

LE ZECCHE

Fisiopatologia

B. burgdorferi penetra attraverso la cute nel punto del morso di zecca. Dopo 3-32 die il batterio migra localmente nella cute intorno all'area della puntura, si diffonde per via linfatica e produce adenopatia regionale, oppure si dissemina per via ematica agli organi o ad altre sedi cutanee. Inizialmente, una reazione infiammatoria (eritema migrante) si verifica prima dell'attivazione di una significativa risposta Ac all'infezione (conversione sierologica).

Sintomatologia

La malattia di Lyme ha 3 fasi:

- Precoce localizzata
- Precoce disseminata
- Tardiva

Gli stadi precoce e tardivo sono solitamente separati da un intervallo asintomatico.



Eritema migrante

Immagine per gentile concessione del Dr Thomas Habif.



Variante nell'eritema migrante

LARRY MULVEHILL/SCIENCE PHOTO LIBRARY



Eritema migrante (rash a occhio di bue)

Immagine per gentile concessione di James Gathany via the Public Health Image Library of the Centers for Disease Control and Prevention.

Precoce localizzata

Il caratteristico eritema migrante, il migliore indicatore clinico della malattia di Lyme, è il primo segno della malattia. Compare in almeno il 75% dei pazienti, iniziando come una macula o una papula rossa nel sito del morso, generalmente posta nella parte prossimale di un arto o sul tronco (specialmente a livello di coscia, gluteo o ascella), 3-32 die dopo il morso della zecca. Poiché le ninfe delle zecche sono così piccoli, la maggior parte dei pazienti non si rende conto che è stata morsa. L'area interessata si espande, spesso con chiarificazione della porzione compresa tra il centro e la periferia così da assomigliare a un occhio di bue, di un diametro ≤ 50 cm. Può verificarsi un imbrunimento della porzione

centrale dell'eritema, che può essere calda al tatto e indurita. Senza trattamento, l'eritema migrante in genere svanisce entro 3-4 settimane.



Malattia di Lyme (rash a occhio di bue)

CDC/SCIENCE PHOTO LIBRARY

Lesioni evanescenti possono comparire quando l'eritema migrante si risolve. Non c'è danno a carico delle mucose. Apparenti recidive delle lesioni di eritema migrante dopo il trattamento sono causate da reinfezione, piuttosto che da ricaduta, perché il genotipo identificato nella nuova lesione differisce da quello del microrganismo infettante originale.

Precoce disseminata

I sintomi di malattia precoce disseminata iniziano giorni o settimane dopo la comparsa della lesione primitiva, quando il batterio si diffonde nell'organismo. Immediatamente dopo

l'esordio, circa metà dei pazienti non trattati sviluppa lesioni multiple, generalmente lesioni della pelle anulari secondarie più piccole senza indurimento al centro. Gli esami colturali dei campioni biotici di queste lesioni secondarie risultano positivi, indicando la disseminazione dell'infezione. I pazienti sviluppano anche una sindrome muscolo-scheletrica, simil-influenzale, costituita da malessere, spossatezza, brivido, febbre, cefalea, rigidità nucale, mialgia e artralgia che può durare per settimane. Dato che i sintomi sono spesso aspecifici, la diagnosi viene frequentemente misconosciuta se l'eritema migrante è assente; è necessaria una grande prudenza. L'artrite franca è rara in questa fase della malattia. Meno frequenti sono lombalgia, nausea, vomito, mal di gola, linfadenopatia e splenomegalia.

La maggior parte dei sintomi è caratteristicamente variabile o intermittente, ma il malessere e l'astenia possono perdurare per settimane. Alcuni pazienti sviluppano sintomi tipo fibromialgia. Le lesioni cutanee guarite possono ricomparire in modo più lieve, spesso prima degli attacchi ricorrenti di artrite, nella fase tardiva della malattia.

