



BORRELIOSI DI LYME IN GRAVIDANZA E PEDIATRIA



Hotel Royal Continental
Via Partenope, 38 - 44

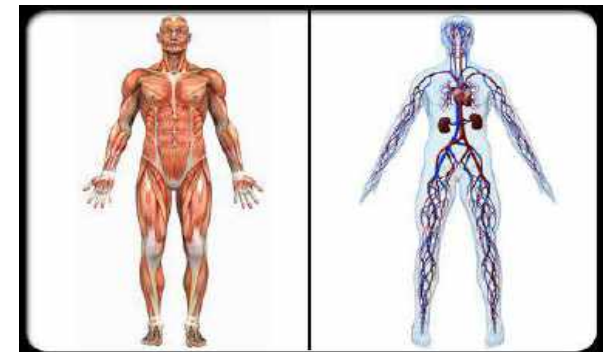


Giusto Trevisan, Serena Bonin, Katuscia Nan
Napoli 18 - 19 Ottobre 2019



DEFINIZIONE

- La Borreliosi di Lyme (BL) è un'infezione multisistemica trasmessa da zecche del genere *Ixodes*
- È causata da una spirocheta: *Borrelia burgdorferi*
- La manifestazione tipica è l'Erythema chronicum migrans (**ECM**)
- Il quadro clinico è complesso e spesso atipico
- Simula diverse affezioni cutanee e neurologiche (“**GRANDE SIMULATRICE**”)





ORGANI COLPITI

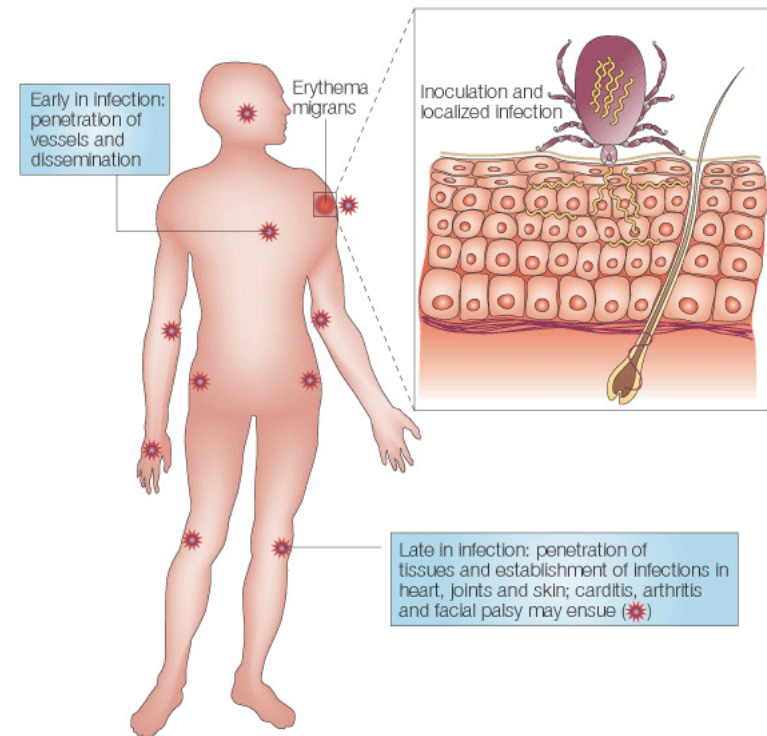
● CUTE

● SISTEMA ARTICOLARE

● SISTEMA NERVOSO

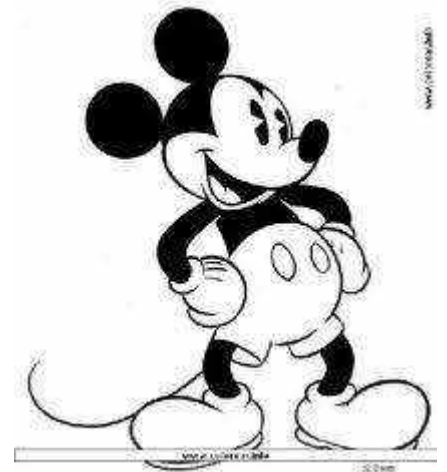
● CUORE

● OCCHI



SERBATOIO: IL TOPOLINO

- Il **Serbatoio**, è per lo più costituito da alcuni **Topi**. In questi vertebrati la batteriemia è frequente, perciò, quando la zecca ancora sana effettua il pasto su questo animale, può infettarsi.



LA ZECCA & L'UOMO

La capacità aggressiva della zecca nei confronti dell'uomo è nota in Italia fin dal **1888**, allorché **Antonio Berlese entomologo italiano** (Padova, 26 giugno 1863 – Firenze, 24 ottobre 1927) scrisse:

"habitat in bobus, capris, capreolis, ovibus subinde etiam hominibus infestus".



EHT= 5.26 kV WD= 21 mm Mag= 243 X Detector= SE1
100µm  Photo No.=2951





ELEMENTI CARATTERIZZANTI LA **BORRELIOSI di LYME**

- Morsi di **zecca** del genere *Ixodes sp.*
- **Erythema chronicum migrans** (ECM)

GRAVIDANZA

GRAVIDANZA E LYME CONGENITA

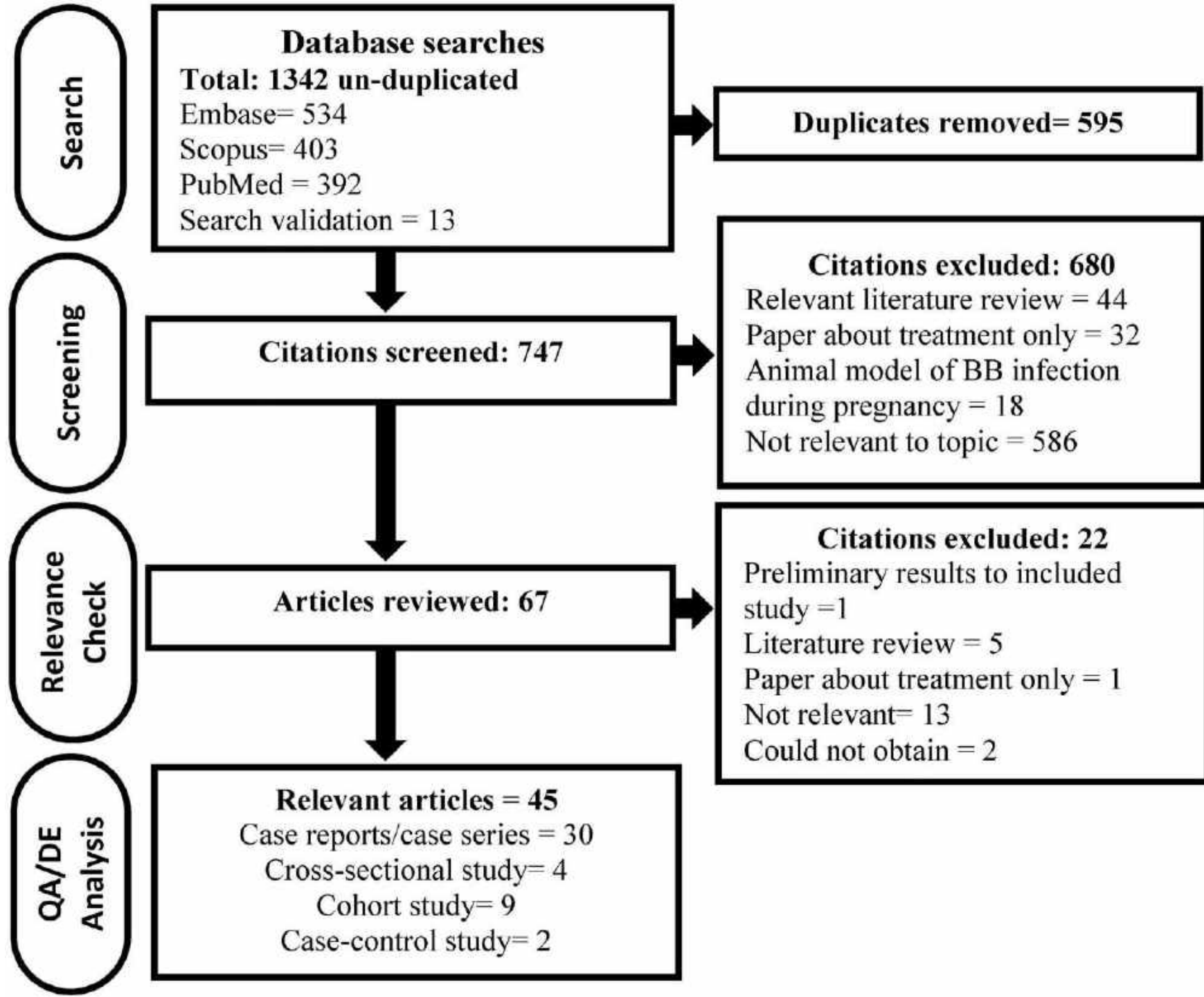
- **45 studi di ricerca** primaria pertinenti sono stati identificati dopo aver esaminato 746 citazioni uniche e 67 documenti completi. 35 di questi articoli furono pubblicati in inglese, due in ceco, due in serbo e uno in francese, italiano, olandese, tedesco, russo e polacco.
- .
- La letteratura sugli esiti avversi associati alla LD gestazionale si basa su casi clinici e serie di casi ($n = 26$), con dati epidemiologici ($n = 4$) e studi epidemiologici ($n = 15$).
- I case report e gli studi di casi clinici riportavano informazioni dettagliate su uno o più casi di LD gestazionale e sugli esiti della gravidanza e / o di nascita del caso.

