

Lyme to Lyme

Massimo Nacca – Gelsomina Ronza



CON IL PATROCINIO DI: 

7° CONGRESSO NAZIONALE GISML

PRESIDENTI
Mario Delfino
Giusto Trevisan
Daniela Colombo

NAPOLI
18/19 Ottobre
2019



Hotel Royal Continental
Via Partenope, 38 - 44

LE MALATTIE TRASMESSE DA VETTORI

Le zecche sono artropodi, vettori di un gran numero di agenti patogeni come virus, rickettsie, batteri, protozoi capaci di trasmettere le malattie da ospite infettato ad uno sano



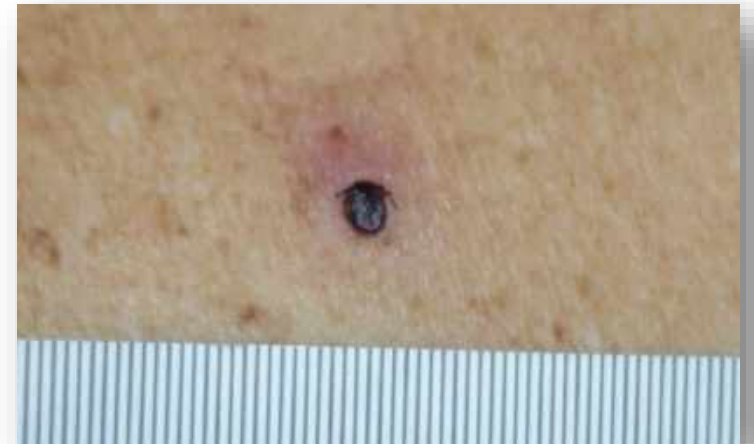
Tache noire

LA BORRELIOSI DI LYME O EUROPEA

Borrelia “sensu lato” è una spirocheta il cui artropode vettore è la zecca che, nei Paesi europei, è principalmente l’*Ixodes ricinus*

Attualmente in Europa è la infettiva particolarmente diffusa trasmessa da vettori, in rapporto all'aumento della popolazione che frequenta zone silvestri

Le manifestazioni cliniche interessano i settori dermatologico, reumatologico, neurologico e cardiologico



European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

- Le malattie trasmesse da vettori sono da considerare patologie emergenti o riemergenti in Europa
- Aumentate di oltre l'80% tra il 2004 e il 2016, passando da 19.804 a 36.429 (Nord America)
- Probabilmente episodi epidemici di tali malattie diventeranno più frequenti



American Lyme Disease Foundation

- Numero di casi segnalati ogni anno al CDC (Centers for Disease Control and Prevention) rappresenta solo circa 1/10 del numero reale di casi
- **Diagnosi di borreliosi è sottostimata con fattore 3-12 volte**
- Gonorrea con fattore 2 volte
- Infezioni da *Chlamydia* con fattore 4-6 volte
- *E. coli* O157: infezioni da H7 con fattore 13-27 volte
- Infezioni da HBV con fattore 20 volte
- Infezioni da Salmonella 35-38 volte

CASO CLINICO 1

♂ 31 anni

Lavora in provincia di Milano da 8 anni

Occasionalmente, campeggia con vari amici nei boschi collinari o circostanti

Dopo 3-4 settimane, al rientro a Caserta, mostra una chiazza anulare latero-cervicale dx di circa 6 cm Ø a crescita anulare e centrifuga

Presenti febbre e malessere generale





Pone la diagnosi differenziale con:

- Pitiriasi rosea di Gibert (chiazza madre)
- Tinea corporis
- Eczema nummulare
- Malattia di Lyme (in base ai dati anamnestici)

Nelle fasi successive si pongono
altre diagnosi differenziali con:

- Eritema polimorfo
- Punture da artropodi
- Tinea corporis
- Granuloma anulare
- Eritema anulare centrifugo

E nei casi più avanzati:

- Morfea
- Alcune forme di meningite
- Paralisi facciale a frigore
- Encefalomyeliti virali
- TBE (Tick-Borne Encephalitis)
- Sindrome di Guillain-Barré
- Reumatismo articolare acuto
- Oligoartrite giovanile
- Sindrome di Reiter
- Fibromialgia
- Sarcoidosi
- Mononucleosi infettiva
- Babesiosi
- Ehrlichiosi

AZOTEMIA CONDUTTIMETRICO (UREAS)	41	mg/dL
GLICEMIA GLUCOSIO OSSIDAISI	75	mg/dL
CREATININA CINETICO	0,9	mg/dL
GOT (AST) CINETICO 37° (HENRY)	32	U/L
GPT (ALT) CINETICO 37° (HENRY)	55	U/L
LDH CINETICO (PIRUVATO-LATTATO)	188	U/L
GGT CINETICO (SZASZ)	33	U/L
BILIRUBINA TOTALE JENDRASSIK-GROF	↑ 2,20	mg/dL
BILIRUBINA DIRETTA JENDRASSIK-GROF	↑ 0,43	mg/dL
TAS IMMUNOTURBIDIMETRICO	138	U/ml
PROTEINE TOTALI BURETO (HATE)	↑ 8,5	g/dL
IMMUNOGLOBULINE - G IMMUNOTURBIDIMETRICO	1520	mg/dL
IMMUNOGLOBULINE - M IMMUNOTURBIDIMETRICO	186	mg/dL

ESAMI EMATOCHIMICI 01/02/2019

ESAME	RISULTATO	Unità	
GLICEMIA GLUCOSIO OSSIDAISI	90	mg/dL	
AZOTEMIA CONDUTTIMETRICO (UREAS)	37	mg/dL	
CREATININA CINETICO	0,9	mg/dL	
BILIRUBINA TOTALE JENDRASSIK-GROF	↑ 1,80	mg/dL	
BILIRUBINA DIRETTA JENDRASSIK-GROF	↑ 0,42	mg	
COLESTEROLO ENZIMATICO COLORIM.	185	mg	Anticorpi Anti Toxoplasma
COLESTEROLO HDL COLORIMETRICO OMONEO	↓ 28	mg	IgG <3,00 U/ml
COLESTEROLO-LDL COLORIMETRICO OMONEO	143	mg	IgM <3,00 AU/mL
TRIGLICERIDI COLORIMETRICO (GPO)	114	mg	Metodo: Chemiluminescenza
GOT (AST) CINETICO 37° (HENRY)	↑ 90	U/L	Campione Esaminato: SIERO
GPT (ALT) CINETICO 37° (HENRY)	↑ 214	U/L	Cytomegalovirus
LDH CINETICO (PIRUVATO-LATTATO)	↑ 370	U/L	IgG 75,90 U/ml
PROTEINA C REATTIVA IMMUNOTURBIDIMETRICO	↑ 1,0	mg/dL	IgM 10,00 U/ml
SIDEREMIA COLORIMETRICO (FERROFENE)	107	pg/dl	Metodo: Chemiluminescenza
FERRITINA CHEMILUMINESCENZA	↑ 468,3	ng/mL	Campione Esaminato: SIERO

Quadro elettroforetico nella norma

ESAME ISTOLOGICO

MATERIALE INVIATO
BIOPSIA CUTANEA

MACROSCOPIA

LOSANGA CUTANEA DI CM 1 X 0.6 SEDE DI INCISURA DELL'EPIDERMIDE IN CORRISPONDENZA DELLA QU
APPREZZA UN' AREA CAVITATA DI 3 mm

MICROSCOPIA

TESSUTO CUTANEO CON LIEVE IPERPLASIA DELLA LINEA EPIDERMICA CON IPER-PARACHERATOSI
DEGENERAZIONE BALLONIFORME DEI CHERATINOCITI E SPONGIOSI NEUTROFILA CON ESOSIERO
FORMAZIONE DI VESCICOLE INTRAEPIDERMICHE.

IN ALCUNI PUNTI SI APPREZZA ASSENZA DELLO STRATO GRANULARE CON INFILTRAZIONE DI NEUTROFIL
LE PAPILLE DERMICHE APPAIONO EDEMATOSE ED IPERVASCOLARI.

