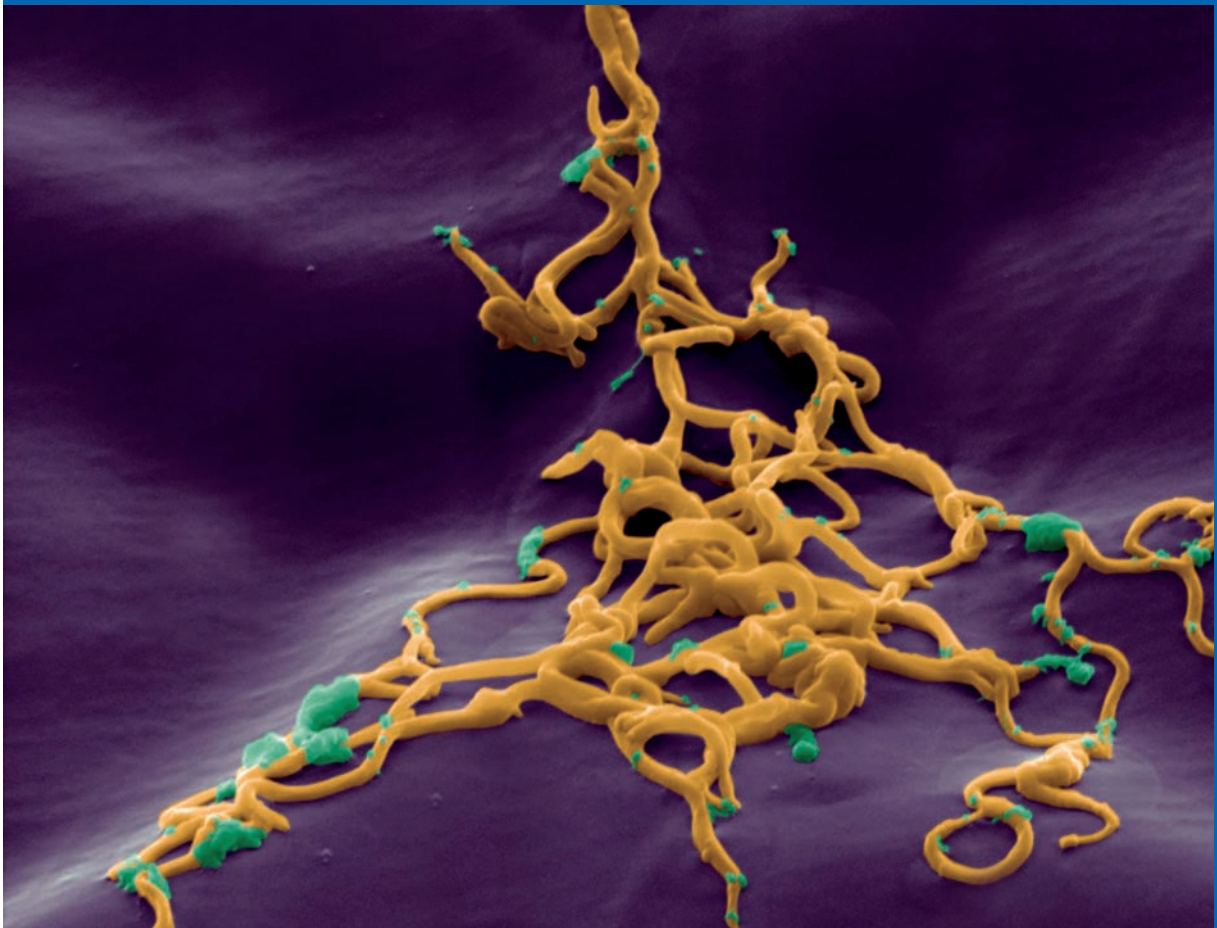


Borrelia burgdorferi sensu lato



Borrelia burgdorferi 6.500 x

Foto: Eye of Science

Borrelia burgdorferi sensu lato

DEFINIZIONE

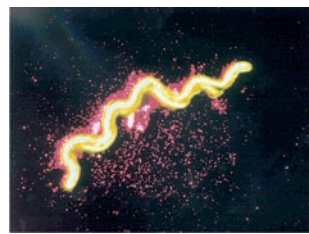
La borreliosi è una malattia zoonotica che viene trasmessa attraverso le zecche ed è caratterizzata da un decorso trifasico con una tendenza alla cronicizzazione ed con l'interessamento di vari organi. In Europa centrale la bor-

reliosi è la malattia trasmessa attraverso vettori artropodi, che annualmente può infettare tra 70 e 990 persone per 100.000 abitanti; questi dati sono stati documentati dalla Germania, Slovenia, Finlandia e Svezia.

L'AGENTE PATOGENO

Borrelia burgdorferi sensu lato è il nome collettivo per i tre tipi di borrelia patogene per l'uomo, che vengono trasmesse attraverso le zecche: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* e *Borrelia afzelii*. Assieme all'agente patogeno della febbre ricorrente (*Borrelia recurrentis* e *Borrelia duttoni*) e con i commensali facoltativamente patogeni delle mucose (p.es. *Borrelia vincenti*) formano la specie *Borrelia*, che assieme ai treponemi e alle leptospire vengono raggruppati sotto la definizione di spirochetæ a causa della tipica forma a spirale.

Sono gram negativi e la struttura della membrana è simile a quella dei batteri gramnegativi. Insoliti sono i flagelli situati nella membrana, che conferiscono alle borrelie l'agilità caratteristica.



Borrelie: *Borrelia burgdorferi*

Foto: online-Archiv Baxter

Le borrelie sono microorganismi aerobi e possono essere coltivati su terreni di coltura artificiali (p.es. Barbour-Stoenner-Kelly-Medium a 33°C) in condizioni microaerofile. La crescita in una coltura avviene molto lentamente per cui la conferma colturale ha un ruolo poco rilevante per la diagnostica.

Le borrelie sono sensibili agli influssi ambientali e per questo dipendono dai loro serbatoi.

LA PRESENZA

Borrelia burgdorferi sensu lato è diffusa in tutto l'emisfero settentrionale, mentre per quello meridionale esistono dati sierologici soltanto per il Sudamerica, dove si presuppone la presenza della *Borrelia burgdorferi*. La presenza dell'agente patogeno in Australia e in Africa al

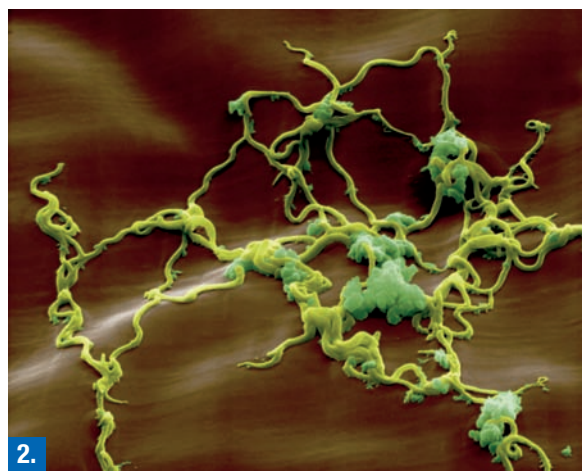
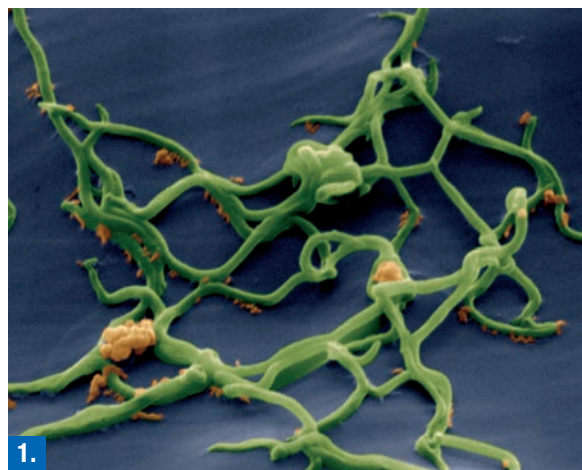
sud del Sahara non è confermato con certezza. In Europa la borreliosi è presente in tutti gli Stati (eccetto l'Islanda, per la quale non sono disponibili dati); l'agente patogeno può essere dimostrato dalla Scandinavia fino al Mediterraneo e dall'Irlanda fino agli Urali.

