7 giorni
  - non indicazioni ufficiali sulla durata .
  - trattamento anche ambulatoriale.
- Supporto cardiaco, renale, e polmonare nelle forme severe.