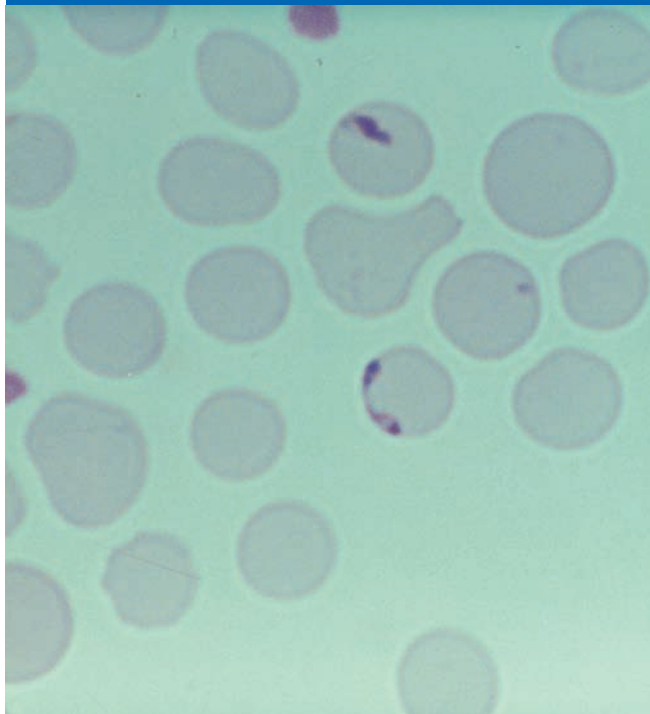


Babesie



Babesiosi: agente patogeno sulla striscia di sangue

Foto: Dr. Humphries

Babesie

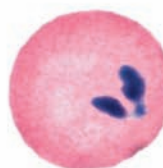
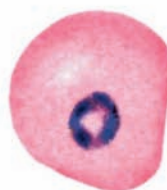
DEFINIZIONE

La babesiosi è un'infezione degli eritrociti da parte di un protozoo della specie *Babesia spp.* che generalmente decorre lieve e che si aggrava soltanto in rari casi.

AGENTE PATOGENO

Il genere *Babesia spp.* comprende un gruppo di organismi monocellulari con un ciclo di vita a tre fasi che comprende la riproduzione sessuata (gamogonia) nelle zecche, la formazione di spore infettive (sporogonia) nella ghiandola salivale delle zecche ed una riproduzione asessuata attraverso bipartizione (schizogonia) negli eritrociti di animali vertebrati. I gamonti formati negli animali vertebrati vengono assunti dalle zecche e sono i precursori per l'evoluzione femminile e maschile dei gamonti nell'ospite antropode. Una trasmissione verticale nelle zecche è stata descritta per alcuni dei generi di babesia.

La grande varietà di tipi di babesia conosciuti, ma in parte non classificati, può essere raggruppata in cinque cluster filogenetici imparentati. Di questi cluster uno si raggruppa attorno *Babesia (B.) microti*, *B. rodhaini*, *B. felis* e *B. leo*; uno intorno *B. bigemina*, *B. caballi*, *B. ovis* come anche *B. bovis* ed un ulteriore attorno *B. divergens*, *B. canis*, *B. gibsoni* e *B. odocoilei*. Esami eseguiti su bovini hanno dimostrato che sierologicamente esiste una notevole reazione crociata tra i rappresentanti degli ultimi due gruppi, mentre reazioni crociate tra *B. microti* e *B. divergens* sono meno evidenti.



Babesiosi: grafiche di Vienna,

Foto pubblicate in Emerg. Inf. Dis

LA PRESENZA

Le babesie sono presenti in tutto il mondo. In Europa centrale sono presenti fra l'altro *B. divergens*, *B. bovis*, *B. bigemina*, e *B. major*, di cui *B. divergens* e la *B. bovis* sono dal punto di vista medico veterinario maggiormente rilevanti per

la medicina umana come già detto, *B. divergens* è di particolare interesse. *B. microti* è stata identificata in Europa centrale in singole zecche, ma in medicina veterinaria tale patogeno non è considerato rilevante.

SERBATOIO

In Europa centrale i bovini rappresentano il serbatoio principale per *B. divergens*, che dopo l'infezione rimangono parassitemici per anni

senza particolari sintomi di malattia. Per *B. microti* i roditori sono il serbatoio principale.

TRASMISSIONE

In Europa centrale *Ixodes ricinus* (zecca del cane) è stato identificato come vettore principale per *B. divergens*. Una serie di lavori ha dimostrato che l'agente patogeno viene trasmesso dalle femmine adulte durante il pasto di sangue e viene trasmesso verticalmente attraverso infezioni transovariali a più generazioni. L'infezione di mammiferi avviene attraverso la puntura di una larva oppure in una zecca adulta. Negli Sta-

ti Uniti sono state recentemente descritte le infezioni con *Babesia microti* attraverso conserve di sangue di donatori asintomatici; da studi medico-veterinari risulta lo stesso rischio per *Babesia divergens*. Una trasmissione interumana non è conosciuta.