SERBATOIO

In Europa i piccoli roditori devono essere considerati il serbatoio principale. Sono presenti dati su 16 tipi di mammiferi e ca. 16 tipi di uccelli, che fungono da serbatoi per le diverse specie, tra l'altro anche i topi selvatici *Apodemus sylvaticus*, *Apodemus flavicollis*, *Clethrionomys glareolus* e il riccio (*Erinaceus europaeus*). Cani, bovini e cavalli possono contrarre la borreliosi, ma non è chiaro se sviluppino una batteriemia sufficiente per infettare le zecche. Fino ad oggi una trasmissione verticale tra zecche non è stata dimostrata ed è ancora in discussione.

TRASMISSIONE

La trasmissione di *Borrelia burgdorferi* all'uomo avviene attraverso una puntura di una zecca infetta, in Europa centrale è la comune zecca del cane *Ixodes ricinus* che assume l'importanza maggiore. In media il 21% delle zecche adulte ed il 14% delle ninfe sono infette con *Borrelia burgdorferi s. l.* Nella maggior parte dei casi sono *Borrelia afzelii*, seguita dalla *Borrelia garinii* e, con un distacco più grande *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.



1. *Borrelia burgdorferi* 11.000 x

2. *Borrelia burgdorferi* 5.700 x

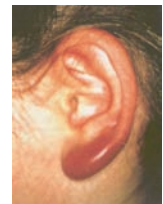
Gran parte delle infezioni hanno luogo in luglio ed agosto. Un'infezione è sostanzialmente sempre possibile, in particolare in Austria e nel nord d'Italia dove l'inverno è mite e le zecche sono attive tutto l'anno: nel Tirolo settentrionale una puntura da zecca è stata osservata in dicembre del 1999 nelle vicinanze di Innsbruck con un tipico EM attorno al punto della puntura. Anche nella seconda parte di febbraio dell'anno 2000, ed anche in Alto Adige sono state osservate punture da zecca nei mesi invernali. Il rischio di un'infezione diminuisce con l'aumentare dell'altitudine, ma comunque sono state documentate alcune infezioni acquisite a più di 1200m.

Il rischio di una trasmissione aumenta con la permanenza della zecca. Entro le prime 24 ore il rischio di infezione viene considerato molto bas-

so, mentre dopo più di 36 ore è molto alto.

Singole osservazioni fanno pensare ad una possibile trasmissione attraverso altri insetti come il tafano (*Chrysops spp.* und *Haematopota spp.*), ma fino ad oggi ciò non è stato dimostrato scientificamente.

Fino ad oggi non è stata descritta una trasmissione interumana.



Borrelie: Lymphadenosis cutis benigna

Foto: Dr. Krösshuber, Lienz

GRUPPI A RISCHIO

Tutte le persone vanno considerate suscettibili, la malattia non sempre lascia un'immunità permanente in particolare dopo una terapia

tempestiva con antibiotici. Sono possibili ulteriori infezioni sintomatiche.

PERIODO DI INCUBAZIONE

Il periodo di incubazione per l'EM è da tre fino a 35 giorni (valore medio 7-10 giorni) dopo l'esposizione alla zecca. Bisogna però sottolineare che lo stadio iniziale può decorrere senza sintomi clinici e in genere il paziente si presenta dal medico con sintomi tardivi.



Sintomi, Foto: Dr. Krösshuber, Lienz

QUADRO CLINICO

In circa il 20% dei casi la borreliosi decorre inapparente, cioè clinicamente asintomatica, nel 50-60% dei casi come infezione cutanea locale (eritema cronico migrante oppure raramente linfadenopatia benigna della cute) ed in ca. il 20% dei casi provoca un'infezione disseminata. Può colpire tutto il sistema degli organi, ma in particolare il sistema nervoso centrale e periferico, le articolazioni e la cute.

L'eritema cronico migrante (EM) è di gran lunga la manifestazione più frequente della borreliosi nell'Europa centrale e rappresenta in ca. il 60% dei casi l'unico sintomo in un'infezione da borrelia diagnosticata. Dopo una puntura da zecca si sviluppa un arrossamento centrifugo con una zona centrale che tende a schiarirsi. Se confrontata con un'inflammatione non specifica del luogo di puntura il diametro dell'EM è superiore a 5 cm, il bordo è arrossato, tipicamente sollevato e surriscaldato, spesso accompagnato da prurito, parestesia oppure dolori brucianti. In Europa centrale le infezioni con *Borrelia afzelii* sono associate all'eritema cronico migrante, nel nuovo mondo invece solo la *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, l'unica varietà genetica presente nel nuovo mondo. Per questo le strategie di diagnostica e terapia della borreliosi utilizzate negli Stati Uniti non possono essere utilizzate per l'Europa e viceversa.

Se l'eritema si presenta per più di 4 settimane si tratta di un **eritema cronico migrante**. L'EM ha un percorso autolimitante e anche se non viene trattato scompare tra i 12 fino ai 18 mesi. Più l'eritema si diffonde, più diventa probabile una generalizzazione nello stadio II oppure III ed aumenta il rischio di una generalizzazio-



Borrelie: Erythema migrans, Foto: Dr. DeBene

ne con sintomatologia già a partire dal 7. giorno.

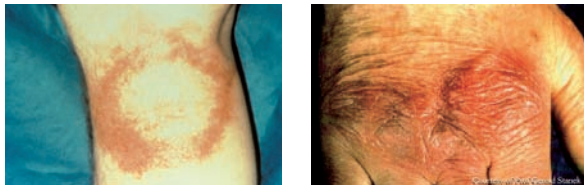
Dato che l'eritema cronico migrante viene normalmente curato dal momento della diagnosi, i dati sul rischio di una **generalizzazione** sono difficili da rilevare e poco attendibili. Circa il 23% dei pazienti con una borreliosi cutanea sviluppano una linfopatia locale, ca. il 15% soffre di breve febbre e sintomi influenzali, incluse mialgie, artralgie migranti e di uno stato di debolezza. Raramente si hanno sintomi neurologici. In caso di mancanza dell'EM, la borreliosi in stadio generalizzato si presenta senza specifiche caratteristiche e rappresenta una sfida diagnostica.

Dopo la generalizzazione nel 20-30% dei pazienti (in Europa) si sviluppano sintomi con interessamento degli organi.

Artrite da borrelia che negli Stati Uniti si osserva in ca. il 60% dei pazienti, si presenta in Europa centrale in meno del 10% dei casi. La malattia si manifesta da alcuni giorni fino a mesi dopo la puntura, oppure all'inizio dell'eritema (in media dopo ca. 1 mese), come artrite recidivante avanzata con tipici esantemi visibili da alcuni giorni a settimane, interrotti da fasi di remissio-

ne di una durata di settimane oppure mesi. L'artrite si manifesta in particolare nell'articolazione del ginocchio, raramente nell'articolazione tibio-tarsale, nel gomito e nelle articolazioni della spalla, dell'anca e della mascella. I singoli attacchi possono variare per localizzazione, ma l'interessamento è limitato a una o poche articolazioni. L'interessamento di piccole articolazioni (dita dei piedi e delle mani, osso del carpo) è meno tipico.