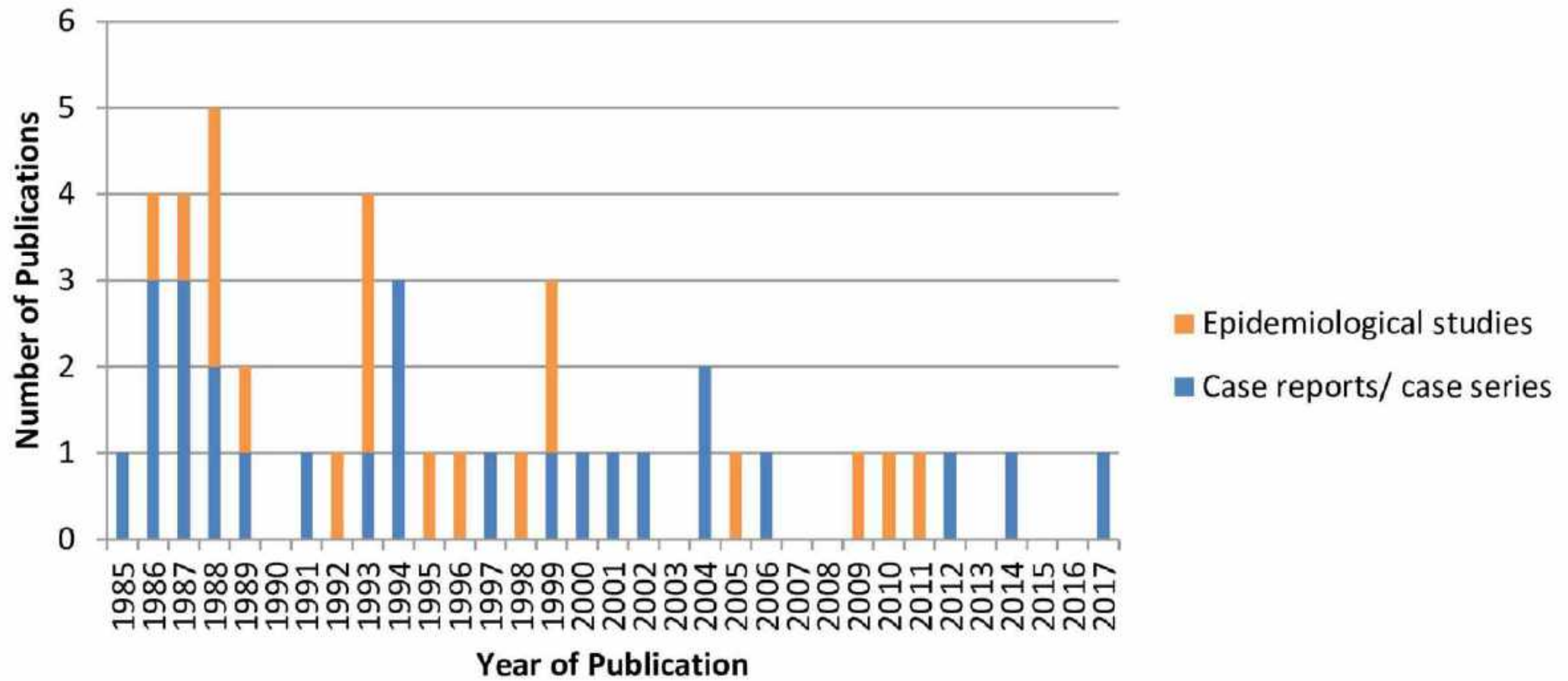
GRAVIDANZA E LYME CONGENITA

- **Le serie di casi con dati epidemiologici hanno fornito informazioni su un gruppo BL gestazionale e associazioni tra possibili fattori di rischio (per esempio BL non trattati vs. BL trattati) e il rischio di un parto sfavorevole.**
- Gli studi di coorte, cross-sectional e case case hanno studiato le possibili differenze nella frequenza degli esiti avversi tra un gruppo di controllo esposto e non esposto.
- **L'esposizione è stata definita come:**
 - 1. Evidenza di manifestazioni cliniche** della BL durante la gravidanza,
 - 2. Evidenza sierologica di BL** durante la gravidanza.

CRITERI DI VALUTAZIONE

- Ogni studio è stato valutato per il suo RoB, che valuta quanto bene lo studio è stato condotto. Molti criteri per la valutazione del RoB non si applicano ai casi clinici, pertanto la valutazione del case report si è concentrata sulla segnalazione completa. Vi erano 26 case report o serie di casi inclusi in questo SR e tre avevano una designazione del RoB "poco chiara" perché i test diagnostici eseguiti o gli esiti non erano riportati in modo sufficientemente dettagliato. Il RoB per 19 studi epidemiologici è stato del 42% basso, del 42% poco chiaro e del 16% elevato.
- Gli studi con un RoB "non chiaro" avevano uno o più criteri che non potevano essere valutati perché le informazioni richieste non erano state riportate, tra cui:
 - i) informazioni mancanti sull'accecamento dei pazienti e /o dei valutatori dei risultati,
 - ii) perdita inspiegabile al follow-up o perdita di osservazioni. Gli studi "High" del RoB hanno avuto diversi difetti nel processo di ricerca che potrebbero influenzare i risultati, tra cui la mancata considerazione o l'esame di importanti fattori di confusione o altri pregiudizi. Informazioni insufficienti per valutare i criteri di RoB sono probabilmente un problema di segnalazione in molti articoli, ma si traducono in una classificazione RoB "non chiara" o "alta" a seconda delle carenze cumulative dello studio..





CASE REPORTS DI LYME GESTAZIONALE

I dettagli di **59 CASI** sono stati riassunti in 29 pubblicazioni dagli Stati Uniti, Europa e Asia che **descrivono gli esiti di gravidanza e gravidanza gestazionale tra il 1969 e il 2017.**

Sono **CASI NEGATIVI:**

- **Aborto spontaneo** (interruzione gravidanza prima di 28 settimane) (n = 10),
- **Morte fetale** dopo 28 settimane (n = 2), morte poco dopo la nascita (n = 8), quattro erano prematuri, nati prima di 36 settimane di gestazione),
- **Anomalie congenite e problemi di salute** (n = 16) tra cui iperbilirubinemia, difficoltà respiratoria, sindattilia e anomalie del cuore e dell'uretere.

CASE REPORTS DI LYME GESTAZIONALE

- **18/19 (95%) sono stati trattati per LD durante la gravidanza non hanno avuto esiti di nascita avversi.**
- *I neonati sani sono nati da madri che avevano una vasta gamma di sintomi gestionali di BL da Erythema migrans a neuroborreliosi e la BL è stata acquisita durante la gravidanza in tutti i trimestri.*
- **20 casi non sono stati trattati e hanno avuto esiti negativi.**
- La trasmissione transplacentare di *B. burgdorferi* viene verificata testando la placenta (n=11) e il tessuto fetale / neonato deceduto (n= 18).
- 1 caso (in Germania) ha descritto l'intera gamma di osservazioni attese (manifestazioni cliniche nella madre, esito negativo per il bambino e rilevazione di laboratorio di *B. burgdorferi* nel bambino) che documenta la **trasmissione verticale di *Borrelia burgdorferi*, con conseguenze negative per il feto.**

RISCHIO IN AREA ENDEMICA

- 19 studi epidemiologici identificati in questa revisione, condotti negli Stati Uniti (n = 10) e in Europa (n = 9) e pubblicati tra il 1986 e il 2011.
- **Esiti avversi in LD esposti vs popolazioni non esposte.** Otto studi hanno riportato differenze nella prevalenza di uno o più tipi di esiti avversi nella nascita esposti rispetto alle popolazioni non esposte. La definizione di "esposti" in questi studi includeva donne con diagnosi di LD gestazionale, una storia di LD, sierologia positiva di LD durante la gravidanza, o quelli considerati a maggior rischio di LD (misurati indirettamente avendo una storia di morsi di zecca o vivendo in un'area endemica conosciuta per il rischio di LD).
- **Candussi G, Carlomagno G, Luksa V, Magaton-Rizzi G, Trevisan G: Lyme Borrelia positive serology associated with spontaneous abortion in an endemic italian area. Acta europaea fertilitatis 1988; 19: 279-281.**

GRAVIDANZA E LYME CONGENITA

- Passa la barriera placentare fin dal primo mese, per cui può causare aborto nell'infezione recente.
- L'infezione tardiva non causa aborto
- La Borreliosi di Lyme congenita è rara.
- Abbiamo osservato due casi di Lyme congenita:
- Nel primo caso è stato possibile isolare la *Borrelia* in cultura BSK dalla cute
- Nel secondo caso sono stati evidenziati elementi spirochetosici nella cute con il Warthin-Starry.

GESTIONE IN GRAVIDANZA

- La BL gestazionale può causare aborto o Lyme congenita.
- La gravidanza può essere un'indicazione alla profilassi con Amoxicillina in caso di morso di zecca in area endemica

ERYTHEMA MIGRANS IN GRAVIDANZA: CASO CLINICO

- Donna anni 30.
- Inizio luglio 2019 morso di zecca in sede lombare sn e dopo due settimane comparsa di Erythema migrans.
- Gravida da maggio 2019 e Parto previsto gennaio/febbraio 2020.
- Trattamento con Amoxicillina 1gr 3x/die per 21 giorni: inizio 15 luglio e fine 4 agosto 2019, dalla 12 alla 15 settimana di gravidanza.
- Erythema migrans scomparso dopo 5 giorni di trattamento e permane lieve cefalea, riferita retrorbitale.





LYME CONGENITA

**La madre aveva avuto un Erythema migrans durante la gravidanza (5-6 mese) non trattato.
Sierologia per Borreliosi positiva nella madre e nel bambino.**



LYME CONGENITA

Isolamento di *Borrelia
garinii* in BSK da
frammento di cute affetta
PCR per *Borrelia* positiva
nel tessuto

Trevisan G., Stinco G., Cinco M: Neonatal skin lesions due to a spirochetal infection: a case of congenital Lyme borreliosis?. *International Journal of Dermatology* 1997; 36: 677-680.