Come per *B. bovis* e *B. bigemina* anche per *B. divergens* la trasmissione nei bovini avviene in maniera transplacentare.

GRUPPI A RISCHIO

Un'infezione da *Babesia divergens* oppure con il ceppo *EU 1* acquisita in Europa è stata osservata in pazienti splenectomizzati, ma si sospetta un rischio elevato di infezione anche per pazienti immunosoppressi oppure HIV-posi-

tivi e persone con una patologia che porta alla cachessia. Probabilmente qualsiasi persona può ammalarsi di babesiosi. Nei bovini l'infezione provoca un'immunità permanente, per gli uomini non ci sono dati a riguardo.

PERIODO DI INCUBAZIONE

Il periodo di incubazione è variabile tra una e otto settimane. Dopo un'esposizione prolungata

è stata riferita una recrudescenza dei sintomi per mesi e anni.

QUADRO CLINICO

Nell'uomo la babesiosi può essere causata da diversi tipi di babesie: in America sono state osservate prevalentemente infezioni con *Babesia microti*. Gran parte dei casi europei erano da ricondurre alla *Babesia divergens*, in base ad un esame sierologico senza caratterizzazione biomolecolare dell'agente patogeno. In Austria e in Italia sono stati identificati due casi di babesiosi causati da un ceppo (ceppo EU 1) imparentato con la *Babesia odocolei*. Secondo le conoscenze attuali le infezioni con *Babesia microti* non hanno rilevanza per l'Europa.

Le babesiosi sono state osservate fino ad oggi soltanto in pazienti splenectomizzati, i decorsi erano in gran parte gravi e nel ca. 30% terminavano in modo mortale. Nei pazienti con milza intatta l'infezione è caratterizzata da una parasitemia poco marcata ed ha un decorso lieve a volte subclinico.

Dopo un periodo d'incubazione da una a due settimane, accompagnato da sintomi prodromici aspecifici come stanchezza e malessere, ha inizio la malattia acuta con febbre, emoglobinuria, malessere, cefalea e mialgia, brividi di febbre, sudorazioni come anche dolori addominali. Il quadro è simile a quello della malaria, ma dato che lo sviluppo delle babesie non sincronizza, la febbre permane durante tutto il decorso e non si presenta in regolari ondate. Il fegato diventa più grosso e doloroso, in casi di decorso grave della malattia i pazienti sono itterici. Dal punto di vista diagnostico si evidenzia un'anemia emolitica con un aumento indiretto della bilirubina, della LDH, anemia e trombopenia. I leucociti rimangono al livello normale.

CONFERMA DELLE BABESIE

La conferma delle babesie avviene tramite PCR di un sangue EDTA o attraverso un esame microscopico dell'agente patogeno negli eritociti con una colorazione della striscia di sangue con Giemsa o acridin-arancio. La percentuale di cellule infette varia a seconda della gravità del-

la sintomatologia tra 1 e 80%. In medicina veterinaria si utilizzano sistemi di test sierologici IFT-oppure su base ELISA, tali test devono essere adattati se utilizzati in diagnostica umana.

Per verificare i test utilizzati per lo studio consultare l'allegato 2.

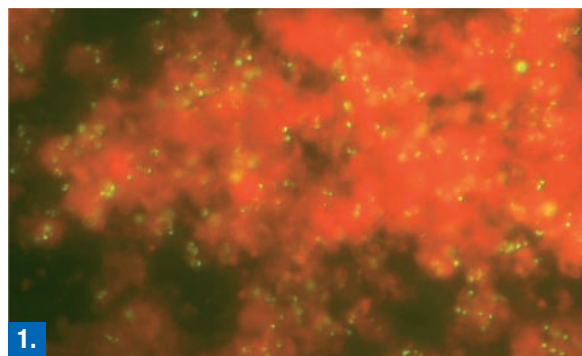
TERAPIA

Medicinali contro la malaria come il cloroquina, chinina, meflochina, pentamidina e pirimetamina non hanno effetto. Un caso di babesia è stato trattato con pentamidina e cotrimoxazolo, ma è rimasta una sintomatologia lieve, la nefrotossicità. Il pentamidina non è consigliato nei pazienti con una marcante emolisi. Una terapia con clindamicina (3 x 600mg/d iv) in combinazione con chinina (3x 650 mg/d per os) per più

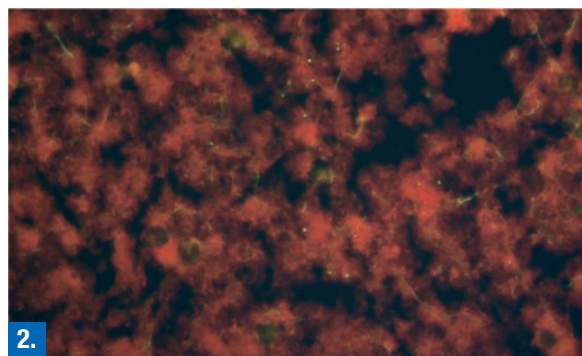
di 15 giorni ha raggiunto fino ad oggi i risultati migliori e sembra eliminare anche parassitemia residuale post infettive. Trasfusioni di sangue, dialisi ed interventi di medicina intensiva possono essere necessari durante lo stadio acuto.