Ancora più rara è l'**acrodermatite cronica atrofica**, un'inflammatione cutanea cronica che interessa quasi solo le parti acrali e la superficie estensoria delle estremità e che porta ad una atrofia che si sviluppa soltanto dopo anni oppure decenni dall'infezione. Altre localizzazioni si osservano soltanto in meno del 2% dei casi.



Borrelie: Erythema migrans, Acrodermatitis chronica atrophicans
Foto: Prof. Stanek

In Europa centrale la **neuroborreliosi** dello stadio II è con ca. il 25% la seconda forma di manifestazione della borreliosi più frequente dopo l'EM. Si distingue un'interessamento periferico dei nervi (Meningopleurite Garin-Bujadoux-Bannwarth), una neurite cronica (molto frequente il N. facialis e il N. abducens) e la meningite da borrelia.

Nei **bambini** prevalgono paralisi dei nervi cranici, in particolare del N. facialis, che è coinvolto in più del 50% dei casi di una neuroborreliosi infantile. La malattia si manifesta da una

fino a 12 settimane dalla puntura da zecca con l'apparizione di un deficit facciale unilaterale periferico precanalicolare, che dopo alcuni giorni si manifesta anche sull'altro lato del volto. Il secondo nervo cranico coinvolto per ordine è il N. abducens, possono essere colpiti tutti gli altri nervi cerebrali solo per il N. olfactorius non sono stati descritti casi di lesioni associate alla borreliosi. Circa un quarto delle neuroborreliosi pediatriche si manifesta come meningite, la cui sintomatologia è meno marcata rispetto a quella del TBE.

Negli **adulti** si ha un coinvolgimento dei nervi cranici soltanto in ca. il 50% dei casi, una meningite da borrelia è molto rara. Nella fascia d'età a partire da 20 anni da una fino a 12 settimane dopo l'infezione si sviluppa nel sito della puntura da zecca un dolore forte (iperalgisia) accompagnato da una parestesia oppure gravi deficit e nel 90% dei casi da una leggera paralisi. Il dolore che si manifesta è forte e viene percepito come bruciante oppure lancinante e si fa sentire specialmente nelle ore notturne. Antidolorifici convenzionali non mostrano sufficientemente effetto, l'EMG e la velocità della conduzione nervosa sono patologici.

La sintomatologia del dolore decorre autolimitante, può durare 18 mesi e più se non viene trattata. È possibile che si sviluppi una **neuroborreliosi cronica**, che causa tetra- oppure emiparalisi, atassia cerebellare, disturbi alla vescica, soppressione del nervo cranico, depressione ed una cefalea cronica. Una neuroborreliosi acuta non sempre si manifesta in concomitanza con la malattia, ma si presenta mesi oppure anni dopo l'infezione, decorre per più di

10 anni e causa uno stato di deficit se non viene trattata. L'aumento della durata della malattia rende più difficile la terapia che dopo un lun-

go decorso ha un successo ridotto.

DIMOSTRAZIONE DI UNA BORRELIOSI FLORIDA

A prescindere dall'EM in forma tipica, una borreliosi viene sempre diagnosticata considerando la sintomatologia clinica ed il referto sierologico. La diagnosi sierologica avviene in due fasi: come primo test quantitativo viene eseguito un test enzimatico (ELISA) comune oppure raramente un test di immunofluorescenza (IFT), un risultato positivo deve essere validato da un test di conferma, il Westernblot. In particolare per le infezioni da *Borrelia afzelii* la risposta anticorporeale si sviluppa lentamente entro più settimane, in modo che nella fase iniziale della malattia mancano anticorpi specifici. All'inizio della malattia i test per saggiare anticorpi IgM sono più sensibili dei test per gli anticorpi IgG. L'aumento del titolo oppure la presenza di ulteriori bande adizionali entro tre settimane conferma la borreliosi florida. In alcuni casi una terapia rapida con antibiotici può non permettere la formazione di anticorpi IgG.

La conferma di una neuroborreliosi si basa sull'esame del siero e anche del liquor: la presenza di una pleocitosi linfocitaria nel liquor (fino a 3000/3 cellule), un aumento delle proteine fino a 400 mg/dl e l'aumento isolato delle neopterine nel liquor con valori del glucosio (a volte basso) e dell'acido lattico (a volte elevato) normali oppure leggermente patologici devono far pensare ad una neuroborreliosi, e la dimostrazione di una produzione di anticorpi autoctoni intratecali conferma la diagnosi.

La conferma diretta tramite PCR vale solo per la biopsia principale dell'EM, ed è motivata in caso di sospetto di un'artrite da borreliosi nel liquor, in presenza di una paralisi facciale pediatrica e di un puntato dell'articolazione oppure di una biopsia sinoviale. Un risultato positivo conferma una borreliosi florida, mentre un referto negativo del liquor oppure di un puntato dell'articolazione la esclude.

Una descrizione dettagliata dei test utilizzati in questo studio è visibile dall'allegato 2.



Borrelie: bande adizionali nel Westernblot, Foto: propria

TERAPIA

Per la terapia dell'**EM** vengono attualmente consigliati doxiciclina, (2x100mg per più di 14 giorni), fenossimetilpenicillina (1-1,5 Mio E 3xd per più di 14 giorni), azitromicina (2x 250mg i primi due giorni, dopo 1x 250 mg per più di 8 giorni), cefuroxima axetile (2x 500mg per più di 14 giorni) e amoxicillina (3x 500-1000 mg/d per più di 14 giorni). Studi clinici, che normalmente includono un numero ridotto di partecipanti, non hanno mostrato una differenza significativa tra i cinque preparati.

Uno studio con doxiciclina, fenossimetilpenicillina e amoxicillina ha mostrato che ciascun preparato utilizzato per pazienti con un EM ha dato un tasso di fallimento basso (~ 1,7%), inoltre è stata descritta la persistenza delle borrelie utilizzando l'azitromicina. Nel caso di una persistenza dell'EM alla terapia oppure di una progressione, è meglio cambiare l'antibiotico piuttosto che prolungare il periodo della terapia.

Sulla terapia di **infezioni da borrelie generalizzate** non sono stati eseguiti studi su pazienti europei. Vengono raccomandati gli stessi metodi terapeutici come per l'eritema cronico migrante.

Per la terapia della **neuroborreliosi** viene raccomandato il ceftriaxone 2 g (50-100 mg/kg) una volta al giorno per almeno 14 giorni, nei bambini invece la penicillina G (400.000-500.000 E/kg/d) per almeno 14 giorni. In caso di allergia alla penicillina negli adulti è consigliabile una terapia con doxiciclina. Dato che la Tetraciclina polare non può oltrepassare una barriera ematoencefalica intatta, bisogna applicare un dosaggio adeguatamente elevato (p.es. 2x250 mg/d per più di 21 giorni). In caso di un'allergia alla penicillina nei bambini può essere presa in considerazione l'azitromicina come sostituto, manca fino ad oggi un confronto tra l'efficacia dell'azitromicina e del doxiciclina con il ceftriaxone in caso di una neuroborreliosi nello stadio II.

Alcuni autori raccomandano l'amoxicillina (3 x 500-1.000 mg) in caso di paralisi facciale ed un referto da liquor patologico mancante, anche in base alla riflessione che in caso di un referto poco indicativo è consigliabile una terapia orale rispetto ad una intravenosa. Anche in questo caso manca fino ad oggi il confronto dell'efficacia con i metodi standard.

