

La borreliosi di Lyme in età pediatrica: individuata un'area endemica in Sicilia

D.C. SALPIETRO, S. BRIUGLIA, M.V. MERLINO, F. FULIA, K. MUNAFÒ, G. MUSCOLINO, G. BISIGNANO*

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Cattedra di Terapia Pediatrica; *Dipartimento Farmacobiologico, Cattedra di Microbiologia, Università di Messina

La borreliosi di Lyme è una malattia di sempre, riconosciuta da una ventina di anni, rara, ma che sempre più produce ansia e mette in moto problemi di buon comportamento medico di fronte ad ogni banale puntura di zecca (vedi il promemoria per i genitori). Il problema, in Italia, è confinato a tre aree geografiche, di cui una rilevata da poco in Sicilia: è stata questa l'occasione per un aggiornamento sufficientemente esauriente sul problema.

La borreliosi di Lyme ha assunto negli ultimi anni un posto preminente nel contesto delle malattie infettive emergenti dell'adulto e del bambino.

L'attenzione per la malattia ha, presumibilmente, riscontri antichi: Afzelius nel 1909 ha descritto un caso di eritema migrante e Buchwald nel 1883 un caso di acrodermatite cronica atrofizzante. Ma la storia vera della borreliosi di Lyme è cominciata nel novembre del 1975, quando un gruppo di mamme della comunità di Lyme del Connecticut (Stati Uniti), da cui la malattia trae il nome, osservarono che una larga percentuale dei loro bambini era colpita da una epidemia di quadri peculiari di artrite ad eziologia sconosciuta. Alcune di queste mamme, non rassegnate, interessarono al problema un giovane epidemiologo, il dott. A.C. Steere, che è riuscito a trovare una correlazione tra le punture di zecche e la comparsa di manifestazioni cliniche peculiari. Solo nel 1982 però è stato possibile identificare, ad opera di Burgdorfer, in una spirocheta del genere *Borrelia*, poi chiamata *burgdorferi* in onore del medico, il batterio responsabile.

LYME DISEASE IN CHILDHOOD: DATA FROM AN ENDEMIC AREA IN SICILY
(*Medico e Bambino* 2002;21:495-501)

Key words

Borrelia burgdorferi, Lyme disease

Summary

In Italy, Lyme disease is endemic in a few geographical areas (the Carsic highlands in Venezia-Giulia, inner Liguria). The Authors identified a new endemic area in the Messina province (Nebrodi mountains). From 1989 to 2001, 91 cases of Lyme disease have been described, 74 of them in the paediatric age. In 31 cases the clinical features have included the skin only, in 15 the skin and the joints, in 38 the joints only; in 7 cases neurological signs were the only manifestation. Antibiotics are indicated by the oral or parenteral route, depending on the clinical features. Immunisation has been recently proposed but it is not recommended in the paediatric age.

MICROBIOLOGIA

La *Borrelia burgdorferi* (Bb) appartiene all'ordine delle *Spirochetales*, caratterizzato da un aspetto elicoidale e comprendente due famiglie: le *Spirochetaceae* e le *Leptospiraceae*. Le *Leptospiraceae* sono suddivise in 4 generi: *Spirocheta* e *Criptispira* non patogene per l'uomo; *Treponema* e *Borrelia* responsabili della sifilide e della malattia di Lyme rispettivamente.

Le borrelie hanno un corpo batteri-

co cilindrico, circondato da una membrana cellulare, da flagelli periplasmatici e da una membrana esterna. I flagelli sono situati alle estremità del corpo batterico e sono orientati verso la regione mediana ove si sovrappongono.

La Bb presenta una forma a spirale, le cui dimensioni sono di 20-30 µm di lunghezza, e un diametro di 0,2-0,5 µm. Oltre al DNA microsomiale possiede un plasmide in cui sono contenuti i geni che codificano

SPECIE DI BORRELIA
RESPONSABILI
DELLA MALATTIA DI LYME

<i>Borrelia burgdorferi</i>	Stati Uniti, Europa
<i>Borrelia garinii</i>	Europa
<i>Borrelia afzelii</i> (VS461)	Europa
<i>Borrelia japonica</i>	Giappone
<i>Borrelia sinica</i>	Cina

Tabella I

per le proteine della membrana esterna (*Outer Surface Protein*, Osp), e che consente al germe di variare la sua composizione antigenica; sono infatti note più di 30 proteine di superficie esterna della Bb: le principali sono la OspA e la OspB. Sono stati caratterizzati gli antigeni della Bb; tra questi, particolarmente interessanti da un punto di vista immuno-patogenetico, sono le *Heat-Shock Proteins* (HSP), che sono in grado di indurre l'espansione clonale dei linfociti T reattivi contro la Bb, la proteina p41 o antigene flagellare, immunodominante nella risposta immunitaria precoce, e le proteine di superficie esterna, distinte in OspA, OspB, OspC e OspD, marker immunitari tipici della Bb, che per la loro variabilità permettono al batterio di eludere il controllo del sistema immunitario.