LYME CONGENITA

**Riscontro di elementi
spirochetosici nel tessuto affetto
dopo impregnazione argantica
secondo Warthin-Starry**







Tridimensional Warthin-Starry

DIAGNOSI DI MALATTIA DI LYME IN PEDIATRIA

- ◆ Viene fatto riferimento a pazienti che afferiscono ad un PS Pediatrico.
- ◆ Definizione caso di malattia di Lyme: Piccolo paziente con esposizione a morsi di zecca, che ha avuto un Erythema migrans diagnosticato, e/o risultati sierologici positivi.
- ◆ Valutazione del sospetto clinico di Malattia di Lyme in base alle seguenti manifestazioni cliniche:

BL PRECOCE LOCALIZZATA: Erythema migrans, eventualmente associato a Congiuntivite e/o Fotofobia;

BL PRECOCE DISSEMINATA: Eritemi anulari multipli, Roseola, Borrelial Lymphocytoma, Neurite cranica, Mal di testa e/o dolore e rigidità al collo, mio-artralgie migranti con eventuale coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare, alterazioni dell'elettrocardiogramma suggestivo di cardite; BL tardiva: artrite.

BL TARDIVA/CRONICA: I pazienti con sintomi non specifici (ad esempio febbre o affaticamento senza manifestazioni specifiche della malattia precoce, precoce disseminata o tardiva di Lyme) vengono classificati come probabilmente non affetti dalla malattia di Lyme, valutandoli positivi soltanto nel caso di siero conversione dei test sierologici dopo un mese.

DIAGNOSI DI MALATTIA DI LYME IN PEDIATRIA

- Test sierologico a due livelli con primo step ELISA sonicato e secondo step Immunoblot.
- Diagnosi di Lyme con IgG positiva se il bambino/ragazzo presenta sintomi compatibili con la malattia di Lyme indipendentemente dalla precedente storia di malattia di Lyme.
- Nei casi ove è necessaria una **Risposta Rapida Test ELISA C6**.
- *Nei bambini, il solo ELISA C6 (o il CLIA VlsE) hanno una sensibilità simile ma con una specificità superiore. Il test ELISA C6 può essere gestito da un laboratorio diagnostico in 1 ora, e l'ELISA C6 combinato con il sospetto clinico è di grande aiuto quando il processo decisionale deve avvenire rapidamente.*

FASI CLINICHE

EVOLUZIONE CLINICA

FASE PRECOCE LOCALIZZATA

I STADIO

FASE PRECOCE DISSEMINATA

II STADIO

FASE PERSISTENTE

III STADIO

FASE PRECOCE LOCALIZZATA PRIMO STADIO

**ERYTHEMA (CHRONICUM)
MIGRANS di
«AFZELIUS-LIPSCHUTZ»**

ERYTHEMA MIGRANS

- L'Erythema (chronicum) migrans di Afzelius-Lipschutz (ECM). È patognomonico della malattia di Lyme, ed il solo riscontro di questa manifestazione clinica è sufficiente per la diagnosi.
- Si può osservare nel 70%-80% dei pazienti con BL (2004, Steere AC, 2014, Shapiro ED) ed è costituito da un eritema circolare che si sviluppa intorno al sito del morso di zecca entro 5 a 30 giorni dal morso e si allarga progressivamente dopo alcuni mesi può raggiungere le dimensioni di 50 e più centimetri.
- In una riunione del gruppo europeo si era convenzionalmente stabilito, che quando il diametro era maggiore uguale di 5 cm la lesione era da considerarsi diagnostica.
- L'ECM può comparire dovunque sul corpo senza distinzione di età e sesso. Le sedi più comuni sono le gambe e la schiena, come pure la localizzazione al capo nei bambini ed anche l'interessamento dei genitali è frequente.
- L'EM primario si risolve spontaneamente in alcune settimane/mesi, ma può persistere molto più a lungo o esitare in un'area ipercromica.
- Il periodo medio di incubazione dopo il morso di zecche è di 2 settimane con un intervallo usualmente di 5-30 giorni.
- Un morso di zecca, tuttavia, viene ricordato solo da due terzi dei pazienti, e per tanto un'anamnesi negativa per morso di zecca non esclude la diagnosi di eritema migrante.

**Allargamento
della zona
centrale con
aspetto a
«Bersaglio», o
a «Occhio di
Bue»**



Primo isolamento in Italia di *Borrelia* (Cinco-Trevisan) dalla cute di un ECM (ceppo Nancy), ragazza di 13 anni

Vengono descritte le caratteristiche antigeniche 13 anni sieronegativa per borreliosi di Lyme, nel primo stadio della malattia; il ceppo isolato reagiva in immunoblotting con alcuni degli anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni immunodominanti di *Borrelia burgdorferi*. Inoltre il ceppo isolato portava oltre all'antigene OspA anche gli epitopi dell'OspB, diversamente che nella maggioranza dei ceppi europei.

M. Cinco, A. Agolzer, G. Trevisan: Isolation of *Borrelia burgdorferi* from a Lyme seronegative patient in Northern Italy: Expression of OspB immunodominant proteins on the isolated strain. *Microbiologica* 1992; 15: 95-98.

Non tutte le zecche infette (20-40%), che mordono l'uomo causano infezione, e la malattia viene trasmessa soltanto nell'1-2% dei casi.

Infatti la *Borrelia* per sopravvivere nell'uomo deve modificarsi per

1. Adattarsi ad una temperatura più elevata,
2. Penetrare nell'organismo attaccando le Decorine e le Fibronectine,
3. Eludere il sistema immunitario
4. Interferire con il complemento



L'ECM nei bambini più frequentemente può localizzarsi al volto, per effetto della più bassa statura

Per questo stesso motivo nei bambini è più frequente la paralisi del facciale (di Bell), con il coinvolgimento delle strutture ed i tessuti vicini





L'ECM al volto non è sempre così evidente; in alcuni casi si realizza al cuoio capelluto e allargandosi compare alla linea fronto-parietale, simulando una Dermatite seborroica.





ERYTHEMA CHRONICUM MIGRANS ET ATROPHICANS

Bambina di 6 anni con erythema chronicum migrans in sede mammaria sinistra, insorto 4 anni prima, ed all'interno del quale si era formata un'atrofia.

Il caso viene segnalato in quanto questa costituisce un'ulteriore varietà delle atrofosclerodermie osservabili in corso di malattia di Lyme.

Erano presenti anticorpi serici anti *Borrelia burgdorferi* (IFI=1:256 per le IgG).

La paziente è stata trattata con POM- penicillina 2.000.000 U.I./die per 21 giorni, con regressione dell'eritema circolare ma non dell'atrofia.

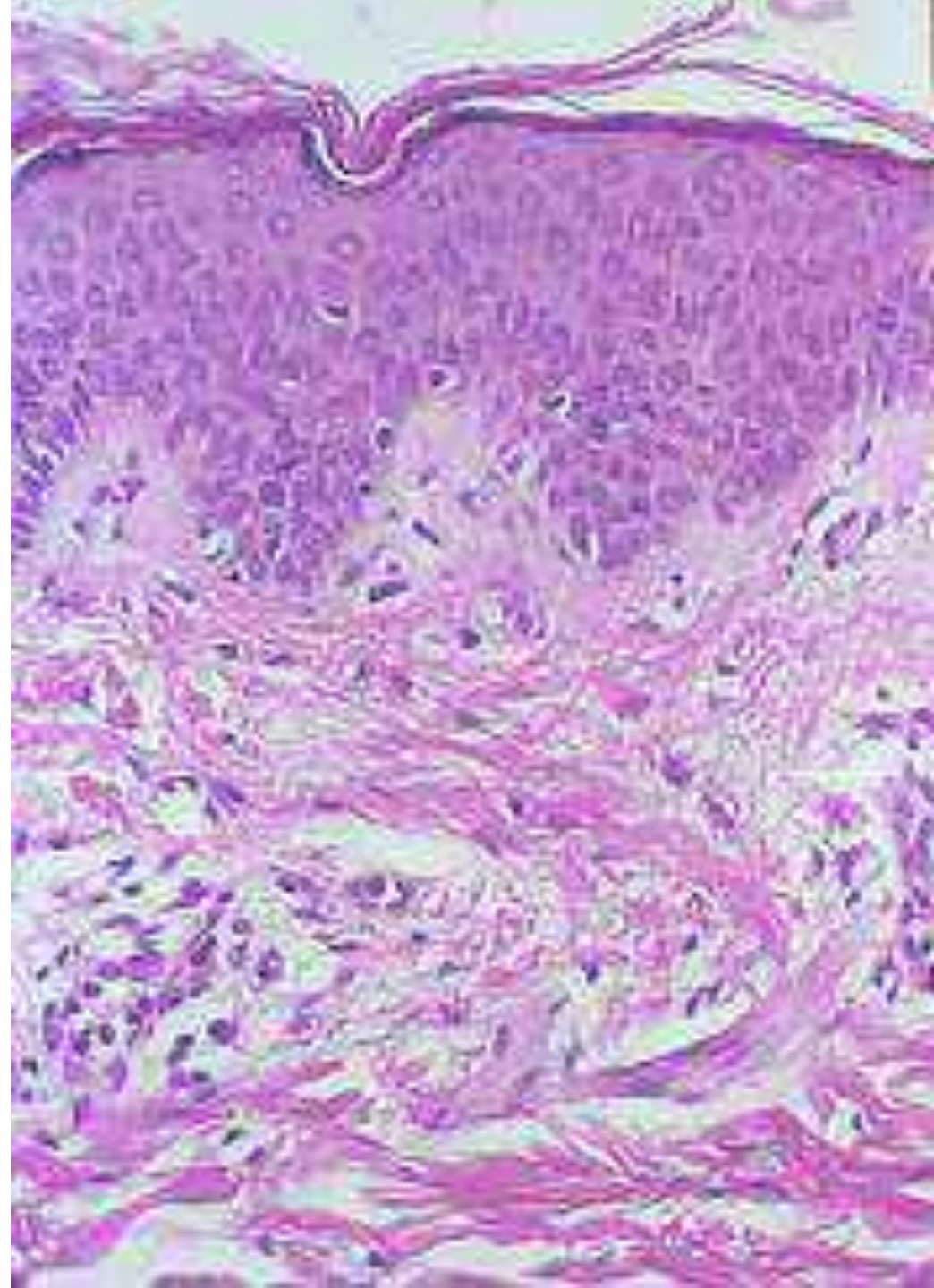
Gli Autori sottolineano la coesistenza in questo caso di una manifestazione precoce (erythema chronicum migrans) e di una tardiva (atrofia) nell'ambito della stessa lesione; da tenere inoltre presente che la particolare sede dell'atrofia potrebbe produrre, all'epoca della pubertà, un minor sviluppo della mammella sinistra rispetto a quella destra.