RISULTATI DI LABORATORIO

Per 79 soggetti sono stati confermati anticorpi IgG specifici contro *Borrelia burgdorferi* s. l., e ciò corrisponde a una prevalenza del 4,9% in tutta l'area in studio. Essa è quindi simile alla

prevalenza contro l'*Anaplasma phagocytophilum* ($p=0,69$) ed è significativamente più elevata della sieroprevalenza contro *Babesia divergens* s.l. ($p< 0,001$).

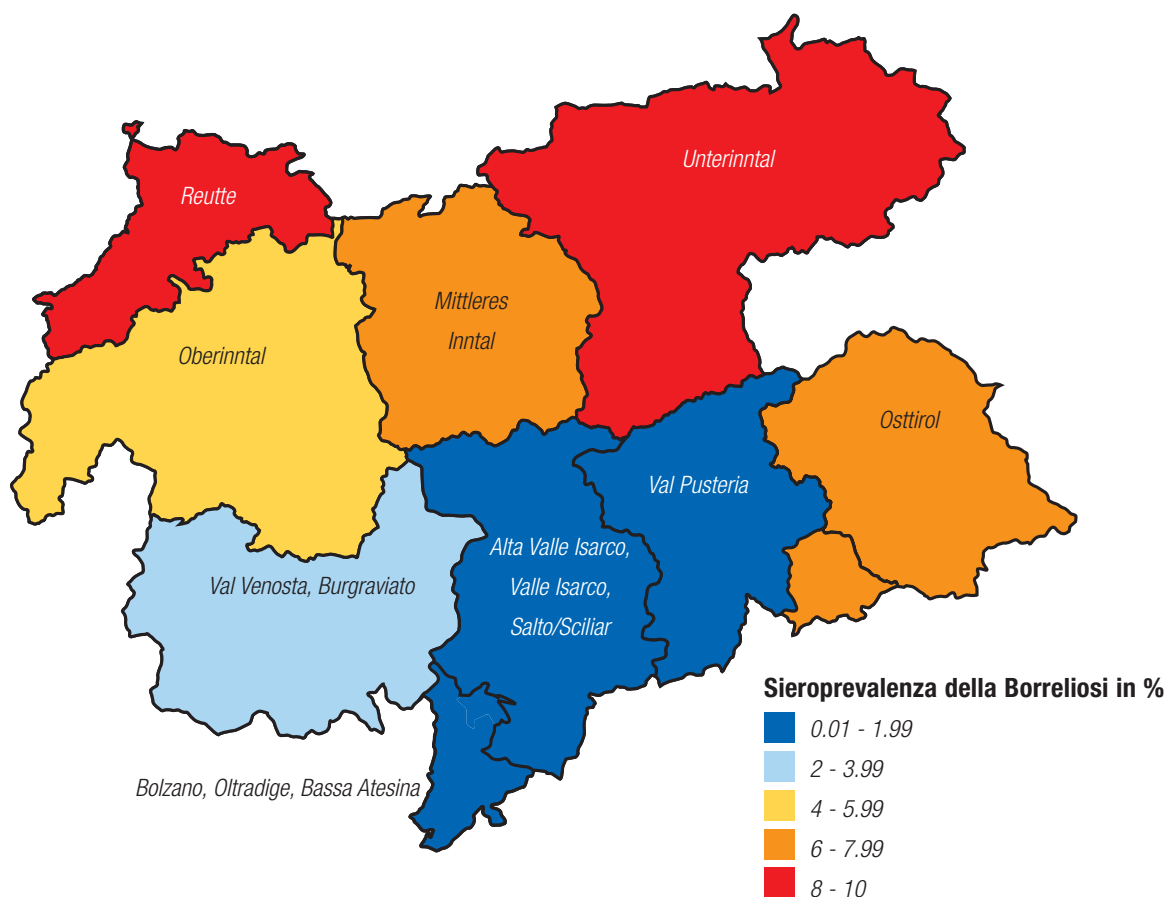
DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLE PERSONE SIEROPOSITIVE PER AREA

La sieroprevalenza nel bacino idrografico del Tirolo settentrionale ed orientale (compresi la Val Pusteria con i comuni San Candido, Sesto e Dobbiaco) è pari al 7,1% ($n=70$) ed è significa-

tivamente più elevata ($p< 0,0001$) rispetto a quella del bacino idrografico dell'Adige (1,5%; $n=9$) (Alto Adige eccetto San Candido, Sesto e Dobbiaco).

Figura 10

Percentuale della sieroprevalenza degli anticorpi contro borrelie per area



Gli anticorpi della classe IgG contro *Borrelia burgdorferi sensu lato* stati dimostrati in tutte le aree dell'Alto Adige (tranne nella Val Isarco). Il tasso di sieroprevalenza più basso è stato rilevato nella Val Isarco-Val di Vizze-Salto-Sciliar con il 0,7% (n=1), seguito dalla Val Pusteria eccetto San Candido, Dobbiaco, Sesto con l'1,0% (n=1), Bolzano-Bassa Atesina-Oltradige con l'1,9% (n=4) e la Val Venosta-Burgraviato con il 2,1% (n=3).

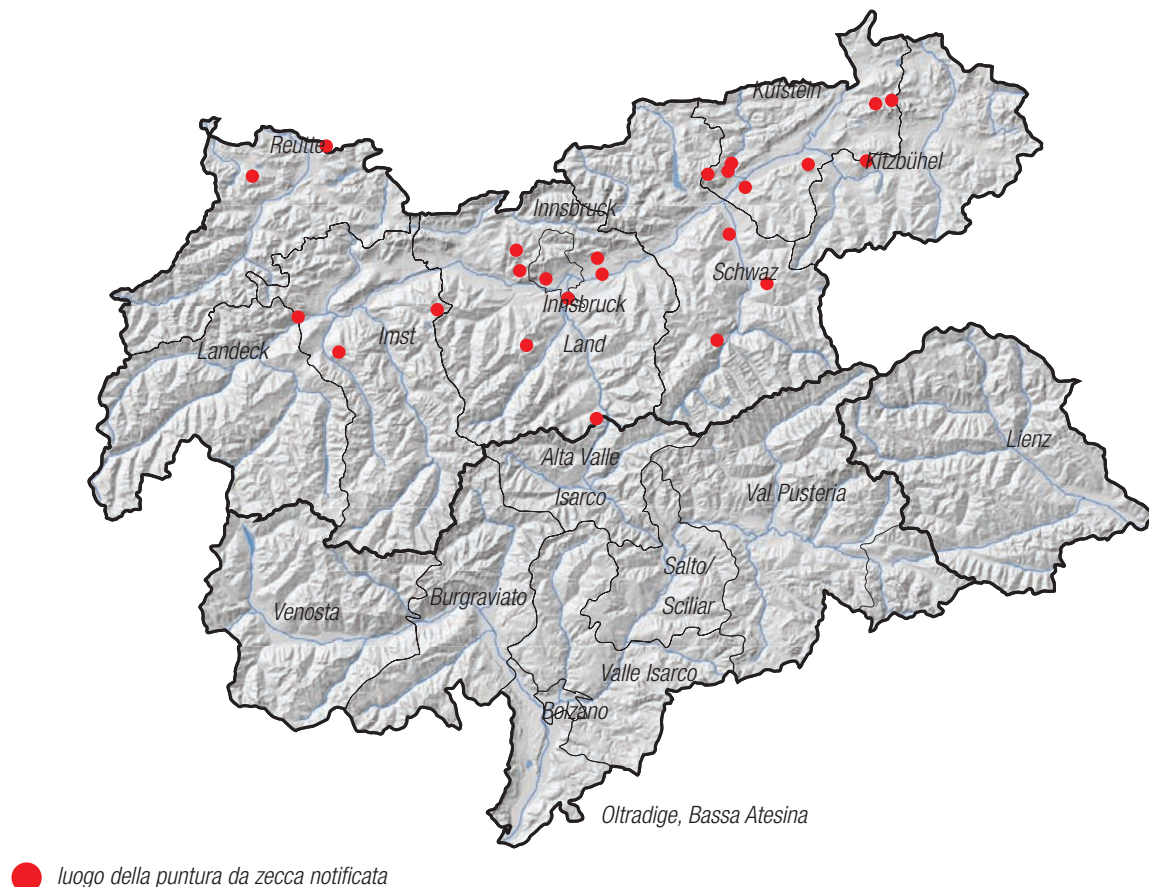
Nel bacino idrografico del Donau i valori al nord come anche quelli al sud delle Alpi sono

