

Le infezioni trasmesse dal morso di zecca

Leonardo Calza, Roberto Manfredi, Francesco Chiodo

Riassunto. Le zecche, ectoparassiti obbligati che si nutrono con pasti ematici, sono i più comuni agenti di malattie infettive trasmesse da vettori negli Stati Uniti e in Europa. Le zecche giocano un ruolo essenziale nella trasmissione di numerosi agenti infettivi, quali virus, batteri, spirochete, rickettsie e parassiti, e i morsi delle zecche causano una grande varietà di malattie infettive acute e croniche, comprendenti la malattia di Lyme, le febbri ricorrenti, la febbre purpurica delle Montagne Rocciose, la febbre bottonosa mediterranea, l'erlichiosi, la febbre Q, la tularemia, la babesiosi e l'encefalite virale trasmessa da zecche. Sin dalla sua identificazione circa 30 anni fa, la malattia di Lyme ha continuato a diffondersi e oggi è la più frequente malattia trasmessa da artropode negli Stati Uniti e in Europa. Le infezioni causate da rickettsie sono largamente diffuse in tutto il mondo e hanno una notevole influenza sulla sanità pubblica e sulle attività militari come possibile arma biologica. Il virus dell'encefalite trasmessa da zecche è endemico nell'Europa centrale, orientale e settentrionale e può causare un ampio spettro di manifestazioni cliniche, compreso tra l'infezione asintomatica e la grave meningoencefalite. Questa rassegna fa il punto, ad oggi, sugli aspetti epidemiologici, microbiologici, clinici, diagnostici e terapeutici delle principali malattie infettive trasmesse da zecche negli Stati Uniti e in Europa.

Parole chiave. *Borrelia*, malattia infettiva, rickettsia, virus, zecca.

Summary. *Tick-borne infections.*

Ticks are obligate, blood-sucking ectoparasites that are the most common agents of vector-borne infectious disease in the United States and European countries. Ticks play an important role in transmitting several infectious agents, such as viruses, bacteria, spirochetes, rickettsia, and parasites, and tick bites cause a variety of acute and chronic infectious diseases, including Lyme disease, tick-borne relapsing fever, Rocky Mountain and Mediterranean spotted fevers, ehrlichiosis, Q fever, tularemia, babesiosis, and tick-borne viral encephalitis. Since its identification nearly 30 years ago, Lyme disease has continued to spread, and it is now the most commonly reported arthropod-borne illness in American and European countries. Rickettsial infections are widely distributed throughout the world and have a remarkable influence on public health and military activities as a possible biological weapon. Tick-borne encephalitis virus is endemic in central, eastern and northern Europe and may cause a wide spectrum of clinical forms, ranging from asymptomatic infection to severe meningo-encephalitis. This article reviews the epidemiology, microbiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment of the major tick-borne infectious diseases in the United States and Europe.

Key words. *Borrelia*, infectious disease, rickettsia, tick, virus.

Introduzione

L'arrivo della stagione estiva offre l'opportunità di godersi un periodo di riposo e di divertimento, ma può anche celare alcune insidie alquanto temibili, come le malattie infettive trasmesse da insetti vettori quali zecche, mosche e zanzare.

Le zecche, in particolare, possono essere responsabili con il loro morso della trasmissione di svariati agenti infettivi, soprattutto alle persone che si recano per turismo, villeggiatura o motivi professionali nelle zone ricche di vegetazione e prati umidi, che rappresentano l'habitat ideale di questi parassiti.

Le infezioni trasmesse da zecche sono infatti più frequenti nei mesi estivi e autunnali e colpiscono prevalentemente escursionisti, campeggiatori, cacciatori, guardie forestali, veterinari, agricoltori e tutti coloro che soggiornano a lungo in campagna o in collina. Questi artropodi, infatti, membri dell'ordine *Acarina* e della classe *Arachnida*, vivono abitualmente nell'erba umida, si nutrono di pasti ematici a danno di vari vertebrati e possono entrare accidentalmente in contatto con l'uomo se questi si spinge in mezzo alla vegetazione senza ottemperare alle norme basilari di prevenzione.

Il morso della zecca può essere spesso seguito da un'infezione cutanea localizzata (caratterizzata da eritema, edema e dolore) causata dalla penetrazione in profondità di batteri presenti abitualmente sulla superficie dell'epidermide, tra cui i più comuni sono streptococchi o stafilococchi. In questo caso sarà necessaria una terapia antibiotica da definire in base al tipo e alla gravità dell'infezione, ma generalmente a base di derivati della penicillina, macrolidi o fluorochinoloni.

Più raramente, invece, il morso della zecca può consentire la trasmissione di batteri, virus o parassiti provenienti dai serbatoi animali in cui l'artropode si nutre, responsabili poi di malattie infettive sistemiche, talvolta con manifestazione clinica improntata ad elevata gravità. Il riconoscimento tempestivo e la corretta terapia di queste infezioni sono in questo caso essenziali per eradicare la malattia, prevenendo complicanze talvolta severe ed evitando la sua eventuale cronicizzazione.

Le più frequenti malattie infettive causate da agenti patogeni trasmessi con il morso della zecca sono elencate nella tabella 1 e verranno sinteticamente esaminate in questa rassegna, focalizzando in particolare l'attenzione sulle manifestazioni cliniche e sull'iter diagnostico-terapeutico.

Malattia di Lyme

La malattia di Lyme è divenuta alla fine del XX secolo una malattia infettiva emergente ed è attualmente considerata la più frequente infezione trasmessa da artropodi vettori in Europa e negli Stati Uniti.

La sua incidenza è in costante aumento e negli Stati Uniti ne vengono diagnosticati circa 15-18 mila casi all'anno^{1,2}.

È una malattia infettiva multisistemica causata da una spirocheta (*Borrelia burgdorferi*) trasmessa dal morso della zecca, che si manifesta in forma acuta e cronica attraverso fasi cliniche successive e interessa prevalentemente la cute, le articolazioni, il cuore e il sistema nervoso centrale³.

Già nel 1908, in Svezia, Afzelius descriveva un'eruzione cutanea eritematosa conseguente al morso della zecca e in seguito definita eritema cronico migrante; nel 1922, i medici francesi Garin e Bujadoux avevano osservato alcuni casi di meningite e poliradicoloneurite nei pazienti morsi dal parassita; nel 1948, in Germania, Lenhof dimostrava per primo la presenza – nelle lesioni cutanee insorte a seguito del contatto con la zecca – di batteri spiraliformi, poi definiti spirochete e morfologicamente assai simili al *Treponema pallidum*, agente eziologico della sifilide.