Detection of spirochaetal DNA simultaneously in skin biopsies, peripheral blood and urine from patients with Erythema Migrans

Pauluzzi, Trevisan 2004

ASPETTO ISTOPATOLOGICO DELL'ECM



ERYTHEMA MIGRANS VOLTO IN BAMBINA DI 1 ANNO E MEZZO

**Escursioni frequenti in aree collinari
di Sondrio.**

**Il 23 luglio 2019 comparsa dell'eritema
circolare visibile nella foto.**

Peso 13 Kg.

**Trattamento con Amoxicillina 25
mg/Kg 3x/die per 21 giorni e
scomparsa dell'EM in 7 giorni.**

**Non sono insorte altre manifestazioni
cliniche**



**ERYTHEMA
MIGRANS
SCAPOLA DX
BAMBINA DI 3
ANNI**

**Morso di zecca scapola dx il 15
giugno 2019**

**Dopo due settimane comparsa
dell'Erythema come in Foto.**

Non altre Manifestazioni cliniche.

**29 giugno inizio di trattamento
con Amoxicillina 25 mg/Kg 3x/die
per 21 giorni**

**Ac anti-Borrelia IgM positivi per
p41 e OspC; IgG borderline**



ERYTHEMA MIGRANS ADDOME RAGAZZO DI 4 ANNI

Bologna, 22 settembre 2019 Erythema migrans.

Trattamento Amoxicillina 25mg/Kg 3x/die per 21 giorni.

Eritema regredito dopo 5 giorni

Ac anti-Borrelia in corso



ERYTHEMA MIGRANS COSCIA DX RAGAZZO DI 8 ANNI

Morso di zecca inizio agosto 2019.

Dopo una settimana comparsa della lesione in foto (diametro 5-6 cm).

Non altre manifestazioni cliniche.

Peso 28,5 Kg

Trattamento con Amoxicillina 700 mg 3x/die per 21 giorni

Scomparsa dell'eritema dopo 4 giorni



ALTRE MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Nella Fase precoce localizzata con Erythema migrans, si possono osservare:
- **Manifestazioni oculari**, ed in particolare:
 - **Congiuntivite follicolare**, spesso autolimitata, è associata a un sintomo simil-influenzale nella prima fase della malattia.
 - **Fotofobia**
- I sintomi sistemici di accompagnamento sono
 - **Cefalea**
 - **Nausea**
- In alcuni casi poco frequenti, si sono osservate manifestazioni mioarticolari precoci, o neurologiche (paralisi del facciale ad esempio soprattutto nei bambini), manifestazioni cardiache per lo più caratterizzate da episodi di aritmia, microlinfoadenopatia regionale, febbre.
- La scomparsa spontanea dell'ECM non va interpretata come segno di guarigione dell'infezione.

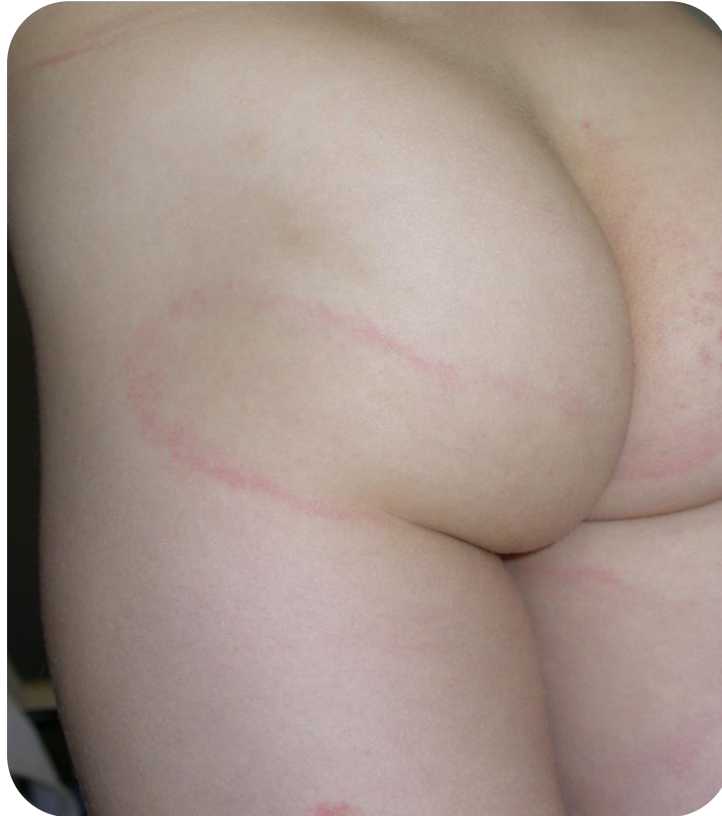
FASE PRECOCE DISSEMINATA SECONDO STADIO CUTE

ERITEMI ANULARI MULTIPLI

ROSEOLA BORRELIOSICA

LINFOCITOMA BORRELIOSICO

Eritemi anulari multipli



Eritemi anulari multipli

Si sviluppano un paio di settimane dopo l'Erythema migrans.

All'osservazione clinica è in genere ancora presente l'ECM.

Gli elementi anulari –a differenza dell'ECM- non sono centrati dal segno del morso della zecca.

Sono più frequenti nei bambini.

Sono di frequente riscontro nella confinante Slovenia, mentre sono di osservazione poco frequente nella nostra zona.

Nei casi da noi osservati l'infezione era di solito causata da *Borrelia garinii*, e infatti in due casi agli eritemi anulari multipli è seguita dopo pochi giorni la paralisi del facciale.

Per questo motivo in questi casi, soprattutto laddove sia identificabile l'ECM, è opportuno iniziare il trattamento subito, senza attendere l'esito della sierologia.









Eritema Roseolico

L'**Eritema roseolico** è un'evenienza rara; in un caso (pubblicato) siamo stati in grado di isolare in BSK dalla Biopsia cutanea *Borrelia garinii*. In un altro caso è documentata la presenza dell'eritema roseolico in associazione all'ECM.

- Roseolar lesions in Lyme disease: isolation of the causative agent. Trevisan G, Cinco M, Agolzer A. Int J Dermatolo. 1992 Jul;31(7):507-8
- The dermatologic spectrum of Lyme borreliosis. Aberer E. Wien Med Wochenschr. 1995;145(7-8):165-70. Review.

Eritema Roseolico





ERYTHEMA MIGRANS CON ROSEOLA IN BAMBINO DI 13 MESI

Il bambino vive a Brescia, in una casa vicino al bosco.

In famiglia in quell'area anche i genitori sono stati più volte morsi da zecche.

Il 26 luglio compare la lesione alla coscia dx.

Alcuni giorni comparsa di manifestazioni roseoliche.

Trattamento con Amoxicillina 25mg/Kg 3x/die per 21 giorni

Scomparsa dell'eritema e delle lesioni roseoliche dopo tre giorni.





BORRELIAL LYMPHCYTOMA

- Processo di natura reattiva che simula un linfoma, dal punto di vista in primis istologico ma secondariamente anche clinico.
- Linfocitoma borrelioso è definito pseudolima B-cellulare e si verifica in risposta alla presenza di antigeni di *Borrelia burgdorferi* sensu lato nella cute.
- Il linfocitoma borreliale, si sviluppa settimane o mesi dopo la puntura di zecca, è una manifestazione rara ma tipica della malattia di Lyme, riscontrata principalmente in Europa, mentre è più rara negli Stati Uniti.
- Si manifesta come una lesione papulo-nodulare subacuta e rappresenta il 5% di tutti i dermatoborreliosi con una netta predominanza nei bambini.
- La storia dei morsi di zecca è più spesso negativa di quanto non avvenga per l'eritema migrante (in particolare nei bambini).
- Il Borrelial Lymphocytoma è una lesione solitaria e si localizza usualmente all'orecchio (lobo) più spesso nei bambini, nella regione delle areole mammarie e meno frequentemente nello scroto o in sede ascellare.
- Può essere accompagnato o preceduto da eritema migrante.