Alterazioni neurologiche si sviluppano in circa il 15% dei pazienti a distanza di settimane o mesi dall'eritema migrante (in genere prima dell'attacco artritico), di solito durano per mesi e in genere si risolvono completamente. Le più diffuse sono la meningite linfocitaria (pleocitosi del liquido cerebrospinale di circa 100 cellule/ μ L) o la meningoencefalite, la neurite dei nervi cranici (specie la paralisi di Bell, che può essere bilaterale) e le radicoloneuropatie motorie e sensitive, da sole o in associazione.

Lesioni miocardiche si verificano in circa l'8% dei pazienti entro poche settimane dall'eritema migrante. Esse comprendono vari gradi di blocco atrioventricolare (di 1o grado, di Wenckebach o di 3o grado) e, raramente, miopericardite con dolore toracico, ridotta frazione di eiezione e cardiomegalia.

Tardiva

Nella malattia di Lyme non trattata, la fase tardiva inizia mesi o anni dopo l'infezione iniziale. L'artrite si sviluppa in circa il 60% dei pazienti nell'arco di diversi mesi, occasionalmente fino a 2 anni dall'esordio della malattia (definita dalla comparsa dell'eritema migrante). Per diversi anni ricorrono tipicamente episodi di tumefazione intermittente e dolore di alcune grandi articolazioni, in modo particolare delle ginocchia. Le ginocchia interessate in genere sono più gonfie che dolenti; sono spesso calde ma raramente arrossate. Talvolta si formano

cisti di Baker che possono andare incontro a rottura. Malessere, astenia e febbricola possono precedere o accompagnare gli attacchi artritici. In circa il 10% dei pazienti, il coinvolgimento del ginocchio è cronico (di durata ≥ 6 mesi). Altri reperti tardivi (che si verificano anni dopo l'esordio) comprendono lesioni cutanee sensibili agli antibiotici (acrodermatite cronica atrofica) e alterazioni croniche del sistema nervoso centrale, come polineuropatie o lievi forme di encefalopatia con disturbi dell'umore, della memoria e del sonno.

Diagnosi

- Valutazione clinica, supportata da test sierologici eseguiti sia in fase acuta sia in fase tardiva

L'eritema migrante è di solito diagnosticato clinicamente perché si sviluppa prima che i test sierologici diventino positivi.

Emocolture e colture di campioni di liquidi biologici di interesse (p.es., liquido cerebrospinale, liquido sinoviale) possono essere ottenuti, principalmente per diagnosticare l'eventuale presenza di altri patogeni. I titoli Ac in fase acuta (IgM) e in fase tardiva (IgG) possono essere utili a 2 settimane uno dall'altro; titoli positivi al test di immunoassorbimento enzimatico (C6 enzyme-linked immunosorbent) devono essere confermati con il Western Blot. Tuttavia, la sieroconversione può essere tardiva (p.es., > 4 settimane) od occasionalmente assente (p.es., se il paziente ha ricevuto in precedenza terapia antibiotica), e la sola positività delle IgG indica un'esposizione pregressa. Se vengono rilevate su Western Blot solo le bande IgM, particolarmente molto dopo l'esposizione, i risultati sono spesso falsi positivi. L'amplificazione del genoma (PCR) sul liquido cerebrospinale o sul liquido sinoviale è spesso positiva quando queste sedi risultano coinvolte. Di conseguenza, la diagnosi si basa sia sui risultati dei test che sulla comparsa dei segni tipici. Un eritema migrante classico suggerisce decisamente la malattia di Lyme, in particolare quando supportato da altri elementi (p.es., recente puntura di zecca, esposizione in area endemica, tipici sintomi sistemici).

In assenza di rash, la diagnosi è più difficile. La forma precoce disseminata può simulare l'artrite reumatoide idiopatica nei bambini e una forma di artrite reumatoide reattiva e atipica nell'adulto. Importanti elementi diagnostici che non orientano verso la diagnosi di artrite

reumatoide nell'adulto comprendono l'assenza di rigidità mattutina, di noduli sottocutanei, di iridociclite, di lesioni della mucosa, del fattore reumatoide e degli Ac antinucleo.