RISULTATI DI LABORATORIO

Nella area oggetto dello studio il 2,4% (n=38) dei campioni è risultato positivo al test di conferma degli anticorpi IgG per babesia. Le prevalenze nei due bacini idrografici Adige (Alto Adige senza San Candido, Sesto e Dobbiaco) e Donau (Tirolo settentrionale ed orientale con San Candido, Sesto e Dobbiaco) non erano significativamente differenti, vale a dire 2,1% per il bacino idrografico del Donau e 2,7% per il bacino idrografico dell'Adige. Il valore del titolo anticorpale IgG era significativamente più elevato per il bacino idrografico dell'Adige ($p=0,01$) rispetto al bacino idrografico del Donau: mentre in Alto Adi-



1.



2.

1. Babesiosi: Test IgG positivo

2. Babesiosi: Test IgG negativo

Foto: propria

ge il 75,0% (n=9) dei campioni positivi mostravano un titolo > 1:128 nel Tirolo settentrionale

ed orientale tale percentuale era del 25% (n=3) (allegato 1, tabella 15).

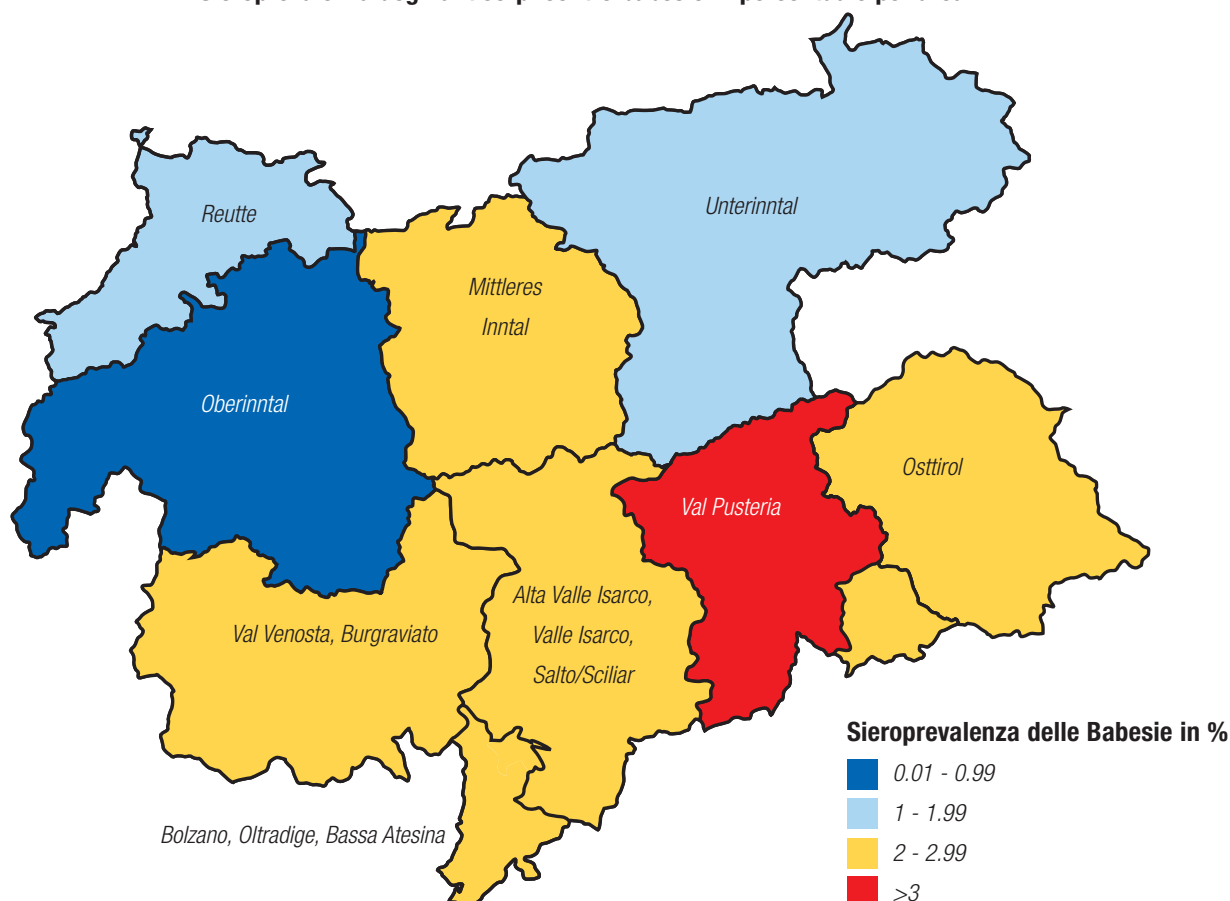
DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLE PERSONE SIEROPOSITIVE PER AREA