Il batterio è microaerofilo, cresce lentamente a 33°C in un terreno complesso di Barbour-Stoener-Kelly e con un tempo di replicazione di 12-34 ore. La Bb può essere isolata dalle zecche e da campioni di cute affetta da eritema migrante. L'evidenziazione del batterio è possibile con colorazione a impregnazione argentea o con arancio di acridina. Le forme mobili si possono, invece, dimostrare con la microscopia in campo oscuro o all'immunofluorescenza diretta.

Sono note numerose specie (oltre 20) del genere *Borrelia*, tra le quali meritano particolare attenzione per l'espressività clinico-epidemiologica: la *B. recurrentis*, responsabile della febbre ricorrente cosmopolita, e la *B. hermsii*, responsabile della febbre ricorrente nord-americana. Tuttavia soltanto alcune sono capaci di provocare la malattia di Lyme: la *B. burgdorferi*,

ZECCHIE VETTRICI DELLA MALATTIA DI LYME

Specie	Distribuzione geografica	Serbatoi
<i>Ixodes dammini</i>	Stati Uniti (Nordest, Midwest)	Topi, cervi, daini
<i>Ixodes pacificus</i>	Stati Uniti (Ovest)	Topi, cervi
<i>Ixodes ricinus</i> (zecca della pecora)	Europa (Italia)	Topi, cervi, ricci
<i>Ixodes persulcatus</i>	Asia, Russia, Cina	-
<i>Ambilomma americanum</i>	Stati Uniti (Texas), Australia (?)	-
<i>Ardas roflexus</i>	Europa (Alto Adige)	Piccioni

Tabella II

(sinora l'unica dimostrata responsabile della malattia in Italia) la *B. garinii* e la *B. afzelii*. In Giappone è stata individuata una quarta, definita appunto *B. japonica* e, di recente, in Cina è stata isolata una nuova specie, denominata *B. sinica* (Tabella I).

EPIDEMIOLOGIA

La *B. burgdorferi* è trasmessa all'uomo da alcune zecche appartenenti alla famiglia delle Ixodidae o zecche dure (per la presenza di uno scudo dorsale). Tale famiglia è rappresentata dall'*Ixodes ricinus* diffuso in Europa, dall'*I. persulcatus* in Asia, dall'*I. dammini* presente sulla costa nord-americana orientale, e dall'*I. pacificus* su quella occidentale. La forma più diffusa in Europa è rappresentata dall'*I. ricinus*, presente in aree boschive e prative al di sotto dei 1500 metri di altezza, dall'Irlanda e dal sud della Scandinavia fino all'Italia e alla costa nordafricana (Tabella II).

In Italia la prima segnalazione di malattia di Lyme risale al 1985. Successivamente sono state individuate due aree endemiche nell'entroterra ligure e nel Carso triestino e goriziano.

La malattia è trasmessa dal morso della zecca e non sembra trasmissibile con il contagio interumano. Recentemente alcune segnalazioni hanno documentato una trasmissione transplantare. L'infezione contratta in utero può determinare, secondo quanto descritto in letteratura, esiti come prematurità, basso peso alla nascita, danni corticali nell'area deputata alla visione, anomalie cardiache, ipospadia, sindat-

tilia, rash vescicolare, distress respiratorio, idrocefalo, iperbilirubinemia.

La malattia colpisce l'uomo senza distinzione di età e sesso. Risultano particolarmente esposti coloro che, per lavoro o per altro, vivono o si recano in località boschive. Possono quindi essere considerate categorie a rischio i giardinieri, agricoltori, allevatori, guardie forestali, cacciatori e turisti. L'infezione viene prevalentemente contratta nel periodo tra maggio e ottobre.

L'incidenza della malattia è in progressivo aumento, e questo è certamente correlato con le migliori possibilità diagnostiche. Negli Stati Uniti, nel periodo 1982-1999, sono stati segnalati dal *National Center for Infectious Diseases* oltre 145.000 casi, con un significativo aumento dalla fine degli anni Ottanta, passando da poche centinaia di casi a molte migliaia, con un picco di oltre 16 mila casi nel 1996 e di quasi 17 mila nel 1998 (Figura 1).

NUOVA AREA ENDEMICA IN SICILIA

Nostre ricerche hanno consentito di individuare, oltre all'area ligure e a quella carsica, una terza area endemica italiana nell'entroterra della costa tirrenica della provincia di Messina (Monti Nebrodi).