La malattia, però, deve la sua attuale denominazione ad un'insolita epidemia di artrite giovanile osservata nel 1975 tra gli abitanti della contea di Old Lyme, nel Connecticut (Stati Uniti). Nel 1977, Steere dimostrava infatti la correlazione tra il morso della zecca e la successiva insorgenza di eritema cutaneo e sintomi articolari; nel 1982, infine, Burgdorfer e Barbour isolavano una spirocheta (poi denominata *Borrelia burgdorferi*) nell'intestino della zecca di genere *Ixodes* e, due anni più tardi, la stessa borrelia veniva isolata nelle lesioni cutanee, nel sangue e nel liquor cefalorachidiano dei pazienti affetti dalla malattia^{3,4}.

B. burgdorferi è dunque un batterio lungo e sottile (20-30 x 0,2-0,3 µm), mobile per la presenza di 7-11 flagelli, dotato di oltre 100 proteine con potere antigenico e appartenente alla famiglia delle *Spirochaetaceae*.

Tabella 1. - Le più frequenti malattie infettive associate al morso di zecca presenti in Europa e nell'America Settentrionale.

Zecca	Agente eziologico	Malattia
<i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. ricinus</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Malattia di Lyme
<i>Ornithodoros erraticus</i> , <i>O. turicata</i> , <i>O. parkeri</i>	<i>Borrelia hispanica</i> , <i>B. turicatae</i> , <i>B. parkeri</i>	Febbre ricorrente da zecche
<i>Dermacentor andersoni</i> , <i>D. variabilis</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Febbre purpurica delle Montagne Rocciose
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>Rickettsia conori</i>	Febbre bottonosa o tifo da zecche mediterraneo
<i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Amblyomma americanum</i>	<i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Neorickettsia E. sennetsu</i>	Ehrlichiosi
<i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> , <i>D. andersoni</i>	<i>Coxiella burnetii</i>	Febbre Q
<i>Dermacentor andersoni</i> , <i>D. variabilis</i>	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
<i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. ricinus</i>	<i>Babesia microti</i> , <i>B. divergens</i> , <i>B. bovis</i>	Babesiosi
<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	<i>Flavivirus</i>	Encefalite trasmessa da zecche ("Tick-borne encephalitis" o TBE)

Oggi la specie *B. burgdorferi sensu lato*, molto eterogenea, è stata suddivisa in base alle caratteristiche genomiche in varie genospecie, di cui tre risultano patogene per l'uomo: *B. burgdorferi sensu stricto* (presente prevalentemente negli Stati Uniti), *B. afzelii* e *B. garinii* (queste due diffuse soprattutto in Europa e Asia)⁵.

Il serbatoio naturale delle borrelie è costituito da vari vertebrati, quali rettili, uccelli, roditori, mammiferi di media e grossa taglia (alci, cervi, cani, cavalli). Le zecche del genere *Ixodes* (figura 1), durante il loro ciclo biologico, si nutrono con periodici pasti ematici a carico degli ospiti vertebrati e possono occasionalmente trasmettere le borrelie dall'animale all'uomo attraverso il loro morso, per rigurgito del contenuto intestinale o iniezione di saliva contaminata. L'habitat ideale delle zecche è rappresentato dalle regioni a clima temperato e ricche di vegetazione, sino ad un'altitudine di 1000-1200 metri. La malattia di Lyme è stata osservata infatti in Stati Uniti, Europa e Australia; in Europa i paesi con la maggiore incidenza sono Germania, Austria, Slovenia e Svezia; in Italia è presente prevalentemente nelle regioni centro-settentrionali. L'infezione viene contratta più spesso nei mesi estivi e autunnali e colpisce per la maggior parte coloro che vivono o soggiornano a lungo nelle aree rurali: agricoltori, allevatori, campeggiatori, cacciatori e veterinari³⁻⁵.

L'etio-patogenesi delle lesioni della malattia di Lyme è complessa e tuttora in parte sconosciuta, comprendendo probabilmente, oltre all'azione diretta della borrelia, anche la liberazione di citochine (quali tumor necrosis factor- α e interleuchina-1 β) e la comparsa di fenomeni auto-immunitari⁷.

Dopo un periodo di incubazione compreso tra 3 e 32 giorni, la malattia si manifesta generalmente con segni e sintomi a carico di diversi organi e apparati e che si presentano in fasi cliniche successive intervallate da periodi di remissione. Le manifestazioni cliniche vengono suddivise nel loro complesso in fase precoce e tardiva. La fase precoce comprende lo stadio 1 o dell'infezione localizzata e lo stadio 2 o dell'infezione disseminata; la fase tardiva corrisponde allo stadio 3 o dell'infezione persistente.

Lo stadio 1 della fase precoce è caratterizzato dalla comparsa di un'eruzione cutanea in corrispondenza del morso della zecca, che però non è sempre presente (si osserva solo nel 70-80% dei casi di infezione). Questa eruzione cutanea è detta eritema cronico migrante (figura 2) ed è costituita da una lesione maculo-papulosa eritematosa che si estende poi a formare una più ampia lesione eritematosa anulare a margini lievemente rilevati, con, talvolta, al centro una vescicola o un'area necrotica. La lesione iniziale può poi essere accompagnata o seguita da altre lesioni cutanee eritematose insorte a distanza dal punto in cui sono penetrate le borrelie.

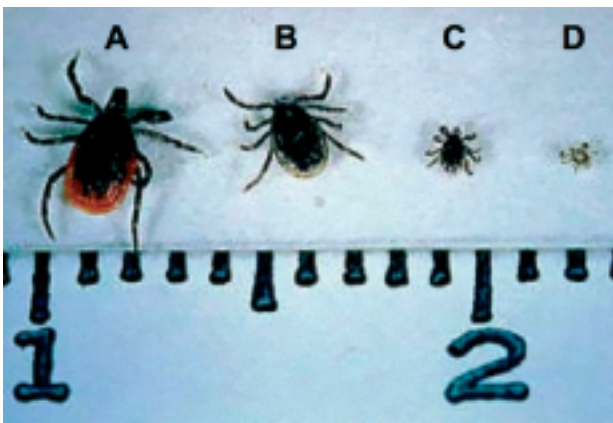


Figura 1. Zecca *Ixodes ricinus*: adulto femmina (A), adulto maschio (B), ninfa (C) e larva (D), confrontate con la scala millimetrata.

Dopo essere penetrate tramite il morso della zecca, le borrelie possono arrestarsi a livello cutaneo, ove si moltiplicano causando la caratteristica eruzione eritematosa, oppure possono disseminare per via ematogena interessando vari organi a distanza (soprattutto articolazioni, cuore e sistema nervoso centrale). La disseminazione ematica delle borrelie sembra più frequente nelle infezioni diagnosticate negli Stati Uniti, mentre, in Europa, l'eritema cronico migrante rimane più spesso un'infezione localizzata e la spirochetemia è meno comune⁶.



Figura 2. Eritema cronico migrante localizzato sulla coscia.

L'eritema cronico migrante è spesso accompagnato da febbre, cefalea, astenia, malessere, artro-mialgie, epato-splenomegalia e linfadenomegalie regionali o sistemiche⁸.