La sieroprevalenza degli anticorpi contro babesie nella popolazione indagata in Val Pusteria allo sbocco dell'Adige (eccetto San Candido, Sesto e Dobbiaco) era con il 5,3% (n=5) quasi il doppio di quella nelle altre aree. Valori di prevalenza simili sono stati osservati nell'Inntal centrale e a Bolzano-Bassa Atesina-Oltradige con il

2,8% ciascuno (n=11 risp. n=6), seguiti dalla Valle Isarco-Val di Vizze-Salto-Sciliar e dalla Val Venosta-Burgraviato con il 2,1% ciascuno (n=6 risp. n=3), l'Unterinntal con l'1,9% (n=6), Reutte con l'1,7% (n=1) e l'Oberinntal con lo 0,7% (n=1). (Figura 15, allegato 1, tabella 15).

Figura 15

Sieroprevalenza degli anticorpi contro babesie in percentuale per area

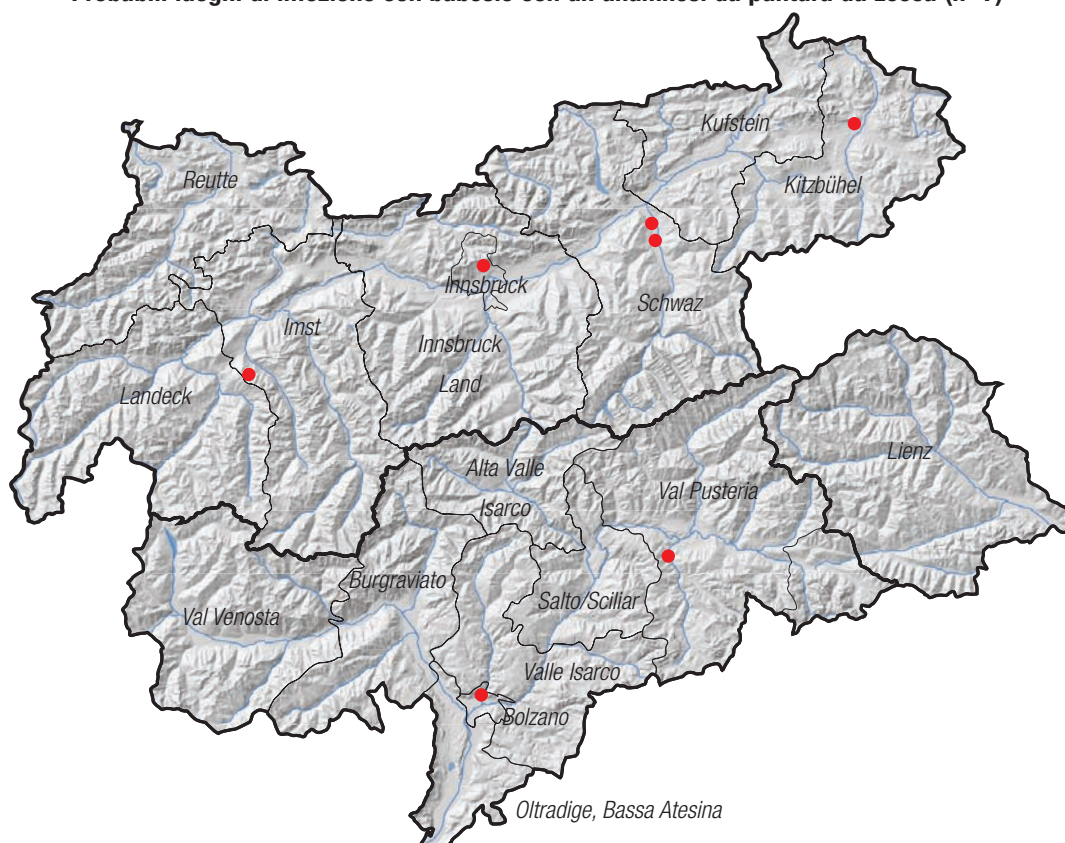


Mentre solo poche persone sieropositive avevano un'anamnesi da zecca positiva (figura 16), nella raffigurazione dei luoghi di infezione

possibili senza puntura da zecca risultano in particolare l'Oltradige e il distretto Innsbruck (figura 16 e 17, allegato 1, tabella 16)