E' PRESENTE UN MODERATO INFILTRATO INFIAMMATORIO LINFOMONOCITARIO PERIVASCOLARE DEL D
SUPERFICIALE.

ALL'IMMUNOCISTOCHEMICA I LINFOCITI SONO RISULTATI CD3++,CD2+CD4++,CD8+,CD5++,CD7+CD20-
COESISTE UN GRANULOMA BIOPTICO PER PREGRESSA BIOPSIA INCISIONALE..

DIAGNOSI

TALE QUADRO E' COMPATIBILE CON DERMATITE SPONGIOTICA PSORIASIFORME.

Data Referto: 14/01/2019

Data e Ora Ricezione :

01/02/2019 11:17

Reparto: -

Materiale Inviato: siero

Anticorpi anti Borrelia IgM

Presenti: 11.39u/ml

Metodo: Immunoenzimatico

Materiale Inviato: siero

Anticorpi anti Borrelia IgG

Assenti

Metodo: Immunoenzimatico





CASO CLINICO 2

♀ 15 anni

- Giunge alla nostra osservazione nella prima settimana di agosto, di ritorno da un soggiorno “campo scuola” al confine Abruzzo - Marche (provincia di Chieti)
- Riferisce che la manifestazione è insorta il giorno successivo al ritorno da una gita scolastica



Chiazze purpuriche ad aspetto simil-vasculitico localizzate in sede pubica estese anche sull'addome
Diagnosticato come "strofulo"
vengono prescritti steroidi sistemici
(Prednisone cp 5 mg/die) e topici (Metilprednisolone aceponato 0,1% crema)





Dopo circa una settimana la paziente riferisce febbre e perciò viene prescritta terapia sistemica con Macrolidi (Claritromicina cp 250 mg x 2 x 7 gg)



ANALISI	RISULTATI	AMBITO NORMALE
GLICEMIA Metodo: ENDOCRITICO	88	mg % 80 - 110 (dopo pasto)
BORRELIA Abs IgG	5,0	AI/ind < 0,5 Negativo 0,5 - 1,5 Dubbio > 1,5 Positivo
Metodo CHEMILUMINESCENZA		
BORRELIA Abs IgM	1,70 *	Qual. < 0,5 Negativo 0,5 - 1,1 Dubbio > 1,1 Positivo
Metodo ELISA Si consiglia di ricontrollare a distanza di tempo per eventuali interferenze		
AZOTEMIA	32	mg % 10 - 45
Metodo: CROMOMETRICO		
TRIGLICERIDI	81	mg % 40 - 170
Metodo: ENZIMATICO		
COLESTEROLO TOTALE	154	mg % 150 - 200
Metodo: ENZIMATICO		
GOT (AST)	14	U/L < 40
Metodo: ENZIMATICO		
GPT (ALT)	21	U/L < 35
Metodo: ENZIMATICO		
PROTEINA C REATTIVA	1,4 *	mg % 0,0 - 0,5
Metodo: TURBIDIMETRIA		
V.E.S.	3,0	mm 0 - 15
Metodo: SEDIMENTAZIONE		
IMMUNOGLOBULINE IgA	135	mg % 50 - 250
Metodo: TURBIDIMETRIA		
IMMUNOGLOBULINE IgG	893	mg % 700 - 1300
Metodo: TURBIDIMETRIA		
IMMUNOGLOBULINE IgM	156	mg % 45 - 240
Metodo: TURBIDIMETRIA		