Dopo alcuni giorni o alcune settimane l'eritema cronico migrante e i sintomi di accompagnamento solitamente regrediscono, ma compaiono altri segni e sintomi a carico degli organi bersaglio e indicativi della disseminazione delle borrelie per via ematogena. Si passa così allo stadio 2 della fase precoce, che può comprendere l'interessamento cardiaco (alterazioni dell'elettrocardiogramma con blocco atrio-ventricolare, miocardite, pericardite), articolare (dolori articolari e muscolari, per lo più a livello delle grosse articolazioni), cute (lesioni eritematose anulari simili all'eritema cronico migrante) e sistema nervoso centrale (meningite o meningo-encefalite a liquor limpido, neurite dei nervi cranici con paralisi del nervo facciale, mononeurite multipla, poliradiculoneuropatia sensitiva o motoria, mielite). Questa sintomatologia si risolve generalmente nello spazio di alcune settimane o qualche mese, ma talvolta può essere assente, in caso di spirochetemia asintomatica⁹.

Nonostante un'attiva risposta immunitaria anti-spirochete comprendente lisi complemento-mediata, fagocitosi, risposta umorale e cellulosa-mediata, le borrelie possono persistere nell'organismo modificando i loro antigeni di superficie e inibendo alcune componenti della stessa risposta immunologica^{10,11}. Si giunge così alla fase tardiva o stadio 3, che si manifesta nel 50-60% dei pazienti non trattati dopo alcuni mesi o anni dall'esordio della malattia. Questa fase è caratterizzata essenzialmente da artriti ricorrenti e ingravescenti che colpiscono soprattutto le grosse articolazioni (ginocchio, caviglia) e possono condurre ad artriti croniche con erosione delle cartilagini articolari e dei capi ossei. Gli episodi artritici possono essere accompagnati da gravi manifestazioni neurologiche tardive, quali un'encefalomielite progressiva (paraparesi spastica, paralisi dei nervi cranici, atassia, disfunzione degli sfinteri), e da segni di interessamento cutaneo, quali l'acrodermatite cronica atrofizzante (discromia rosso-bluastro con atrofia della cute)¹².

La diagnosi di malattia di Lyme può essere sospettata per la presenza di elementi epidemiologici (soggiorno in campagna, morso di zecca) e clinici (eritema cronico migrante, artralgie, cefalea con paralisi del facciale), ma richiede per la sua conferma gli esami microbiologici. L'isolamento di *B. burgdorferi* può essere effettuato da vari campioni biologici (lesioni cutanee, liquido sinoviale, liquor cefalo-rachidiano, sangue) tramite esame culturale nel terreno di Barbour-Stoenner-Kelly o, in alternativa, tramite identificazione del suo DNA con reazione polimerasica a catena (PCR). Più spesso la diagnosi di certezza è posta con gli esami sierologici, ovvero la ricerca degli anticorpi anti-borrelia effettuata tramite metodica immuno-enzimatica e Western blot. Con queste tecniche

è possibile eseguire la ricerca delle IgM e delle IgG in due campioni di sangue, prelevati rispettivamente all'esordio dei sintomi e dopo 2-4 settimane. La determinazione delle IgM e delle IgG risulta positiva nel 20-30% dei casi nel primo campione e nel 70-80% dei casi nel secondo; la presenza delle sole IgM in assenza delle IgG dopo almeno un mese dall'esordio clinico è da considerare un falso positivo. Va ricordato che, dopo una terapia efficace, i soggetti guariti continuano ad essere positivi per le IgG per alcuni anni; alcuni pazienti trattati in fase precoce, al contrario, possono rimanere siero-negativi ma presentare in seguito i segni e i sintomi della fase tardiva della malattia^{13,14}.

La terapia antibiotica consigliata per la malattia di Lyme senza interessamento neurologico o cardiaco comprende la somministrazione di doxiciclina (100 mg per os 2 volte al giorno) per un periodo compreso tra 10 giorni (nelle infezioni cutanee localizzate) e 30-60 giorni (nelle forme disseminate con interessamento articolare). Tale terapia è controindicata nelle gravide e nei bambini al di sotto degli 8 anni. Come farmaci alternativi si possono utilizzare l'amoxicillina (500 mg per os 4 volte al dì) o l'eritromicina (250 mg per os 4 volte al dì). Nei pazienti con diagnosi clinica di sospetto eritema cronico migrante, poiché gli esami sierologici possono essere negativi nelle prime 1-2 settimane, si dovrebbe comunque iniziare la terapia con doxiciclina o amoxicillina per 10-20 giorni, sino al secondo prelievo effettuato durante la fase di convalescenza che, nel caso di infezione, risulterà generalmente positivo per le IgM e le IgG, documentando l'avvenuta sierconversione (come detto, però, non sempre presente se la terapia è tempestiva). Nei pazienti trattati con antibiotici nella fase precoce della malattia e rimasti siero-negativi è poi possibile la successiva reinfezione^{15,16}.

Nelle forme con disturbi neurologici o cardiaci (blocco atrio-ventricolare di 3° grado o intervallo PR superiore a 0,3 secondi) è consigliata la terapia endovenosa con ceftriaxone (2 g al dì) o cefotaxime (2 g 3 volte al dì) per almeno 30 giorni, eventualmente associati ai corticosteroidi¹⁵⁻¹⁷.

Attualmente sono disponibili negli Stati Uniti vaccini anti-borreliosi costituiti da antigeni proteici della superficie esterna batterica (OspA) e somministrati per via intramuscolare, la cui efficacia è però limitata. Le misure di profilassi più efficaci consistono nell'evitare i morsi delle zecche attraverso adeguate modalità di comportamento (vedi: Conclusioni). Poiché il rischio di contrarre la malattia di Lyme dopo morso di zecca è basso, soprattutto se la zecca viene rimossa entro 24 ore dall'inizio del pasto ematico, la profilassi antibiotica è generalmente sconsigliata. Solo se la zecca è rimasta attaccata alla cute per più di 24 ore e appare rigonfia di sangue (e dunque vi sono maggiori probabilità di trasmissione delle borrelie), è allora consigliata la profilassi antibiotica con una singola dose di doxiciclina (200 mg)¹⁸.

Vi sono altre specie di borrelie (come *B. duttoni* e *B. hispanica*) che possono essere trasmesse dal morso della zecca e causare le cosiddette febbri ricorrenti. Queste malattie infettive sono presenti nel bacino del Mediterraneo, in Asia, in Africa e in America Latina e si manifestano, dopo un periodo di incubazione di 5-8 giorni, con febbre elevata, cefalea, artro-mialgie, vomito, diarrea e, a volte, un rash maculopapuloso fugace. Sono dette febbri ricorrenti perché la febbre e gli altri sintomi solitamente regrediscono dopo alcuni giorni, ma si ripresentano con alcune recidive simili al primo episodio intervallate da periodi di apiressia di 5-10 giorni. La diagnosi si basa sull'isolamento della borrelia dal sangue periferico durante gli accessi febbrili tramite esame microscopico; la terapia prevede l'uso di doxiciclina (100 mg 2 volte al giorno per os) o tetracicline (25-50 mg/kg al giorno in 4 dosi per os) per 5 giorni².