quasi il doppio più elevati come nel bacino idrografico dell'Adige, soltanto nel distretto Landeck non sono stati trovati soggetti con anticorpi contro la borrelia. Nel Oberinntal è stata rilevata la sieroprevalenza più bassa con il 4,2% (n=6), seguito dal bacino idrografico del Drau con il 6,0% (n=6), l'Inntal con il 6,2% (n=24), Reutte con l'8,6% (n=6) e dell'Unterinntal con il 9,2% (n=29) (Figura 10 e allegato 1, tabella 9).

Lungo l'Inntal è stata osservata una tendenziale diminuzione della sieroprevalenza, che però non è statisticamente significativa.

Figura 11

Possibili luoghi di infezione con borrelia con punture da zecca anamnestiche (n=24)

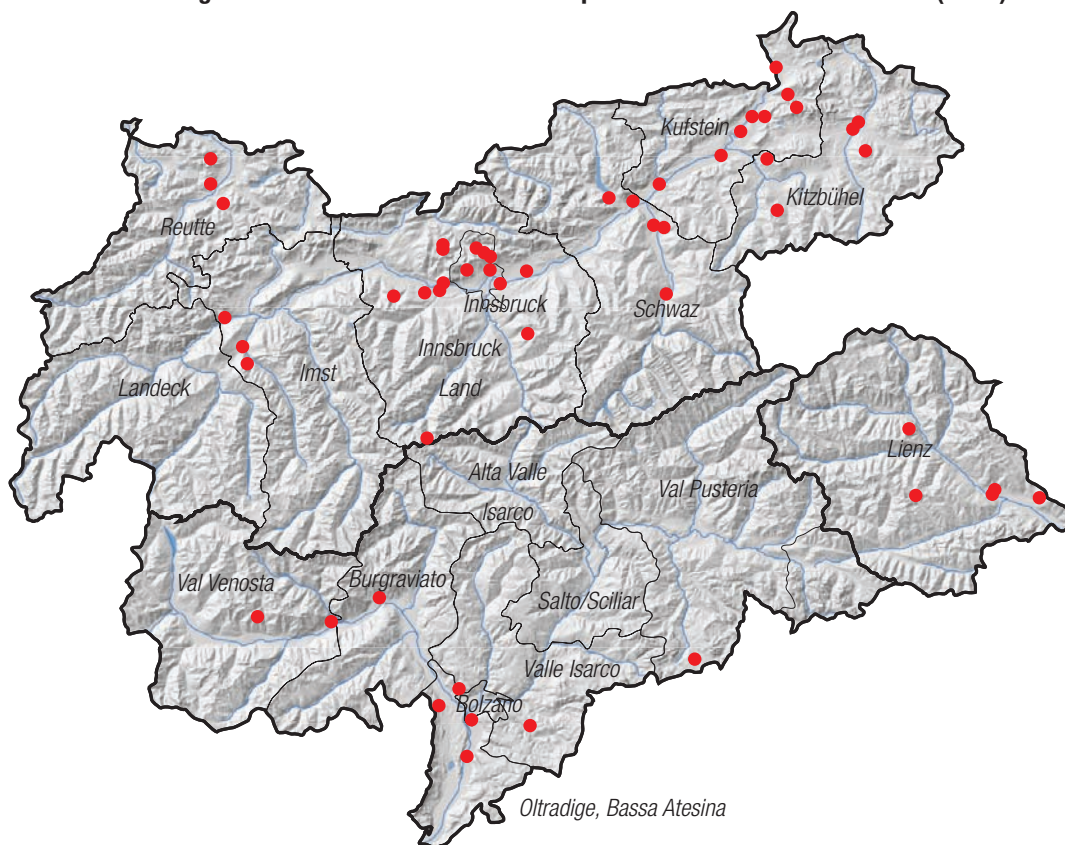


Nelle figure 11 e 12 e nella tabella 10 dell'allegato 1 sono stati indicati i possibili luoghi di infezione con borrelia, nella figura 11 i luoghi, relativi ai partecipanti che hanno riferito di esse-

re stati punti da una zecca e nella figura 12 i luoghi di residenza dei partecipanti sieropositivi, che non hanno riferito alcuna puntura da zecca.

Figura 12

Possibili luoghi di infezione con borrelia senza punture da zecca anamnestiche (n=56)



● luogo di residenza delle persone sieropositive

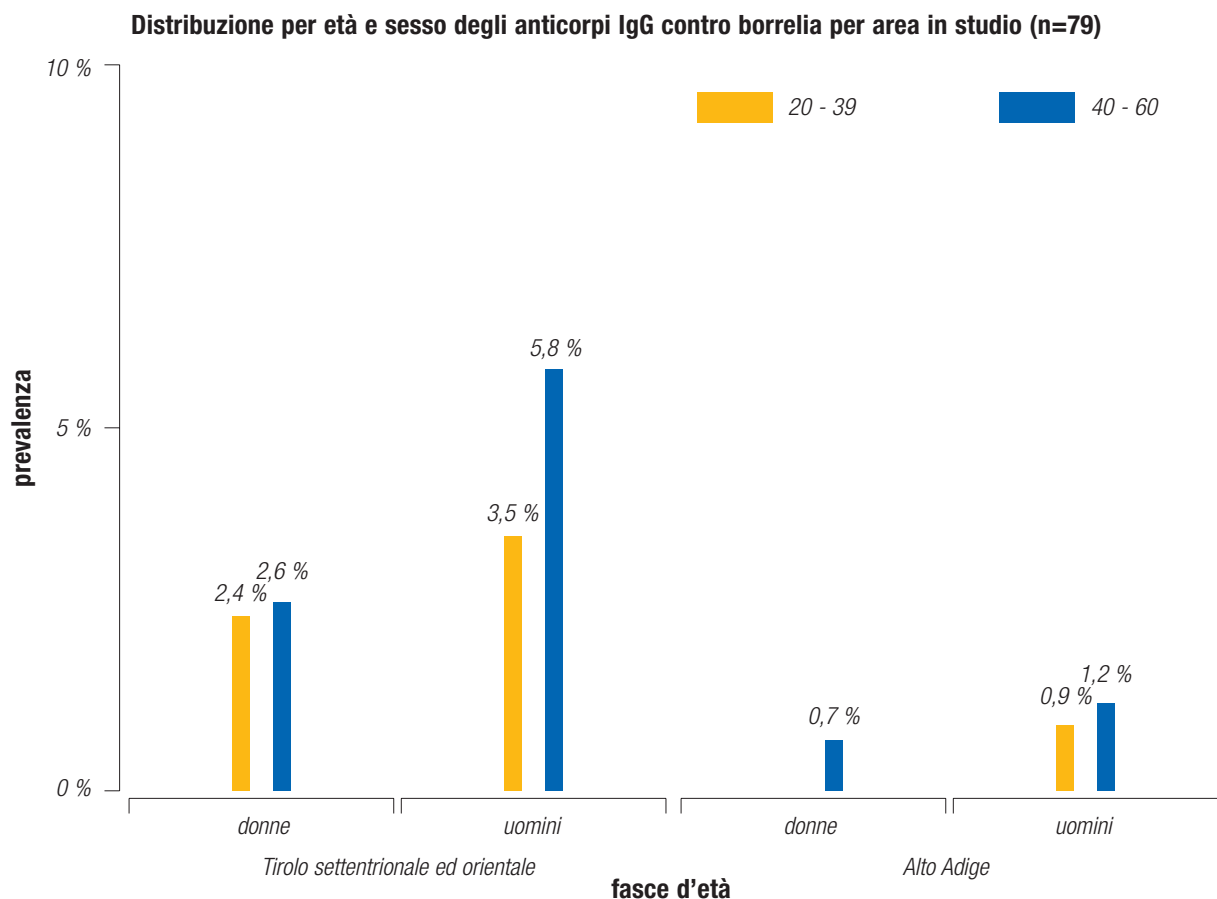
Commento: Naturalmente non è da escludere che anche altri luoghi non indicati nella mappa, possano avere un ruolo importante per una trasmissione della borrelia.