La dimostrazione di una importante circolazione della Bb in quest'area è evidente da diversi riscontri. Da uno studio sugli erbivori di quest'area è emersa una significativa sieropositività per Bb in bovini (24,7%), ovini (27,7%), caprini (34,6%), mentre in erbivori della costa tirrenica e ionica della provin-

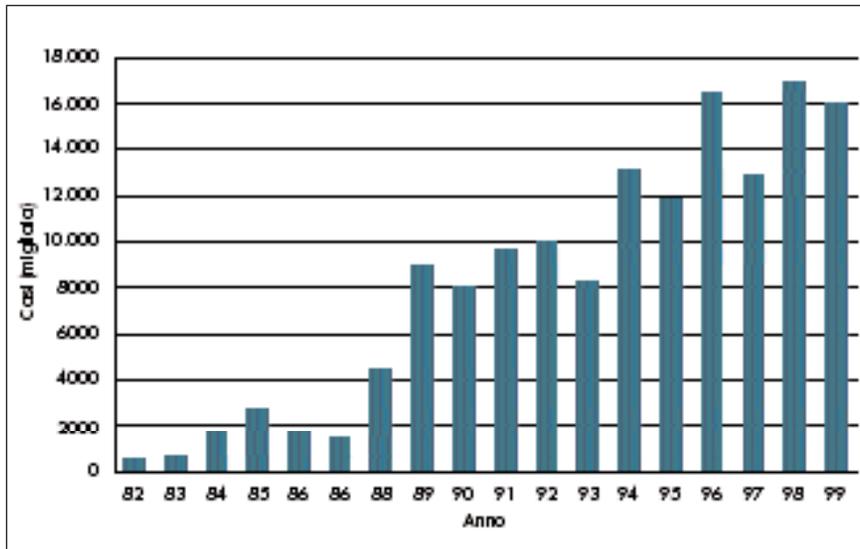


Figura 1. Casi di borreliosi di Lyme denunciati negli Stati Uniti nel periodo 1982-1999 (CDC).

cia di Messina la sieropositività per Bb non ha superato mai l'1,8%. In uno studio sierologico su 902 soggetti in età pediatrica che vivevano nella zona dei Monti Nebrodi è emerso che il 9% dei bambini presentava una sieropositività per Bb, che aumentava al 23,6% in quelli abitanti in zone rurali. Il titolo in IgG era variabile da 1:128 a 1:512 con positività agli antigeni specifici (blotting). Nel gruppo controllo, costituito da 860 bambini che vivevano lungo la costa della Sicilia, si evidenziava una positività solo nel 2,2% dei casi. Dei bambini sieropositivi il 53% aveva un anamnestico positivo per puntura di zecca. Una ricerca della ixodofauna sui ruminanti domestici dell'area evidenziava la presenza di *Ixodes ricinus* positiva alla immunofluorescenza indiretta per *Borrelia* s.l. Nella stessa area abbiamo segnalato numerosi casi di malattia di Lyme in bambini e adulti.

PATOGENESI

La *B. burgdorferi*, una volta penetrata attraverso la cute, può passare nel sangue (o nella linfa) e raggiungere qualsiasi distretto; sembra però prediligere in particolare la cute, le sinovie, il miocardio e il sistema nervoso.

Nelle fasi iniziali dell'infezione si verifica, verosimilmente, una depressio-

ne della risposta immune: le cellule mononucleate dei pazienti rispondono poco agli antigeni specifici e ai mitogeni mentre l'attività dei T-suppressor è superiore alla norma. Dopo le prime settimane di infezione le cellule mononucleate acquisiscono un'aumentata responsività agli antigeni specifici e ai mitogeni e si manifestano segni di iperattività dei B linfociti con un aumento delle IgM seriche totali, presenza di crioprecipitati e di immunocomplessi circolanti. Possono essere presenti il fattore reumatoide, e gli anticorpi anti-nucleo e anticardiolipina. La comparsa di picchi elevati di anticorpi IgM specifici verso la *B. burgdorferi* si verifica tra la 2° e la 6° settimana di malattia. Il titolo anticorpale in IgG specifiche aumenta più lentamente e, generalmente, raggiunge i valori più alti dopo alcuni mesi.

I pazienti con interessamento articolare cronico presentano con frequenza significativamente elevata L'HLA DR4, spesso combinato con l'HLA DR3 o DR2; la loro concomitante scarsa risposta a ripetuti cicli di antibiototerapia fa ipotizzare l'insacco di una sorta di processo immunitario auto-reattivo e automantenentesi legato a una particolare predisposizione genetica. La sier conversione dopo l'infezione da Bb sembra anche influenzata da fattori costituzionali: nei soggetti sieropositivi si osserva più frequente-

mente HLA DR7, mentre nei soggetti che non sier convertono HLA DR1.