Figura 16

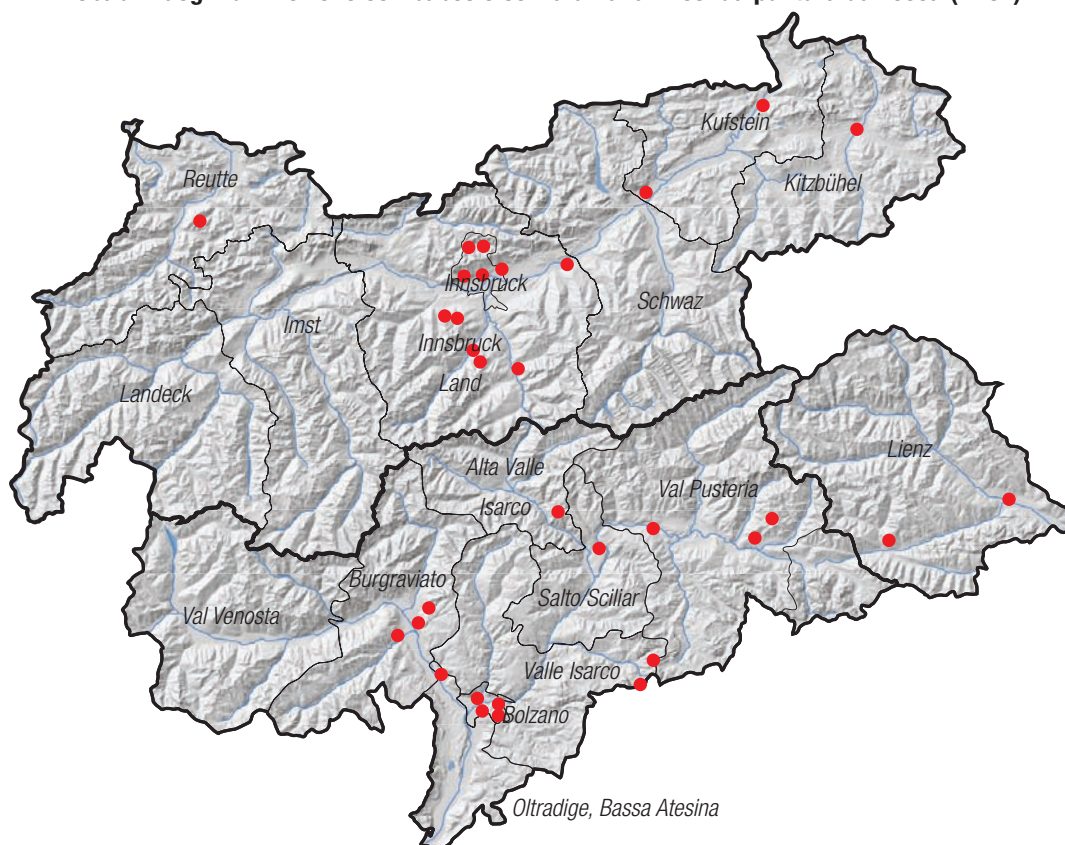
Probabili luoghi di infezione con babesie con un'anamnesi da puntura da zecca (n=7)



● luogo della puntura da zecca

Figura 17

Probabili luoghi di infezione con babesie senza un'anamnesi da puntura da zecca (n=32)



● luogo di residenza delle persone sieropositive

Commento: Non sembra esserci un'associazione tra la sieropositività contro babesie e la frequenza delle punture da zecca ricordate. Questo fatto potrebbe indicare che la trasmissione delle babesie avviene spesso attraverso le ninfe, la cui puntura viene ricordata raramente, oppure che le babesie vengono trasmesse da altri vettori oppure attraverso prodotti di animali infetti (nella letteratura non esistono ipotesi a riguardo). Potrebbe anche dipendere dal fatto che le punture da zecca che causano la malattia sono avvenute in tempi così remoti da non essere più ricordate dai soggetti esposti. Dato che il numero di persone positive è basso ed il numero di partecipanti per area studiata è differente, non si può escludere che si tratti di una coincidenza.

DISTRIBUZIONE PER ETÀ E SESSO

Le donne (3%, n=24) avevano più frequentemente un titolo anticorpale IgG positivo rispetto agli uomini (1,7%; n=14), ma la differenza non è statisticamente significativa ($p=0,09$).