DISTRIBUZIONE PER ETÀ E SESSO

Anticorpi della classe IgG contro *Borrelia burgdorferi* sono stati trovati più frequentemente negli uomini rispetto alle donne ($p=0.004$). La percentuale dei soggetti sieropositivi nella fascia d'età dai 20-39 anni era visibilmente più bassa ($p=0,04$) rispetto alla fascia d'età 40-60

anni (tabella 15). Tra l'età media degli uomini sieropositivi (media 44 anni, min 20 anni, max 60 anni) e quella delle donne (media 43 Jahre, 26-59 Jahre) non vi è differenza (allegato 1, figura 13, tabelle 11 e 12).

Figura 13



Commento: Una sierologia positiva per borrelie era presente in tutte le fasce d'età dei partecipanti selezionati. Il disegno di studio non ci permette di fare affermazioni sui bambini e gli ultrasessantenni.

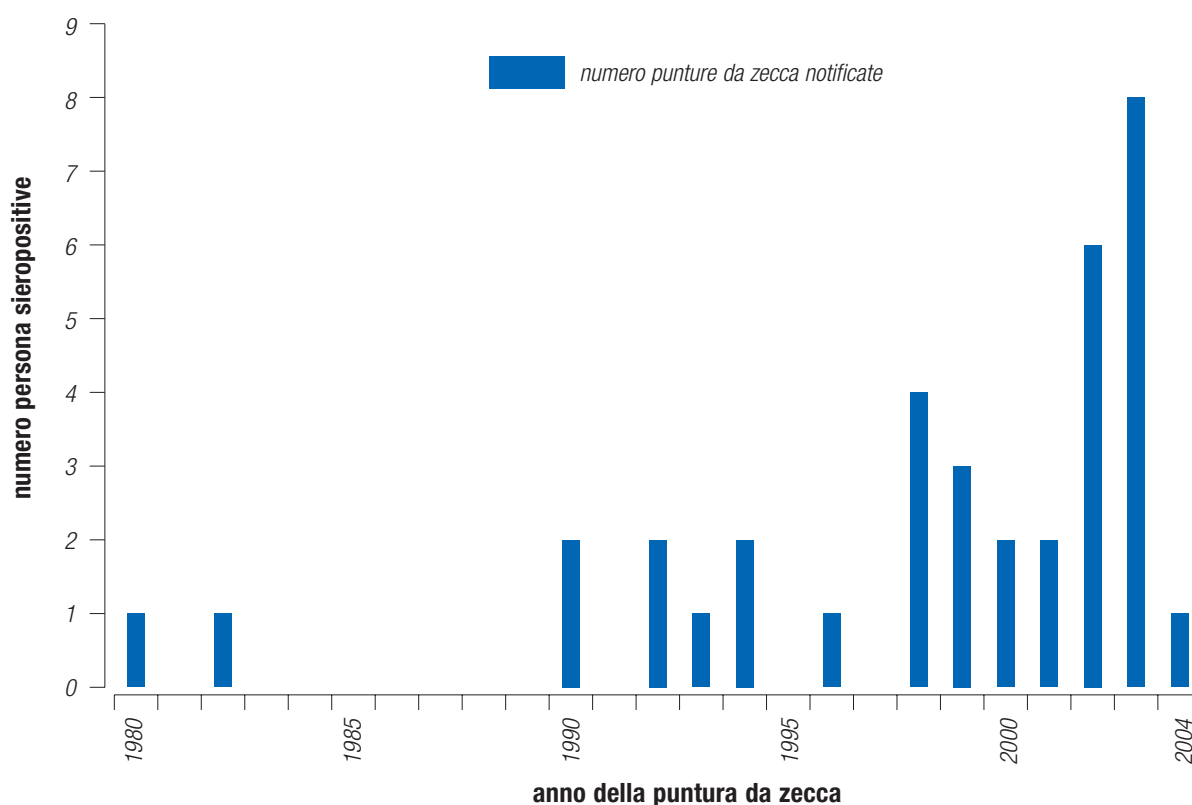
RELAZIONE TEMPORALE TRA LA SIEROPOSITIVITÀ CONTRO BORRELIA E LE PUNTURE DA ZECCA ANAMNESTICHE

Nessuna delle persone che si ricordavano una puntura da zecca prima dell'anno 1980 era sieropositiva per gli anticorpi IgG contro la borrelia (figura 14). Ciò significa o che nel corso

degli anni sono aumentate le infezioni da borrelia o che gli anticorpi contro *Borrelia burgdorferi* calano al di sotto del limite evidenziabile nel corso degli anni.

Figura 14

Numero di persone, che presentano anticorpi IgG contro *Borrelia burgdorferi* sensu lato e che si ricordavano di una puntura da zecca, per anno della puntura ricordata (n= 36); tutte le persone erano provenienti dal bacino idrografico Donau.



Commento: Un „Recall Bias“ è una distorsione dei risultati causata da un'indicazione erronea oppure mancante di punture da zecca avvenute in tempi lontani e quindi difficilmente ricordabili. Nonostante il fatto che persone sieropositive siano state punte da zecche, in particolare negli ultimi anni, indica un aumento dell'infezione (aumento dell'esposizione, basata su una diffusione geografica oppure su un cambiamento delle attività di tempo libero).

FATTORI DI RISCHIO PER LA SIEROPOSITIVITÀ PER ANTICORPI IGG CONTRO BORRELIOSI

Come unico fattore di rischio per una sierologia positiva alle borrelie è stata identificata la puntura da zecca anamnestica. Nell'analisi univariata è stato calcolato un Crude Odds Ratio (OR) di 2,89 (95% CI: 1,76-4,76) (allegato 1, tabella 13).

Delle 37 persone sieropositive, che si ricordavano di una puntura da zecca, due (5,9%) hanno riferito, di non aver rimosso la zecca e sette persone (20,6%) hanno utilizzato ausili inadatti (olio, etc.). In questo studio l'utilizzo di ausili inadatti per la rimozione della zecca (olio, crema, etc.) non era associato ad un elevato titolo anticorpale IgG contro le borrelie (allegato 1, tabella 18).