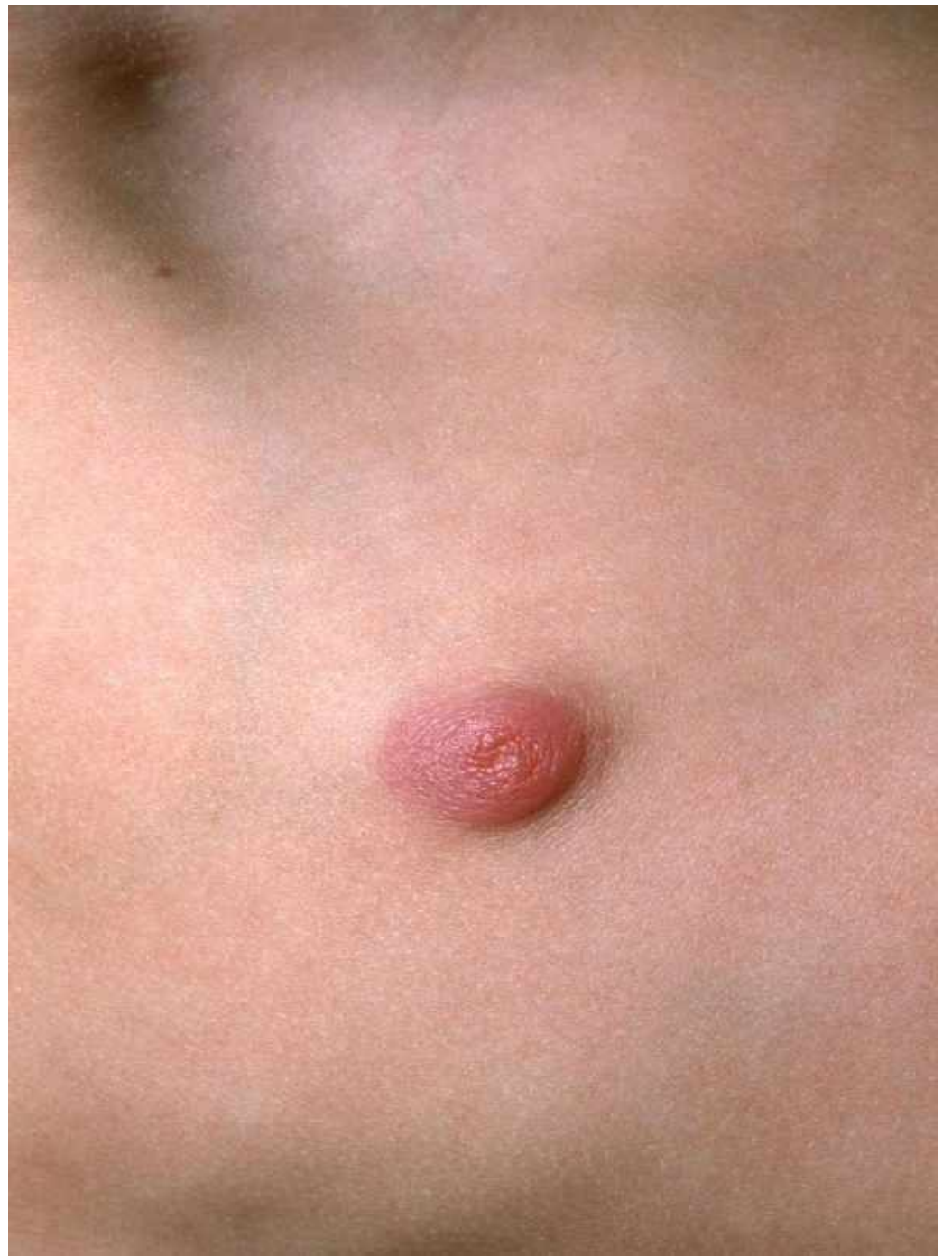
DIAGNOSI DIFFERENZIALI

- Linfoma a cellule B della zona marginale
- Linfoma B primitivo del centro follicolare
- Linfoma a grandi cellule B

Leinweber B, Colli C, Chott A, Kerl H, Cerroni L *Differential diagnosis of cutaneous infiltrates of B lymphocytes with follicular growth pattern Am Acad Dermatopathol*

CLINICA

- CAPEZZOLO





CLINICA

Intorno all'areola si apprezza chiaramente l'ECM, mentre nel contesto dell'areola c'è stata l'evoluzione nel **Linfocitoma Borreliotico**



CLINICA

- **LOBO AURICOLARE**



Anteriormente all'orecchio si
apprezza un residuo dell'ECM,
mentre al lobo auricolare c'è stata
un'evoluzione nel
Linfocitoma Borreliosico



