

Clinica Borreliosi e FSME

Dr. med. E. Lo Priore

Sommario

- 1. Borreliosi:
 - Malattia di Lyme
 - Stadi clinici
 - Terapia
 - (Diagnostica)
 - Co infezioni
- 2. Flavivirus: Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME)

1. Borreliosi

Malattia di Lyme: *B. burgdorferi* sensu lato

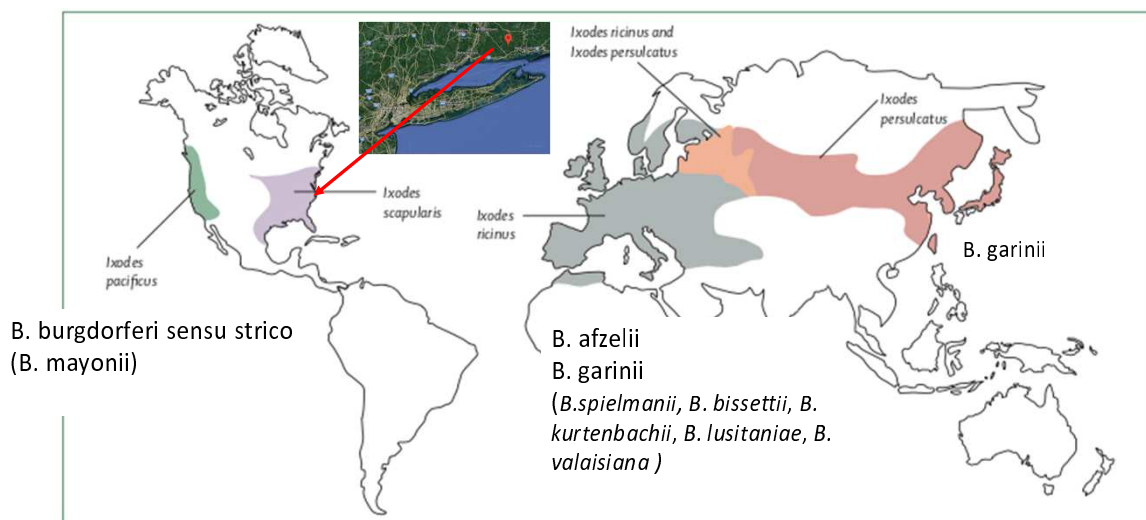
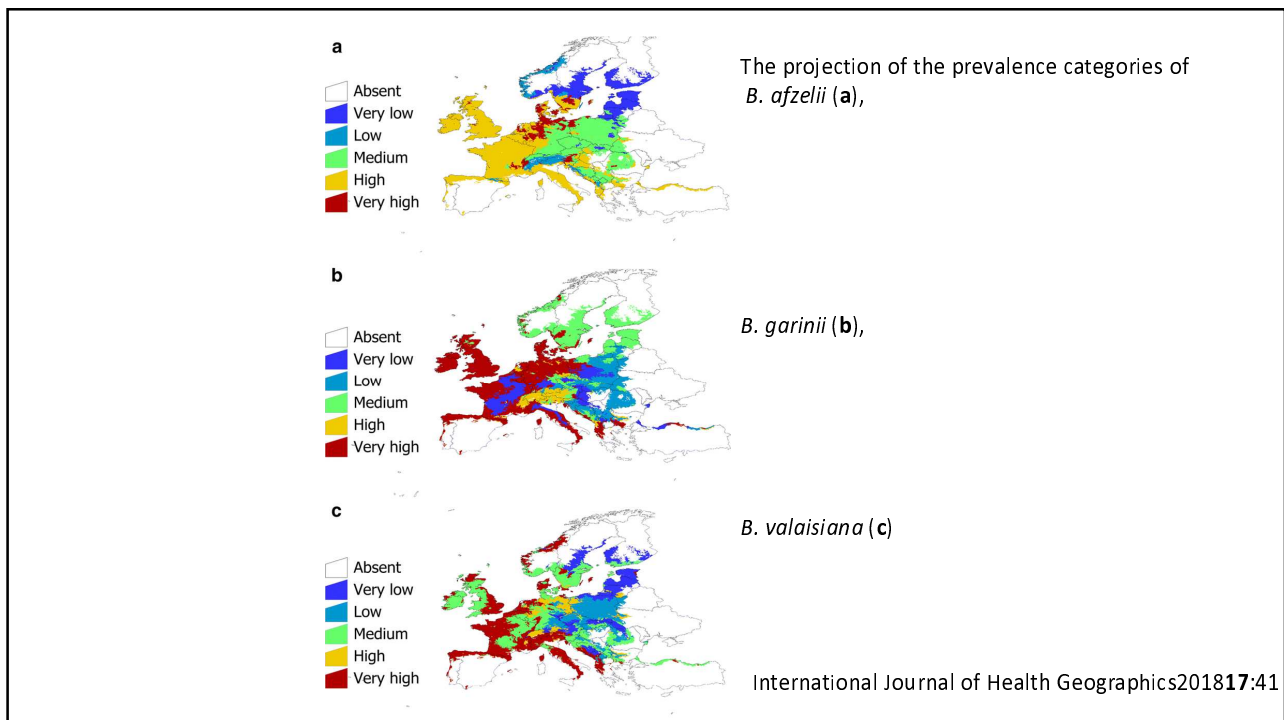