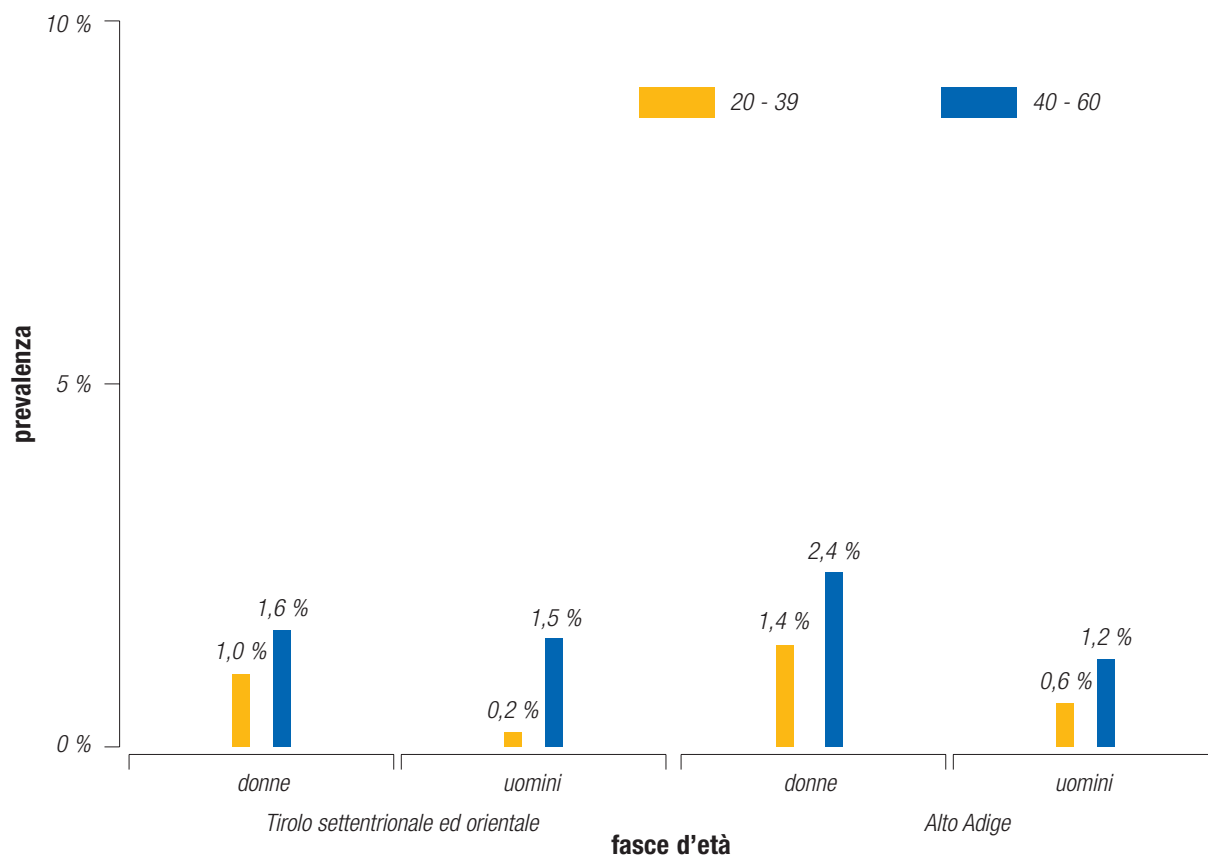
In tutte e due le aree studiate la fascia d'età 20-39 anni aveva meno frequentemente

($p=0,01$) un titolo anticorpale IgG positivo (1,4%; n=12) rispetto alla fascia d'età 40-60 anni (3,4%; n=26). La distribuzione per età e sesso nell'area oggetto dello studio è visibile nella figura 18 e nelle tabelle 17 e 18 dell'allegato 1.

Commento: Considerando le singole fasce d'età per sesso e area studiata sembrano essere colpiti in particolare soggetti di età avanzata, ed in Alto Adige in particolare donne di età avanzata.

Figura 18

Distribuzione per età e sesso degli anticorpi IgG per babesie per area in studio (n=38)



FATTORI DI RISCHIO PER BABESIOSI

Non si è osservata alcuna associazione tra i potenziali fattori di rischio analizzati e la sieropositività contro babesie (allegato 1, tabella 19).

Soltanto una persona sieropositiva ha riferito di occuparsi di attività agricole.

INFORMAZIONI CLINICHE

Una donna di 49 anni dell'Alto Adige (Burggraviato) con un anticorpo IgG positivo ha riferito di aver sofferto nel 1984 di un'anemia non provocata da una carenza di ferro. È risultata negativa all'anamnesi da puntura di zecca. Delle persone che hanno riferito di aver sofferto di

febbre, sintomatologia influenzale e mialgie dopo una puntura da zecca, soltanto una persona di 40 anni di Bolzano aveva anticorpi contro babesie. Si ricordava di parecchie punture da zecca, ma erano tutte avvenute fuori Bolzano.

Commentor: *In assenza di ulteriori dati clinici non è possibile fare affermazioni sul nesso causale tra babesiosi ed i disturbi riferiti.*

DISCUSSIONE

Sia in Austria che in Italia è stato riferito di un'infezione autoctona con un genere di babesia che geneticamente fa parte della famiglia della *B. divergens*, ceppo EU 1. Nonostante queste

osservazioni in tutti e due gli Stati non sono stati pubblicati dati di sieroprevalenza. Lo scopo di questo studio era valutare se nei donatori fossero presenti anticorpi collegati alla *B. divergens*.

CONFRONTO CON LE REGIONI CONFINANTI

I tassi di sieroprevalenza contro le babesie, in particolare contro *Babesia divergens*, sono state analizzate raramente nella popolazione europea. Hunfeld ha stimato il 3,6% dei donatori sieropositivi dell'area Rhein-Main, nella Svizzera orien-

tale Foppa ha dimostrato l'1,5% dei donatori esaminati per anticorpi contro *B. microti*. I dati di prevalenza rilevati attraverso questo studio per le sopracitate due aree sono simili a questi.

IL VALORE RILEVATO CORRISPONDE ALLA REALTÀ?

A prescindere dai limiti di un'indagine sieropidemiologica già discussi nel capitolo sulla borreliosi, la diagnostica della babesiosi mostra alcune difficoltà: il gruppo delle babesie è eterogeneo e fino ad oggi non è chiaro quali dei rappresentanti provochino una risposta immunologica oppure un'infezione sintomatica nel uomo. Per lo studio è stato quindi scelto un ceppo contro il quale sia in caso di infezione con il ceppo EU 1 come anche in caso di infezione con altri generi di babesie rilevati in bovini in Austria è attesa una risposta immunologica. Per il ceppo EU 1 questa risposta è stata testata con un siero originale di un paziente, per *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* e *Babesia maior* è stata accertata da Edlinger su bovini.

Quindi i valori riferiti non sono da considerare come una sieroprevalenza contro *Babesia divergens sensu stricto*, ma corrispondono più ad una reazione immunologica contro tutte le babesie geneticamente inparentate con *Babesia*

divergens. Per questo infezioni da *B. microti* non vengono rilevate con certezza, cosa che non era neanche scopo dell'indagine.

Per mantenere il numero di reazioni crociate aspecifiche il più basso possibile, il valore di cut-off è stato stabilito secondo le indicazioni dell'OMS con sieri ben definiti e sono state escluse reazioni con cellule parietali attraverso test con eritrociti non infetti per ogni siero positivo. Nonostante metodi di test monofasici il rischio di reazioni aspecifiche rimane abbastanza alto e utilizzando un test di conferma i tassi di prevalenza risulterebbero certamente un poco inferiori.

Non sono noti studi che accertino il persistere dell'immunità nell'uomo dopo una babesiosi. Il numero elevato di infezioni nella fascia d'età tra i 40 e 60 anni come anche il fatto che in almeno due pazienti sieropositivi l'ultima puntura da zecca anamnestica risalga a più di 10 anni sembrerebbero rafforzare queste ipotesi.

CI SONO INDICAZIONE RELATIVE AD UN AUMENTO DELLA MALATTIA OPPURE RIGUARDO A DIFFERENZE REGIONALI ALL'INTERNO DELL'AREA STUDIATA?

Appare interessante il fatto che non è stato possibile identificare una correlazione statistica tra un'anamnesi positiva da zecca e la presenza di anticorpi contro *Babesia divergens*. Questo potrebbe derivare dal fatto che le punture da zecca che hanno indotto la malattia sono avvenute in tempi così remoti da non essere più ricordate da parte dei soggetti, oppure si potrebbe ipotizzare una trasmissione attraverso altri vettori oppure attraverso alimenti di origine animale infetti. Per lo meno per *Babesia divergens* non esistono indicazioni in letteratura su una trasmissione con vettori diversi dalle zecche; non esistono indagini sul ruolo di alimenti infetti come ad esempio il latte nella trasmissione dell'agente patogeno.

Il fatto che specialmente persone di età avanzata mostrino anticorpi contro babesia, sembrerebbe avvalorare l'ipotesi di un aumento dell'infezione nel corso della vita con una risposta immunologica persistente del soggetto e fa quindi escludere una recente crescita della diffusione dell'agente patogeno nell'area studiata. La sieroprevalenza nella fascia d'età 40-60 anni potrebbe essere influenzata dal cambiamento delle abitudini di vita e lavorative degli agricoltori, avvenute a partire dal dopoguerra (le persone di età tra i 40 e 60 anni sono nate tra il 1940 ed il 1960) e a causa del quale è anche l'esposizione cambiata (p.es. raccolta manuale del fieno in passato; produzione meccanica del foraggio in silos utilizzando macchinari oggi).

Degno di nota è anche il fatto che nella Val Pusteria appartenente al bacino idrografico

dell'Adige è stata rilevata la sieroprevalenza contro *Babesia divergens* più alta.

Questo non è riconducibile né ad una maggiore diffusione del vettore né ad un'alta frequenza di punture da zecca, dato che la Val Pusteria è l'area in cui è stato riferito il numero minore di punture da zecca, persino tra i distretti altoatesini questa è al terz'ultimo posto (dopo la Val Venosta e la Val Isarco). In base ai dati rilevati nella popolazione della Val Venosta non è stato neanche rilevato un comportamento a rischio più frequente. Tuttavia il patrimonio bovino della Val Pusteria è con il 32% quello di gran lunga più numeroso di tutta l'area altoatesina seguito dal Salto Sciliar con il 20% e la Val Venosta e la Valle Isarco con rispettivamente il 13%. Questa situazione potrebbe essere causata dalla presenza di focolai iperendemicici con una percentuale di zecche infette molto elevata. La formazione di focolai iperendemicici viene favorita dalla capacità di trasmissione transovarica delle babesie da parte di *Ixodes ricinus*. Se nella vegetazione limitrofa al pascolo in cui sono presenti bovini infetti si trovano zecche, le femmine possono infettarsi durante il pasto di sangue trasmettendo l'agente patogeno alla progenie. In questo modo si forma un focolaio con un numero elevato di zecche infette, che trasmettono l'agente patogeno ai bovini ma anche agli uomini attivi nelle relative aziende agricole. Non sono state eseguite indagini sistematiche sull'esistenza di focolai iperendemicici, uno studio comparato su bovini e zecche da aree con sieroprevalenze differenti potrebbe dare ulteriori indicazioni sulla presenza di tali focolai.