Negli Stati Uniti, l'anaplasmosi granulocitica umana e la babesiosi sono trasmesse anche dalla zecca *I. scapularis* e hanno un'analoga distribuzione geografica nella zona nord orientale e nella porzione superiore del Midwest. I pazienti con una qualsiasi delle malattie trasmesse da *I. scapularis* possono essere contemporaneamente affetti da una delle altre malattie che essa trasmette. Un medico deve sospettare che i pazienti con malattia di Lyme possano essere affetti anche da babesiosi se presentano anemia emolitica e trombocitopenia, se hanno anche anaplasmosi granulocitica umana o se presentano epatotossicità, leucopenia o trombocitopenia.

L'ehrlichiosi umana monocitotropica, causata da *Ehrlichia chaffeensis* e trasmessa dalla zecca Lone Star, *Amblyomma americanum*, si manifesta soprattutto nel sud-est e nel centro-sud degli USA, ed è improbabile che possa essere confusa con la malattia di Lyme. Negli stati del sud e medio-atlantico, i morsi della zecca *A. americanum* possono causare un'eruzione simile all'eritema migrante accompagnata da sintomi e segni non specifici sistemici auto-limitanti. Nessun agente infettivo specifico è stato ancora identificato come la causa di questo disturbo (chiamata southern tick-associated rash illness).

Sebbene l'anaplasmosi, un'infezione da rickettsie, venga trasmessa dalla stessa zecca, una coinfezione clinica è rara. L'assenza di leucopenia, trombocitopenia, ipertransaminasemia e di corpi inclusi nei neutrofili aiuta a distinguere la malattia di Lyme dall'anaplasmosi granulocitica umana. Un'altra malattia da zecche, la ehrlichiosi ([Ehrlichiosi e anaplasmosi](#)), che ha molte manifestazioni cliniche simili, viene trasmessa da una zecca diversa. La mancanza di anemia emolitica (assenza di rialzo dell'LDH) e di trombocitopenia aiutano a escludere la babesiosi. La febbre reumatica acuta va sospettata in quei pazienti affetti da poliartralgia migrante e con allungamento dell'intervallo PR o corea (espressione di meningoencefalite). Tuttavia, i pazienti affetti da malattia di Lyme presentano raramente soffi cardiaci o storia di pregressa infezione streptococcica.

La fase tardiva della malattia non ha un coinvolgimento assiale, cosa che la rende diversa dalle spondiloartropatie con interessamento articolare periferico. La malattia di Lyme può causare paralisi di Bell e, in estate, si può manifestare con una sindrome da meningite

asettica muscoloscheletrica che mima altre cause di meningite linfocitaria o neuropatie periferiche.

Nelle aree in cui la malattia di Lyme è endemica, molti pazienti riferiscono artralgie, astenia, difficoltà di concentrazione, e altri sintomi aspecifici. Pochi pazienti che hanno questi sintomi ma non hanno un'anamnesi positiva per eritema migrante o per altri sintomi di malattia di Lyme precoce localizzata o precoce disseminata hanno in realtà una malattia di Lyme. In questi pazienti, alti titoli di IgG (con titoli normali di IgM) indicano una precedente esposizione e non l'infezione in atto o persistente, e possono, se interpretate male, portare a lunghi cicli di antibioticoterapia non necessari. Non vi è alcuna prova che collega l'infezione da *B. burgdorferi* a questa sindrome fibromialgia-simile o da fatica cronica, spesso definita malattia di Lyme cronica.