CLINICA

- **GENITALI**



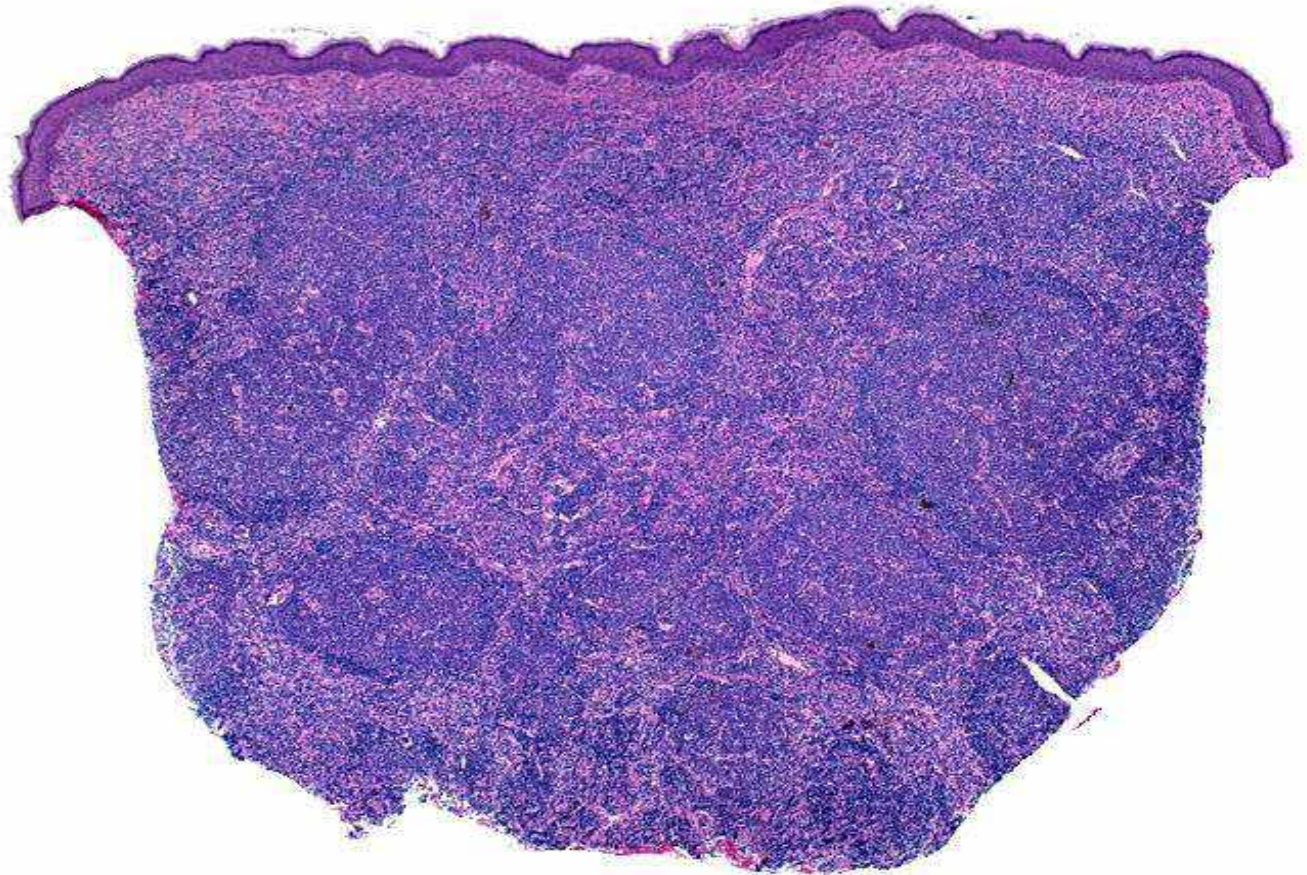
CLINICA

- SPALLA e
 - DORSO
- sono sedi meno frequenti**



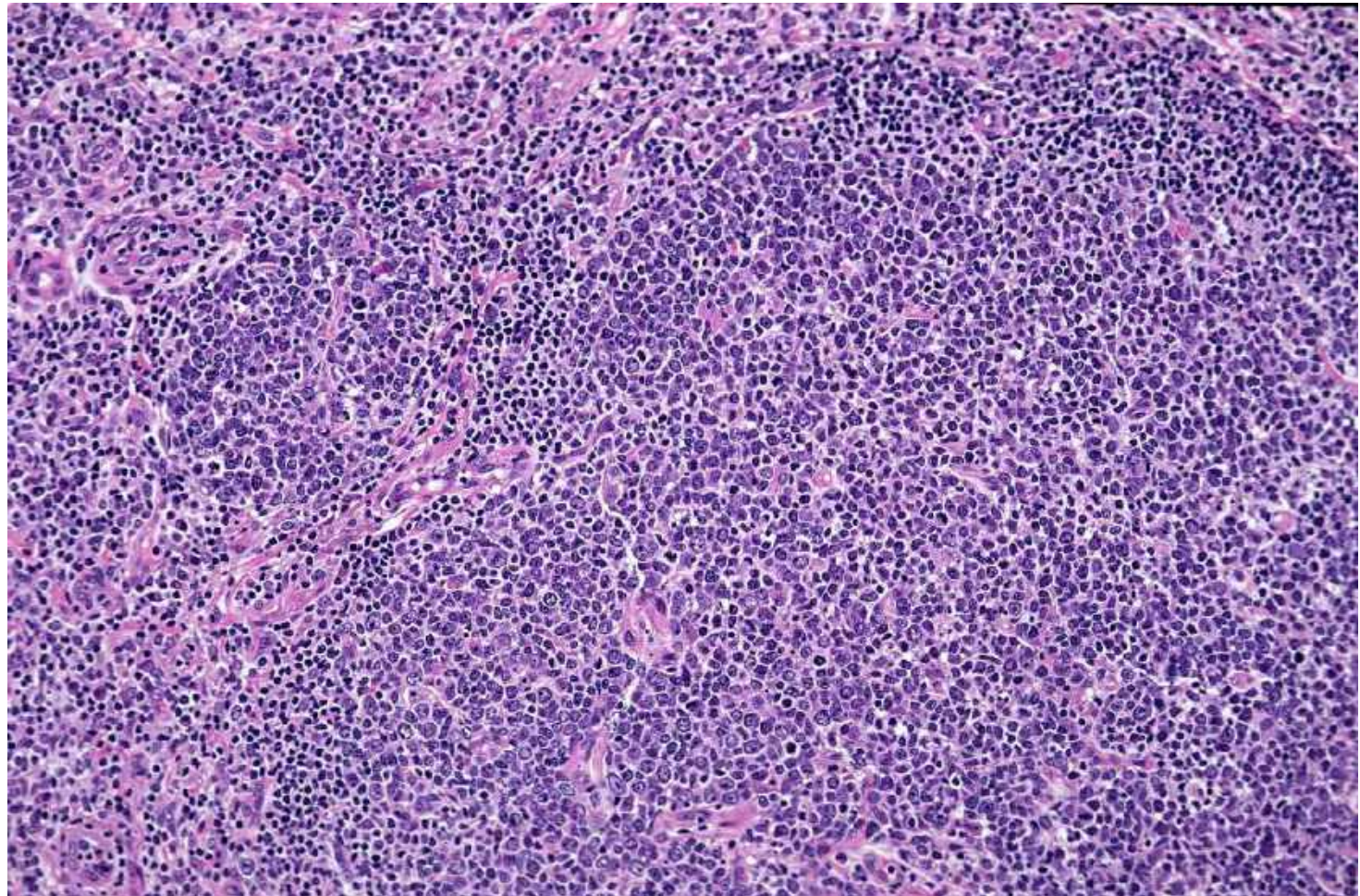
ISTOLOGIA

- INFILTRATO
NEL DERMA
CON CENTRI
GERMINATIVI
NUDI REATTIVI



ISTOLOGIA

- CELLULE
BLASTICHE
NEI CENTRI
GERMINATIVI

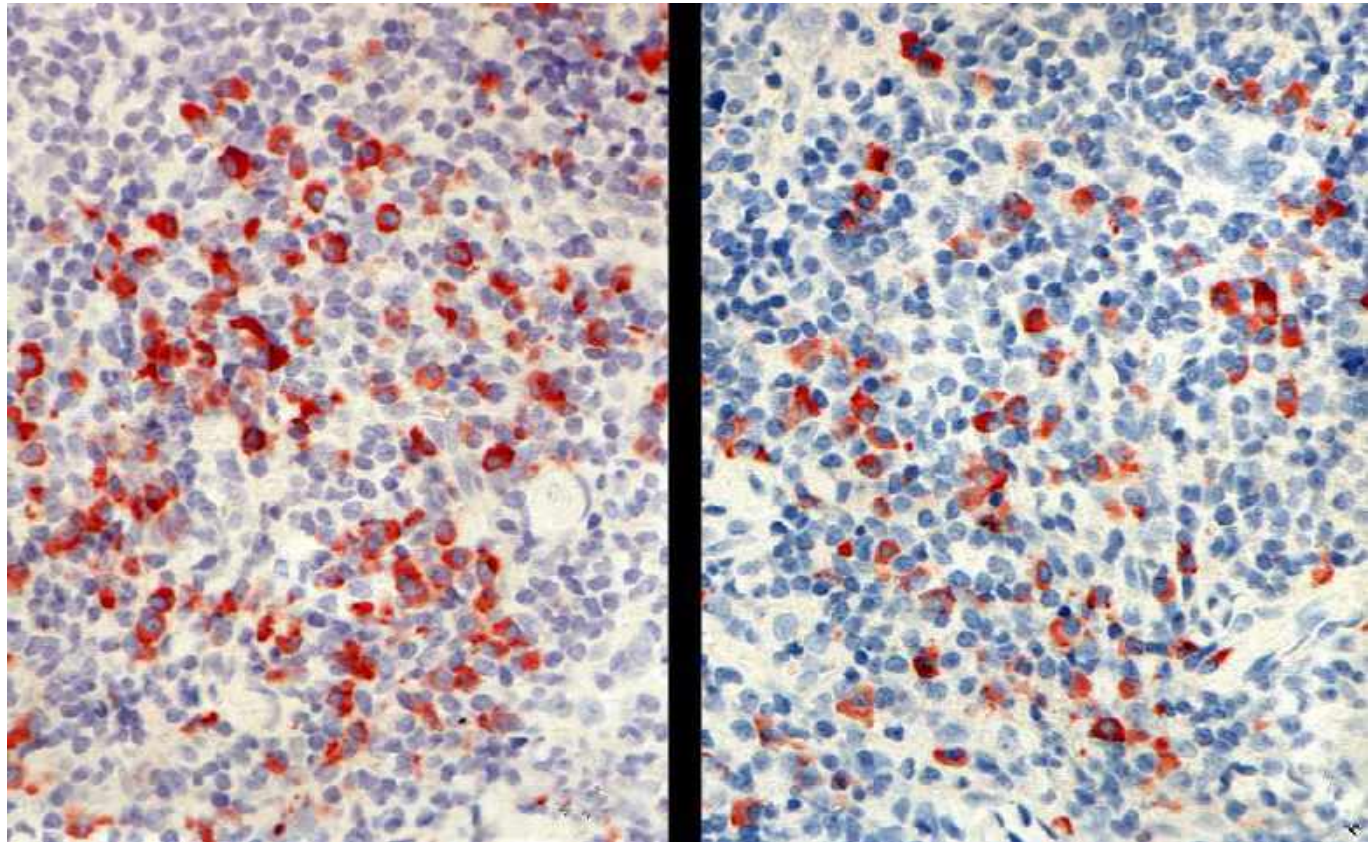


IMMUNOISTOCHIMICA

- CD20 sempre presente
- CD21 sempre presente
- Bcl2 sempre assente
- Kappa e Lambda sempre espresse in maniera equivalente
- Nel Linfoma cutaneo Marginal Zone c'è un alterato rapporto lambda/kappa

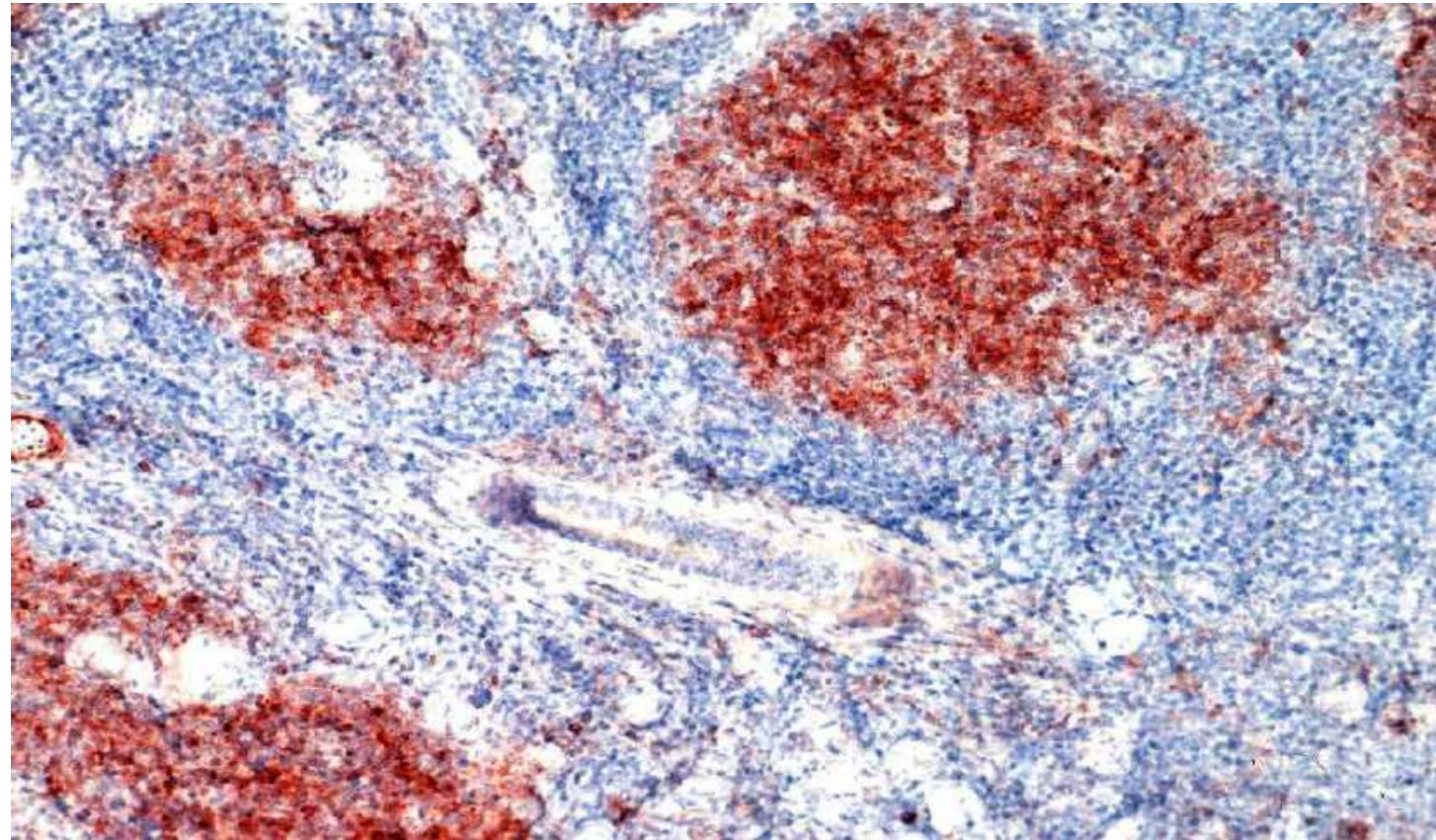
IMMUNOISTOCHIMICA

- COLORAZIONE PER LE
CATENE LEGGERE
DELLE
IMMUNOGLOBULINE
 κ e λ



IMMUNOISTOCHIMICA

- CD10+ NEI CENTRI GERMINATIVI



MANIFESTAZIONI EXTRACUTANEE

- *Artralgie e tendiniti*
- *Paralisi del facciale e meningoradicolonevriti*
- *Miocardite e blocco atrio-ventricolare*
- *Irite, coroidite, distacco retinico, panoftalmite*
- *Linfoadenopatia, splenomegalia*
- *Febbre, malessere, spossatezza*

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

FASE PRECOCE DISSEMINATA

MIOARTRALGIE

- Mono od oligoarticolari
- Asimmetriche
- A carattere intermittente
- Migranti
- La prima articolazione colpita è spesso quella più vicina all'ECM

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

L'agente eziologico predominante della neuroborreliosi di Lyme in pazienti europei è ***B. garinii, e Borrelia bavarensis***, seguito da B. afzelii;

Si distingue:

- **Neuroborreliosi Precoce (95% dei casi)**
- **Neuroborreliosi Tardiva (<5% dei casi)**

NEUROLYME PRECOCE

La neuroborreliosi precoce europea di Lyme è principalmente una malattia acuta. La classica triade consiste nella