Corrispondente era anche la frequenza della sieroprevalenza degli anticorpi contro babesie tra i partecipanti, per cui i residenti in luoghi a partire dai 1200 m di altitudine mostravano una sieroprevalenza dell'1,4% (n=2) leggermente più bassa di quella dei residenti in luoghi di altitudine più bassa (2,5%, n=36), valore tuttavia non statisticamente significativo ($p=0,44$).

Al contrario dei valori relativi alle borrelie e al virus TBE le sieroprevalenze medie dei bacini idrografici dell'Adige e del Donau non erano differenti tra loro. Dato che in base alle attuali conoscenze tutti e due gli agenti patogeni vengono trasmessi attraverso lo stesso vettore, la Babesiosi si è diffusa già da parecchio tempo in tutta l'area studiata. L'area studiata rappresenta dal 1920 un'area economica omogenea, nella quale i bovini, che vengono considerati il serba-

toio principale per la *B. divergens*, sono stati spostati per lunghe distanze. L'agente patogeno non era quindi dipendente da una diffusione naturale attraverso micromammiferi e zecche, bensì può essere stato diffuso su tutto il territorio studiato dall'uomo principalmente attraverso le attività agricole. Mentre i veterinari del Tirolo settentrionale conoscono a livello regionale la babesiosi ed eseguono trattamenti, questo non sembra essere il caso in dell'Alto Adige. Un patrimonio bovino non sanato potrebbe aumentare il numero di zecche infette ed il rischio di infezione per il uomo.

IL QUADRO CLINICO DEVE ESSERE PRESO IN CONSIDERAZIONE DAI MEDICI?

Infezioni con babesie sono presenti per lo meno regionalmente nell'area studiata, la sieroprevalenza del Oberinntal è quella più bassa.

Il fatto che soltanto una paziente sieropositiva si ricordasse dei sintomi della malattia mostra che le infezioni spesso decorrono subcliniche oppure con sintomatica lieve.

In Europa fino d'ora babesiosi sono state diagnosticate soltanto in persone immunodepres-

se. Al momento non è possibile valutare se le persone immunodepresse si ammalino in maniera sintomatica e quali siano i malesseri principali. In casi di infezione febbrile dopo una puntura da zecca sarà necessario includere la babesiosi nella diagnosi differenziale, in particolare se è evidente un interessamento degli eritociti.

C'È UN RISCHIO PER LA DONAZIONE DI SANGUE?

Se durante la malattia acuta non si manifesta una sensazione soggettiva di malattia, è probabile che durante i mesi estivi pazienti parassitemici si presentino in buona fede alla donazione del sangue. Dato che le babesiosi si evidenziano mediante un valore elevato di neoprine non può essere escluso che le singole conserve di san-

gue siano contaminate con babesie. Se nell'uomo similmente ai bovini la mancata terapia antibiotica porta con sé parassitemie prolungate con valori bassi, questo comporterebbe un rischio ancora più elevato di contaminazione delle conserve.

RACCOMANDAZIONI

Deve essere presa in considerazione almeno limitatamente per quanto riguarda i tempi e i luoghi un'analisi degli eritociti tramite PCR oppure striscio di sangue in donatori di sangue e pazienti con febbre dopo un'esposizione da zecca oppure in persone occupate in zootecnica.

Il valore di cut-off locale per la ricerca degli anticorpi IgG contro le babesie corrisponde a 1:64. Nel Tirolo settentrionale ed orientale come anche in Alto Adige le dimostrazioni di sierconversioni e le analisi epidemiologiche dovrebbero essere eseguite con questo livello di diluizione. Più del 99,5% dei donatori asintomatici esaminati mostrano un titolo anticorpale di 1:256. Dato che i due casi clinici di babesiosi in Austria e in Italia nel periodo di convalescenza iniziale avevano rispettivamente un titolo IgG di 1:512 e di 1:1024, titoli IgG maggiori di 1:256 sono sospetti. Questo non conferma un'infezione acuta, però fa sospettare una borreliosi conclusasi da poco oppure una reazione antigena multipla nel passato per cui è necessaria una conferma mediante l'analisi di ulteriori campioni di siero dopo ca. 2 settimane.