Trattamento

- Sono possibili diverse alternative che variano con lo stadio della malattia, e di solito comprendono amoxicillina, doxiciclina, e ceftriaxone

La maggior parte delle manifestazioni cliniche della malattia di Lyme risponde agli antibiotici ma il trattamento della malattia in fase precoce risulta più efficace. Nella malattia allo stadio tardivo, gli antibiotici eliminano il germe, alleviando l'artrite nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, alcuni individui geneticamente predisposti presentano forme artritiche persistenti a causa del perpetrarsi della flogosi, anche dopo l'eradicazione dell'infezione. La [Linee guida per il trattamento antibiotico della malattia di Lyme negli adulti*](#) mostra gli schemi di trattamento dell'adulto per le diverse presentazioni della malattia di Lyme. Il trattamento dei bambini è simile con la differenza che la doxiciclina va evitata nei bambini < 8 anni di età e che le dosi vanno adattate al peso ([Dosi abituali degli antibiotici più comunemente prescritti](#)).

Per un sollievo sintomatico, possono essere utili i FANS. Il blocco cardiaco completo può richiedere un pacemaker temporaneo. La tensione articolare del ginocchio dovuta al versamento richiede l'artrocentesi. Alcuni pazienti geneticamente predisposti affetti da artrite del ginocchio persistente nonostante terapia antibiotica possono rispondere alla sinoviectomia artroscopica.

Linee guida per il trattamento antibiotico della malattia di Lyme negli adulti*

Farmaco	Dose
Malattia di Lyme in fase precoce†	
Amoxicillina	500 mg PO tid per 14-21 die
Doxiciclina	100 mg PO bid per 14-21 die
Cefuroxima acetile	500 mg PO bid per 14-21 die
Azitromicina	500 mg PO 1 volta/die per 7-10 die (meno efficace degli altri regimi)
Manifestazioni neurologiche	
Paralisi di Bell (nessun'altra anomalia neurologica):	Per quanto riguarda la malattia precoce
Doxiciclina	
Meningite (con o senza radicoloneuropatia o encefalite)‡:	Per quanto riguarda la malattia precoce
Ceftriaxone	
Cefotaxime	
Penicillina G	
Doxiciclina	
Manifestazioni cardiache	
Ceftriaxone	2 g EV 1 volta/die per 14-21 die
Penicillina G	3-4 milioni di unità EV ogni 4 h per 14-21 die
Doxiciclina	100 mg PO bid per 14-21 die§
Amoxicillina	500 mg PO tid per 14-21 die§
Artrite (senza coinvolgimento neurologico) ¶	
Amoxicillina	500 mg PO tid per 28 die

Farmaco	Dose
Doxiciclina	100 mg PO bid per 28 die
Cefuroxima acetile	500 mg PO bid per 28 die
Ceftriaxone	2 g EV 1 volta/die per 28 die
Penicillina G	3-4 milioni di unità EV ogni 4 h per 28 die
Acrodermatite cronica atrofica	
Amoxicillina	500 mg PO tid per 21 die
Doxiciclina	100 mg PO bid per 21 die
<p>*Alle gestanti può essere somministrata amoxicillina 500 mg tid per 21 die. Per le donne in gravidanza sieropositive ma asintomatiche non è necessario alcun trattamento.</p> <p>†Senza coinvolgimento neurologico, cardiaco o articolare. Per la malattia di Lyme allo stato iniziale, limitata a una singola lesione di eritema migrante, sono sufficienti 10 die.</p> <p>‡ La durata ottimale della terapia non è stata stabilita. Non vi sono trial controllati sulla durata della terapia per > 4 settimane per qualsiasi manifestazione neurologica della malattia di Lyme.</p> <p>§Per coinvolgimento cardiologico di grado lieve con blocco di branca di 1° grado, intervallo PR ≤ 30 secondi e normale funzione ventricolare.</p> <p>¶Il trattamento inizia per via orale, e si ripete se la risposta è inadeguata. Se non ci fosse alcuna risposta o se i sintomi peggiorano, viene dato ceftriaxone parenterale.</p>	

Prevenzione

Le persone che vivono in aree endemiche devono prendere precauzioni contro le punture di zecca. Le ninfe delle zecche dei cervi, che attaccano l'uomo, sono molto piccole e difficili da vedere. Una volta attaccate alla cute, continuano per giorni ad ingurgitare sangue. La trasmissione di *B. burgdorferi* abitualmente non si verifica fino a quando la zecca infettata non rimane in sede per >36 h.