Accanto alla teoria che vede nella formazione e nell'accumulo articolare di immunocomplessi il meccanismo patogenetico capace di evocare e mantenere la lesione articolare nella malattia di Lyme, recentemente alcuni ricercatori hanno posto l'attenzione sulla liberazione di interleuchina 1 come elemento patogenetico centrale. I macrofagi stimolati dalle lipoproteine di superficie della *B. burgdorferi* libererebbero TNF- α , IL-6 e IL-1, potente mediatore capace di spiegare l'insorgenza della febbre, l'aumento dei neutrofili e dei fibroblasti e quindi la flogosi cutanea e articolare con i quadri erosivi legati all'azione locale di collagenasi e di prostaglandina E2.

Inoltre gli antigeni di superficie agirebbero come potenti mitogeni dei linfociti B e attiverrebbero i linfociti T. Si ipotizza anche l'intervento di fenomeni autoimmunitari, in cui sembrano implicate reattività crociate e le heat-shock proteins e le stesse OspA e OspB.

Altre citochine intervengono nell'interazione immunologica tra Bb e ospite: IL-4 sembra giocare un ruolo importante nella produzione degli anticorpi anti-Bb e nella eliminazione delle spirochete; IL-10 sembra svolgere un'azione protettiva contro la Bb.

La gravità variabile della malattia di Lyme può dipendere in parte dalle variazioni genetiche della *B. burgdorferi*, forse associate a una variabile capacità della spirocheta di legarsi alle cellule e di penetrare al loro interno. È tuttavia possibile che la variabile gravità della malattia dipenda da differenze genetiche del sistema immunitario umano.

CLINICA

Le peculiarità evolutive della borreliosi di Lyme hanno suggerito, negli anni scorsi, una suddivisione in 3 stadi (1°, 2°, 3°). Questa distinzione, anche se pratica didatticamente, non riflette sempre la reale evoluzione del quadro clinico, per cui oggi si preferisce più semplicemente fra una distinzione tra fase precoce e tardiva (*Tabella III*).

Alla puntura di zecca segue un periodo di incubazione variabile da pochi giorni a un mese prima della comparsa di una tipica lesione cutanea nel punto morso dalla zecca (probabilmente per una reazione allergica alla saliva della zecca).

La lesione si presenta come una macula rossa o una papula (da noi definita "tache rouge") che si espande nel giro di giorni o settimane, formando un'ampia lesione anulare di 5 o più cm di diametro (mediana 15 cm), a volte con una zona chiara centrale. Possono anche verificarsi febbre (a volte con il brivido), malessere, cefalea, artromialgie, adenomegalia.

La manifestazione più frequente della fase precoce disseminata è l'eritema migrante.

Questo rash compare di solito da 3 a 5 settimane dopo la puntura della zecca, e consiste in lesioni eritematose anulari secondarie simili alla lesione primaria (ma di solito più piccole). Altre manifestazioni frequenti della fase disseminata precoce (che può presentarsi anche senza rash) sono la paralisi dei nervi cranici (in particolare del settimo paio, cioè la paralisi di Bell), la meningite, l'interessamento oculare (congiuntivite, cheratite, iridociclite). Sintomi sistemici (artralgia, mialgia, cefalea, astenia) possono essere presenti in questa fase della malattia. La cardite, che si manifesta con vari gradi di blocco cardiaco, si presenta raramente.

La fase tardiva è caratterizzata da ma-

nifestazioni artritiche, generalmente pauciartrali e a carico delle grandi articolazioni, in particolare le ginocchia.

L'artrite cronica colpisce raramente i bambini trattati nella fase precoce della malattia. Può anche presentarsi senza una storia tipica di malattia precoce, compreso l'eritema migrante.

Nella forma tardiva sono presenti anche manifestazioni a carico del SNC (paralisi di Bell, encefalopatia cronica, encefalomielite progressiva, radicoloneurite) e, più raramente, a livello cardiaco (cardiopatía dilatativa, alterazioni del ritmo).

CASISTICA DELL'AREA ENDEMICA IN SICILIA (MONTI NEBRODI)

Nella nostra casistica dal 1989 a oggi abbiamo riscontrato 91 pazienti, di cui 74 in età pediatrica e 17 adulti, 39 maschi e 52 femmine, oltre ai casi sieropositivi asintomatici. L'individuazione è stata effettuata tenendo conto dell'anamnesi per puntura di zecca, delle manifestazioni cliniche, della positività sierologica e dal 1996 della positività all'immunoblotting (Figura 2). Di questi 81 provenivano dall'area endemica dei Monti Nebrodi della provincia di Messina. L'espressività clinica era variegata. Trentuno soggetti presentavano, in maniera esclusiva, manifestazioni cutanee di diversa espressività, ad esempio la tipica manifestazione eritematosa nella sede di puntura della zecca, che abbiamo definito "tache rouge" (Figura 3) o una manifestazione tardiva (a distanza di 3 settimane dalla pun-



Figura 2. Immunoblotting.



