

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Lyme

Antonino Cartabellotta^{1*}, Alberto Enrico Maraolo², Antonio Cartabellotta³, Corrado Iacono⁴

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Università degli Studi di Napoli Federico II, ³Studente in Medicina, Università Vita e Salute, San Raffaele Milano, ⁴Farmacista, Dipartimento Farmaceutico AUSL di Bologna

La malattia di Lyme è causata da un gruppo specifico di batteri (spirochete) appartenenti al complesso *Borrelia burgdorferi*, trasmessi all'uomo tramite puntura di una zecca infetta. La malattia determina vari problemi clinici: dal rash cutaneo a una grave compromissione di alcuni organi, tra cui artriti, problemi neurologici e cardiologici. I pazienti con sintomi aspecifici e/o solo con lesioni cutanee si presentano generalmente al medico di medicina generale (MMG) e spesso vengono trattati nell'ambito delle cure primarie, mentre quelli con sintomi più severi vengono inviati ad uno specialista.

Questo articolo riassume le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione del costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida (LG) – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre. In generale, mancano evidenze di buona qualità su epidemiologia, prevalenza, diagnosi e trattamento.

1. Sospetto clinico

L'incidenza della malattia di Lyme è sconosciuta. La maggior parte delle stime si basano sui casi confermati in laboratorio, escludendo quelli diagnosticati clinicamente e quelli non diagnosticati. Il tipico rash, l'eritema migrante, non sempre è presente, notato o riconosciuto, e altri sintomi sono poco specifici. Le raccomandazioni di questa LG sono state sviluppate per diffondere la consapevolezza sui dati che aumentano la probabilità di malattia di Lyme, così da generare un adeguato sospetto clinico.

- Essere consapevoli che:
 - i batteri che causano la malattia di Lyme sono trasmessi dalla puntura di una zecca infetta
 - le zecche vivono generalmente in aree erbose e boschive, tra cui giardini pubblici e parchi
 - le punture di zecca non sempre sono visibili
 - le zecche infette sono ubiquitarie: anche se alcune aree sembrano avere una prevalenza maggiore di zecche infette, i dati sono incompleti
 - la prevalenza della malattia di Lyme può essere mag-

giore in zone del centro, est e nord Europa (inclusa la Scandinavia) e in regioni dell'Asia, Stati Uniti e Canada. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e informata da una revisione sull'incidenza della malattia di Lyme nel Regno Unito]

- Essere consapevoli che in molti casi le punture di zecche non trasmettono la malattia di Lyme. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Fornire adeguate indicazioni su:
 - habitat delle zecche: es. aree erbose e boschive, tra cui giardini pubblici e parchi
 - importanza di una immediata e corretta rimozione della zecca e relative modalità (box 1)
 - necessità di coprire la cute esposta e utilizzare repellenti per insetti
 - modalità per controllare eventuali punture di zecche su sé stessi e sui propri figli
 - fonti di informazione sulla malattia di Lyme e organizzazioni di informazione e supporto.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Diagnosi

2.1. Dati clinici

- Diagnosticare la malattia di Lyme in persone con eritema migrante (figura 1), un rash rosso che:
 - aumenta di dimensioni e può a volte avere un'area centrale più chiara
 - generalmente non determina prurito, calore o dolore
 - solitamente diventa visibile da 1 a 4 settimane (ma

Citazione. Cartabellotta A, Maraolo AE, Cartabellotta A et al. Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Lyme. *Evidence* 2018;10(9): e1000188.

Pubblicato 19 ottobre 2018

Copyright. © 2018 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Box 1: Procedura per la rimozione delle zecche

In caso di puntura rimuovere la zecca il prima possibile.