Pertanto, la ricerca delle zecche dopo una potenziale esposizione e la loro pronta rimozione possono essere utili per prevenire l'infezione.

Una singola dose di doxiciclina 200 mg PO ha dimostrato di ridurre il rischio di contrarre la malattia di Lyme, dopo una puntura di zecca del cervo. I pazienti con morso di zecca accertato possono essere facilmente istruiti a controllare la sede del morso e a chiedere assistenza in caso di comparsa di eruzioni cutanee o di altre manifestazioni; il dilemma nel diagnosticare la malattia di Lyme è maggiore quando non c'è un'anamnesi positiva per puntura di zecca.

Un vaccino, con effetti avversi simili ai sintomi della malattia di Lyme e solo moderatamente efficace, è stato rimosso dal mercato

Vaccinazione

Il vaccino non protegge contro altri virus e batteri che possono essere trasmessi da punture di zecca, pertanto è necessario adottare comunque tutte le precauzioni possibili per evitare punture di zecca nelle zone a rischio, come l'utilizzo di apposite calzature, coprendo gambe e braccia con indumenti adeguati.

La vaccinazione è raccomandata a coloro che risiedono stabilmente o temporaneamente in zone boschive e rurali endemiche per la Meningoencefalite da Zecche. La popolazione a rischio è rappresentata da persone esposte a punture di zecche infette durante attività svolte all'aperto, in prevalenza nel loro habitat naturale rappresentato da luoghi mediamente umidi nelle foreste di latifoglie e foreste miste con abbondante sottobosco. In Italia il maggior numero di casi sono stati registrati negli ultimi anni in Friuli e Trentino Alto-Adige.

La vaccinazione può essere avviata in tutti i periodi dell'anno. Tuttavia il rischio di infezione è maggiore in primavera e all'inizio dell'estate perché le zecche necessitano di calore ed umidità per essere attive; pertanto il periodo migliore per avviare la vaccinazione è quello invernale, in modo da essere già protetti nel periodo di massima attività delle zecche e di incidenza di TBE. Per ottenere protezione immunitaria prima dell'inizio dell'attività stagionale delle zecche, la prima e la seconda dose devono essere somministrate preferibilmente nei mesi invernali. Il programma vaccinale deve essere completato con la terza dose entro la stessa stagione delle zecche o prima dell'inizio della successiva.

Esistono controindicazioni:

- **Assolute:** Ipersensibilità al principio attivo.
- **Relative:** la vaccinazione deve essere rimandata nel caso in cui il soggetto sia affetto da una infezione febbrile acuta.

Nelle donne in gravidanza, il vaccino deve essere somministrato solo se strettamente necessario, valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio.

In corso di allattamento al seno, non è noto se il vaccino od i relativi anticorpi vengano escreti nel latte materno.

In presenza di una malattia autoimmune nota o sospetta nel soggetto da vaccinare, è necessario valutare il rischio di una possibile infezione da TBE rispetto al rischio che il vaccino possa produrre un effetto avverso sul decorso della malattia autoimmune stessa.

I soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva o affetti da altre immunodeficienze possono avere una risposta anticorpale diminuita all'immunizzazione attiva. Come tutti i vaccini inattivati, il vaccino anti-TBE somministrato a persone che assumono farmaci immunosoppressori, tra cui alte dosi di corticosteroidi, o sottoposti a radioterapia può dar luogo ad un'immunizzazione insufficiente.

Non sono note interazioni con altri farmaci o prodotti immunobiologici, vaccini compresi.

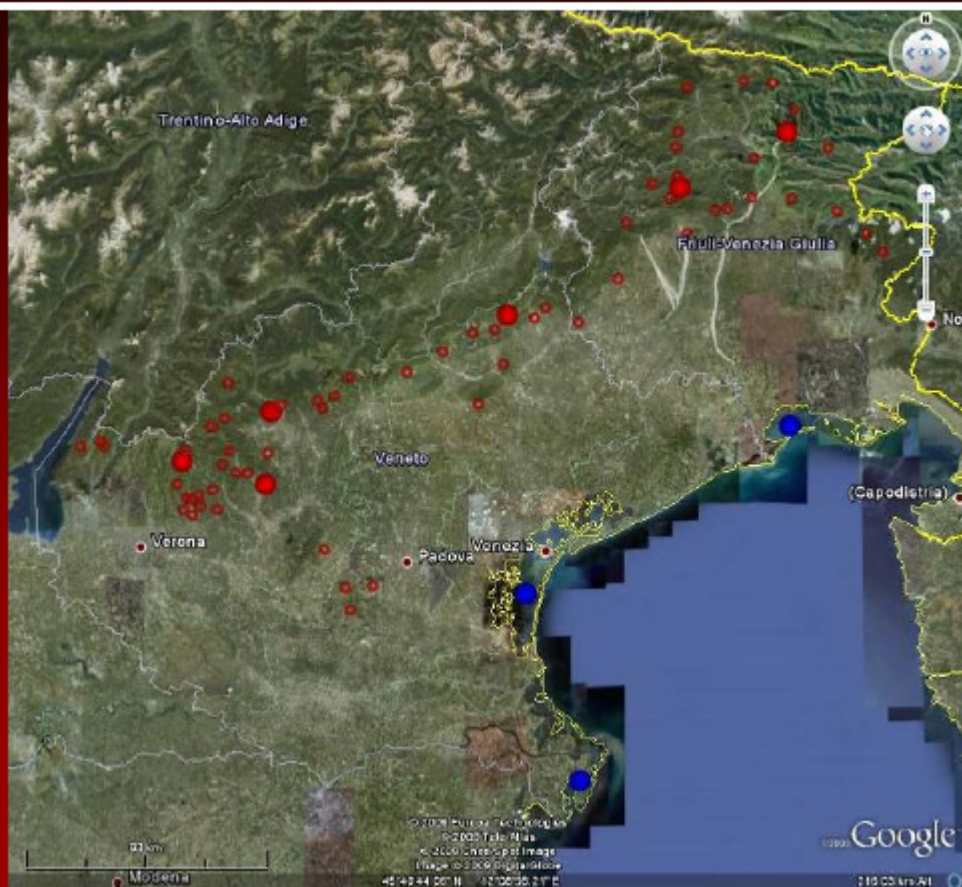
I rischi della vaccinazione

Le reazioni avverse segnalate successivamente alla somministrazione del vaccino si distinguono, in relazione alla frequenza con cui si manifestano, in:

- Molto comuni ($\geq 1/10$): dolore nel sito di iniezione
- Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): mal di testa, nausea. dolori articolari e muscolari
- Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): linfadenopatia, vomito, febbre

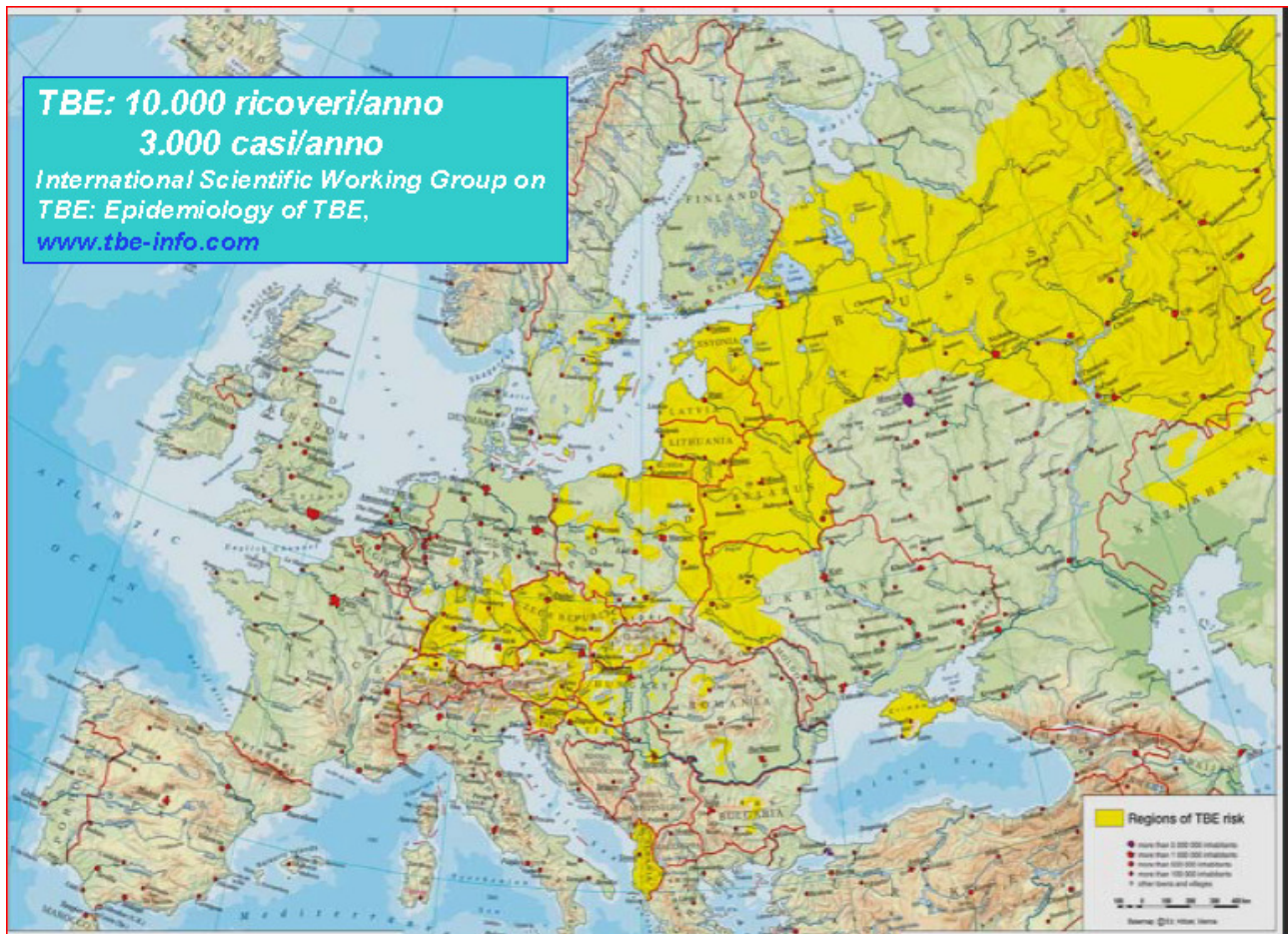
- Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): ipersensibilità sonnolenza, vertigini (solo per la prima dose) , diarrea, dolore addominale, reazioni al sito di iniezione quali: eritema, indurimento, gonfiore, prurito, parestesia

IL MONITORAGGIO DELLE ZECCHE



Aree endemiche per TBE





Treviso 9.6.2018

DOTT. FABIO VIA

Medico Chirurgo

Specialista in otorinolaringoiatria

e patologia cervico faciale

Medico Competente in Medicina del Lavoro

e-mail: viafabio0@gmail.com

pec: fabio.via.kcfy@tv.omceo.it