Figura 3. Borreliosi di Lyme: "tache rouge" nella sede della puntura di zecca.



Figura 4. Borreliosi di Lyme: manifestazione cutanea dopo 3 settimane dalla puntura di zecca.

ASPETTI CLINICI DELLA BORRELIOSI DI LYME

Fase precoce

- Astenia
- Febbre con brividi
- Cefalea
- Artromialgie
- Adenomegalia
- "Erythema migrans" o altre manifestazioni cutanee

Fase tardiva

- Artriti
- Paralisi di Bell
- Meningiti
- Radicoloneuriti
- Alterazioni del ritmo cardiaco

Tabella III

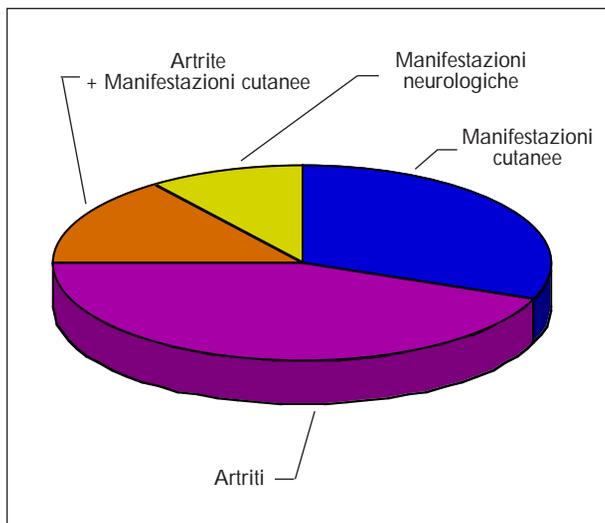


Figura 5. Borreliosi di Lyme: casi clinici di nostra osservazione.

tura della zecca) a "occhio di bue" (Figura 4) o esantemi roseoliformi o, ancora, orticarioidi non pruriginosi.

In un caso recente abbiamo riscontrato manifestazioni simmetriche agli arti inferiori tipiche della sindrome di Schönlein, accompagnate ad artralgie. Quindici soggetti sono venuti alla nostra osservazione per artriti e manifestazioni cutanee, 38 solo per artriti e 7 per manifestazioni neurologiche (Figura 5).

Nella maggior parte dei casi i soggetti che presentavano un interessamento articolare lamentavano artralgie, spesso violentissime, con una fugace tumefazione. La precoce terapia antibiotica ha permesso, verosimilmente, di evitare l'evoluzione cronica dell'artropatia. In 3 casi, che vivevano in campagna nell'area nebroidea, avevano familiarità con animali e un anamnestico positivo per punture di zecche ripetute; la diagnosi è stata effettuata dopo che il processo artritico si era cronicizzato. In questi 3 casi la risposta all'antibioticoterapia non ha sortito beneficio.

Dei 7 soggetti con neuroborreliosi, 6 provenivano dall'area endemica e 1 dalla provincia di Ragusa. Di questi, 5 hanno presentato un quadro tipico di paralisi del facciale estrinsecatosi nel periodo estivo, 1 caso con neuropatia periferica e 1 caso, diagnosticato a posteriori, con sindrome di Landry-Guillain-Barré.

DIAGNOSI

La diagnosi di borreliosi di Lyme necessita di un'accurata anamnesi, della valutazione dei sintomi clinici e di una indagine sierologica, inizialmente con un'analisi enzima-linked (ELISA) o una prova indiretta con l'anticorpo fluorescente (IFA), seguita da una prova più specifica quale il western immunoblot (WB). La positività anticorpale si può rilevare per mesi o anni, anche se l'infezione è stata trattata con successo. Quindi la sieroattività da sola non può essere utilizzata come indicatore di malattia attiva.

La Bb può essere coltivata da campioni biotipi di lesioni cutanee. La PCR è stata utilizzata per amplificare il DNA genomico della Bb, ma non è stata standardizzata ai fini diagnostici di routine.

TERAPIA

Il trattamento è essenzialmente antibiotico, per via orale o parenterale, e può essere associato o meno a terapia

sintomatica. Diversi antibiotici risultano efficaci nel trattamento della malattia di Lyme: la *Borrelia* è sensibile ad amoxicillina, doxiciclina, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, penicillina G, come indicato dalla società americana di malattie infettive (Tabelle IV e V).

Altri protocolli pediatrici prevedono anche l'uso di macrolidi. La scelta dell'antibiotico e la via di somministrazione dipendono dalla fase e dai sintomi della malattia. La durata della terapia varia da un minimo di 14 fino a un massimo di 28 giorni.