- Il modo più sicuro per rimuovere una zecca è utilizzare pinzette a punta fine, o altro strumento idoneo alla rimozione della zecca.
- Afferrare la zecca più vicino possibile alla cute.
- Tirare lentamente con decisione verso l'alto, dal momento che l'apparato boccale della zecca lasciato nella cute può causare un'infezione locale.
- Dopo la rimozione della zecca, disinfettare o lavare con acqua e sapone la zona della puntura, controllandola per diverse settimane per eventuali cambiamenti.
- Contattare il medico in caso di malessere informandolo di eventuali punture di zecca o se si è recentemente trascorso del tempo in spazi aperti.

può comparire da 3 giorni fino a 3 mesi) dopo la puntura della zecca e perdura per diverse settimane

- di solito si localizza in corrispondenza della puntura di zecca
- Essere consapevoli che dopo una puntura di zecca si può sviluppare un rash cutaneo, che non è eritema migrante, e che:
 - generalmente si sviluppa e si risolve entro 48 ore dalla puntura
 - diversamente dall'eritema migrante provoca prurito, calore e dolore
 - può essere causato da una reazione infiammatoria o un'infezione provocata da un comune patogeno della pelle

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare la diagnosi di malattia di Lyme in persone che presentano una variabile combinazione dei seguenti sintomi:
 - febbre e sudorazione
 - adenomegalia
 - malessere
 - astenia
 - dolori al collo o rigidità
 - artralgie e/o mialgie migranti;
 - disturbi cognitivi quali amnesie e difficoltà di concentrazione, spesso descritti come "mente annebbiata"
 - cefalea
 - parestesia
- Considerare la diagnosi di malattia di Lyme in pazienti che presentano sintomi e segni collegati ad uno o più organi in quanto la malattia di Lyme è una causa possibile ma poco frequente di:
 - sintomi neurologici: es. paralisi facciale o altre paralisi del nervo cranico, meningiti, mononeurite multipla o altre radicolopatie inspiegate o, raramente, encefaliti, presentazioni neuropsichiatriche, o modifiche

- inspiegate nella sostanza bianca all'imaging cerebrale
 - artriti infiammatorie ad una o più articolazioni che possono essere fluttuanti e migranti
 - patologie cardiache, quali arresto cardiaco o pericardite
 - sintomi oftalmici, come uveite o cheratite
 - manifestazioni cutanee, quali acrodermatite cronica atrofica o linfocitoma.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità molto bassa derivante da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Se una persona si presenta con sintomi suggestivi di malattia di Lyme verificare da quanto tempo sono comparsi i sintomi e l'eventuale possibilità di punture di zecca.
- Indagare su:
 - attività che potrebbero avere esposto il paziente a punture di zecca
 - viaggi in aree ad elevata prevalenza della malattia di Lyme.
- Non escludere la probabilità di malattia di Lyme nelle persone sintomatiche senza anamnesi positiva per esposizione a punture di zecca.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Utilizzare i dati clinici insieme ai test di laboratorio per guidare diagnosi e terapia delle persone senza eritema migrante. Non escludere la diagnosi se i test sono negativi ma esiste un sospetto clinico elevato di malattia di Lyme. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*



Figura 1. Eritema migrante tipico della malattia di Lyme

2.2. Test di laboratorio

Per confermare la diagnosi malattia di Lyme i test più comuni sono quelli sierologici che identificano gli anticorpi contro i batteri che causano la malattia. Viene prima effettuato un test ad elevata sensibilità (ELISA) che, se positivo o dubbio, viene integrato con un test ad elevata specificità (immunoblot). Adeguatamente integrati con i dati clinici, i risultati dei test di laboratorio possono supportare la diagnosi di malattia di Lyme.

- Eeguire test per la malattia di Lyme solo presso laboratori accreditati che:

- utilizzano test validati: la validazione deve includere evidenze pubblicate sulla metodologia del test, sulla relazione con la malattia di Lyme e revisioni indipendenti sulla performance
- partecipano a programmi di controllo esterno di qualità

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

La figura 2 fornisce una guida per utilizzare i test diagnostici nella malattia di Lyme.