Commento: Il 49,3% (n=37) delle persone con un titolo anticorpale IgG contro borrelia, ha riferito di ricordarsi di una puntura di zecca, più della metà delle persone che si ricordavano il numero di punture (65,6%; n=21), stimavano un numero di punture inferiore a 6. Delle 36 persone sieropositive, e con una puntura da zecca anamnestica e che ricordavano l'anno dell'ultima puntura, la metà (47,2%) ha riferito che la puntura è avvenuta prima del 2000.

INFORMAZIONI CLINICHE

Solo due delle 28 persone (7,1%), che hanno scoperto un eritema dopo una puntura da zecca, mostravano anticorpi IgG contro le borrelie; il 94,5% delle persone sieropositive non hanno indicato un eritema nell'anamnesi.

Due persone sieropositive (una donna di 38 anni dello Zillertal e un uomo di 57 anni dell'area rurale di Innsbruck) hanno riferito di aver sofferto di mialgie ed artralgie dopo una puntura da zecca, quadro clinico compatibile con quello di una borreliosi nello stadio generale iniziale. Entrambi avevano riferito di essere stati punti da una zecca (nel 1998 e nel 1999). La donna aveva rimosso la zecca con la sola mano, l'uomo invece non l'aveva rimossa affatto.

La donna proveniente dallo Zillertal ha riferito di aver sofferto di ulteriori sintomi influenzali

e cefalea, la borreliosi è stata però diagnosticata più tardi, non sono stati rilevati dati sulla terapia ed sul risultato del trattamento. Aveva riferito di essere stata punta nelle vicinanze del suo luogo di residenza lo Zillertal come anche nella Steiermark.

Entrambi non si ricordavano di sintomi dermatologici compatibili con l'eritema cronico migrante.

Degli ulteriori partecipanti con anticorpi IgG specifici per le borrelie, soltanto una donna di 30 anni dell'area rurale di Innsbruck aveva riferito di aver sofferto di un'anemia da infezione; era vaccinata contro la TBE (aveva ricevuto l'ultima dose del vaccino nel 2004) ed aveva raccontato di essere stata punta da almeno 5 zecche nel 2003.

Commento: *L'ipotesi che un'anemia (infezione) in anamnesi sia una conseguenza di un'infezione da zecca è da giudicare con prudenza in particolare nelle donne giovani, dato che si tratta di un'affermazione soggettiva senza conferma medica e non può essere esclusa una carenza di ferro (p.es. a causa di una gravidanza oppure mestruazioni forti).*

DISCUSSIONE

Infezioni con *Borrelia burgdorferi* sono state documentate nell'intera area in studio, nel Tirolo settentrionale sono state osservate e pubblicate già negli anni 80 infezioni autoctone. Dal 1990 Simeoni ha riportato più di 20 casi in Alto Adige, anche se i dati si riferiscono principalmente al luogo di residenza e non a quello dove è avvenuta la puntura da zecca. Le infezioni acquisite nell'area rurale di Lienz nel Tirolo orientale sono state raccolte da Tiwald nell'ambito di un congresso nel 2001. Nel Tirolo settentrio-

nale e in Alto Adige le borrelie sono state evidenziate nelle zecche con un metodo diretto (Hartl, nel 2004 nell'area di Innsbruck; Cacciapuoti nel 1995 a Caldaro); solo nel Tirolo orientale queste ricerche non sono state eseguite.

Scopo della presente ricerca non era quello di dimostrare principalmente le infezioni autotone con la *Borrelia burgdorferi* nell'area, ma di confrontare la prevalenza con quella delle aree confinanti.

CONFRONTO CON LE REGIONI CONFINANTI

Negli ultimi anni nel Tirolo settentrionale sono state pubblicate una serie di studi sulla sieroprevalenza, ma in gran parte dei casi sono state campionate persone con un rischio di esposizione presumibilmente alto (cacciatori, forestali, boscaioli). Sono stati osservati tassi di infezione tra il 3,2% in Lombardia ed il 22,3% nel Friuli; in Italia Santino ha stimato in media una prevalenza del 7,3% nei soggetti con un rischio di esposizione alto e dell'1,3% nelle persone con un rischio di esposizione basso. Per l'area confinante al sud della Germania Kaiser ha stimato una prevalenza del 12-16%, nell'Austria orientale è stato riferito un tasso d'infezione del ca. 42% per i cacciatori.

Sia i dati rilevati in questo studio per il bacino idrografico del Donau al nord ed al sud delle Alpi, come anche quelli relativi al bacino idrografico dell'Adige sono evidentemente più bassi di quelli delle regioni confinanti.

Questi risultati dipendono dalla metodica. Il metodo a due fasi utilizzato per questo studio, che segue le raccomandazioni della conferenza di consenso europea (u.a. Hauser 1999), è significativamente più specifico dei metodi di analisi a uno stadio, che sono stati utilizzati in parte negli altri studi.

Il campione di popolazione esaminato rappresenta un ulteriore fattore che influenza la sieroprevalenza rilevata. Nel Tirolo settentrionale come anche nell'Austria orientale sono stati esaminati i gruppi a rischio. In questo studio la loro quota corrisponde a quella nella popolazione normale: nel Tirolo settentrionale ed orientale il 4,5% della popolazione svolgeva attività agricole e forestali (3,3% dei partecipanti allo studio) e ca. il 2,7% erano proprietari di un permesso di caccia (3% dei partecipanti allo studio). In Alto Adige il 4,0% dei partecipanti allo studio svolgeva attività agricole e forestali (4,5% della popolazione intera).

È probabile, che il campione dello studio non possa essere diviso in donatori con rischio di esposizione basso e con rischio di esposizione lavorativo alto. Un'indagine di ca. 100 persone con infezioni con virus TBE oppure borreliosi clinicamente e sierologicamente confermate, eseguita da Tiwald nel 2001, ha mostrato che più della metà si era infettata durante il tempo libero. Più del 90% dei donatori partecipanti allo studio ha riferito di esercitare attività all'aperto, più di un 1/3 dei partecipanti del Tirolo settentrionale si ricordava con certezza di una puntura da zecca avvenuta precedentemente. Attività lavorative che vengono eseguite all'aperto non aumentano il rischio di un contatto con l'agente patogeno nel presente campione di popolazione

(il rischio relativo per i cacciatori e le persone attive in agricoltura di ricordarsi di una puntura da zecca è pari all'1,51 (95% intervallo di confidenza 0,77-2,94) e non è statisticamente significativo. I donatori del Tirolo non possono essere classificati come gruppo di persone con un rischio di esposizione alle zecche inferiore.

Considerando tutti i fattori, la sieroprevalenza nel bacino idrografico del Donau dovrebbe essere pari a quella dell'area sud della Germania e inferiore a quella della parte del bacino idrografico del Donau appartenente alla regione federale dell'Austria orientale. La sieroprevalenza in Alto Adige è al di sotto dei valori rilevati per le altre regioni del nord d'Italia.

IL VALORE RILEVATO CORRISPONDE ALLA REALTÀ?

La sieroprevalenza rilevata è rappresentativa per il gruppo di donatori e corrisponde soltanto approssimativamente a quello dell'intera popolazione. Punture da zecca al di fuori dell'area esaminata come anche reazioni crociate aspecifiche possono portare ad una sovrastima della prevalenza, mentre la formazione insufficiente di anticorpi oppure la perdita di anticorpi a seguito di un'infezione primaria possono portare ad una sottostima.

Il metodo di analisi in due fasi dovrebbe minimizzare l'influsso delle reazioni crociate sui risultati.