PREVENZIONE

Numerose misure preventive (la tosatura dei prati vicini alle abitazioni, il trattamento antiparassitario degli animali domestici, un abbigliamento che non lascia parti scoperte) vengono suggerite per coloro che vivono o si recano spesso in località boschive, e che hanno familiarità con animali. In alcune aree endemiche è stata avviata, sembra con successo, una campagna con un vaccino anti-*Borrelia* recentemente commercializzato.

Secondo i protocolli del CDC Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations Regarding Lyme vaccine devono essere prese in considerazione per il vaccino: persone di

TERAPIA PER I BAMBINI CON MALATTIA DI LYME

Clinica	Terapia	Durata (giorni)
Puntura di zecca	Osservazione	
Eritema migrante	Orale	14-21
Meningite o radicoloneurite	Parenterale	14-28
Paralisi del nervo cranico	Orale	14-21
Blocco cardiaco di I e di II grado	Orale	14-21
Blocco cardiaco di III grado	Parenterale	14-21
Artrite senza compromissione nervosa	Orale	28
Artrite ricorrente dopo la terapia orale	Orale o parenterale	28 14-28
Artrite persistente dopo 2 cicli	Terapia sintomatica	
Interessamento del sistema nervoso centrale o periferico	Parenterale	14-28
Lyme cronica o sindrome post-Lyme	Terapia sintomatica	

Da: Infectious Society of America, 2000

Tabella IV

POSOLOGIA DELL' ANTIBIOTICO-TERAPIA NEL BAMBINO
CON MALATTIA DI LYME

Farmaco	Dosaggio
Amoxicillina	50 mg/kg/die x 3
Doxiciclina	Età < 8 anni: non raccomandato Età > 8 anni: 1-2 mg/kg (max 100 mg/dose)
Cefuroxime-axetil	30 mg/kg/die x 2 (max 500 mg/dose)
Ceftriaxone	75-100 mg/kg ev al giorno in una singola dose (max 2 g)
Cefotaxime	150-200 mg/kg/d ev x 3 o 4 (max 6 g/die)
Penicillina G	200.000-4.000.000 U/kg/die divise in più dosi (max 18-24 milioni di unità/die)

Tabella V

15-70 anni che risiedono o lavorano in aree di rischio alto o moderato con esposizione frequente o prolungata; viaggiatori di 15-70 anni in aree di rischio alto o moderato con esposizione frequente o prolungata; persone di 15-70 anni con precedente malattia di Lyme non complicata. Potrebbero essere prese in considerazione anche le persone di 15-70 anni che risiedono o lavorano in aree di rischio alto o moderato con esposizione né frequente né prolungata. Non è raccomandata per le persone che risiedono o lavorano in aree di rischio basso o assente, perso-

ne che risiedono o lavorano in aree di rischio alto o moderato con esposizione minima o assente, bambini di età < 15 anni e donne in gravidanza, persone con artrite di Lyme resistente al trattamento.

Bibliografia

1. Meyer AL, Trollmo C, Crawford F, et al. Hafler: Direct enumeration of *Borrelia*-reactive CD 4 T cells ex vivo by using MHC class II tetramers. PNAS - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2000;97:11433-8.

2. Barberi I, Bisignano G, Di Bella MR, et al. Trattamento con azitromicina in un caso di artrite di Lyme. Convegno Nazionale di Antibiototerapia in età pediatrica. Milano, 1993.

3. Caruso G, Ciarrochi S, Ciceroni L, et al. Isolation and characterization of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Strains in an Area of Italy where Lyme Borreliosis Is Endemic. Journal of Clinical Microbiology 2001;39:2254-60.

4. Ciarrochi S, Ciceroni L. Lyme disease in Italy, 1983-1996. Department of Bacteriology and Medical Mycology, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Microbiologica 1998;21:407-18.

5. Dennis DT, Wormser GP, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the Treatment of Lyme Disease. Clinical Infectious Disease 2000; 31:1-14.

6. Gerber MA, Zalneraitis EL. Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. Pediatr Neurol 1994;11(1):41-3.

7. Masuzawa T, Takada N, Kudeken M, et al. *Borrelia sinica* sp. Nov., a Lyme disease-related *Borrelia* species isolated in China. Int J Syst Evol Microbiol 2001;51(pt5):1817-24.

8. Salpietro DC, Bisignano G, Stelitano A, et al. Sieroprevalenza di anticorpi anti-*Borrelia burgdorferi* in madri e neonati provenienti da un'area a rischio. Rivista Italiana di Pediatria 1996;22/S-2:145.

9. Salpietro DC, Calcagno G, Cocuzza D, et al. Pediatric neuroborreliosis in Sicily (Italy): clinical and therapeutical considerations on three cases reports. European Journal of clinical Microbiology & Infectious disease. In press.

10. Salpietro DC, Minciullo PL, Merlino MV, et al. A case of Parry-Romberg syndrome with antibodies to *Borrelia* in an endemic area for Lyme disease. American Journal of Medical Genetics. In press.

