

Infezione da *Borrelia burgdorferi*: descrizione di un caso clinico atipico

Gino Ciarrocchi¹, Luisita Marinelli¹, Anna Menghini¹, Maria Angela Neri,
Giuseppe Rondello¹, Massimo Tocchini¹, Marco Ottaviani²

¹ U.O. laboratorio analisi, Settore Sierologia, A.O. Ospedali Riuniti "Umberto I-Lancisi-Salesi", Ancona;

² U.O. Dermatologia, Ospedale di Fabriano (AN)

RIASSUNTO

La borreliosi o Malattia di Lyme (ML) è una malattia infettiva multisistemica causata da una spirocheta, *Borrelia burgdorferi*, trasmessa dal morso di una zecca del genere *Ixodes*. Viene descritto il caso clinico di una ragazza di venti anni.

In un soggiorno estivo sul Monte Amiata, in Toscana, la giovane notò un arrossamento della pelle al fianco sinistro del corpo. Non osservò presenza della zecca nella zona di presumibile inoculo, da cui si sviluppò un eritema migrante (EM) ad andamento centrifugo, fino a raggiungere un diametro di circa 10 centimetri.

Nei giorni successivi e durante il follow up non sono mai comparsi sintomi collaterali generali riferibili ad astenia, febricola, artralgie, malessere, né a carico di organi bersaglio. Dopo circa due settimane, persistendo l'EM, sono stati eseguiti esami sierologici specifici per *Borrelia burgdorferi*. Al riscontro positivo dei test ELISA e western-blot IgG e IgM, il clinico ha prescritto terapia antibiotica a base di Amoxicillina 2g/die per 20 giorni. Dopo 8-10 giorni di terapia è avvenuta la scomparsa completa dell'eritema.

Viene mostrato l'andamento dei test sierologici al momento della diagnosi e durante il follow up, per un periodo di circa cinque mesi.

INTRODUZIONE

La borreliosi o Malattia di Lyme (ML) è una malattia infettiva multisistemica causata da una spirocheta (*Borrelia burgdorferi*), trasmessa attraverso il morso della zecca.

L'agente infettante della borreliosi è endemico in differenti regioni temperate dell'America Settentrionale, dell'Europa e dell'Asia.

La malattia si può manifestare in forma acuta o cronica, attraverso fasi cliniche successive, che possono coinvolgere la cute, le articolazioni, il sistema nervoso centrale e periferico, il miocardio:

In Europa i sintomi cutanei e neurologici sono quelli a maggior prevalenza. Ciò sembra essere associato alla differente distribuzione geografica delle genospecie di *Borrelia*. Il decorso della Malattia di Lyme può essere schematizzato in tre stadi:

1. la fase precoce localizzata, nella quale l'infezione è circoscritta alla sede di inoculo della *Borrelia*;
2. la fase precoce di disseminazione ematogena, nella quale l'infezione, oltre ad interessare la cute, coinvolge organi e sistemi differenti, entro pochi giorni o poche settimane dall'inoculazione;
3. la fase tardiva, nella quale vi sono soprattutto manifestazioni reumatologiche e neurologiche che, possono essere accompagnate dalle lesioni cutanee.

Lo stadio 1 della fase precoce localizzata è caratterizzato dalla comparsa di un'eruzione cutanea in corrispondenza del morso della zecca, che si osserva nel 70-80% dei casi.

L'eritema cronico migrante (EM) rappresenta la lesione patognomonica dell'avvenuta infezione ed è costituita da un'eruzione maculo-papulosa eritematosa, che tende poi a formare una più ampia lesione anulare a margini lievemente rilevati, con talvolta al centro una vescicola o una lesione necrotica.

Tale lesione può comparire da 3 giorni a 6 settimane dopo la puntura di zecca, in media dopo 10 gg. Poiché insorge nel punto di inoculo della borreliosi, con maggiore frequenza possono essere colpite le aree della cute più esposte. In circa il 50% dei casi alla lesione cutanea possono essere associati sintomi generali similinfluenzali: cefalea, mialgie, artralgie, astenia e febbre, sintomi che sono spesso moderati o lievi e talvolta intermittenti.