- **MENINGITE LINFOCITICA,**
- **NEUROPATIA CRANICA (in particolare del NERVO FACCIALE)**
- **RADICOLONEURITE** (sensoriale o motoria o entrambe).
- Il quadro clinico della poli-meningo-radiculoneuritis (sindrome di Garin-Bujadoux-Bannwarth) è ben nota in Europa diversi decenni prima della scoperta della sua eziologia spirochetosica. È definito come una Meningo-radiculoneuritis dolorosa con o senza affezione periferica o nervosa cranica, causata da infezione con *B. burgdorferi* s.l.
- In un numero considerevole di pazienti (34-64%) **EM può comparire prima o concomitante con compromissione neurologica.**
- *I sintomi neurologici si sviluppano tipicamente 4-6 settimane dopo un morso di zecche o comparsa di EM, ma in alcuni casi dopo pochi giorni dall'EM*

NEUROLYME PRECOCE

- **NEI BAMBINI, LA PARALISI FACCIALE** periferica si verifica più spesso rispetto agli adulti.
- Clinicamente si manifesta come debolezza o paralisi facciale, problemi agli occhi (infiammazione agli occhi, lacrimazione), disturbi del gusto, intorpidimento, mal d'orecchi e maggiore sensibilità al suono.
- Nella maggior parte dei pazienti la paralisi facciale periferica di origine borreliotica è associata a pleiocitosi linfocitica, che indica un coinvolgimento concomitante del sistema nervoso centrale (SNC), tuttavia i sintomi e i segni di meningite sono spesso assenti, o possono svilupparsi a distanza di tempo nelle forme non adeguatamente trattate.
- La prognosi è buona in pazienti trattati con antibiotici, con recupero completo o quasi in oltre il 90% dei pazienti.

NEUROLYME PRECOCE

È stato descritto il coinvolgimento di tutti gli altri nervi cranici, (ad eccezione del nervo olfattivo), in particolare

- **III (oculomotore),**
 - **VI (abducente)**
 - **VIII (vestibolo-uditivo) possono essere interessati.**
- Queste rare anomalie si manifestano clinicamente con diplopia e perdita dell'udito e / o vertigini, rispettivamente.

ERYTHEMA MIGRANS EMIVOLTO DX CON PARALISI DEL FACCIALE IN RAGAZZA DI 10 ANNI

Metà giugno 2018 morso di zecca al lobo dell'orecchio dx

2 luglio 2018 comparsa di arrossamento al lobo dell'orecchio e ingrossamento dei LN nicali dx

7 luglio l'eritema si è progressivamente allargato fino ad assumere l'aspetto tipico dell'Erythema migrans guancia dx.

10 luglio trattamento con Amoxicillina 500mg 3x/die per 21 giorni (42 Kg).

11 luglio sierologia per Borrelia positiva in IgG e IgM.

12 luglio comparsa di paralisi del facciale, con lagofalmo; è stata associata terapia con Deltacortene 25 mg/die per 4 giorni e quindi a scalare, ma senza miglioramento clinico.

Ottobre 2018 trattamento con Ceftriaxone iv per 21 giorni e regressione della paralisi del facciale.





MANIFESTAZIONI OCULARI

- I problemi oculari sono manifestazioni relativamente poco comuni della malattia di Lyme che possono verificarsi nella fase iniziale o tardiva della malattia e possono assumere molte forme diverse.
- Le spirochete si riuniscono in parti specifiche degli occhi determinando un'inflammatione. Si possono avere sintomi oggettivi e/o disturbi della visione.
- Le manifestazioni oculari comprendono congiuntivite, episclerite, cheratite, iridociclite, corioidite, panuveite, panoftalmite.
- Può interessare in modo diverso arterie o vene della retina. Il coinvolgimento arterioso comprende la guaina, le macchie di cotone idrofilo e l'ostruzione, mentre il coinvolgimento venoso comprende l'involucro, l'emorragia retinica, l'edema e l'occlusione venosa retinica.
- La vasculite retinica può verificarsi intorno alla macula così come la retina periferica associata a infiammazione oculare del segmento anteriore e / o posteriore.

MANIFESTAZIONI OCULARI

Table 1

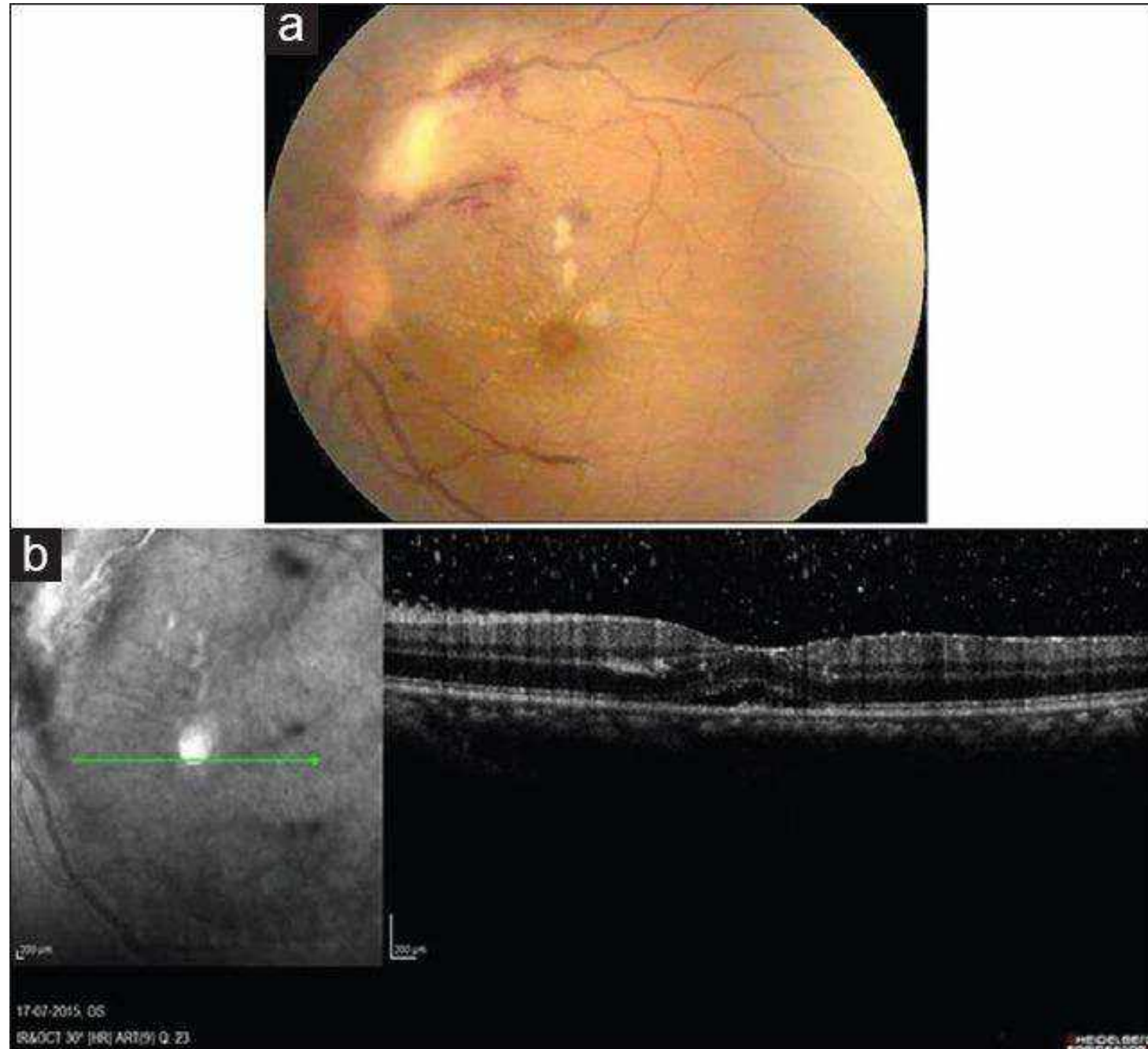
Stages of Lyme disease – major manifestations

Stage	Ophthalmic	Neurologic
Stage 1	Conjunctivitis, photophobia	Headache, stiff neck, nausea
Stage 2	Iridocyclitis, uveitis, vitritis, pars planitis, diplegia, painful radiculopathy, choroiditis, macular edema, optic disc edema, optic disc pallor (AION, optic neuritis, neuroretinitis)	Meningitis with papilledema, painful radiculopathy, encephalitis
Stage 3	Stromal keratitis, episcleritis, orbital myositis	Fatigue, encephalomyelitis, demyelination (MS-like, anorexia nervosa, ALS)

AION: Anterior ischemic optic neuropathy, ALS: Amyotrophic lateral sclerosis, MS: Multiple sclerosis

Le manifestazioni neuro-oftalmiche comprendono la neurite ottica, l'edema discale e la paralisi oculomotoria.

**Fundus photograph
showing exaggregation.
(b) Macular optical
coherence tomography
showing neurosensory
detachment and
vitritis**



MANIFESTAZIONI CARDIACHE

FASE PRECOCE LOCALIZZATA

- Il coinvolgimento cardiaco è poco frequente (2-3%) e comprende disturbi della conduzione, disturbi del ritmo, mio-pericardite, POT syndrome.
- L'alterazione più frequente compare alcune settimane dopo l'infezione ed è costituita dalla comparsa di un blocco atrioventricolare.
- Anche se non è raro che il coinvolgimento cardiaco della malattia di Lyme sia asintomatico (2, 13, e2), i segni clinici di cardite di Lyme possono essere osservati nei pazienti dopo la manifestazione dell'eritema migrante, dopo 3 settimane.
- La cardite di Lyme colpisce più comunemente gli uomini (rapporto 3: 1).
- **Nei bambini con BL è indicato effettuare una valutazione cardiologica.**

FASE PERSISTENTE TARDIVA CUTE (III° STADIO)

- **ACRODERMATITIS CHRONICA
ATROPHICANS DI PICK-HERXHEIMER**
- **EMIATROFIA FACCIALE
DI PARRY-ROMBERG**

ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS DI PICK-HERXEIMER

- L'atrofia può coinvolgere anche il sottocute e il tessuto muscolare sottostante con grave compromissione degli arti colpiti.
- Sono state descritte **trasformazioni maligne** della cute atrofica.
- Possono essere presenti prurito o bruciore, ma può anche decorrere senza alcun sintomo.
- Si ritrova nella cute, in accordo con i dati della letteratura (Asbrink E.) un elevato numero di **Borrelie**, identificate sia con la PCR che con l'**esame colturale in BSK**.