3. Terapia

Le raccomandazioni sulla terapia antibiotica mirano a fornire una guida chiara sulla scelta del farmaco, sul dosaggio, sulla durata del trattamento e sulle circostanze in cui si possono considerare ulteriori cicli di terapia o la richiesta di consulto specialistico. Dosi e durata del trattamento antibiotico sono stati selezionati facendo riferimento a quelli più elevati del prontuario per evitare

la possibilità di un sotto-trattamento. Non esistono evidenze per estendere la durata della terapia antibiotica in pazienti con sintomi persistenti.

- Trattare con antibiotici le persone con malattia di Lyme (Tabella 1, Tabella 2).

- Discutere con uno specialista la diagnosi e il trattamento di tutti i bambini e i giovani con malattia di Lyme e i sintomi, oltre l'eritema migrante.

- Se un adulto con la malattia di Lyme ha sintomi focali, considerare una discussione o un consulto specialistico senza ritardare il trattamento.

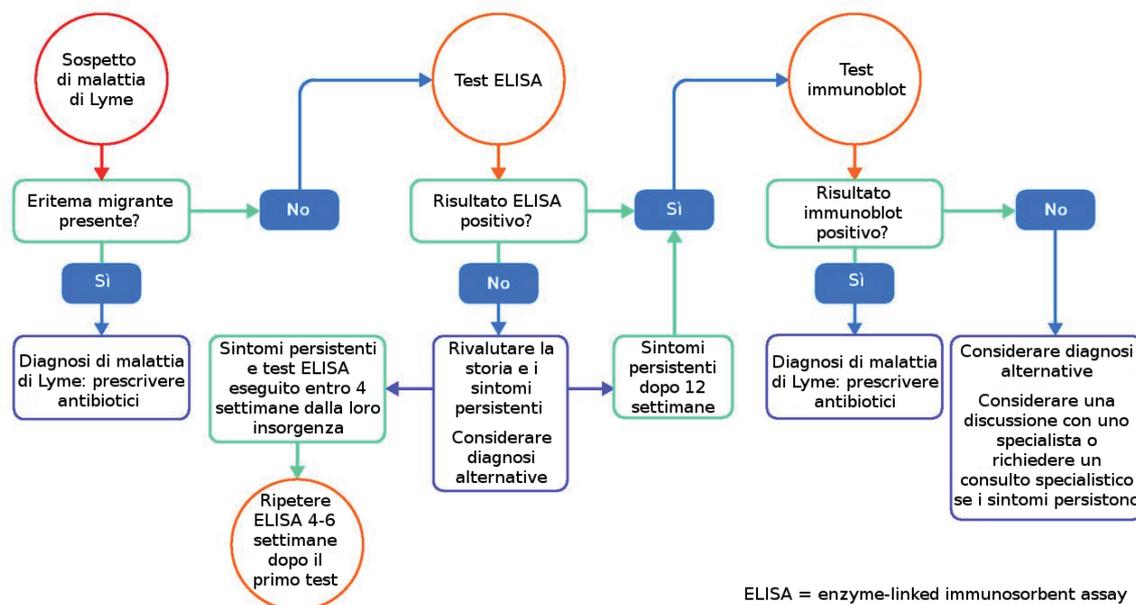
- Se i sintomi che possono essere collegati alla malattia di Lyme persistono, non migliorano o peggiorano dopo terapia antibiotica, rivalutare la storia e i sintomi del paziente, indagando:

- possibili cause alternative dei sintomi
- possibile re-infezione
- possibile fallimento terapeutico
- dettagli del trattamento precedente, tra cui se il ciclo di antibiotici è stato completato senza interruzioni;
- eventuale associazione dei sintomi a danni d'organo causati dalla malattia di Lyme, come ad esempio la paralisi di uno o più nervi.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare un secondo ciclo di antibiotici se i sintomi persistono, prescrivendo un farmaco diverso da quello somministrato nel primo ciclo. Ad esempio, per gli adulti con malattia di Lyme e artriti, prescrivere amoxicillina se

Utilizzare presentazione clinica e test di laboratorio per guidare la diagnosi
 In caso di sospetto clinico elevato di malattia di Lyme, considerare l'inizio del trattamento
 in attesa dei risultati del test e non escludere la malattia di Lyme anche se i risultati sono negativi



ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay

Figura 1. Algoritmo per l'utilizzo dei test di laboratorio nella diagnosi della malattia di Lyme

Tabella 1. Terapia antibiotica per la malattia di Lyme in relazione ai sintomi^a: adulti e giovani (età ≥12 anni)

Sintomi	Terapia	Prima alternativa	Seconda alternativa
Malattia di Lyme senza sintomi focali			
Eritema migrante e/o sintomi non focali	Doxiciclina per os: 100 mg 2 somministrazioni/die oppure 200 mg 1 somministrazione/die per 21 giorni	Amoxicillina per os: 1 g 3 somministrazioni/die per 21 giorni	Azitromicina per os ^b : 500 mg/die per 17 giorni
Malattia di Lyme con sintomi focali			
Coinvolgimento dei nervi cranici o del sistema nervoso periferico	Doxiciclina per os: 100 mg 2 somministrazioni/die oppure 200 mg 1 somministrazione/die per 21 giorni	Amoxicillina per os: 1 g 3 somministrazioni/die per 21 giorni	–
Coinvolgimento del sistema nervoso centrale	Ceftriaxone per via e.v.: 2 g 2 somministrazioni/die oppure 4 g 1 somministrazione/die per 21 giorni (quando si considera di passare a un farmaco orale, utilizzare la doxiciclina)	Doxiciclina per os: 200 mg 2 somministrazioni/die oppure 400 mg 1 somministrazione/die per 21	–
Artrite di Lyme Acrodermatite cronica atrofica	Doxiciclina per os: 100 mg 2 somministrazioni/die oppure 200 mg 1 somministrazione/die per 28 giorni	Amoxicillina per os: 1 g 3 somministrazioni/die per 28 giorni	Ceftriaxone per via e.v.: 2 g 1 somministrazione/die per 28 giorni
Cardite di Lyme emodinamicamente stabile ^b	Doxiciclina per os: 100 mg 2 somministrazioni/die oppure 200 mg 1 somministrazione/die per 21 giorni	Ceftriaxone per via e.v.: 2 g 1 somministrazione/die per 21 giorni	–
Cardite di Lyme emodinamicamente instabile ^b	Ceftriaxone per via e.v.: 2 g 1 somministrazione/die per 21 giorni (quando si considera di passare alla terapia orale, utilizzare la doxiciclina)	–	–

^aNelle donne gravide con sospetta malattia di Lyme, utilizzare gli antibiotici appropriati in relazione allo stadio di avanzamento della gravidanza

^bNei pazienti con cardite di Lyme non prescrivere azitromicina per i suoi effetti sull'intervallo QT

la persona ha completato un ciclo iniziale di doxiciclina. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Se i sintomi persistono dopo due cicli completi di antibiotico:

- non prescrivere di routine ulteriori cicli di antibiotico, e
- considerare una discussione con il laboratorio di riferimento o una discussione o un consulto specialistico (es. infettivologo, reumatologo, neurologo) in relazione ai sintomi preminenti.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a molto bassa da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Supportare le persone con malattia di Lyme che hanno sintomi persistenti dopo la terapia:

- incoraggiandoli e aiutandoli ad accedere a servizi di supporto, incluso l'invio ad un assistente sociale per adulti per valutare esigenze di assistenza e supporto, se necessario
- comunicando con i servizi sociali per bambini e famiglie, scuole e istruzione superiore e datori di lavoro sulle necessità del paziente per un graduale ritorno alle proprie attività, se rilevante.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Spiegare la diagnosi e le incertezze

L'incertezza dovuta alle limitate evidenze di buona qualità è difficile da accettare per le persone con la malattia di Lyme e può generare paura e frustrazione. Pertanto, è

fondamentale che alle persone con diagnosi o sospetto di malattia di Lyme vengano forniti supporto, informazioni da fonti attendibili e una chiara comunicazione sulla diagnosi e sul trattamento, incluse le incertezze.

• Informare i pazienti che i test per la malattia di Lyme presentano dei limiti. In particolare, chiarire che possono verificarsi risultati falsamente positivi falsamente negativi, spiegandone il significato.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Spiegare che la maggior parte dei test per la malattia di Lyme verifica la presenza di anticorpi e che l'accuratezza dei test può essere ridotta se:

- il test è eseguito troppo precocemente, ovvero prima dello sviluppo di anticorpi
- la persona ha un'immunità ridotta (es. persone in terapia immunosoppressiva) che può influenzare lo sviluppo di anticorpi

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Spiegare al paziente con sintomi persistenti dopo la terapia antibiotica che:

- la persistenza dei sintomi non implica necessariamente infezione attiva
- i sintomi della malattia di Lyme possono impiegare mesi o anni a scomparire anche dopo il trattamento
- alcuni sintomi possono conseguire a danno permanente da infezione
- non esiste un test diagnostico per l'infezione attiva

Tabella 2. Terapia antibiotica per la malattia di Lyme in relazione ai sintomi^{a,b,c}: bambini di età <12 anni

Sintomi	Età	Terapia	Prima alternativa	Seconda alternativa
Malattia di Lyme senza sintomi focali				
Eritema migrante e/o sintomi non focali	9-12 anni	Doxiciclina per os ^a in bambini di peso <45 kg: 5 mg/kg in 2 dosi il primo giorno, seguiti da 2,5 mg/kg/die in 1 o 2 dosi per un totale di 21 giorni. In caso di infezioni severe, sino a 5 mg/kg/die per 21 giorni ^d	Amoxicillina per os in bambini di peso ≤33 kg: 30 mg/kg 3 somministrazioni/die per 21 giorni	Azitromicina per os ^e in bambini di peso ≤50 kg: 10 mg/kg/die per 17 giorni
	<9 anni	Amoxicillina per os in bambini di peso ≤33 kg: 30 mg/kg 3 somministrazioni/die per 21 giorni	Azitromicina per os ^e in bambini di peso ≤50 kg: 10 mg/kg/die per 17 giorni	–
Malattia di Lyme con sintomi focali				
Coinvolgimento dei nervi cranici o del sistema nervoso periferico	9-12 anni	Doxiciclina per os ^a in bambini di peso <45 kg: 5 mg/kg in 2 dosi il primo giorno, seguiti da 2,5 mg/kg/die in 1 o 2 dosi per un totale di 21 giorni. In caso di infezioni severe, sino a 5 mg/kg/die per 21 giorni ^d	Amoxicillina per os in bambini di peso ≤33 kg: 30 mg/kg 3 somministrazioni/die per 21 giorni	–
	<9 anni	Amoxicillina per os in bambini di peso ≤33 kg: 30 mg/kg 3 somministrazioni/die per 21 giorni	–	–
Coinvolgimento del sistema nervoso centrale	9-12 anni	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 4 g) 1 somministrazione/die per 21 giorni	Doxiciclina per os ^a in bambini di peso <45 kg: 5 mg/kg in 2 dosi il primo giorno, seguiti da 2,5 mg/kg/die in 1 o 2 dosi per un totale di 21 giorni. In caso di infezioni severe, sino a 5 mg/kg/die per 21 giorni ^d	–
	<9 anni	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 4 g) 1 somministrazione/die per 21 giorni	–	–
Artrite di Lyme o acrodermatite cronica atrofica	9-12 anni	Doxiciclina per os ^a in bambini di peso <45 kg: 5 mg/kg in 2 dosi il primo giorno, seguiti da 2,5 mg/kg/die in 1 o 2 dosi per un totale di 28 giorni. In caso di infezioni severe, sino a 5 mg/kg/die per 28 giorni ^d	Amoxicillina per os in bambini di peso ≤33 kg: 30 mg/kg 3 somministrazioni/die per 28 giorni	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 2 g) 1 somministrazione/die per 28 giorni
	<9 anni	Amoxicillina per os in bambini di peso ≤33 kg: 30 mg/kg 3 somministrazioni/die per 28 giorni	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 2 g) 1 somministrazione/die per 28 giorni	–
Cardite di Lyme emodinamicamente stabile ^e	9-12 anni	Doxiciclina per os ^a in bambini di peso <45 kg: 5 mg/kg in 2 dosi il primo giorno, seguiti da 2,5 mg/kg/die in 1 o 2 dosi per un totale di 21 giorni. In caso di infezioni severe, sino a 5 mg/kg/die per 21 giorni ^d	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 2 g), 1 somministrazione/die per 21 giorni	–
	<9 anni	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 2 g) 1 somministrazione/die per 21 giorni	–	–
Cardite di Lyme emodinamicamente instabile ^e	9-12 anni	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 2 g) 1 somministrazione/die per 21 giorni	Doxiciclina per os ^a in bambini di peso <45 kg: 5 mg/kg in 2 dosi il primo giorno, seguiti da 2,5 mg/kg/die in 1 o 2 dosi per un totale di 21 giorni. In caso di infezioni severe, sino a 5 mg/kg/die per 21 giorni ^d	–
	<9 anni	Ceftriaxone per via e.v. in bambini di peso <50 kg: 80 mg/kg (fino a 2 g) 1 somministrazione/die per 21 giorni	–	–

^aAlla data di pubblicazione (ottobre 2018), in Italia la doxiciclina non è autorizzata nei bambini di età <12 anni ed è controindicata, tranne per condizioni gravi o potenzialmente letali quando si prevede che i benefici potenziali siano maggiori dei rischi, in particolare modo quando non ci sono terapie alternative. Il medico prescrittore dovrebbe seguire linee guida più rilevanti, prendendosi la responsabilità di questa decisione. Il consenso informato dovrebbe essere ottenuto e documentato.

^bDiscutere il trattamento della malattia di Lyme nei bambini e nei giovani con uno specialista, tranne nei casi di eritema migrante isolato senza ulteriori sintomi.

^cPer il trattamento di bambini di peso superiore alle soglie indicate fare riferimento alla tabella 1.

^dUtilizzare il giudizio clinico per determinare i dosaggi di doxiciclina nei bambini di età <12 anni con infezioni severe.

^eNei pazienti con cardite di Lyme non prescrivere azitromicina per i suoi effetti sull'intervallo QT.

e una diagnosi alternativa può spiegare i sintomi del paziente

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5. Raccomandazioni per la ricerca futura

- È possibile definire un elenco di core-outcome per i trial clinici sul trattamento della malattia di Lyme?
- Quali sono l'incidenza, le modalità di presentazione clinica, il trattamento e gli outcome della malattia di Lyme?
- Quale è l'attuale sieroprevalenza degli specifici anticorpi della malattia di Lyme e di altre infezioni causate dalle punture di zecca?
- Quali sono le opzioni terapeutiche efficaci e costo-efficaci per le differenti presentazioni cliniche della malattia di Lyme?
- Qual è il test sierologico anticorpale, il biomarcatore o altro test più efficace e costo-efficace per la diagnosi della malattia di Lyme a qualsiasi stadio, inclusa la reinfezione?

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease. April 2018 (last updated October 2018) 2018. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/NG95. Ultimo accesso: 19 ottobre 2018