

LA FEBBRE RICORRENTE: UNA MALATTIA EMERGENTE IN ITALIA E IN EUROPA



Alessandra Ciervo, Fabiola Mancini e Giovanni Rezza
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

RIASSUNTO - La febbre ricorrente, causata da batteri del genere *Borrelia*, è una malattia infettiva trasmessa da vettori quali la zecca e il pidocchio del corpo umano (TBRF e LBRF), estremamente rara in Europa. I recenti flussi migratori dai Paesi africani aprono nuove rotte per l'introduzione di queste malattie infettive in Italia e in Europa. Attualmente sono stati segnalati 17 casi di LBRF al Centro Europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), di cui 3 in Italia. Il Laboratorio per le Rickettsiosi umane e patogeni atipici, sito presso il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità, si è occupato della conferma diagnostica dei casi umani riscontrati in Italia in persone migrate dalla Somalia.

Parole chiave: *Borrelia recurrentis*; malattie trasmesse da vettori; zoonosi

SUMMARY (*Relapsing fever: an emerging disease in Italy and Europe*) - Relapsing fever, caused by bacteria of the genus *Borrelia*, is a tick and/or louse-borne disease (TBRF and LBRF), which is now extremely rare in Europe. The recent migratory flows from African countries opens new routes for the introduction of these infectious diseases in Italy and Europe. Up to now, 17 cases of LBRF have been reported to the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), including 3 in Italy. The Laboratory for Human rickettsioses and atypical pathogens of the Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Diseases of the Italian National Institute of Health has been recently involved in the diagnostic confirmation of the human cases detected in Italy among refugees from Somalia.

Key words: *Borrelia recurrentis*; louse-borne diseases; zoonoses

alessandra.ciervo@iss.it

Il termine "febbre ricorrente" identifica un gruppo di malattie infettive caratterizzate da episodi febbrili acuti, accompagnati da sintomi non specifici, intervallati da periodi in cui i pazienti sono paucisintomatici o del tutto asintomatici. L'agente eziologico fa parte del gruppo delle spirochete del genere *Borrelia*, e può essere trasmesso dal pidocchio del corpo (LBRF) o dalle zecche (TBRF). Il pidocchio del corpo, *Pediculus humanus*, è in grado di trasmettere soltanto la *Borrelia recurrentis* e il contagio avviene da persona a persona, senza richiedere la presenza di ospiti intermedi o serbatoi animali. Le zecche, invece, trasmettono all'uomo più specie di *Borrelia* (*B. duttonii*, *B. crocidurae*, *B. turicatae*, *B. hispanica*, *B. persica*, *B. latyshevi* e *B. hermsii*), che sono mantenute in natura da uccelli, roditori, animali domestici e da fattoria (1).

I primi casi di febbre ricorrente sono stati segnalati da Ippocrate nel IV secolo AC. La prima epidemia è stata descritta da Craigie nel 1843 a Edimburgo, mentre soltanto nel 1868 la spirocheta è stata osservata per la prima volta nel sangue dei pazienti durante un'epidemia verificatasi a Berlino (2). La LBRF era un tempo molto diffusa a livello globale, quando i pidocchi del corpo erano molto più abbondanti di quanto non siano oggi. Nel XIX secolo si sono verificati diversi focolai nelle isole britanniche, in Europa e negli Stati Uniti, mentre nella prima metà del XX secolo la malattia è stata documentata soprattutto in India, Cina, nella regione andina del Sud America e in diversi Paesi africani. Negli ultimi decenni, la LBRF è stata registrata prevalentemente in Etiopia, Somalia e Sudan, dove le infestazioni di pidocchi del corpo restano predominanti (1, 3).



L'aumento dei flussi migratori dai Paesi poveri in guerra o comunque in un contesto di violenza sembrano aprire nuove rotte per vecchie minacce microbiche. Recentemente, 3 casi di LBRF sono stati segnalati tra i richiedenti asilo, provenienti dall'Eritrea, nei Paesi Bassi e in Svizzera (4, 5). Inoltre, altri 11 casi sono stati diagnosticati nel profughi eritrei dopo il loro arrivo in Germania (6). Tutti i pazienti erano stati in campi profughi in Libia o in Italia. Anche in Italia si sono verificati 3 casi di LBRF, da luglio a settembre 2015, in giovani migranti somali che frequentavano dei campi profughi in Sicilia (7).

Il Laboratorio per le Rickettsiosi umane e patogeni atipici del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), si è occupato della conferma diagnostica dei casi umani riscontrati in Italia e dell'identificazione molecolare dell'agente eziologico.

Cenni sulla malattia, diagnosi di laboratorio e terapia

I sintomi associati alla febbre ricorrente sono causati da cicli di aumento e diminuzione del numero di spirochete nel sangue, che derivano dalla risposta immunitaria dell'ospite e dai meccanismi di evasione/elusione immunitaria determinati dalla variabilità antigenica delle proteine di membrana del batterio (8).

Il periodo d'incubazione è di circa 8 giorni, ma può variare da 5 a 15 giorni. Gli episodi acuti di malattia variano da 2 a 9 giorni, alternati da 2 a 4 giorni asintomatici. In assenza di terapia antibiotica, la malattia può durare da alcune settimane a mesi, e possono verificarsi anche 10 o più episodi febbrili. Con la terapia

farmacologica, il decorso della malattia varia da 13 a 16 giorni, limitando drasticamente le ricadute. La febbre è accompagnata da sintomi non specifici, tra cui mal di testa, brividi, mialgia, artralgia, disturbi addominali e un transitorio rash petecchiale, che può essere comune durante l'episodio febbrile iniziale. Alle ricadute febbrili sono associate una varietà di possibili complicazioni, perché questi patogeni possono invadere diversi tessuti e provocare infiammazione. Possono essere coinvolti: il sistema nervoso centrale e periferico (meningite e meningoencefalite), così come possono presentarsi manifestazioni cardiache (miocardite e cardiomegalia), complicanze polmonari (polmonite ed edema polmonare), insufficienza epatica (epatite e epatomegalia), epistassi, trombocitopenia, diminuzione dei fattori della coagulazione, o ostruzione di capillari dovuta ad aggregazione delle borrelie (1, 3).

La diagnosi di febbre ricorrente dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti che vivono o viaggiano in una zona endemica, e/o hanno avuto una recente esposizione a pidocchi del corpo o a zecche. Attualmente, la diagnosi di laboratorio può essere fatta mediante l'individuazione delle spirochete nel sangue o nel liquor durante un episodio febbrile e mediante l'allestimento di vetrini per microscopia colorati con Giemsa o Wright. Questa metodica, tuttavia, non è in grado di determinare il genere e la specie dell'agente eziologico. Questa limitazione viene superata nei laboratori specializzati usando la reazione a catena della polimerasi (PCR) e il sequenziamento genico.

Gli antibiotici efficaci per il trattamento della febbre ricorrente sono la doxiciclina, la tetraciclina, le cefalosporine e l'eritromicina. Generalmente, una singola dose di doxiciclina (100 mg), di tetraciclina (500 mg), o di eritromicina (500 mg), può essere sufficiente per eliminare le spirochete dalla circolazione in 2-4 ore, ma il trattamento può proseguire anche per 7-10 giorni. La doxiciclina e la tetraciclina sono da preferire, ma non devono essere usate nelle donne in gravidanza e nei bambini di età inferiore ai 9 anni. A questi può essere somministrata l'eritromicina (12,5 mg/kg fino a 500 mg) (9).

Nel 30-70% dei casi, durante il trattamento antibiotico si può verificare la reazione di Jarisch-Herxheimer, con una riacutizzazione dei sintomi dovuta all'elevato numero di batteri improvvisamente uccisi e frammentati, liberando così una massiva dose di antigene lipoproteico in grado di aumentare bru-

scamente i livelli circolanti di TNF, interleuchina-6 e interleuchina-8. Per tale motivo i pazienti devono essere attentamente monitorati per le prime 12 ore dopo la dose iniziale di antibiotico (10).

I tassi di mortalità per la febbre ricorrente possono arrivare al 70% per la LBRF e al 10% per la TBRE, in assenza di terapia, soprattutto nel corso di grandi epidemie e durante guerre e carestie. Con il trattamento antibiotico questi tassi scendono al 5% per la LBRF e a meno dell'1% per la TBRE (1, 3).

Casi italiani di LBRF

Paziente 1

Bambino somalo di 13 anni sbarcato a Palermo l'11 luglio 2015, dopo aver soggiornato in Libia. Cinque giorni dopo l'arrivo è stato ricoverato presso il nosocomio di Palermo "G. di Cristina" con febbre alta, mal di testa, malessere generale, lesioni cutanee su mani e gambe. Le analisi del sangue mostravano trombocitopenia, una lieve anemia e valori elevati di creatinin-fosfochinasi (CPK). Il paziente è stato trattato con ceftriaxone (2 g/giorno) e idratazione per via endovenosa. Le sue condizioni sono peggiorate dopo circa 10 ore dal trattamento antibiotico, con febbre alta (40 °C), brividi e sudorazione profusa (reazione Jarish-Herxheimer). Il ragazzo è guarito dopo 15 giorni di trattamento antibiotico. Lo striscio di sangue ha mostrato negatività per plasmodi, ma ha rivelato un gran numero di spirochete. Lo screening sierologico per *B. burgdorferi* è risultato negativo.

Paziente 2

Ragazzo somalo di 17 anni arrivato a Lampedusa il 27 agosto 2015. Sei giorni dopo lo sbarco è stato trasferito all'ospedale "Paolo Giaccone" di Palermo con febbre e artralgia. Prima del suo arrivo in Italia, il paziente aveva viaggiato e soggiornato in Libia. Le analisi del sangue hanno mostrato elevati valori di transaminasi, trombocitopenia e una lieve anemia. Lo striscio di sangue è risultato negativo per la malaria, ma positivo per le spirochete. Lo screening sierologico per la malaria, leptospira, *Rickettsia conorii* e dengue sono risultati negativi. Il test ELISA di *B. burgdorferi* ha evidenziato positività e l'analisi del Western Blot ha rivelato la positività antigenica per le proteine borrelia p10, p41 e OspC. Il paziente è guarito dopo trattamento con doxiciclina (100 mg/die) e ceftriaxone (2 g/die).

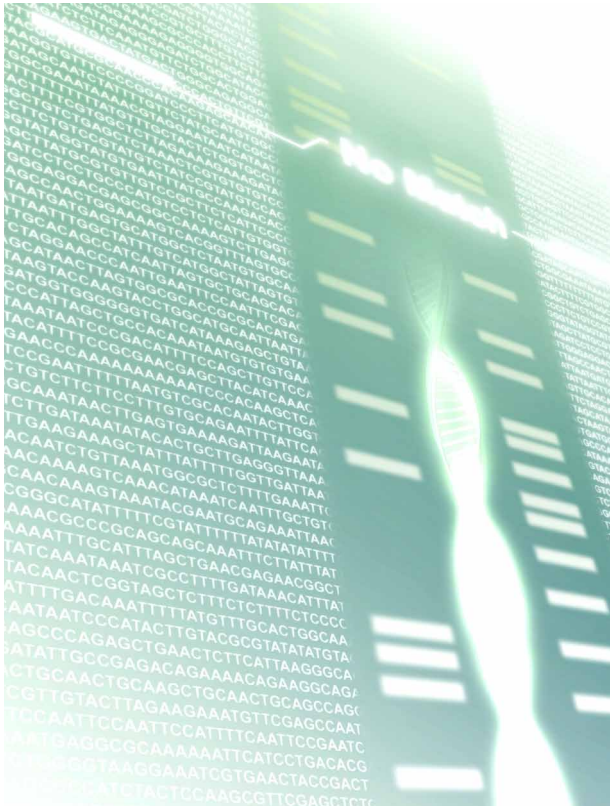
Paziente 3

Ragazzo somalo di 17 anni arrivato a Trapani il 4 settembre 2015. Tre giorni dopo il suo arrivo è stato trasferito all'ospedale "Paolo Giaccone" di Palermo con febbre, artralgia, grave disidratazione, insufficienza renale e confusione mentale. Prima del suo sbarco in Italia, il paziente aveva soggiornato per 5 mesi in Libia. Al momento del ricovero mostrava: una grave trombocitopenia, lieve anemia, valori elevati di transaminasi, LHD, D-dimero, proteina C-reattiva, creatinina e azotemia. Lo striscio di sangue è risultato negativo per il plasmodio e positivo per lo spirochete. Lo screening sierologico per leptospira, *B. burgdorferi* e dengue è risultato negativo. Il paziente ha recuperato dopo trattamento con doxiciclina (100 mg) e ceftriaxone (2 g/die).

La conferma diagnostica presso l'ISS

Presso il Laboratorio delle Rickettsiosi umane e patogeni atipici del Dipartimento di MIPI/ISS è stato possibile eseguire la conferma diagnostica per le borrelie implicate nei 3 casi di febbre ricorrente. Questa conferma si è basata su un primo saggio di multiplex real-time PCR in grado di identificare le borrelie coinvolte nella LBRF e nella TBRE. L'identificazione e la genotipizzazione microbica è stata invece acquisita sequenziando la regione genica detta "di firma" del 16S rRNA. Tutti i campioni di sangue sono risultati positivi per real time PCR, mentre il sequenziamento genico ha mostrato il 100% di identità per *B. recurrentis* A1 (GenBank numero di accesso: CP000993) in tutti i pazienti. ►





Conclusioni

I casi italiani di LBRF si aggiungono a quelli precedentemente segnalati all'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in rifugiati provenienti da altri Paesi del Corno d'Africa, come l'Eritrea. Questi migranti appaiono utilizzare come percorso di viaggio il Mediterraneo centrale, solitamente partendo dalla Libia, e più recentemente anche dall'Egitto, per approdare nel Sud dell'Italia, in Grecia e a Malta. Tutti i pazienti sono arrivati in Italia dopo aver attraversato diversi Paesi africani e il Mar Mediterraneo. I pazienti italiani non sembrano essere collegati tra loro, e il luogo di infezione rimane indefinito. Tuttavia, dal momento che provengono da un Paese endemico per la LBRF, è probabile che abbiano acquisito il vettore e l'infezione da *Borrelia* nel loro Paese di origine o in altri Paesi vicini. Dal momento che non si può escludere che altri migranti e rifugiati possano essere stati infettati, dobbiamo considerare i 17 casi europei come la punta di un iceberg, ed è lecito ipotizzare che molti altri migranti e rifugiati possano essere contagiati.

La febbre ricorrente dovrebbe essere considerata come un problema emergente e il sospetto diagnostico dovrebbe portare a una diagnosi precoce tra i rifugiati provenienti dal Corno d'Africa o anche nelle persone che operano nei campi profughi. Minimizzare il sovraffollamento dei Centri di accoglienza per i migranti, promuovere un'adeguata igiene per i migranti, e sensibilizzare medici e altri operatori sanitari sulla possibilità di riscontrare la febbre ricorrente tra i migranti è quindi di particolare importanza. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Cutler SJ, Abdissa A, Trape JF. New concepts for the old challenge of African relapsing fever borreliosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:400-6.
2. Felsenfeld O. *Borreliae*, human relapsing fevers, and parasite-vector-host relationships. *Bacteriol Rev* 1965; 29:46-74.
3. Larsson C, Andersson M, Bergstrom S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:443-9.
4. Wilting KR, Stienstra Y, Sinha B, et al. Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) in asylum seekers from Eritrea, the Netherlands, July 2015. *Euro Surveill* 2015;20(30): pii=21196.
5. Goldenberger D, Claas GJ, Bloch-Infanger C, et al. Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) in an Eritrean refugee arriving in Switzerland, August 2015. *Euro Surveill* 2015;20(32): pii=21204.
6. ProMED-mail. *Louse-borne relapsing fever - Germany: asylum seekers, ex East Africa*. Archive Number: 20150903.3620174. 3 September 2015.
7. Ciervo A, Mancini F, di Berenardo F, et al. Louse-borne relapsing fever in young migrants, Sicily, Italy, July-September 2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22(1):152-3.
8. Barbour AG, Carter CJ, Sohaskey CD. Surface protein variation by expression site switching in the relapsing fever agent *Borrelia hermsii*. *Infect Immun* 2000;68:7114-21.
9. Perine PL, Krause DW, Awoke S, et al. Single dose doxycycline treatment of louse borne relapsing fever and epidemic typhus. *Lancet* 1974;2:742-4.
10. Negussie Y, Remick DG, DeForge LE, et al. Detection of plasma tumor necrosis factor, interleukins 6 and 8 during the Jarisch-Herxheimer reaction of relapsing fever. *J Exp Med* 1992;175:1207-12.