11. Silver HM. Lyme disease during pregnancy. Inf Dis Clin N Am 1997;1:93-7.

12. Mc Donald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. Rheum Dis Clin N Am 1989;15(4):657-77.

13. Cimmino MA, et al. L'artrite di Lyme, RMP 492. Reumatologia 1994;53:7-29.

14. Wang P, et al. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. Front Biosci 2001;16:B10-6.

15. Harjacek M. Prominent expression of mRNA for proinflammatory cytokines in synovium in patients with juvenile rheumatoid arthritis or chronic Lyme arthritis. J Rheum 2000;27(2):497-503.

16. Brown JP, et al. Dual role of interleukin-10 in Murine Lyme disease: regulation of arthritis severity and host defense. Infect Immun 1999; 67(10):5142-50.

17. Brown CR, et al. Experimental Lyme arthritis in the absence of interleukin-4 or gamma interferon. Infect Immun 1999;67(7):3329-33.

18. Infectious Society of America. Clinical Infectious Diseases 2000;31:1-14.

MESSAGGI CHIAVE

- La borreliosi di Lyme è trasmessa all'uomo dal morso di zecca (il batterio principalmente responsabile è la *Borrelia burgdorferi*) e non sembra trasmissibile con il contagio interumano.
- I casi segnalati negli Stati Uniti sono in aumento, anche per una maggiore accuratezza diagnostica.
- In Italia esistono alcune aree conosciute endemiche (Carso triestino e goriziano, entroterra ligure), con la segnalazione di una nuova zona nella provincia di Messina.
- Dopo la puntura di zecca non è consigliabile eseguire la profilassi antibiotica in quanto il rischio di trasmissione è basso.
- Le manifestazioni cliniche della borreliosi sono "precoci" (dopo un periodo di incubazione da pochi giorni a un mese) e a volte "tardive".
- I sintomi precoci possono essere cutanei (eritema nella sede della puntura, "erythema migrans"), di malessere generale, artromialgie, febbre, cefalea. A volte compaiono manifestazioni tardive: artritiche, di interessamento del SNC (paralisi di Bell, meningite, radicoloneurite); raramente di alterazione del ritmo cardiaco.
- La diagnosi è clinica e sierologica (ELISA, western-blot).
- La terapia è antibiotica e sintomatica. Gli antibiotici proposti sono diversi (amoxicillina, doxiciclina, cefalosporine) e la scelta tra la via orale e parenterale dipende dalla fase e dai sintomi di malattia (durata 14-28 gg).
- Il vaccino recentemente disponibile non è consigliato in età pediatrica.



SCHEMA INFORMATIVA PER I GENITORI

■ Cosa sono le zecche?

Sono acari, che appartengono alla classe degli Aracnidi, la stessa classe dei ragni, che a loro volta fanno parte degli Artropodi.

Le zecche sono animaletti molto piccoli, più o meno come una testa di spillo, quasi invisibili quando sono vuote di sangue. Uscite dall'uovo, attraversano diverse fasi di sviluppo (larva, ninfa, animale adulto); in tutte queste fasi, si nutrono del sangue di animali (e dell'uomo), ma possono restare digiune per tempi lunghissimi.

■ E queste zecche mordono in tutte le stagioni?

In teoria sì; in pratica, le zecche sono molto più attive nel periodo tra la primavera e l'autunno.

■ La loro puntura comporta dei pericoli?

Sì, sono vettori di molte malattie, di cui le più importanti sono le encefaliti da zecche (TBE, o *tick-born encephalitis*) e la febbre bottonosa mediterranea.

In genere, diversi tipi di zecche trasmettono agenti infettivi diversi; e ciascun tipo di zecca e le relative malattie si ritrovano in aree geografiche ben definite.

La borreliosi, che è la più conosciuta e la più diffusa tra le malattie da zecche, si chiama anche malattia di Lyme, dal nome della cittadina del Connecticut in cui è stata riconosciuta.

■ E in Italia, dove è presente il rischio di borreliosi?

In Italia le zone dove la malattia di Lyme è presente sono il Carso goriziano-triestino, l'entroterra della Liguria e le Madonie in Sicilia. Anche in queste aree la malattia resta rara.

■ Che cos'è la borreliosi?

È una malattia, per lo più benigna, dovuta alla diffusione nel sangue di un microbo poco aggressivo, della stessa famiglia di quello della sifilide, una spirocheta del genere *Borrelia*, di cui si conoscono molte varietà, ciascuna tipica di una regione.

In Italia l'agente della borreliosi è la *Borrelia burgdorferi*, che è trasmessa dalla zecca *Ixodes ricinus* o zecca delle pecore. Questa vive nei prati e nei boschi, specie in collina, ma senza limite di altitudine, tra 0 e 1500 metri sul livello del

mare; si attacca alle pecore, ma anche ai caprioli, ai ghiri, ai cani, in genere agli animali a sangue caldo.

■ In che cosa consiste la malattia?

Nella maggior parte dei casi la *Borrelia*, inoculata dallo *Ixodes ricinus*, viene bloccata dal sistema immunitario di sorveglianza, e la infezione guarisce, senza dare sintomi, ma conferendo una immunità permanente. Altre volte dà una reazione cutanea localizzata, un arrossamento ad anello che compare dopo alcuni giorni o poche settimane attorno alla sede del morso. Questa è la risposta più tipica; ma si può avere invece una eruzione meno caratteristica, più tardiva e diffusa a tutto il corpo, con o senza febbre.

La malattia si può fermare qui; oppure la *Borrelia* può localizzarsi alle articolazioni (artrite) o al nervo facciale (paralisi del facciale) o al cuore (disturbi del ritmo) o al sistema nervoso centrale (meningite benigna, encefalite) e perdurare per mesi o anche per anni.

■ Ma che probabilità c'è che un morso di zecca dia la borreliosi?

Poche, assai meno di una probabilità su 100, e solo nelle zone dove la malattia esiste. Più spesso, la zecca che morde non è infetta; se è infetta, è comunque difficile che trasmetta l'infezione (occorre

che la zecca resti attaccata almeno 36 ore); se anche trasmette l'infezione, questa tende a guarire spontaneamente senza dar luogo a malattia; se dà una malattia, nella maggior parte dei casi questa resta localizzata alla cute e abbastanza facilmente riconoscibile.

■ Ma se uno si ammala davvero, c'è poi la possibilità di guarirlo?

Sì, certo, molti degli antibiotici più usati sono attivi sulla *Borrelia* e la uccidono, tanto meglio quanto più presto sono usati.

■ Allora potrebbe essere giusto usarli a ogni morso di zecca?

Vorrebbe dire usarli almeno 100 volte più spesso del necessario. L'indicazione ad usare l'antibiotico è la presenza di una malattia certa, che è facile diagnosticare specie durante la prima fase (quella delle eruzioni cutanee), e che è possibile confermare con gli esami sierologici.

■ Ma queste manifestazioni cutanee compaiono sempre?

No, ma quasi: nell'80-90% dei casi. Negli altri casi ci possono essere disturbi più generali: stanchezza, febbre.

■ Ma allora, se non si può essere mai sicuri, quando si viene morsi da una zecca, perché non conviene subito farsi gli esami specifici?

Anche qui, troppi esami si dovrebbero fare. La ricerca di anticorpi verso la *Borrelia* non dimostra che la persona è malata, ma solo che in qualche momento della sua vita ha contratto l'infezione (ha quindi più valore nei bambini che negli adulti, ma anche in questi non dà sicurezza); bisogna poi pensare che tra il momento del morso e quello della positivizzazione dell'esame, passano alcune settimane, sicché un esame troppo precoce è comunque negativo.

In sostanza, la diagnosi si fa per il concomitare dei segni di malattia e della positività dell'esame sierologico che dimostra la presenza di anticorpi. Ma questo esame, a sua volta, ha bisogno di una conferma più precisa, il cosiddetto immunoblotting.

■ E non c'è nessun modo di intervenire preventivamente?

Certo che c'è. Abbiamo detto che il pericolo non sta tanto nel morso quanto nel tempo che la zecca rimane attaccata alla pelle. Allora, dopo una passeggiata in campagna all'interno di una zona di quelle a rischio, è buona norma lavarsi e ispezionare con cura il corpo, dove la zecca si è probabilmente già fatta visibile gonfiandosi di sangue. Individuata la zecca, questa va tolta. Poi, comunque, si fa attenzione alla eventuale comparsa di sintomi.

■ Ma come si fa a togliere la zecca?

Nel modo più semplice: afferrandola per la testa, che è saldamente attaccata alla cute, con una pinzetta da ciglia, o anche tra l'unghia del pollice e quella dell'indice, esercitando una lieve trazione assieme a un movimento di rotazione.

Altre abitudini popolari, come quella di coprire la zecca con olio o vaselina o benzina per toglierle l'ossigeno e costringerla a lasciare la presa, riescono di rado, e possono irritare la zecca e farla vomitare, il che costituisce l'evento pericoloso durante il quale la zecca più facilmente trasmette la *Borrelia*.

■ Ma non c'è un vaccino?

Il vaccino contro la *Borrelia* non va confuso con il vaccino usato nell'Europa Centrale contro un'altra malattia da morso di zecca, una encefalite "tick-born" (TBE). Un vaccino contro la *Borrelia* è stato prodotto di recente negli Stati Uniti per il personale a rischio per motivi di lavoro; ma non va bene contro la *Borrelia* di casa nostra, che è geneticamente diversa.