ACA di PICK- HERXEIMER

**La cute atrofica e sottile
permette di visualizzare
in modo evidente i vasi
dermici.**

**Per questo motivo l'ACA
talora non viene
riconosciuta e viene
interpretata come una
patologia vascolare**



CASO CLINICO

● **Ragazzo di 16 anni**, in buona salute si presenta alla nostra osservazione per chiazze atrofodermiche presenti all'arto superiore dx e chiazza morfoeiforme sopraombelicale.

● **Laboratorio:**

- **Sierologia** per *Borrelia* + (ELISA IgG +++; IgM-)
- **PCR** per *Borrelia* su **cute** +
- **Esame culturale in BSK** + : isolamento di ***B. afzelii***

**Acrodermatitis
chronica atrophicans
con isolamento di
Borrelia afzelii
da tessuto**





EMIATROFIA FACCIALE DI PARRY-ROMBERG

- È una rara condizione clinica caratterizzata da atrofia cutanea al volto, e può interessare anche i tessuti sottocutanei.
- Il volto è pure una sede acrale, e quindi –a nostro avviso- potrebbe essere considerata una variante dell'ACA, quando viene identificata la presenza della *Borrelia* nel tessuto.

Abele DC, Bedingfield RB, Chandler FW, Given KS. Progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome) and borreliosis. J Am Acad Dermatol. 1990 Mar;22(3):531-3.

Sahin MT, Bariş S, Karaman AJ. Parry-Romberg syndrome: a possible association with borreliosis. Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Mar;18(2):204-7.

Baskan EB, Kaçar SD, Turan A, Saricaoglu H, Tunali S, Adim SB. Parry-Romberg syndrome associated with borreliosis: could photochemotherapy halt the progression of the disease? Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006 Oct;22(5):259-61.

Stinco G, Trevisan G, Patriarca M, Ruscio M, di Meo N, Patrone P: Acrodermatitis chronica atrophicans of the face: a case report and a brief review of the literature. Acta Dermatovenerol Croat. 2014.

Di Meo N, Stinco G, Nan K, Pinzani C, Trevisan G. Parry-Romberg Syndrome: a Case with a possible association with Lyme disease. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2015 Dec;24(4):77-9).

EMIATROFIA FACCIALE DI PARRY-ROMBERG

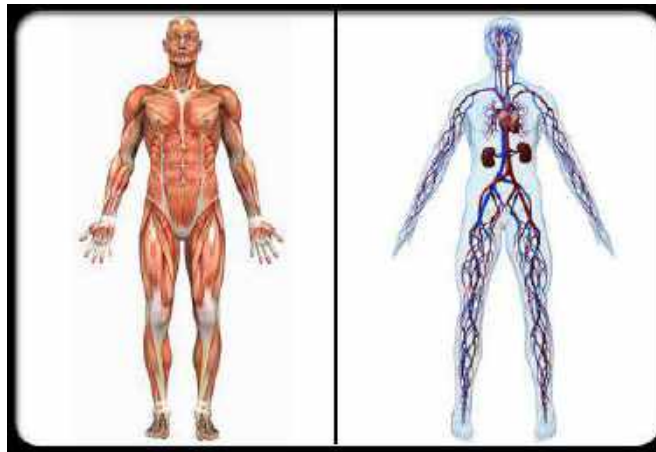


FORMA CLASSICA



FORMA CLASSICA

MANIFESTAZIONI EXTRACUTANEE



MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

FASE TARDIVA

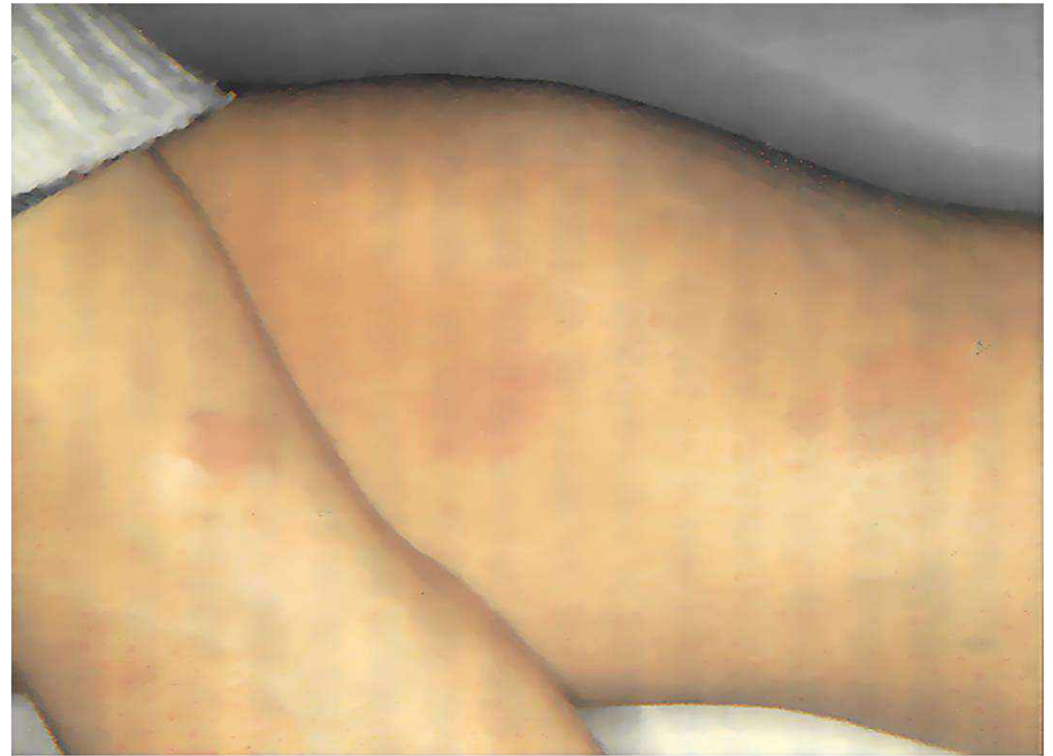
- Il coinvolgimento articolare in fase tardiva si manifesta con caratteristiche cliniche diverse rispetto alle tipiche mioartralgie migranti mono o oligoarticolari del Lyme precoce, e la sintomatologia clinica non è facilmente distinguibile dalle artiti da altre cause.
- Può comparire anche dopo anni dall'inoculazione della *B.b.*
- Il disturbo può divenire cronico o intermittente, con attacchi che durano da un paio di settimane a qualche mese e poi si risolvono.
- **Clinica:** tumefazione, marcata impotenza funzionale, talora con rigonfiamento dell'articolazione ad esempio del ginocchio, indicativo di versamento. Queste lesioni se non diagnosticate e trattate possono portare a una erosione della cartilagine e dell'osso con danno permanente.

La presenza di anticorpi anti-Borrelia nel Liquor sinoviae a titolo più elevato che nel **Sangue**, ha un notevole significato diagnostico



Orticaria localizzata alle articolazioni

- Nella nostra esperienza la forma diffusa di orticaria compare nella Borreliosi di Lyme precoce
- La forma localizzata si osserva di solito nelle forme tardive e spesso coinvolgono la cute in prossimità dell'articolazione coinvolta.





DIAGNOSI DI MALATTIA DI LYME IN PEDIATRIA

- L'impressione clinica ha un ruolo fondamentale nelle decisioni di gestione iniziale per i bambini che si presentano al Pronto soccorso pediatrico,.
- Le decisioni vanno prese rapidamente:
- Nel caso di **morso di zecca senza evidenza di Erythema migrans, non è di norma indicato il trattamento antibiotico**. Può tuttavia essere consigliato secondo lo schema utilizzato nell'Erythema migrans, quando il morso avviene al cuoio capelluto, in quanto l'eventuale EM è più difficilmente riconoscibile e il rischio di rapido coinvolgimento di un Nervo cranico, in questi casi è maggiore.
- Nell'Erythema migrans il trattamento va instaurato subito, e l'indagine sierologica, che nella metà dei casi risulterà ancora negativa, è utile per un follow-up dopo sei mesi, in caso di positività.
- Si utilizza l'Amoxicillina per os 25mg/Kg (oppure 1 gr sopra i 40 Kg) 3x/die per 21 giorni. Nei ragazzi di età superiore agli 8 anni potrà essere utilizzata la Doxiciclina 2,5mg/Kg (oppure 100 mg sopra i 40 Kg) 2x/die per 20 giorni. L'Erythema migrans usualmente scompare dopo 5-7 giorni di trattamento.

DIAGNOSI DI MALATTIA DI LYME IN PEDIATRIA

- Nei bambini con paralisi del facciale l'infezione borreliotica può essere diagnosticata, contestualmente alla visita, con il Test ELISA C6 iniziando subito il trattamento, mentre quelli con paralisi facciale idiopatica possono riprendersi più rapidamente con la terapia corticosteroidica, che è controindicata nella forma da Borreliosi, in quanto ne rallentano la guarigione.
- Un bambino con artrite infiammatoria potrebbe avere la malattia di Lyme o l'artrite settica (cioè un'infezione batterica del liquido articolare). Anche in questi casi la risposta sierologica in poco più di un'ora (ELISA C6), consente di prendere subito le decisioni terapeutiche adeguate.
- In questi casi il trattamento di scelta è il Ceftriaxone iv 50mg/Kg (o 2 gr sopra i 40 Kg) 1x/die per 21 giorni o in alternativa l'Amoxicillina per os 25mg/Kg (oppure 1 gr sopra i 40 Kg) 3x/die per 21 giorni. Nei ragazzi di età superiore agli 8 anni potrà essere utilizzata la Doxiciclina 5mg/Kg (oppure 100 mg sopra i 40 Kg) 2x/die per 20 giorni.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE