

La borreliosi che non risparmia il fegato

Maria Scaioli^{1,2}, Alessia Bellotto^{1,2},
Melodie O. Aricò², Enrico Valletta²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna
²UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

Le zecche sono artropodi diffusi in tutto il mondo e la borreliosi è la malattia trasmessa dagli artropodi più frequente dopo la malaria. Anche in Italia le zecche sono vettrici di diversi agenti infettivi, tra cui anche le spirochete appartenenti al genere *Borrelia*. L'interessamento epatico in corso di borreliosi è evento molto poco frequente in pediatria e descriviamo qui un caso nel quale la puntura di zecca ha determinato una malattia di Lyme con significativo danno citolitico del fegato.

Ticks are arthropods widespread throughout the world and borreliosis is the most frequent disease spread by arthropods after malaria. In Italy too, ticks are vectors of various infectious agents, including spirochetes belonging to the genus Borrelia. Liver involvement in the course of borreliosis is a very rare occurrence in pediatrics and we describe here a case in which a tick bite resulted in Lyme disease with significant cytolytic liver damage.

Le zecche sono artropodi diffusi in tutto il mondo e se ne conoscono circa 900 specie. In Italia ne sono note 36 specie, le più comuni albergano sugli uccelli (piccioni), sui cani o più genericamente sugli animali selvatici (zecca dei boschi) [1]. Non sono molto selettive nella scelta dell'organismo da parassitare e il loro ciclo biologico può compiersi su uno stesso ospite oppure su due o tre ospiti diversi. La loro attività si concentra nei mesi primaverili-estivi fino a tutto l'autunno, ma le condizioni climatiche locali possono modificare sostanzialmente il periodo di maggiore presenza. La rilevanza sanitaria risiede nella potenziale trasmissione all'uomo di agenti infettivi (protozoi, batteri, virus) di cui sono portatrici. Le malattie più frequentemente trasmesse dalle zecche in Italia sono elencate nella **Tabella 1**.

Tabella 1. Principali infezioni trasmesse dalle zecche in Italia [1]

- Encefalite da zecca (TBE)
- Borreliosi (malattia di Lyme)
- Rickettsiosi
- Febbre ricorrente da zecche
- Tularemia
- Meningoencefalite da zecche
- Ehrlichiosi

La m. di Lyme è la malattia trasmessa da un vettore più diffusa nei climi temperati e, tra le malattie veicolate da artropodi, è seconda per frequenza solo alla malaria [2]. L'agente infettivo è un batterio appartenente al genere *Borrelia* ed è trasmesso attraverso la puntura di zecche dure del genere *Ixodes* e forse anche *Amblyomma* e *Dermacentor* (le zecche del cane). I principali serbatoi dell'infezione sono rappresentati dagli animali selvatici (roditori, caprioli, cervi, volpi, lepri). L'infezione colpisce prevalentemente la pelle, le articolazioni,

il sistema nervoso e gli organi interni con tendenza alla cronicizzazione se non viene curata.

La presentazione della malattia accompagnata da un significativo coinvolgimento epatico è tutt'altro che frequente nella letteratura pediatrica e ne descriviamo, di seguito, un caso recentemente osservato.

La storia di Letizia

È estate e si presenta in pronto soccorso Letizia (1 anno e 10 mesi) per la comparsa di un'area eritematosa localizzata in zona preauricolare destra, non rilevata, con margini sfumati, calda al tatto, non dolente alla palpazione, lievemente estesa anche sulla superficie inferiore del lobo auricolare e inferiormente all'orecchio. Nient'altro di clinicamente significativo.

I genitori riferiscono che cinque giorni prima avevano notato una lesione compatibile con una puntura di zecca sulla guancia destra. Dal giorno precedente la comparsa dell'eritema, Letizia presenta anche vomito, inappetenza e irritabilità. Nell'anamnesi non c'è altro da segnalare: è sempre stata bene, a eccezione di un ricovero per verosimili crisi tonico-cloniche in apiressia a due settimane dalla vaccinazione anti-rotavirus, è regolarmente vaccinata, non ha allergie note. Si decide di ricoverare la bambina per eseguire qualche accertamento e monitorare le sue condizioni generali. Agli esami, emocromo, elettroliti e funzionalità renale sono nella norma, la PCR è negativa. ALT (124 U/L) e AST (122 U/L) sono 4x i valori di norma (vn) con GGT, ALP e bilirubina nei limiti.