Tuttavia esistono punti di riferimento per una sottostima della sieroprevalenza per lo meno per quanto riguarda il bacino idrografico del

Donau: solo la minoranza delle persone che si ricordavano di una lesione simile all'eritema cronico migrante (EM), mostravano anticorpi contro *Borrelia burgdorferi*. Osservazioni simili sono state fatte fra l'altro da Kaiser nel 1997 in pazienti provenienti dalla Germania del sud. Anche se questo studio non permette di distinguere tra una lesione anamnesticca a causa di un EM ed una reazione locale non specifica, la formazione di anticorpi specifici sembra non aver avuto luogo oppure i titoli si sono abbassati al di sotto del limite di conferma col passare del tempo. È noto che la formazione di una risposta immuno-specifica può essere soppressa dall'assunzione di antibiotici, un effetto simile compare dopo un'infezione spontanea autolimi-

tante, specialmente in caso di una borreliosi cutanea.

L'abbassarsi del livello IgG al di sotto del limite di conferma 12 e più mesi dopo la terapia è stato osservato in singoli casi in ambito ad una diagnostica di routine, ma mancano esami sistematici. Tra i soggetti sieropositivi dello studio si trovavano anche persone che erano state punte da una zecca più di 10 anni fa, ma non è noto se ciò è dovuto ad un'esposizione multipla

oppure ad una reazione antigena duratura e asintomatica oppure al fatto che i loro sintomi non sono stati correlati ad una puntura da zecca o associati ad una borreliosi.

Il numero ridotto di soggetti sieropositivi del bacino idrografico Adige non permette di fare ipotesi, ma non c'è motivo di affermare che il decorso della risposta immune dei partecipanti del bacino idrografico Donau non sia differente.

CI SONO INDICAZIONI RELATIVE ALL'AUMENTO DELLA MALATTIA OPPURE A DIFFERENZE REGIONALI AL INTERNO DELL'AREA STUDIATA?

Nel Tirolo settentrionale ed orientale la sieroprevalenza è stata rilevata già nel 2000/2001 da Tiwald con un metodo simile, i tassi di prevalenza (allora 8,4 %, adesso 7,1%) non erano significativamente differenti ($p=0.33$).

La malattia non sembra essersi estesa nell'area negli ultimi quattro anni. Anche l'elevata infezione del gruppo di persone tra 40-60 anni parla a favore di una presenza duratura dell'agente patogeno nel bacino idrografico del Donau, in presenza di un nuovo patogeno con un simile comportamento espositivo l'infezione avrebbe colpito entrambi i gruppi.

Nel bacino idrografico dell'Adige mancano indagini precedenti e il numero di soggetti positivi è troppo ridotto per effettuare un'analisi dettagliata. La stima di Ciceroni, che nel 1998 ha indicato l'Alto Adige come zona più esposta di tutta l'Italia, è in contraddizione con la prevalenza relativamente bassa dei soggetti sieropositivi, ma sosterebbe l'affermazione di un avanza-

mento dell'agente patogeno nell'area oggetto dello studio. Un ulteriore esame tra ca. 5 - 10 anni potrebbe dare chiarimenti a riguardo.

Lungo l'Inntal la sieroprevalenza contro le borrelie è tendenzialmente in diminuzione, osservazione attendibile vista la correlazione tra l'altitudine sul livello del mare e la probabilità di un'infezione. Anche per le babesie e l'HGE può essere osservata una tendenza simile ma meno marcata: persone residenti a più di 1200m sul livello del mare, mostrano una sieroprevalenza più bassa (2,1%, $n=3$) rispetto alle persone residenti al di sotto di 1200m sul livello del mare (5,2%, $n=76$; $p=0,1$), ma la differenza non è significativa.

I dati dell'Außerfern e del Tirolo orientale contraddicono questa osservazione anche se nella parte superiore del singolo bacino idrografico sono state rilevate prevalenze evidentemente più alte. Dato che nello studio non sono

state considerate le aree confinati in Baviera oppure Carinzia, non si può escludere una riduzione della sieroprevalenza lungo il fiume a Lech e a Drau. Gran parte della popolazione delle due regioni è concentrata rispettivamente attorno a Reutte e a Lienz/Nussdorf-Debant nelle parti incavate dei singoli distretti. Per il bacino idrografico dell'Adige non è stata possibile fare affermazioni a causa del ridotto numero di soggetti positivi.

Appare strano, che nel bacino idrografico dell'Adige le infezioni con la *Borrelia burgdorferi* siano meno frequenti in confronto al bacino idrografico del Donau, ma questo risultato è sostenuto dal fatto che la sieroprevalenza è bassa come anche il numero di partecipanti altoatesini che si ricordavano di un eritema cronico migrante.

È probabile che questa differenza abbia origine principalmente dalla diffusione ridotta del vettore principale *Ixodes ricinus*, dato che i partecipanti del bacino idrografico dell'Adige hanno riferito molto meno punture da zecca dei soggetti del bacino idrografico del Donau e avevano una sieroprevalenza significativamente più bas-

sa per lo meno per i patogeni trasmessi attraverso l'*Ixodes ricinus* come le borrelie, le babesie, oppure gli anaplasmi (Tirolo settentrionale ed orientale 13,3% verso 9,7% in Alto Adige, $p=0,03$).

In studi precedenti *Ixodes ricinus* è stato trovato lungo l'Adige fino in Val Venosta e nella Val Isarco.

Un motivo per la sieroprevalenza differente può essere il basso tasso di infezione dei vettori che si collegano a loro volta alla diffusione degli ospiti in generale oppure a quelli infetti. Descrizioni zoologiche non mostrano differenze significative tra lo spettro dei serbatoi nel bacino dell'Adige e in quello del Donau, ma bisognerebbe eseguire ulteriori esami delle zecche e dei serbatoi selezionati in tutta l'area oggetto dello studio.

Anche la sopra discussa diffusione della borreliosi in tutta l'area in esame potrebbe spiegare la differente sieroprevalenza. Strategie per confermare quest'ipotesi sono già state menzionate nelle pagine precedenti.

RACCOMANDAZIONI

I medici del Tirolo settentrionale ed orientale sono ben informati sulla presenza della borreliosi, è disponibile una diagnostica adeguata, anche se non esiste un marker sierologico attendibile per la differenziazione tra una borreliosi in atto e una già superata. Un confronto dei dati sierologici rilevati nell'ambito dello studio con quelli di pazienti sintomatici mostra che adeguando i valori di cut-off il valore predittivo nella diagnostica delle borrelie migliora.

Anche in Alto Adige si dovrebbe informare i medici responsabili per l'assistenza di base sulle diverse forme della malattia in modo che possano considerarle nella diagnostica differenziale.

I dati rilevati mostrano che è necessario considerare in tutta l'area in studio la possibilità di presenza di pazienti con borreliosi. I medici responsabili per l'assistenza di base dovrebbero essere a conoscenza dei sintomi specifici e includere la borreliosi nella diagnosi differenziale. A prescindere dal tipico eritema migrante è necessaria, come spiegato sopra, la conferma della diagnosi valutando il referto sierologico e il quadro clinico e in certi casi (artrite da borreliosi, stadio iniziale di una paralisi facciale periferica nei bambini) è sensato confermare direttamente l'agente patogeno tramite PCR. Il sospetto di una neuroborreliosi dovrebbe essere sempre confermato attraverso un esame del liquor. Non è tuttavia possibile – visto il numero limitato di campioni positivi - individuare un tipo di referti che dopo un unico esame confermi o escluda la presenza di una borrelia florida.