ANALISI	RISULTATI	AMBITO NORMALE
ESAME ENOCROMOCITOMETRICO Metodo: Perimetria Neta 7-29		
GL. OBULI BIANCHI	12.310 *	mmc 4.000 - 10.000
ERITROCITI	5.500.000	mmc 4.500.000 - 6.000.000
EMOGLOBINA	15,4	g/dL 11,5 - 16,5
EMATOCRITO	47,8	% 37 - 47
MCV	85,5	femml 77 - 96
MCH	28,0	pg 27 - 32
MCHC	32,7	g/dL 32 - 36
FORMULA LEUCOCITARIA		
	%	Val. di ref. %
NEUTROFILI	63,3	40 - 75
LINFOCITI	1,7	1 - 6
EOSINOFILI	0,3	0,02 - 0,50
MONOCITI	27,2	0,04 - 0,10
PLASMOCITI	7,7	0,00 - 0,10
CELLULE IMMATURE	ASSENTI	0,20 - 1,00
NOTI	Nulla di rilevante	
PIASTRINE	260000	mmc 150.000 - 450.000

ANALISI	RISULTATI	AMBITO NORMALE
QUADRO SIEROPROTEICO ELETTROFORETICO Metodo: ELETTROFORESI CAPILLARE		
	%	g/dL
Albumina	59,4	4,10 35,8 - 66,1
Alfa 1	4,6	0,32 2,9 - 4,9
Alfa 2	10,8	0,75 5,73 - 11,8
Beta 1	7,2	0,50 4,7 - 7,2
Beta 2	4,3	0,30 3,2 - 6,5
Gamma	13,7	0,95 11,1 - 18,8
Rapporto Albumine/Globuline	1,46	1,50 - 2,40
Proteine Totali	6,9	6 - 8

13.08.2018

ANALISI	RISULTATI
PROTEINA C REATTIVA Metodo: TURBIDIMETRIA	0,2 mg %
V.E.S. Metodo: SEDIMENTAZIONE	5,0 mm

10.09.2018

ANALISI	RISULTATI	AMBITO NORMALE
BORRELIA Abs IgG Metodo: CHEMILUMINESCENZA	5,0 AI/ind	< 0,5 Negativo 0,5 - 1,5 Dubbio > 1,5 Positivo
BORRELIA Abs IgM Metodo: ELISA Si consiglia di ricontrollare a distanza di tempo per eventuali interferenze	1,40 *	< 0,5 Negativo 0,5 - 1,1 Dubbio > 1,1 Positivo
RICKETTSIA CONORI IGG-IGM Metodo: IMMUNOFLOURESCENZA INDIRETTA	< 1/64	< 1/64 Assenti
RICKETTSIA TYPHI IGG IGM Metodo: IMMUNOFLOURESCENZA INDIRETTA	< 1/64	< 1/64 Assenti

23.12.2018

<u>ANALISI</u>	<u>RISULTATI</u>	<u>AMBITO NORMALE</u>
VDRL		
Metodo AGGLUTINAZIONE	Negativa	Negativa
ABS ANTI BARTONELLA HENSELAE IgG	1/64	
Metodo IMMUNOFLUORESCENZA		<1/64 Negativo
ABS ANTI BARTONELLA HENSELAE IgM	< 1/12	
Metodo IMMUNOFLUORESCENZA		<1/12 Negativo
TPHA QUANTITATIVO	<0.100	
	Index	<= 0,9 - Negativo 0,91 - 1,1 Gray Zone > 1,1 Positivo
Metodo CHEMILUMINESCENZA		

24/01/2019

<u>ANALISI</u>	<u>RISULTATI</u>	<u>AMBITO NORMALE</u>
BORRELIA Abs IgG	5,0	
Metodo CHEMILUMINESCENZA	AU/mL	< 10 Negativo 10 - 15 Dubbio > 15 Positivo
BORRELIA Abs IgM	1,30 *	
Metodo ELISA	U/mL	<0,9 Negativo 0,9-1,1 Dubbio > 1,1 Positivo
Si consiglia di ricontrollare a distanza di tempo per eventuali interferenze.		
per il Direttore Dott. Arturo Belli		

09/03/2019

<u>ANALISI</u>	<u>RISULTATI</u>	<u>AMBITO NORMALE</u>
BORRELIA Abs IgG	5,0	
Metodo CHEMILUMINESCENZA	AU/mL	< 10 Negativo 10 - 15 Dubbio > 15 Positivo
BORRELIA Abs IgM	1,30 *	
Metodo ELISA	U/mL	<0,9 Negativo 0,9-1,1 Dubbio > 1,1 Positivo

29/06/2019

Dopo trattamento con Doxyciclina 100 mg x 2 x 3 sett
Dosaggio IgG e IgM ogni 3 mesi circa fino a luglio 2019

Western blot

Born:	13.03.2003	Ent. date:	23.07.2019 11:42	Leinfelden GmbH
Gender:	F	Exit date:	24.07.2019 16:01	Nikolaus-Otto-Str. 6
Clinical remarks:			final report	70771 Leinfelden
Material:	1x serum/whole blood			Phone +49 711-9033-0

Test	Result	Unit	Ant. result	Reference range	Math
B.burqd.- IgG- abs (B.afz.+B.b.s.+ VlsE)	negative				BLOT
B.burqd. IgM-abs	▲ positive				BLOT
band VlsE	0				
band p41/Flagellin	0				
band p39 (bmpA)	0				
band p25 (OspC)	(+)				
band p17 (OspC)	+				

Specificity of elevated IgM-ABs by immunoblot confirmed. This finding could be compatible with:

1. Onset of serological detectability of an early borreliosis
2. Remaining ABs of a previous (treated?) borreliosis or
3. unspecific IgM reaction e.g. triggered through other infections (e.g. parvovirus) or an autoimmune disease.

Anamnesis? Tick bite? Condition after therapie?

We recommend a control investigation in 3-4 weeks.

ANALISI	RISULTATI		AMBITO NORMALE	
ESAME EMOCROMOCITOMETRICO				
Metodo Perossidasi Advia 2120				
GLOBULI BIANCHI	12.310 *	mmc	4.000 - 10.000	
ERITROCTTI	5.500.000	mmc	4.000.000 - 6.000.000	
EMOGLOBINA	15,4	g/dL	11,5 - 16,5	
EMATOCRITO	47,0	%	37 - 47	
MCV	85,5	femtol.	77 - 96	
MCH	28,0	Pg	27 - 32	
MCHC	32,7	g/dL	32 - 36	
FORMULA LEUCOCITARIA				
	%	Val. di rif. %	Val. Assoluti #	Val. di Rif. #
NEUTROFILI	63,1	40 - 75	7,77 *	2,0 - 7,0
EOSINOFILI	1,7	1 - 6	0,21	0,02 - 0,50
BASOFILI	0,3	0 - 1	0,04	0,00 - 0,10
LINFOCITI	27,2	20 - 45	3,35 *	1,00 - 3,00
MONOCITI	7,7	2 - 10	0,95	0,20 - 1,00
CELLULE IMMATURE	ASSENTI			
NOTE	Nulla di rilevante			
PIASTRINE	269000	mmc	150.000 - 400.000	

ANALISI	RISULTATI		AMBITO NORMAL
GLICEMIA Metodo: ENZIMATICO	64	mg %	60 - 110 (valori basali)
AZOTEMIA Metodo: COLORIMETRICO	32	mg %L	10 - 45
TRIGLICERIDI Metodo: ENZIMATICO	81	mg%	40 - 172
COLESTEROLO TOTALE Metodo: ENZIMATICO	154	mg %	150 - 200
GOT (AST) Metodo: ENZIMATICO	14	U/L	< 40
GPT (ALT) Metodo: ENZIMATICO	21	U/L	< 55
PROTEINA C REATTIVA Metodo: TURBIDIMETRIA	1,4 *	mg%	0,0 - 0,3
V.E.S. Metodo: SEDIMENTAZIONE	3,0	mm	1 - 13
IMMUNOGLOBULINE IgA Metodo: TURBIDIMETRIA	135	mg %	81 - 232
IMMUNOGLOBULINE IgG Metodo: TURBIDIMETRIA	893	mg %	700 - 1550
IMMUNOGLOBULINE IgM Metodo: TURBIDIMETRIA	156	mg %	45 - 240

Quadro elettroforetico nella norma

13/08/2019

ANALISI	RISULTATI		AMBITO NORMAL
RICKETTSIA CONORI IGG -IGM Metodo in IMMUNOFUORESCENZA INDIRETTA	< 1/64	Titolo	<1/64 Assenti
RICKETTSIA TYPHI IGG IGM Metodo in IMMUNOFUORESCENZA INDIRETTA	< 1/64	Titolo	<1/64 Assenti

Diagnosi differenziale: LE RICKETTSIOSI







La borreliosi di Lyme viene diagnosticata con criteri:

CLINICI-SINTOMATOLOGICI
ANAMNESTICI ed EPIDEMIOLOGICI

Eritema migrante miglior marker
clinico della malattia presente nel
60% - 80% dei pazienti

La sierologia può risultare ancora
negativa nella metà di questi casi



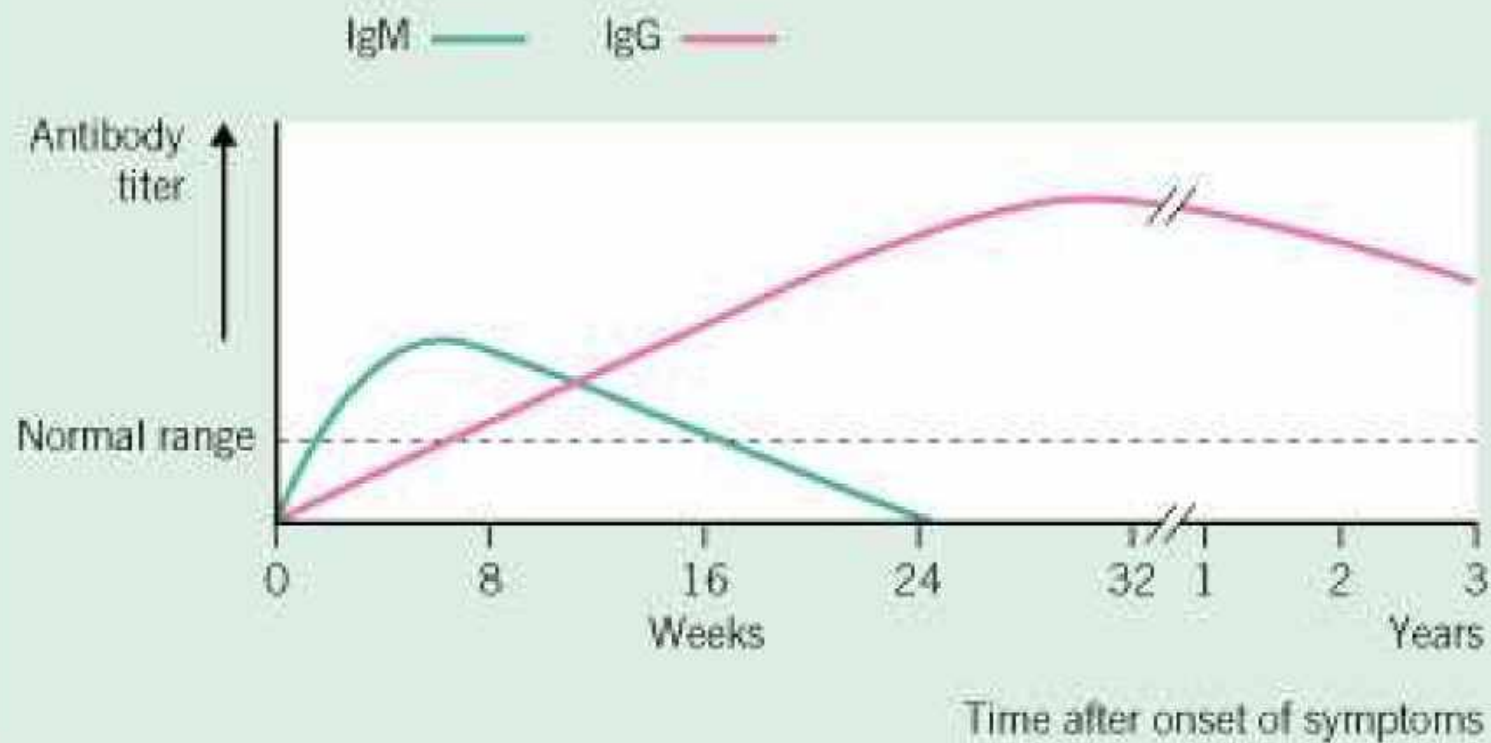
DIAGNOSI

GLI ESAMI EMATOCHIMICI avvalorano LA DIAGNOSI

- Test ad elevata sensibilità (ELISA) (positivo nel 40% dei casi) che, se positivo o dubbio, viene integrato con un test ad elevata specificità (utile soprattutto in caso di neurolyme) (Immunoblot)
- Polymerase chain reaction (PCR) viene utilizzata per valutare le persone con artrite di Lyme persistente o in presenza di sintomi del sistema nervoso (su liquido articolare o liquor spinale)



THE SEROLOGIC RESPONSE IN LYME DISEASE



Non esistono test diagnostici ottimali

La sierologia è di dubbia interpretazione per i grandi limiti in termini di sensibilità e di specificità

Una terapia antibiotica precoce adatta riduce i sintomi e diminuisce il rischio di passaggio a uno stadio cronico contrassegnato da:

- Acrodermatitis chronica atrophicans
- Lesioni neurologiche
- Articolari

Non esiste alcun test indicativo di infezione guarita, recidivata od ancora attiva

Non vi è una correlazione certa tra modificazione della reattività nei test e risposta clinica

Diminuzione dei livelli anticorpali non è prova certa di risoluzione della malattia come la persistenza di livelli elevati non significa che l'infezione non è stata curata



Misdiagnosis of Lyme disease: when not to order serologic tests

ELYSE G. SELTZER, MD AND EUGENE D. SHAPIRO, MD

TABLE 1. Predictive value of a diagnostic test with 95% sensitivity and 90% specificity in samples with different prevalences of Lyme disease

Prevalence of Disease (%)	Test Result	Present	Absent	Total
1*	Positive	95	990	1085*
	Negative	5	8910	8915
	Total	100	9900	10 000
10†	Positive	950	900	1850†
	Negative	50	8100	8150
	Total	1000	9000	10 000
50‡	Positive	4750	500	5250‡
	Negative	250	4500	4750
	Total	5000	5000	10 000

* Positive predictive value = 8.7%; negative predictive value = 99.9%.

† Positive predictive value = 51.4%; negative predictive value = 99.4%.

‡ Positive predictive value = 90.5%; negative predictive value = 94.7%.

In Europa la percentuale di zecche infettate dalla *Borrelia* è stimata intorno al 5-30 % però con notevoli variazioni di zona

In aree non endemiche i falsi positivi possono risultare superiori ai veri positivi portando nuovamente ad una sovra-diagnosi

Veneto e Friuli Venezia Giulia da 17.5% a 20.6%

Trentino Alto Adige da 1.3% a 40.1%

Lombardia il 18.0%

Liguria il 18.2%

Toscana da 8.7% a 23.9%

Emilia- Romagna il 10.4%

Lazio il 27.9%

Marche il 29,9%



CONCLUSIONI

- L'ecologia e l'epidemiologia di queste patologie sono complesse; il loro studio richiede un approccio che prenda in considerazione le caratteristiche ambientali e climatiche e la distribuzione delle popolazioni, degli artropodi vettori e di animali ospiti (selvatici o domestici che comprendono animali suscettibili e reservoir)
- Aspetti legati alla circolazione di persone, animali e merci e ai cambiamenti climatici e ambientali creano situazioni dinamiche che favoriscono il diffondersi di vettori e ospiti in diverse aree geografiche

- Nonostante la disponibilità di informazioni relative ai casi umani e rilievi su animali e vettori risulta impossibile avere un quadro generale della situazione di rischio
- L'individuazione e la diffusione sul territorio di tali malattie è limitata e conseguentemente sono limitati relativi piani di intervento
- Per una adeguata valutazione del rischio ed una risposta tempestiva bisogna indirizzare gli interventi e l'impiego di risorse in modo appropriato ottimizzandone l'efficacia

grazie