Poiché il quadro clinico appariva complessivamente stabile, la bambina si manteneva apiretica e aveva ripreso ad alimentarsi con buona tolleranza, si è deciso per la dimissione in terapia antibiotica con amoxicillina (75 mg/kg/die) non sentendoci di potere escludere una borreliosi in fase iniziale. I risultati delle sierologie richieste perverranno dopo la dimissione e mostreranno una modesta positività delle IgG per *Borrelia burgdorferi* e negatività delle IgM confermata all'Immunoblot; nessuna indicazione di infezione attiva per toxoplasma, CMV, EBV ed enterovirus.

Letizia torna a follow-up dopo dieci giorni. Da due giorni circa, ha sintomi compatibili con una flogosi delle alte vie associata a qualche episodio di vomito in seguito a tosse e febbre serotina (TC max 37,8 °C). Il valore delle transaminasi è notevolmente aumentato (AST 291 U/L, 9x vn; ALT 461 U/L, 15x vn) [Figura 1], con indici di colestasi sempre negativi. Decidiamo di ricoverare nuovamente Letizia per indagare le principali cause di citolisi epatica.

È stata esclusa una rhabdmiolisi acuta (CPK nei limiti) come causa extraepatica di incremento delle transaminasi. Tra le cause intraepatiche, sono state indagate e poi escluse: le epatiti acute infettive da agenti virali (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV, adenovirus, enterovirus e parotite), batterici (brucella,

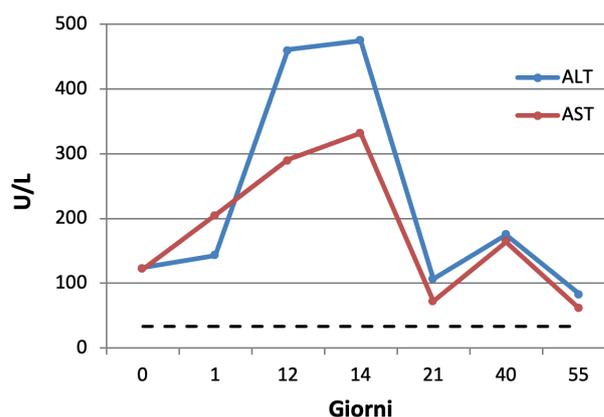


Figura 1. Modificazioni di ALT e AST nel corso della malattia. La linea tratteggiata rappresenta il limite della norma.

bartonella, rickettsia, salmonella) o da protozoi (leishmania); le epatiti autoimmuni (ANA positivo 1:80 con pattern speckled; ASMA, LKM, ENA, ANCA e ASCA negativi); le epatopatie metaboliche (ceruloplasmina, ferritina, alfa-1 antitripsina, assetto lipidico, emogasanalisi e ammonio nella norma). L'aspirato naso-faringeo era positivo per virus parainfluenzale 3. Una nuova sierologia per *Borrelia* ha finalmente mostrato una sierconversione rispetto al dato del precedente ricovero con debole positività delle IgG e positività delle IgM confermata all'Immunoblot. È stato così possibile porre diagnosi definitiva di borreliosi o malattia di Lyme, confermando la terapia con amoxicillina per un totale di 21 giorni.

A completamento, si eseguiva un'ecografia dell'addome con riscontro di fine iperecogenicità lungo gli spazi portali e formazioni rotondeggianti ipoecogene a livello splenico, compatibili con tessuto linfoide attivato. ECG ed ecocardiografia erano nella norma e l'eventuale interessamento neurologico è stato sorvegliato ed escluso monitorando clinicamente la bambina. Durante il secondo ricovero, Letizia si è subito sfebbrata (ricordiamo la positività per parainfluenza 3) e non ha mostrato alcun sintomo di rilievo. È stata dimessa dopo quattro giorni con controllo clinico e laboratoristico in ambulatorio. Nel corso delle successive settimane, le transaminasi hanno mostrato una chiara tendenza alla normalizzazione (AST 62 U/L, 2x vn; ALT 84 U/L, 2-3x vn) con indici di colestasi sempre nella norma. A casa, Letizia si è mantenuta in benessere.

Discussione

Fin da subito il quadro clinico e il forte sospetto di una puntura di zecca ci hanno indirizzati verso la diagnosi di m. di Lyme. L'agente eziologico è la *Borrelia*, una spirocheta di cui si conoscono varie specie tra cui la più comune, alle nostre latitudini, è la *Borrelia burgdorferi*, trasmessa dalle zecche. In Emilia Romagna questo patogeno è presente in circa un quinto delle zecche [3]. L'incidenza della malattia è massima nei mesi primaverili ed estivi; in Europa e negli Stati Uniti si sta assistendo a un incremento dei casi, anche a causa dell'aumento delle temperature registrato negli ultimi anni [4].

La borreliosi, nella fase precoce localizzata, si manifesta con la comparsa di un eritema migrante che, in taluni casi, può essere sostituito da un rash aspecifico. Infatti solo nel 22% dei pazienti il rash ha la classica forma a coccarda con l'area di guarigione centrale; più frequentemente (27%) si tratta di un rash uniforme, come nel nostro caso [5]. La manifestazione cutanea compare da alcuni giorni a settimane dopo la puntura della zecca, attorno alla sede di attacco [6]. In questa prima fase di malattia possono essere presenti altri segni e sintomi aspecifici come cefalea, astenia, mialgia, artralgia e linfadenopatia [7]. La **Tabella 2** riporta le principali manifestazioni cliniche osservate in una casistica di 79 pazienti con borreliosi [5]. Se non trattata, la borreliosi può interessare anche altri organi: nella fase precoce disseminata si riscontrano multipli eritemi migranti, interessamento cardiologico e neurologico; la presentazione tardiva invece è caratterizzata da artrite mono- o oligo-articolare con coinvolgimento delle grandi articolazioni, come ginocchio e anca [6-8].

Nei bambini, durante le prime fasi della malattia è frequente l'iperpiressia, anche superiore a 40 °C [7]. La manifestazione neurologica più frequente è la paralisi del facciale e la borreliosi è, infatti, la causa più comune di paralisi del facciale in età pediatrica nelle zone endemiche. La neuroborreliosi può esordire anche come meningite – spesso accompagnata da ipertensione endocranica o radicolonevriti – che nel bambino ha decorso favorevole se opportunamente trattata con terapia antibiotica [6].

Le manifestazioni cardiologiche della fase precoce sono rare. L'evidenza più frequente è il blocco atrioventricolare, mentre raramente sono state descritte miocarditi. Infine, il coinvol-

Tabella 2. Principali sintomi e segni in pazienti con eritema migrante da borreliosi [5]

Sintomi	%	Segni	%
Stanchezza	54	Nessun segno	42
Artralgia	44	Linfadenopatia localiz-	
Mialgia	44	zata	23
Cefalea	42	Linfadenopatia genera-	
Febbre	39	lizzata	6
Torcicollo	35	Febbre >37,8°C	16
Anoressia	26	Dolore alla flessione del	
Disestesie	20	collo	9
Vertigini	20	Rigidità nucale	1
Nausea/vomito	14	Dolore articolare	8
Difficoltà di concentra-		Gonfiore articolare	1
zione	9	Congiuntivite	4
Tosse	6	Paralisi del VII nervo	
		cranico	1
		Dolore addominale	1
		Faringite	1

gimento articolare tardivo è molto variabile e questo rende spesso la diagnosi più difficile.

Nella storia di Letizia, quello che si discostava dalla classica presentazione clinica era il concomitante e significativo incremento degli indici di citolisi epatica. L'interessamento del fegato nella m. di Lyme è descritto nella popolazione adulta, mentre non sono disponibili dati per l'età pediatrica. Horowitz, et al. [9] e Steere, et al. [7] hanno riscontrato rispettivamente l'incremento di almeno un indice di citolisi epatica nel 44% dei pazienti con sierologia o coltura positive per *B. burgdorferi* e il rialzo delle AST nel 19% dei casi descritti. L'elevazione degli enzimi epatici nella maggioranza dei casi era di lieve entità e si normalizzava nel corso della terapia antibiotica [7,9]. In ambito pediatrico si segnala solo la rara eventualità di un rialzo delle transaminasi in bambini con coinfezione da *B. burgdorferi* ed *Anaplasma phagocytophilum*, coinfezione che nel nostro caso non è stato possibile accertare [6,10].

La patogenesi del danno epatico è tuttora oggetto di ipotesi. Studi autoptici hanno dimostrato la persistenza delle spirochete all'interno dei tessuti umani sotto forma di aggregati e di biofilm, a riprova di una possibile invasione epatica per via ematogena [11]. Un altro meccanismo di danno si attribuisce alla risposta infiammatoria dell'ospite mediata dalla liberazione di citochine, in particolare IL-1, indotta dai lipopolisaccaridi di origine batterica. Un ulteriore meccanismo è quello autoimmune per mimetismo molecolare: è stato infatti dimostrato che l'antigene dei flagelli di *B. burgdorferi* è condiviso da vari tessuti, tra cui gli epatociti [9]. La terapia della m. di Lyme è antibiotica e di supporto. Poiché il trattamento prolungato con doxiciclina nei bambini di età inferiore a 8 anni è sconsigliato per il rischio di alterazioni ossee e dentali, amoxicillina, azitromicina, ceftriaxone e cefuroxime trovano indicazione prevalente in relazione al coinvolgimento sistemico e alle condizioni cliniche [6]. Nel nostro caso, senza interessamento neurologico o cardiaco, abbiamo utilizzato l'amoxicillina, con progressiva riduzione degli indici di citolisi a tre settimane dall'inizio della terapia. ■

La bibliografia di questo articolo è consultabile online.

Bibliografia

1. Toma L, Di Luca M. <https://www.epicentro.iss.it/zecche/>. 1 Giugno 2022
2. Istituto Superiore di Sanità. Borreliosi di Lyme. <https://www.epicentro.iss.it/zecche/borreliosi>
3. Aureli S, Galuppi R, Ostanello F et al. Abundance of questing ticks and molecular evidence for pathogens in ticks in three parks of Emilia-Romagna region of Northern Italy. *Ann Agric Environ Med* 2015;22:459-66. doi: 10.5604/12321966.1167714.
4. Slomski A. As Lyme Disease Expands Its Reach, New Research Offers Hope. *JAMA*. Published online September 06, 2023. doi:10.1001/jama.2023.15358
5. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996;100:502-8. doi: 10.1016/s0002-9343(95)99915-9.
6. McCarthy CA, Helis JA, Daikh BE. Lyme Disease in Children. *Infect Dis Clin North Am* 2022;36:593-603. doi: 10.1016/j.idc.2022.03.002.
7. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:76-82. doi: 10.7326/0003-4819-99-1-76.
8. Mukkada S, Buckingham SC. Recognition of and Prompt Treatment for Tick-Borne Infections in Children. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:539-55. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.002.
9. Horowitz HW, Dworkin B, Forseter G et al. Liver function in early Lyme disease. *Hepatology* 1996;23:1412-7. doi: 10.1002/hep.510230617.
10. Schotthoefler AM, Hall MC, Vittala S et al. Clinical Presentation and Outcomes of Children With Human Granulocytic Anaplasmosis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7:e9-e15. doi: 10.1093/jpids/pix029.
11. Sapi E, Kasliwala RS, Ismail H et al. The Long-Term Persistence of *Borrelia burgdorferi* Antigens and DNA in the Tissues of a Patient with Lyme Disease. *Antibiotics* 2019;8:183. doi: 10.3390/antibiotics8040183.