Altri segni rari sono la disestesia con sensazione di bruciore e la linfadenopatia regionale.

La diagnosi d'infezione da *Borrelia burgdorferi* si basa principalmente sui dati clinico-anamnestici:

- L'identificazione della zecca *Ixodes Ricinus*.
- L'evidenza di un EM nella zona di inoculo.
- Un insieme di segni clinici soggettivi e obiettivi.

L'indagine sierologica non è indicata al momento della prima osservazione clinica, poiché la risposta anticorpale IgM inizia da 2 a 4 settimane dopo la comparsa dell'EM e raggiunge il massimo dopo 6-8 settimane; mentre la risposta IgG comincia dopo 6 a 8 settimane dalla comparsa della malattia.

La conferma sierologica, pur non obbligatoria in questa fase, può essere d'aiuto nei casi dubbi, se sono intercorse almeno 2 settimane dalla comparsa della prima manifestazione.

A tale riguardo vengono impiegati affidabili test

sierologici di screening basati sui metodi immunoenzimatico (ELISA), immunofluorescenza (IFI) e test di conferma, tra cui il metodo western-blot (WB), in grado di rilevare la risposta anticorpale di classe IgM ed IgG.

Essendo diversa la risposta immune dell'individuo nei confronti di antigeni, variamente espressi dalle differenti genospecie di *Borrelia*, possono verificarsi, talora, alcune problematiche interpretative riguardanti i test Western-Blot.

Descrizione di un caso clinico

S.M.A., di anni 20, durante un soggiorno estivo in Toscana (Monte Amiata), come campeggiatrice, accusava la comparsa di un arrossamento della pelle, localizzato al fianco sinistro, con un apparente punto di inoculo. Non si rilevava, in corrispondenza della zona di inoculo, la presenza della zecca, ma solo una lesione cutanea da cui si è poi sviluppato, dopo alcuni giorni, un eritema migrante ad andamento centrifugo, che ha raggiunto un diametro di circa 10 cm.

La paziente non presentava sintomi di accompagnamento (astenia, febbre, malessere generale), né segni e sintomi a carico degli organi bersaglio, indicativi di una disseminazione ematogena della *Borrelia*.

Dopo circa due settimane la giovane, persistendo l'eritema, si è rivolta ad uno specialista dermatologo, il quale ha posto il sospetto di una borreliosi ed ha consigliato alla ragazza l'esecuzione di esami ematochimici di routine, compresi gli indici di flogosi, ed esami sierologici specifici per la ricerca di anticorpi anti-*Borrelia burgdorferi*.

A seguito del riscontro della positività sierologica specifica, il dermatologo ha prescritto una terapia antibiotica a base di Amoxicillina 2 g/die, per un periodo di 20 giorni.

Dopo 8-10 giorni di terapia si è avuta la scomparsa completa dell'eritema migrante. Controlli clinici e di laboratorio sono stati effettuati durante il periodo di follow up, proseguito per circa 5 mesi (Tabella 1).

Diagnosi sierologica

Sia al momento della diagnosi che nel follow-up sono stati impiegati due test immunoenzimatici (MIKROGEN, Germania) IgG e IgM, in grado di fornire un indice semiquantitativo per ogni classe anticorpale. Quali test di conferma sono stati utilizzati due test con metodo Western-Blot IgG e IgM. (MARDX – Alifax Italia).

Il dosaggio ELISA utilizza nel coating antigeni ricombinanti specifici di *B. burgdorferi*, prodotti da *E. coli*. Essendo presenti nel coat anche antigeni poco rappresentati, l'utilizzo di antigeni specifici ricombinanti minimizza l'interferenza di

antigeni cross-reattivi. Le tre genospecie *Borrelia afzeli*, *garinii* e *burgdorferi sensu stricto* sono rilevate. La miscela del coating è composta dalle proteine OspC (23 kDa), p41 frazione interna della flagellina, p100, VlsE e p18.

La proteina OspC correla bene con la fase precoce dell'infezione e, insieme alla p41, è immunodominante per la risposta IgM.

Gli antigeni p100, p18 e la proteina VlsE sono marker affidabili per la risposta IgG.

I test Western-Blot IgG e IgM impiegano proteine separate elettroforeticamente di *Borrelia garinii* (ceppo B31), "blottate" su un supporto di nitrocellulosa.

Criteri di positività per IgM:

- presenza di bande specifiche p23 (OspC) e/o p39

Criteri di positività per IgG:

- visualizzazione di 4 o più bande proteiche specifiche: (p21, p23 (OspC), p37, p39, p41, p45, p93).

DISCUSSIONE

Tale caso clinico appare interessante perché non presenta in modo completo criteri diagnostici di borreliosi, mancando l'isolamento e la tipizzazione del vettore e, meno rilevante, i segni clinici di accompagnamento. Ben evidente è stata, invece, la tipicità dell'EM.

Il primo test sierologico è stato eseguito, dopo circa 18 giorni dal presumibile inoculo di *Borrelia*, con clamorosa espressione anticorpale, al test ELISA, di classe IgM e, meno evidente, di classe IgG.

Il follow-up, seguito per circa 160 giorni, ha mostrato il crescere e poi lo stabilizzarsi dei titoli anticorpali IgG, ma soprattutto la rilevanza dei titoli IgM, riscontrati anche dopo cinque mesi.

Per contro, il test di conferma WB, impiegato nello studio, ha evidenziato caratteristicamente la banda antigenica p23 (OspC) e p41 per IgM; tale pattern si è confermato per tutto il periodo del follow-up, con breve comparsa delle bande p58-p60 e p93 dopo circa tre mesi.

Il test WB IgG ha mostrato solamente la banda p39 al momento della diagnosi, accompagnata lungo il decorso, dalle bande p23 (OspC), p41, p58-p60.

Tutto ciò illustra bene la difficoltà interpretativa dei risultati ottenibili da singoli test, basati su coating spesso differenti per immunogenicità.

Dal punto di vista clinico si può presumere che l'assenza di segni collaterali al momento della diagnosi e alla fine del periodo di follow-up, unita alla precoce somministrazione antibiotica, abbiano prodotto una completa guarigione della giovane paziente.

Tabella I. Risultati dei test sierologici ELISA e western-blot al momento della diagnosi e durante il follow up

Data	Clinica	ELISA IgG V.N. <1,0 Index	ELISA IgM V.N. <1,0 Index	W.B. IgG V.N. assenza di bande specifiche	W.B. IgM V.N. assenza di bande specifiche
30.08.04	Diagnosi: eritema migrans (EM) fianco sx No isolamento zecca	3,72	16,9	p39	p23 (OspC), p41
08.10.04	Follow-up: assenza sintomi: scomparsa EM	7,0	6,54	p23 (OspC), p41, p60	p23 (OspC), p41
29.11.04	Follow-up: assenza sintomi	5,57	4,0	p23 (OspC), p41, p58-p60	p23 (OspC), p41, p58-p60, p93
08.02.05	Follow-up: assenza sintomi	4,97	4,84	p23 (OspC), p41, p58-p60	p23 (OspC), p41 (debole)

BIBLIOGRAFIA

1. Rizzoli A, Rosa R, Mantelli B, et al. *Ixodes ricinus*, transmitted diseases and reservoirs. *Parassitologia* 2004 June; 46 (1-2): 119-22.
2. Sambri V, Marangoni A, Storni E, et al. Tick borne zoonosis: selected clinical and diagnostic aspects. *Parassitologia* 2004 June; 46 (1-2): 109-13.
3. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Le infezioni trasmesse dal morso di zecca. *Recenti Progressi in Medicina Set.* 2004; Vol 94, 9.
4. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect* 2004 Jul; 10 (7): 598-614.
5. Pal U, Fikrig E. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host. *Microb Infect* 2003 June; 5 (7): 659-66.
6. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003; 15; 362 (9396): 1639-47.

Gino Ciarrocchi

U.O. Laboratorio Analisi,
A.O. Ospedali Riuniti, Ancona;
Via Conca
60020 Torrette di Ancona
Tel 071-5964251; Fax 071-5964638
E-mail: ciarrokki@libero.it