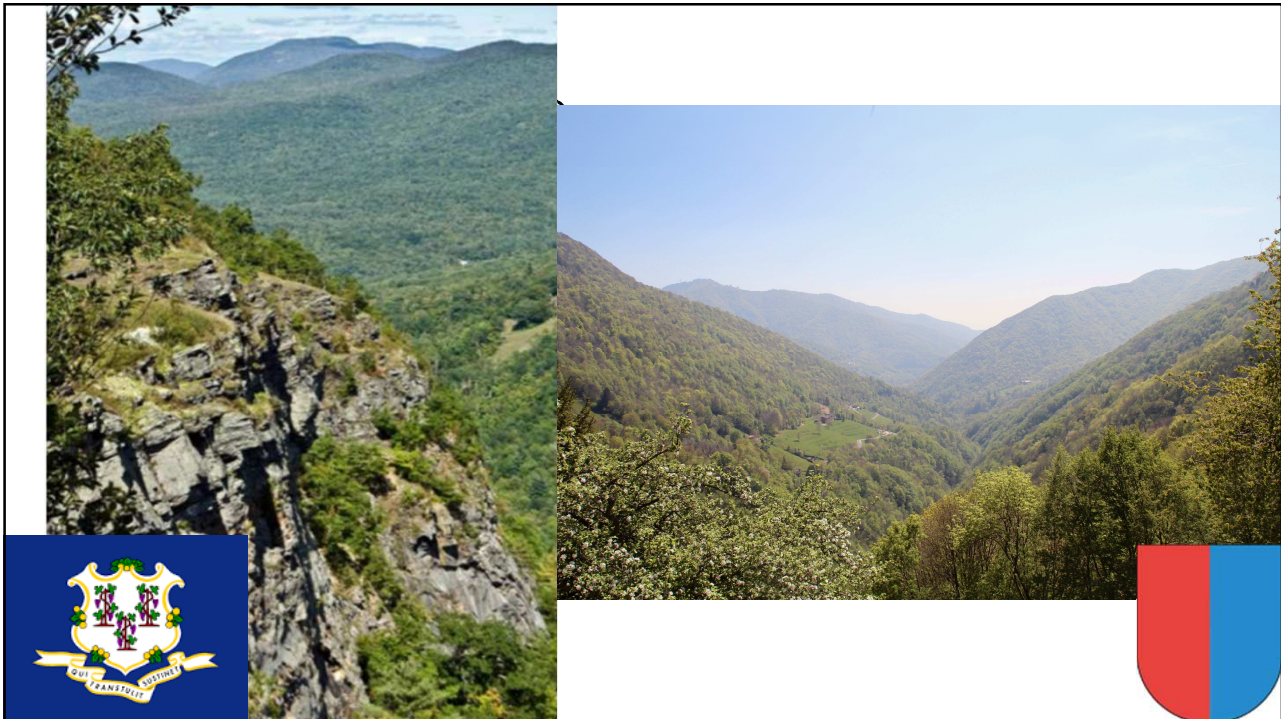
Figure 1: Global distribution of the vectors (*Ixodes ricinus* species complex) of Lyme borreliosis
Reproduced with permission from the European Concerted Action on Lyme Borreliosis.

Stanek G et al., Lancet 2012; 379: 461



Willy Burgdorfer

Medical entomologist who discovered the bacteria that causes Lyme disease. Born on June 27, 1925, in Basel, Switzerland, he died from complications of Parkinson's disease on Nov 17, 2014, in Hamilton, MT, USA, aged 89 years.

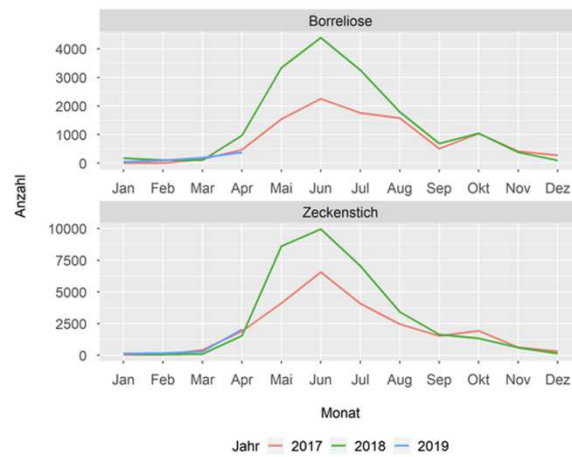


Epidemiologia

- Europa: 70-300 casi /100'000 abitanti (Europa Centrale +++)
- USA: 13,4 casi/100'000 abitanti (+++ northeastern, middle and south Atlantic, and north central regions)

Borreliosi: epidemiologia CH, Sistema sentinella

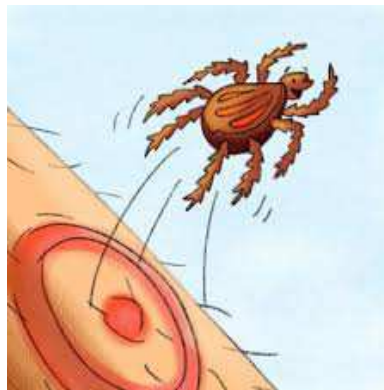
Abbildung 3: Hochrechnung der Anzahl Arztbesuche wegen Zeckenstich und Lyme-Borreliose pro Monat im Verlauf der Saison, Vergleich 2017-2019 (2019: Stand Ende April)



Borreliosi=infezioni acute (EM, linfocitoma)

BAG, Zeckenübertragene Krankheiten – Lagebericht Schweiz

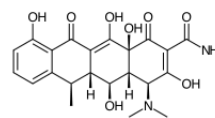
Infezione



- Trasmissione se zecca rimane **24-48h**
- Rischio infezione 1-3% dopo morso

J Infect Dis. 2001;183: 773-8.
J Infect Dis. 1993;167: 1082-5.

Profilassi post esposizione?



Doxycyclin

- Doxycyclin 200mg dose unica, entro 72h dalla rimozione zecca
 - Efficacia terapia: 87% (95% CI, 25%–98%; $P < 0.04$)
 - 1/235 Gruppo doxy vs 4/247 placebo
 - CAVE: 30% nausea/vomito
- Number needed to treat: 35.7

N Engl J Med. 2001; 345:79-84.

Profilassi post esposizione?

- Linea guida IDSA indicazione se (zone endemiche!):
 - Zecca attaccata per almeno 36h,
 - CAVE: *B. afzelii* trasmessa più velocemente
 - Tasso di zecche infettate almeno 20%
 - Non controindicazioni a doxycycline

CAVE: può alterare il corso della malattia e rendere più difficile la diagnosi.

Clin Inf Dis, Vol. 43- 9, 2006

Stadi clinici malattia di Lyme

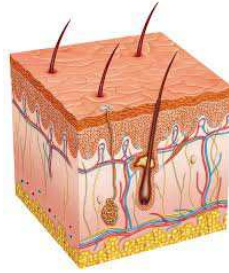
Sintomi più frequenti: case series Germania

erythema migrans	89%
arthritis	5%
early neurological manifestations	3%
borrelial lymphocytoma	2%
acrodermatitis chronica atrophicans	1%
cardiac manifestations	<1%

N= 313
Incidenza nella regione:
111 casi/100'000 abitanti

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 697–703.

Stadio I (manifestazione in giorni-settimane)

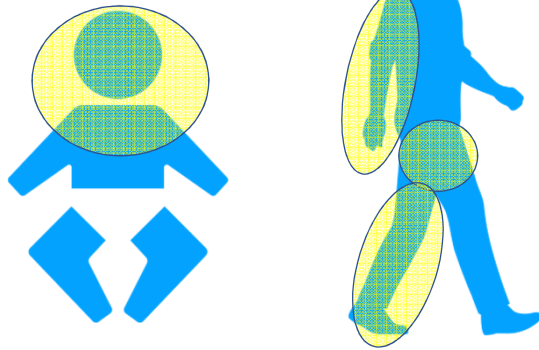


Eritema migrans

- Inizio (giorni): media 7-10 (range 3-30)
- Durata: 5 giorni-settimane (mesi)
- Diametro > 5 cm
- Lesione “caratteristica”
- Dinamica (progressione)
- raro prurito o dolore
- +/- Febbre, mialgie, artralgie, astenia (USA>EU)

Ann Intern Med. 2016 Nov 1;165(9):677.
Lancet 2012; 379: 461–73

Stadio I: localizzazione



Eritema Migrans: diagnosi clinica, no serologia



Centers for Disease Control and Prevention, <http://phil.cdc.gov/phil/>



© Alison Young, Dermatlas: <http://www.dermatlas.org>



© Taryn Holman, Dermatlas: <http://www.dermatlas.org>



© Bernard Cohen, Dermatlas: <http://www.dermatlas.org>

Reazione di ipersensibilità alla puntura di zecca

- Inizio rapido (minuti-ore)
- Diametro piccolo (< 1-2 cm)
- Non dinamico



Tinea corporis
Bordi elevati



Eritema multiforme
Eziologia: HSV, Allergic: antibiotici, AINS



EM: diagnosi non chiara?

- Rivalutare il paziente entro 72h (dinamica?)
- PCR su biopsia



Stadio I: Laboratorio

- Epatopatia (fino al 20% dei pazienti in Europa)

Terapia stadio 1

- 1° linea
- Doxycyclin 100mg 2x/d 10-21gg (Clin Infect Dis. 2012;55:343-50)
- Amoxicillin 500mg 3x/d 14-21gg
- 2° linea
- Cefuroxime 500mg 2x/d 14-21gg
- 3° linea
- Azihtromycin
 - . **Regressione EM in giorni**
 - . **Outcome favorevole**
 - . **Basso rischio complicazioni**

Reinfezioni possibili?

- 90% delle reinfezioni sottoforma di EM
- Dovute a reesposizione in zone endemiche

TABLE 1
Frequency and clinical characteristics of repeated episodes of Lyme disease among study subjects

Lyme disease group	No. subjects	EM rash	Flu-like illness	Percent female	Mean years of age (95% CL)
No episodes	1,399	—	—	52	43 (42–44)
One episode	180	158	22	46	43 (40–46)
Recurrent episodes					
Initial episode	33	31	2	52	47 (39–54)
Second episode	33	26	7	52	50 (42–58)
Third episode	7	7	0	86	62 (52–72)

Reinfezione dopo 1 anno
Possibile immunità a corto termine??

Am J Trop Med Hyg. 2006;75:1090-4.

Stadio 2 (manifestazione in settimane-mesi)

- Disseminazione ematogena (early disseminated infection)



- EM secondario
 - (USA>EU) 4-20%
 - +/- Febbre, mialgie, artralgie, astenia



© Bernard Cohen, Dermatlas: <http://www.dermatlas.org>

Lancet 2012; 379: 461–73

- Neuroborreliosi
 - (EU>USA) (meningite, radiculopatie, paresi facciale (bilaterale))
 - B.garinii
 - Frequenza 10-20%

Linfocitoma



- Raro (0.3-3%)
- Insorgenza dopo 1-2 mesi
- Diametro 1-5 cm
- Bambini +++
- Localizzazione: (orecchio, capezzolo, scroto)
- Risoluzione sintomi in settimane

DD linfoma

- Diagnosi:
 - sierologia (Sn 70-95%)
 - PCR biospia

Lancet 2012; 379: 461-73

Euro J Clin Mic & Inf Dis (2019) 38:201-208

Carditis (BAV I-III+/- miocardite, pericardite)

Raro in EU 0,3-4%

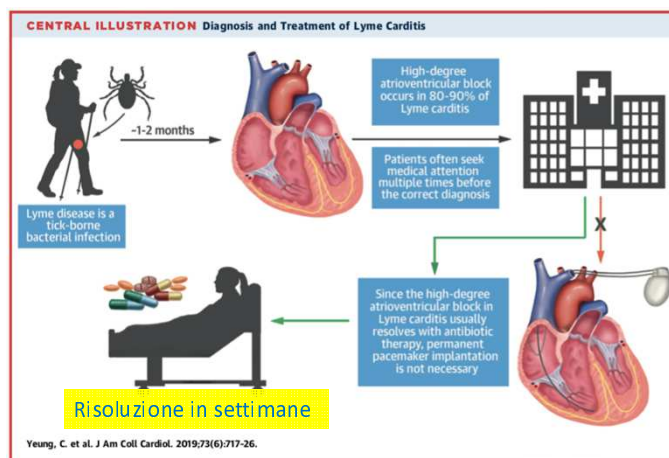
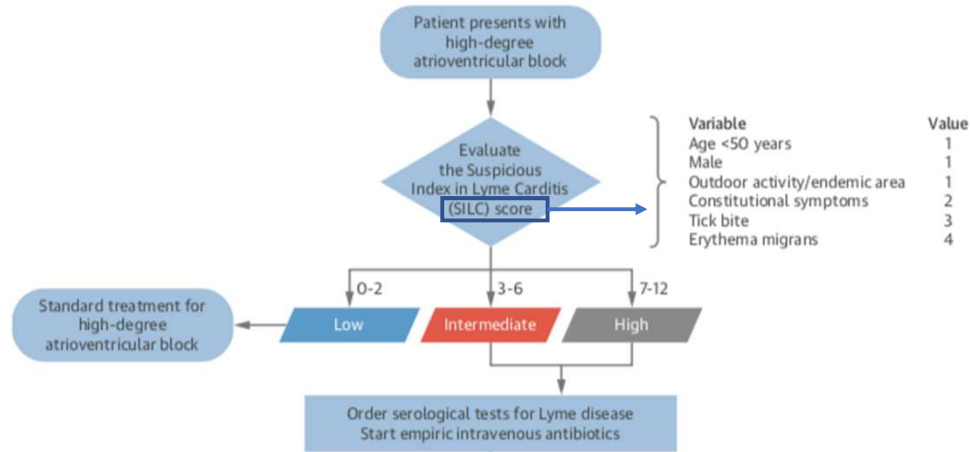


TABLE 1 Signs and Symptoms, Electrocardiographic Presentation, Treatment, and Resolution of Patients With LC Presenting With AVB

	Reported Frequency, %
Signs and symptoms	
Erythema migrans	50.0 -85%
Fever	26.4
Fatigue/malaise	39.8
Electrocardiographic presentation	
Third-degree atrioventricular block	77.3
Second-degree atrioventricular block	33.0
Asystole/sinus pauses	12.5
Treatment	
Antibiotics	93.2
Pacemaker	44.3
Temporary	71.8
Permanent	17.9
Temporary and permanent	10.3
Resolution	
Atrioventricular block resolved	94.3

Modified from Besant et al. (35).
AVB = atrioventricular block; LC = Lyme carditis.

Carditis II



Clin Cardiol 2018;41: 1611–6.
JACC 2019;73:717–26

Artrite (mono-, oligoarticolare)



- 3-25% (USA>EU)
- Gonfiore +/- dolore
- recidivante
- Punziona articolare
 - Cellularità:
 - mediana 25'000 leucociti/mm³ (range 500-110000)
 - Predominanza di PMN
- Risoluzione sintomi in mesi

Nat Rev Immunol 2004; 4: 143–45.

Diagnosi stadio 2

- Sierologia
 - ELISA + Immunoblot
 - CAVE: Terapia precoce altera lo sviluppo di IgG e IgM
- PCR
 - Artrite (Sn 36%, Sp 100%)
 - Biospia cutanea

Terapia stadio 2

Se BAV (2°) o 3° o Neuroboreliosi (meningite, Encefalite)

- Ceftriaxone 2g 1x/die 28gg
- Doxycyclin 100mg 2x/die 21-28gg (Lancet Neurol. 2008;7:690-5.)

Se BAV 1° o (2°), Paresi facciale periferica, linfocitoma

- Doxycyclin 100mg 2x/die 14-21gg

. **Regressione Sintomi in settimane-mesi.**

Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial

Unn Ljøstad, Erik Skogvoll, Randi Eikeland, Rune Midgard, Tone Skarpaas, Åse Berg, Åse Mygland

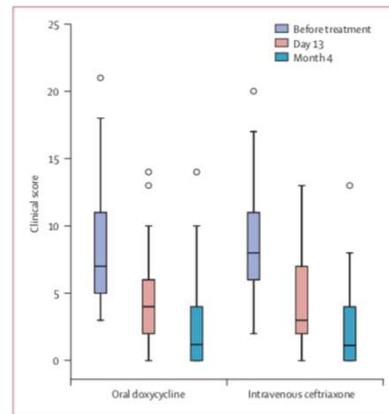


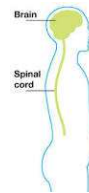
Figure 2: Clinical scores at various stages of treatment

Boxes indicate IQR, horizontal bars within boxes indicate medians, horizontal lines outside boxes indicate maximum and minimum values that are not outliers, and white circles indicate outliers (values between 1.5 and 3 box-lengths from the 75th percentile or 25th percentile).

Lancet Neurol 2008; 7: 690–95

Stadio III (manifestazione in mesi-anni)

- Neuroborreliosi cronica (neuropatie periferiche, encefalite, mielite)



Acrodermatite cronica atrofizzante (EU>USA)

- **Stadio I:** stadio infiammatorio-edematoso (noduli, placche)
- B. afzelii
- Regressione clinica con terapia antibiotica



Acrodermatite cronica atrofizzante

- **Stadio II:** stadio atrofico (telangectasie, discromie, Sclerosi, noduli fibrosi sovrastanti le articolazioni).
- Associato a polineuropatia (parestesie, iperestesie, prurito, dolori)
- Non migliora con terapia antibiotica



Artite cronica (mono-, oligoarticolare)

- USA>EU
- 5-10% sviluppa sinovite persistente (mesi-anni)
- Spesso grosse articolazioni (ginocchia)
- Sierologia Sn 80-90%
- Sintomi >1anno e serologia e PCR Borrelia negative?
 - CERCARE ALTRA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Terapia fase tardiva

Artrite:

- Doxycyclin 100mg 2x/die 30-60gg
- Amoxicillin 500mg 3x/die 30-60gg
- In caso di fallimento: Ceftriaxone

Neuroborreliosi:

- Ceftriaxone 2g 1x/die 28gg

Stadio III



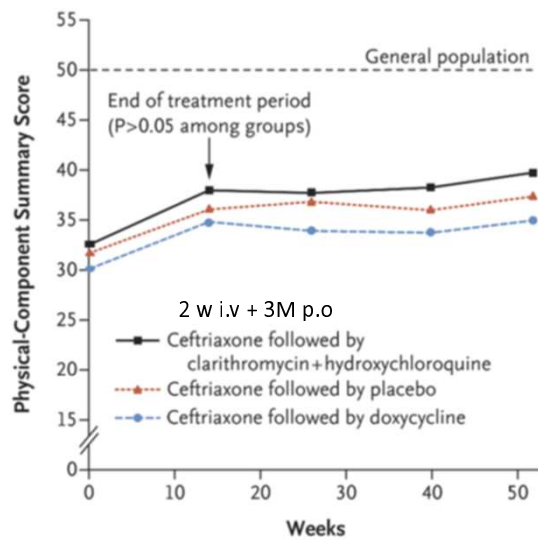
- Non sono associati sintomi sistemici
- La sola presenza di astenia, artralgie e mialgie o altri sintomi aspecifici non é compabile con una Borreliosi.
- Nessun test raccomandato in questa situazione



Post treatment lyme disease syndrome Malattia di Lyme cronica?

- Inizio dei sintomi entro 6 mesi dalla diagnosi e persistenza per >6 mesi dopo trattamento adeguato
- Sintomi: Astenia, mialgie, artralgie, disturbi cognitivi, cefalee
- Diagnosi (?) di esclusione
-> sindrome fatica cronica, fibromyalgia, malattia psichiatrica ???

Terapia del PTLDS?



- Nessuna indicazione a terapia antibiotica prolungata

N Engl J Med 2016, 374:1209– 1220,
N Engl J Med. 2001;345:85-92
Neurology. 2003;60: 1923-30

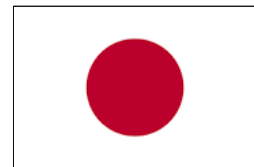
Evitare sierologia se:

- Sintomi persistenti > 6 settimane e una sierologia già negativa
- Sintomi non specifici + Punture da zecche in zone non endemiche

Lancet 2012; 379: 461–73

Co infezioni

Borrelia miyamotoi



- Emisfero nord
- Co-infezione zecche con *B. burgdorferi* sensu lato (10:1?)
- Sintomi: Gruppo febbre ricorrente
 - Sintomi aspecifici influenza-like
 - Febbre ricorrente (1x/3settimane?) autolimitante?
 - Meningoencefalite (immunosoppressi)
- Diagnosi: PCR, Sierologia (reazioni crociate Bb sl, Febbre ricorrenti)
- Terapia: come Lyme

Euro Surveill. 2019 May; 24(18)

Co infektionen II

- Anaplasma :
 - human granulocytic anaplasmosis: febbre , mialgie, epatite, leucopenia
- Ehrlichia
 - Human monocytic ehrlicheosis: Febbre , mialgie, epatite, leucopenia
- Babesia
 - CAVE: asplenici, immunosoppressi.
 - Febbre, transaminite, anemia emolitica, thrombopenia
- Franscisella:
 - Tularemia (forma oculo-glandulare)
- Rickettsia:
 - Mediterranean spotted fever: Febbre, cefalea, mialgie, **eschar**, rash
 - TIBOLA: Tick-Borne Lymphadenopathy

The screenshot shows the SSI Guidelines website interface. At the top, there is a search bar with the text 'Richtlinien suchen' and the SSI logo. To the right, it says 'SSI | anmelden'. Below the search bar, the page title is 'Richtlinie' with a back arrow and a 'PDF EXPORTIEREN' link. The main content area is titled 'Borreliose, Maladie de Lyme (F)'. On the left, there is a table of contents with expandable sections: 'Aspects importants', 'Manifestations de la borreliose', 'Diagnostic', 'Thérapie', 'Syndrome post-Lyme (SPL)', and 'Source / Informations / Auteurs'. On the right, there is an 'Information' box with two tabs: 'GÜLTIGKEIT' (selected) and 'AUTOREN'. Under 'GÜLTIGKEIT', it lists: 'Gültig seit: 15.04.2019', 'Sammlung: SSI-Guidelines (F)', and 'Organisation: SSI'.

- <https://ssi.guidelines.ch/>

2. Flavivirus: Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME)

FSME: Tick-borne encephalitis virus

- Flavivirus

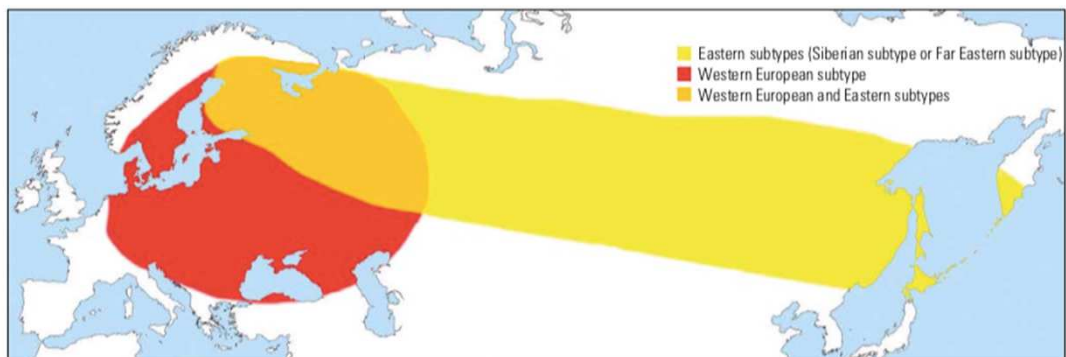


Fig. 2
Geographical distribution of Western and Eastern subtypes of tick-borne encephalitis virus

FMSE epidemiologia CH

Abbildung 1: FSME-Fallzahlen pro Monat im Verlauf der Saison, Vergleich 2017-2019 (2019: Stand Ende Monat April)

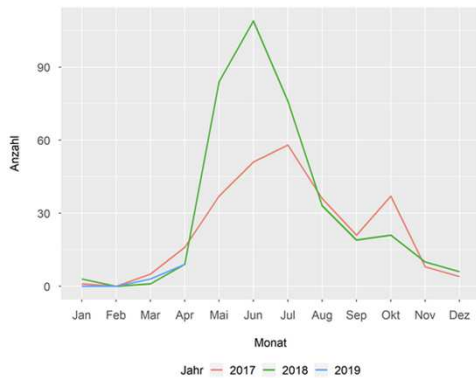
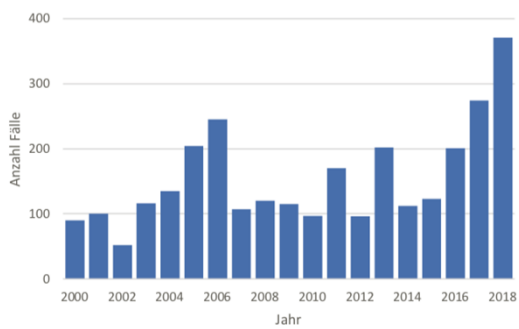
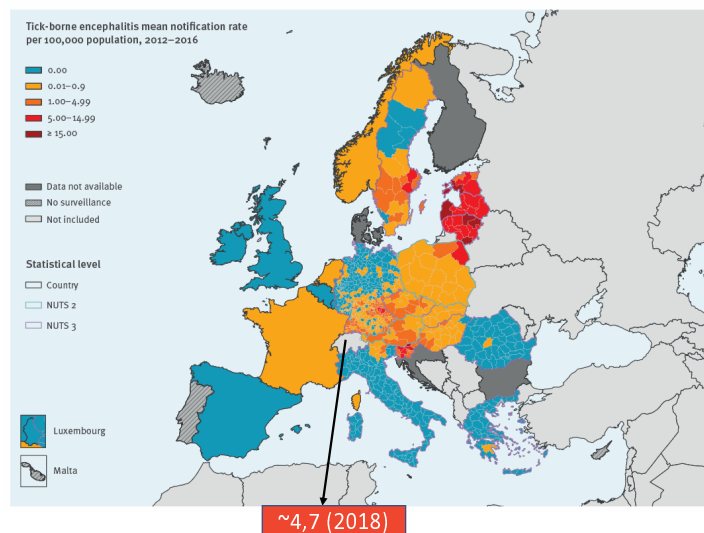


Abbildung 1: Frühsommer-Meningoenzephalitis in der Schweiz, Fallzahlen 2000-2018 (Stand: 15.1.2019)

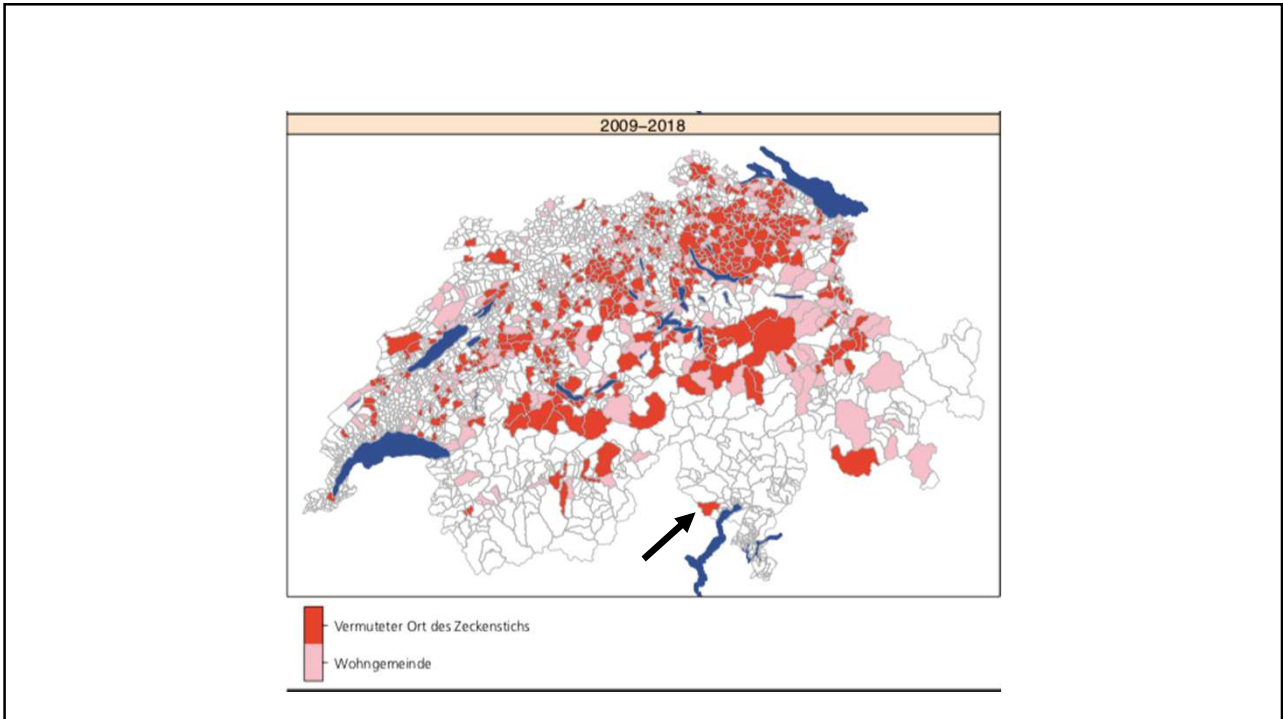


BAG-Bulletin 6 vom 4. Februar 2019
 Zeckenübertragene Krankheiten – Lagebericht Schweiz, BAG

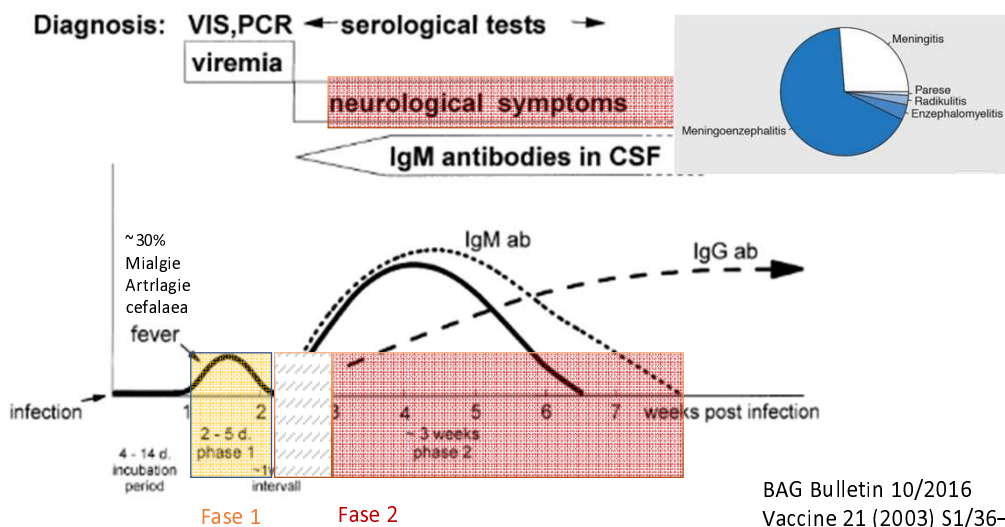
Epidemiologia: Europa



Euro Surveill. 2018;23(45)



FSME: clinica bifasica (70% asintomatica)



FSME: terapia

- Sintomatica
 - Mortalità: 1-2%
- Non evidenza per beneficio terapia steroidea
- Non evidenza per beneficio IVIG

Grazie!