Rickettsiosi

Si definiscono rickettsiosi le malattie infettive causate da microorganismi appartenenti al genere *Rickettsia*, trasmesse da artropodi vettori e caratterizzate generalmente da febbre ed eruzione cutanea esantematica con frequente componente emorragica.

Le rickettsiosi sono infezioni diffuse in tutto il mondo, sono talvolta seguite da complicanze severe e gravate da una non trascurabile letalità, ma non sono sempre diagnosticate e adeguatamente trattate per le loro analogie epidemiologiche e cliniche con altre malattie infettive febbrili¹⁹.

Le rickettsie sono piccoli micro-organismi (diametro di 0,2-0,6 μm) simili ai batteri, ma che si differenziano in parte da essi in quanto parassiti intracellulari obbligati che necessitano per la loro crescita di cellule viventi, mentre nell'ambiente esterno perdono rapidamente la loro infettività. Il genere *Rickettsia* comprende numerose specie patogene per l'uomo, responsabili di vari quadri morbosi e trasmesse da diversi tipi di vettori (zecche, pi-

docchi, pulci, acari). Nell'organismo umano questi micro-organismi presentano elevato tropismo per le cellule endoteliali, in cui si moltiplicano causando lesioni delle pareti vascolari con conseguenti manifestazioni emorragiche²⁰. Le principali rickettsiosi con i relativi agenti eziologici ed artropodi vettori sono elencate nella tabella 2. Le due più frequenti forme trasmesse da zecche e presenti negli Stati Uniti e in Europa sono la febbre purpurica delle Montagne Rocciose e la febbre bottonosa.

La febbre purpurica delle Montagne rocciose è un'infezione causata da *Rickettsia rickettsii* e diffusa nell'America Settentrionale, Centrale e Meridionale. È considerata la più frequente malattia infettiva trasmessa da zecche potenzialmente fatale negli Stati Uniti¹⁹.

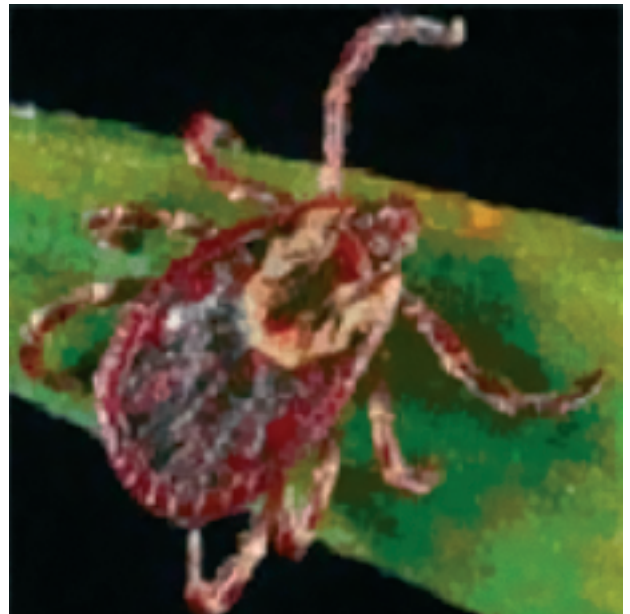


Figura 3. Zecca *Dermacentor variabilis*.

Tabella 2. - Le principali forme di rickettsiosi nel mondo.

Malattia	Agente eziologico	Artropode vettore
Tifo esantematico	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Pidocchio
Tifo murino	<i>R. typhi</i>	Pulce
Febbre purpurica delle Montagne Rocciose	<i>R. rickettsii</i>	Zecca
Febbre bottonosa	<i>R. conori</i>	Zecca
Febbre bottonosa giapponese	<i>R. japonica</i>	Zecca
Tifo da zecche africano	<i>R. africae</i>	Zecca
Rickettsialpox	<i>R. akari</i>	Acaro
Tifo delle boscaglie	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Larva di acaro
Febbre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Zecca
Ehrlichiosi	<i>E. chaffeensis</i> , <i>E. equi</i> , <i>E. phagocytophila</i>	Zecca

Il serbatoio naturale del micro-organismo è costituito da molti animali domestici e selvatici (roditori, conigli, lepri, cani), dai quali occasionalmente le rickettsie possono essere trasmesse all'uomo tramite il morso delle zecche (*Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*) (figura 3) che si nutrono con periodici pasti ematici negli animali infetti. Dopo essersi replicati a livello cutaneo, i micro-organismi raggiungono i linfonodi regionali e quindi disseminano per via ematogena, localizzandosi prevalentemente nelle cellule endoteliali dei piccoli vasi sanguigni.

Qui si moltiplicano nuovamente causando un processo vasculitico con necrosi delle cellule endoteliali, fenomeni trombotici, rottura della parete vascolare e stravasi emorragici^{21,22}.

Dopo un periodo di incubazione di 2-14 giorni, compaiono febbre elevata, cefalea intensa, fotofobia con iperemia congiuntivale, artro-mialgie, vomito. Dopo 3-4 giorni dall'esordio si manifesta l'esantema, dapprima maculo-papuloso, poi petecchiale, che esordisce ai polsi e alle caviglie e si propaga rapidamente agli arti (comprese le regioni palmo-plantari), al tronco e al volto. Spesso si riscontrano rigidità nucale ed epato-splenomegalia, le manifestazioni emorragiche cutanee confluiscono in ampie aree ecchimotiche e si osservano alterazioni dello stato di coscienza (agitazione psicomotoria, confusione mentale, stato soporoso, coma). Nei casi non trattati la mortalità è circa del 30-50% ed è dovuta ad insufficienza renale, insufficienza cardiaca o coagulazione intravascolare disseminata (CID); nei casi trattati tempestivamente, invece, la sintomatologia di solito si risolve nell'arco di 2-3 settimane e la mortalità è molto inferiore (2-10%)²¹.

Gli esami di laboratorio rivelano generalmente leucopenia nella prima settimana dell'infezione, poi leucocitosi con linfo-monocitosi ed aumento di transaminasi, creatinina, lattico-deidrogenasi e creatina-fosfochinasi. La diagnosi di certezza richiede l'isolamento delle rickettsie dal sangue o dalla biopsia delle lesioni cutanee in terreni cellulari, ma queste indagini sono possibili solo in laboratori specializzati e non prive di rischi di contagio per gli operatori. In alternativa si utilizzano le reazioni sierologiche per evidenziare nel sangue gli anticorpi anti-*R. rickettsii*, tramite immuno-fluorescenza indiretta, microagglutinazione, fissazione del complemento o agglutinazione al lattice. La reazione di Weil-Felix, che rileva la comparsa di agglutinine contro antigeni comuni con alcuni ceppi di *Proteus vulgaris*, è meno sensibile e più raramente utilizzata. La terapia prevede la somministrazione di doxiciclina (100 mg 2 volte al dì per os), tetracicline (25-50 mg/kg al giorno in 4 dosi per os) o cloramfenicolo (40-50 mg/kg al giorno in 4 dosi per os o e.v.) sino a 5-6 giorni dopo la completa defervescenza (e comunque per non meno di 10 giorni)²².

La febbre bottonosa (o tifo da zecche mediterraneo) è una forma di rickettsiosi generalmente più benigna della precedente e causata da *R. conori*. La malattia è presente nel bacino del Mediterraneo, in Asia e nell'Africa tropicale; nel nostro paese sono diagnosticati circa 1000 casi all'anno, soprattutto nelle regioni centrali e meridionali. Il serbatoio dell'infezione è costituito da vari animali domestici e selvatici (ovini, bovini, lepri, conigli, cani) e i microorganismi sono occasionalmente trasmessi da questi all'uomo tramite il morso delle zecche e, in particolare, di quelle del cane (*Rhipicephalus sanguineus*). Anche *R. conori*, dopo essere penetrata per

via trans-cutanea, dissemina per via ematogena e si localizza prevalentemente nelle cellule endoteliali dei piccoli vasi sanguigni, ove causa fenomeni vasculitici, trombotici ed emorragici, anche se di minore gravità rispetto a *R. rickettsii*.

Dopo un periodo di incubazione di 5-7 giorni, compaiono febbre elevata, cefalea, astenia, artro-mialgie e, più raramente, alterazioni dello stato di coscienza (agitazione psicomotoria o confusione mentale). Nel punto in cui sono penetrate le rickettsie si apprezza solitamente una lesione cutanea con un'area necrotica centrale ricoperta da un'escara nerastra (detta "tache noire", figura 4), che successivamente si distacca lasciando come esito un'ulcera, in genere accompagnata da una linfadenopatia satellite.

L'esantema è quasi sempre presente, compare in media 3 giorni dopo l'esordio clinico, inizialmente è localizzato agli arti inferiori, poi si estende a tutta la superficie corporea, comprese le regioni palmo-plantari; è di tipo maculo-papuloso, talvolta petecchiale.

La manifestazione clinica si risolve di solito entro 2 settimane e solo nel 6% dei casi si osservano complicanze quali insufficienza renale, cardiaca o CID; la letalità complessiva è circa del 2,5%.

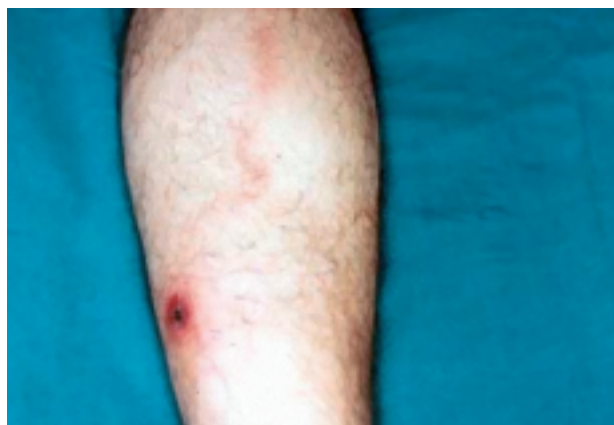


Figura 4. "Tache noire" localizzata sul polpaccio.

La diagnosi di certezza si esegue con le stesse metodiche utilizzate per la febbre purpurica delle Montagne Rocciose: si utilizzano le reazioni sierologiche (immunofluorescenza indiretta) per la ricerca degli anticorpi specifici di classe IgM. La terapia è sempre basata sull'uso di doxiciclina, tetracicline o cloramfenicolo^{23,24}.

Ehrlichiosi

Le ehrlichiosi sono malattie infettive causate da batteri intracellulari obbligati appartenenti al genere *Ehrlichia*, anch'esso incluso nella famiglia delle *Rickettsiaceae*.

Le ehrlichie sono piccoli micro-organismi (dimensioni di 0,5-1,5 μm) che si moltiplicano soltanto a livello intra-cellulare e, prevalentemente, all'interno di vacuoli nel citoplasma di monociti e granulociti neutrofili, causando così due diversi tipi di malattia (ehrlichiosi monocitica e granulocitica). Esistono varie specie appartenenti al genere *Ehrlichia*, tra cui quelle generalmente implicate nella patologia umana sono *E. chaffeensis* (responsabile della forma monocitica), *E. equi* ed *E. phagocytophila* (responsabili della forma granulocitica)²⁵.

L'ehrlichiosi è presente negli Stati Uniti, in Europa (soprattutto Spagna, Portogallo, Belgio, Svizzera, Olanda, Svezia) e in Africa. Il serbatoio naturale dell'infezione è rappresentato principalmente da cani, cavalli, pecore, mucche e cervi, dai quali le ehrlichie possono essere trasmesse all'uomo tramite il morso delle zecche (*Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis*). Dopo essere penetrate a livello cutaneo, i micro-organismi disseminano per via linfatica ed ematogena, localizzandosi prevalentemente negli organi sede del sistema reticolo-endoteliale (fegato, milza, linfonodi, midollo osseo), ove si moltiplicano all'interno di monociti-macrofagi e granulociti. La patogenesi dell'ehrlichiosi non è però del tutto nota e comprende probabilmente anche l'intervento della risposta immunitaria e infiammatoria, che condurrebbero alla formazione di granulomi in vari tessuti²⁶.

La manifestazione clinica è analoga per l'ehrlichiosi monocitica e granulocitica e comprende, dopo un periodo di incubazione di circa 7 giorni, febbre elevata, cefalea, malessere, astenia, artromialgie, vomito, diarrea e dolori addominali. Talvolta si osservano tosse, confusione mentale e un esantema maculo-papuloso o petecchiale (riscontrabile quest'ultimo soltanto nel 10-50% dei casi).

La gravità della manifestazione clinica è molto variabile, oscillando tra infezioni asintomatiche, forme paucisintomatiche similinfluenzali che si risolvono spontaneamente in 7-10 giorni e forme gravi complicate da insufficienza respiratoria, renale, CID o alterazioni dello stato di coscienza sino al coma. La letalità globale dell'ehrlichiosi è circa del 5%^{25,26}.

Gli esami di laboratorio rivelano solitamente anemia, leucopenia, piastrinopenia e alterazioni modeste della funzionalità epatica. La diagnosi richiede l'identificazione del DNA dell'ehrlichia tramite PCR o la ricerca degli anticorpi specifici tramite immunofluorescenza indiretta; l'osservazione microscopica del sangue periferico rivela spesso i tipici aggregati di microorganismi (detti "morule") nel citoplasma di monociti o granulociti. La terapia di elezione è basata sulla somministrazione delle tetracicline (25-50 mg/kg al giorno in 4 dosi per os)²⁷.

Febbre Q

La febbre Q (dall'originale denominazione di Derrick, che la descrisse per primo nel 1937 in Au-

stralia come "Query fever" o "febbre misteriosa") è un'infezione acuta che colpisce abitualmente gli animali e che può occasionalmente essere trasmessa da questi all'uomo, manifestandosi come una polmonite acuta con grave interessamento sistemico²⁸.

La malattia è causata da *Coxiella burnetii*, un piccolo cocco-bacillo gram-negativo (dimensioni di circa 0,3 x 1 μm) a localizzazione prevalentemente intracellulare. Questo bacillo appartiene alla famiglia delle *Rickettsiaceae*, ma si differenzia dalle altre rickettsie in quanto non causa manifestazioni esantematiche, non esige ospiti invertebrati intermedi per la trasmissione all'uomo (pur potendo moltiplicarsi anche negli artropodi), non causa positività della reazione sierologica di Weil-Felix ed è molto resistente all'essiccamento, sopravvivendo a lungo nell'ambiente esterno²⁹.

C. burnetii causa generalmente infezioni asintomatiche in numerose specie animali, ma principalmente negli animali da allevamento (bovini e ovini) e nei loro parassiti (zecche), che eliminano poi gli agenti patogeni in grande quantità e per lungo tempo con le loro deiezioni (urine, feci, latte) e con i prodotti da loro derivati (pelli, lana, carne). Per la sua elevata resistenza agli agenti chimico-fisici, la coxiella sopravvive poi nei prodotti animali e contamina a lungo l'ambiente (può sopravvivere nel terreno per 4-5 mesi, nella carne refrigerata per un mese, nel latte e nell'acqua per oltre 2 anni). L'infezione può quindi trasmettersi all'uomo per contatto con gli animali infetti (interessando quindi in prevalenza agricoltori, allevatori, veterinari, macellatori) attraverso la via inalatoria (polveri di stalle), alimentare (latte non pastorizzato, carne cruda), transcutanea (contatto con pelli o lana) o a seguito del morso delle zecche infette (*Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *D. andersoni*) che depongono sulla cute le feci contenenti i microorganismi^{29,30}.

L'infezione da *C. burnetii* può decorrere in forma asintomatica o paucisintomatica. Quando si manifesta con la classica febbre Q, dopo un periodo di incubazione compreso tra 14 e 26 giorni, esordisce all'improvviso con febbre elevata preceduta da brividi, marcata astenia, artromialgie, cefalea gravativa, dolore retro-orbitario, fotofobia, iperemia congiuntivale, bradicardia relativa. Spesso si riscontra anche un'alterazione dello stato di coscienza, dall'agitazione psico-motoria sino allo stato soporoso, mentre non si osservano quasi mai eruzioni cutanee.

Dopo alcuni giorni compaiono epato-splenomegalia e linfadenomegalie di entità variabile, oltre all'interessamento polmonare che si esprime con tosse scarsamente produttiva, tachipnea e dolore toracico. L'esame radiologico del torace rivela solitamente opacità tenui a margini sfumati, da polmonite interstiziale, mentre gli esami di laboratorio possono dimostrare leucopenia con linfocitosi relativa.

La febbre Q guarisce nella maggior parte dei casi in modo spontaneo dopo 10-14 giorni dall'esordio. Raramente (2-15% dei casi) può condurre a complicanze extrapolmonari che assumono andamento cronico e comprendono epatite granulomatosa, pielonefrite, endocardite, miocardite, pericardite, tromboflebite, uretrite, orchiepididimite, uveite, pancreatite, tiroidite, meningoencefalite ed infezioni placentari con aborto o malformazioni fetali³⁰⁻³².

Per le difficoltà di isolamento del bacillo dal sangue tramite prova biologica di inoculazione nella cavia o terreni cellulari, e per i relativi rischi di contagio degli operatori, la diagnosi viene generalmente posta con le reazioni sierologiche (di fissazione del complemento, di immunofluorescenza indiretta od immunoenzimatiche), dimostrando la presenza delle IgM o di un aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale IgG in due prelievi successivi a distanza di 15 giorni. È possibile distinguere gli anticorpi diretti contro gli antigeni di *C. burnetii* di fase I (di solito indicativi di infezione persistente o cronica) da quelli diretti contro gli antigeni di fase II (rivelanti un'infezione acuta), mentre la reazione di Weil-Felix riesce di solito negativa³³.

Per quanto sia un'infezione generalmente autolimitantesi, la febbre Q richiede comunque un trattamento antibiotico volto a prevenire complicanze o cronicizzazione: abitualmente si utilizzano doxiciclina (100 mg 2 volte al giorno per os) o tetracicline (25 mg/kg al giorno in 4 dosi per os o e.v.) per 14 giorni. In alternativa si possono somministrare eritromicina (500 mg 4 volte al giorno per os) o ciprofloxacina (500 mg 2 volte al giorno per os) sempre per 14 giorni. Nelle febbre Q cronica con endocardite è invece consigliata una terapia protratta (almeno 18 mesi) con doxiciclina associata a idrossiclorochina (200 mg 3 volte al giorno per os)³⁰.

Tularemia

La tularemia è una malattia infettiva sostenuta da *Francisella tularensis*, piccolo cocco-bacillo gram-negativo, immobile, pleiomorfo, che infetta solitamente varie specie di animali (roditori, felini, ungulati, uccelli, artropodi). La sua denominazione deriva dal nome dello scopritore del germe (Francis) e dal luogo in cui fu inizialmente descritta nel 1911 (la contea di Tulare, in California, Stati Uniti).

Negli anni successivi sono stati isolati due diversi biotipi di *Francisella tularensis*: il tipo A (sottospecie *tularensis/nearctica*) ed il tipo B (sottospecie *holarctica/paleartica*). L'uomo può contagiarsi a seguito del morso di zecche (*Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*), mosche o zanzare, più raramente a seguito del contatto con gli animali infetti o con i loro prodotti (per via inalatoria, alimentare o transcutanea). La malattia risulta endemica in Europa (soprattutto Spagna, Russia, Kosovo, Slovenia), Nord America ed Asia Settentrionale (Giappone)³⁴.

La malattia umana esordisce bruscamente dopo 4-10 giorni dal contagio con febbre, brividi, cefalea, astenia, artromialgie, anoressia, corizza, faringodinia, tosse secca. La manifestazione clinica può quindi differire a seconda della presenza o meno di una lesione cutanea nel punto di inoculo dei batteri, della via di contagio e dell'apparato prevalentemente interessato. Distinguiamo infatti varie forme: ulceroghiandolare (papula, pustola, quindi ulcera cutanea, accompagnata da linfadenopatia regionale che può evolvere verso la suppurazione e la fistolizzazione); oculoghiandolare (congiuntivite, edema palpebrale, fotofobia, con linfadenopatia preauricolare, sottomascellare o laterocervicale); gastrointestinale (vomito, dolori addominali, diarrea, talvolta ematemesi e melena, con ulcerazioni della mucosa orofaringea); polmonare (la più grave, con tosse, espettorato muco-ematico, dispnea, cianosi); setticemica o tifo-simile, con possibilità di infezioni metastatiche (endocardite, peritonite, pielonefrite, meningite, osteomielite). La forma ulceroghiandolare è la più comune (60-80% dei casi), mentre quelle polmonare e setticemica sono molto rare (meno del 5% dei casi)^{35,36}.

La diagnosi è usualmente posta con l'identificazione del germe tramite esame batterioscopico di campioni di tessuto o materiale patologico dopo colorazione con policromatica, mentre l'isolamento colturale è difficoltoso e può richiedere sino a 10 giorni. Come metodo molecolare rapido e di supporto per la conferma diagnostica si può utilizzare la PCR anche su campioni biotici o sangue. La ricerca sierologica, infine, del movimento anticorpale specifico con reazioni di microagglutinazione ed immunoenzimatica è pure sensibile ai fini diagnostici.

La terapia antibiotica elettiva si avvale di streptomina (7,5-10 mg/kg 2 volte al giorno per i.m.), gentamicina (1,7 mg/kg 3 volte al giorno per e.v. o i.m.), tetracicline (30 mg/kg al giorno in 4 dosi per os) o cloramfenicolo (30-50 mg/kg al giorno in 4 dosi per os o e.v.) per almeno 10 giorni, associando, se necessario, il drenaggio chirurgico dei linfonodi suppurati. L'isolamento dei malati non è necessario, poiché la trasmissione interumana non è mai stata descritta; la profilassi post-esposizione può essere condotta con tetracicline o doxiciclina, mentre un vaccino vivo-attenuato è disponibile soltanto presso le forze armate americane^{37,38}.

Babesiosi

La babesiosi è un'infezione causata da protozoi appartenenti al genere *Babesia* che interessa varie specie di mammiferi e di uccelli; occasionalmente può essere trasmessa da questi all'uomo tramite morso di zecca (*Ixodes scapularis*, *I. ricinus*) e può decorrere in forma asintomatica o manifestarsi clinicamente con febbre, anemia e talvolta gravi complicanze d'organo.

Le babesie sono protozoi parassiti intra-eritrocitari con morfologia molto variabile e simile a quella dei plasmodi della malaria; ne esistono oltre 100 specie, di cui sono più spesso patogene per l'uomo *Babesia microti*, *B. divergens* e *B. bovis*.

L'infezione è presente abitualmente in Europa e Stati Uniti, interessa uccelli, roditori, bovini e ungulati e può occasionalmente essere trasmessa all'uomo tramite il morso delle zecche³⁹.

Dopo essere penetrate per via transcutanea, le babesie disseminano per via ematogena parassitando gli eritrociti e sono fagocitate dai macrofagi, moltiplicandosi a ritmo sostenuto a livello splenico. La milza svolge un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria contro questi protozoi e i pazienti splenectomizzati hanno infatti un rischio più elevato di complicanze, in quanto presentano una maggiore parassitemia. Dopo un periodo di incubazione di 1-4 settimane, la malattia si manifesta con febbre, brividi, sudorazioni, artromialgie, astenia, epatosplenomegalia e anemia emolitica di grado variabile. Mentre le infezioni da *B. microti* sono solitamente benigne, pur persistendo a volte per varie settimane, quelle sostenute da *B. divergens* e *B. bovis* sono invece più gravi, interessano più spesso i soggetti splenectomizzati e conducono frequentemente a complicanze quali anemia severa e insufficienza renale acuta.

La diagnosi si basa sul riconoscimento delle babesie nello striscio di sangue periferico colorato secondo May Grünwald-Giemsa, mentre gli esami sierologici (mediante immunofluorescenza indiretta) hanno specificità non elevata. La terapia è consigliata solo nelle forme gravi e prevede l'associazione di clindamicina (1,2 g 2 volte al giorno per e.v. o 600 mg 3 volte al giorno per os) e chinino solfato (650 mg 3-4 volte al giorno per os) per 7-10 giorni⁴⁰.

Encefaliti virali

L'encefalite trasmessa da zecche ("tick-borne encephalitis" o TBE) è una delle più frequenti e gravi infezioni del sistema nervoso centrale presenti in Europa e in Asia e causa circa 11 mila casi all'anno, interessando in prevalenza i paesi dell'Europa Centro-Orientale (soprattutto dell'ex Unione Sovietica). È causata da un virus appartenente al genere *Flavivirus*, definito virus dell'encefalite trasmessa da zecca o "tick-borne encephalitis virus" (TBEV). Il TBEV è endemico anche in alcuni paesi dell'Europa Orientale e Meridionale (in Italia è presente soprattutto nelle regioni nord-orientali, quali Veneto, Friuli Venezia Giulia e Trentino Alto Adige), infetta varie specie animali (ovini, roditori) e viene occasionalmente trasmesso all'uomo dal morso della zecca (*Ixodes ricinus*, *I. persulcatus*)⁴¹.

Dopo il morso della zecca, il virus sembra replicare inizialmente a livello cutaneo (forse nelle cellule di Langerhans), quindi tramite i vasi linfatici raggiunge i linfonodi regionali e dissemina per via ematogena, localizzandosi prevalentemente in milza, fegato e midollo osseo. Successivamente il virus raggiunge il sistema nervoso centrale per via ematica o, forse, migrando lungo le fibre nervose in

direzione centripeta (ad esempio lungo il nervo olfattorio). A livello encefalico il virus replica nei neuroni, causando degenerazione neuronale e flogosi con infiltrati perivascolari localizzati soprattutto in sostanza grigia e leptomeningi⁴².

Lo spettro clinico delle infezioni da TBEV è variabile, spaziando tra infezioni asintomatiche, infezioni paucisintomatiche, lievi forme di meningite e severe meningoencefaliti con o senza mielite. La forma classica di TBE ha un andamento bifasico: il periodo di incubazione varia tra 4 e 28 giorni (in media 8), quindi la malattia esordisce con febbre, cefalea, astenia, malessere ed artro-mialgie che persistono per circa 4-5 giorni. Segue quindi una fase di apiressia compresa tra 1 e 33 giorni (in media 8), quindi si manifesta la seconda fase, rappresentata dalla meningoencefalite (febbre, cefalea, rigidità nucale, atassia, disfasia, disturbi neuropsichici, alterazioni dello stato di coscienza, tremori, convulsioni, paralisi dei nervi cranici e spinali). Il liquor cefalo-rachidiano è solitamente limpido, con pleiocitosi linfo-monocitaria e iperprotidorrachia moderata, anche se nei primi giorni di malattia possono prevalere i granulociti neutrofili. La meningo-encefalite ha gravità variabile e compare solo nel 30-50% dei casi clinicamente manifesti; negli altri pazienti la sintomatologia regredisce spontaneamente dopo la prima fase⁴³⁻⁴⁵.

La letalità globale per TBE in Europa è bassa (inferiore all'1%). Nel 25% circa dei pazienti con encefalite le manifestazioni neurologiche si risolvono completamente nell'arco di circa 2 mesi; nel restante 75% circa dei casi, tuttavia, si possono riscontrare sequele neurologiche o neuro-psichiche protratte o permanenti (sindrome post-encefalitica).

La diagnosi viene posta tramite reazioni sierologiche (immunoenzimatiche, di immunofluorescenza indiretta e immunoblot) volte a dimostrare la presenza di IgM e IgG specifiche anti-TBEV nel sangue o nel liquor; nel liquor si può effettuare anche la ricerca diretta dell'RNA virale tramite PCR.

La terapia è sintomatica, ma esiste un vaccino a virus inattivato consigliato ai residenti nelle regioni endemiche e che risulta dotato di buona efficacia⁴⁶.

Conclusioni

La presenza nel nostro paese di condizioni ecologiche e climatiche favorevoli alla persistenza e alla diffusione delle zecche, la crescente esposizione di un gran numero di persone al contatto con esse, le difficoltà di una rapida diagnosi e di una tempestiva terapia, le potenziali gravi complicanze cliniche e il graduale aumento della loro incidenza negli ultimi decenni (soprattutto relativamente alla malattia di Lyme) rendono oggi le infezioni trasmesse da zecche una continua e impegnativa sfida per la sanità pubblica.

Le armi più efficaci per vincere questa sfida sono sicuramente rappresentate dalle semplici ma sicure norme di profilassi volte ad evitare il morso del vettore. È infatti essenziale ricordarsi, qualora ci si rechi in regioni boschive soprattutto nei mesi estivi e autunnali, di indossare indumenti protettivi (camicie con maniche lunghe, pantaloni lunghi, scarponcini e calzettoni lunghi), utilizzare eventualmente repellenti cutanei e osservare attentamente la superficie corporea ogni sera quando ci si lava per individuare l'eventuale presenza di zecche sulla pelle. Può essere utile anche l'uso nelle regioni endemiche di acaricidi su larga scala per eliminare gli artropodi vettori, ma queste pratiche di disinfestazione sono state scarsamente accettate dalla popolazione delle regioni rurali per i loro costi elevati associati alla non sempre sicura efficacia.

Se, dopo la permanenza in un bosco o in un prato, si individua la presenza di una zecca sulla cute, si deve rimuoverla con cautela, utilizzando una pinzetta con un movimento deciso, in modo da estrarla con tutto il rostro. Successivamente si deve disinfettare accuratamente la cute con alcool, tintura di iodio o acqua ossigenata. Se nei successivi 14 giorni si osserva la comparsa di un eritema o di altre lesioni cutanee nella sede del morso della zecca o di sintomi o segni quali febbre, malessere, astenia, cefalea, artro-mialgie, tosse, linfadenomegalie o deficit neurologici è opportuno rivolgersi ad un medico specialista in malattie infettive per effettuare gli opportuni accertamenti clinici e di laboratorio, oltre che per ricevere la più idonea terapia.

In conclusione, è opportuno mantenere sempre alto il livello di vigilanza sulle affezioni conseguenti al morso di zecca per prevenirle se possibile; o almeno riconoscerle e trattarle prontamente, al fine di evitare la comparsa di potenziali complicanze o sequele.

Bibliografia

1. Steere AC. Lyme disease. *NEJM* 2001; 345: 115-25.
2. Singh-Behl D, La Rosa SP, Tomecki KJ. Tick-borne infections. *Dermatol Clin* 2003; 21: 237-44.
3. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093-101.
4. Steere AC. Lyme disease. *NEJM* 1989; 321: 586-96.
5. Spielman A. The emergence of Lyme disease and human babesiosis in a changing environment. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 740: 146-56.
6. Strle F. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 32-6.
7. Mullegger RR. Differential expression of cytokine mRNA in specimens from patients with erythema migrans or acrodermatitis chronica atrophicans. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1115-23.
8. Steere AC. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 76-82.
9. Duray PH, Steere AC. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 539: 65-79.
10. Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, Philipp MT. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis. *J Exp Med* 2002; 195: 415-22.
11. Kraiczky P. Complement resistance of *Borrelia burgdorferi* correlates with the expression of BbCRASP-1, a novel linear plasmid-encoded surface protein that interacts with human factor H and FHL-1 and is unrelated to Erp proteins. *J Biol Chem* 2004; 279: 2421-9.
12. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 725-31.
13. Hanson MS. Active and passive immunity against *Borrelia burgdorferi* decorin binding protein A (DbpA) protects against infection. *Infect Immun* 1998; 66: 2143-53.
14. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 392-400.
15. Wormser GP. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl 1): S1-14.
16. Wormser GP. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 697-704.
17. Klempner MS. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *NEJM* 2001; 345: 85-92.
18. Nadelman RB. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *NEJM* 2001; 345: 79-84.
19. Kelly DJ, Richards AL, Temenak J, Strickman D, Dasch GA. The past and present threat of rickettsial diseases to military medicine and international public health. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl 4): S145-69.
20. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in the families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales*; unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Coudria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*; description of six new species combinations; and designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 2145-65.
21. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 405-13.
22. Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 21-6.
23. Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, et al. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 845-50.
24. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 694-719.
25. McDade JE. Ehrlichiosis: a disease of animals and humans. *J Infect Dis* 1990; 161: 609-617.
26. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. *JAMA* 1994; 272: 212-8.

27. Walker DH, Dumler JS. Emergence of the ehrlichioses as human health problem. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 18-29.
28. Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 137-42.
29. Paretsky D. The biology of *Coxiella burnetii* and the pathobiochemistry of Q fever and its endotoxigenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 590: 416-21.
30. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein A. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 709-21.
31. Dupont HL, Hornick RB, Levin HS, Rapoport MI, Woodward TE. Q fever hepatitis. *Ann Intern Med* 1971; 74: 198-206.
32. Hatchette TF, Marrie TJ. Atypical manifestations of chronic Q fever. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1347-51.
33. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1823-34.
34. Gallagher-Smith M, Kim J, Al-Bawardy R, Josko D. *Francisella tularensis*: possible agent in bioterrorism. *Clin Lab Sci* 2004; 17: 35-9.
35. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. *Tularemia*: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:251-269.
36. Jacobs RF, Narain JP. *Tularemia* in children. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:487-91.
37. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. *Tularemia* as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 2763-73.
38. Limaye AP, Hooper CJ. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999;29:922-924.
39. McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 363-92.
40. Krause PJ. Babesiosis diagnosis and treatment. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003; 3: 45-51.
41. Gritsun TS, Nuttall PA, Gould EA. Tick-borne flaviviruses. *Adv Virus Res* 2003; 61: 317-71.
42. McMinn PC. The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses. *J Gen Virol* 1997; 78: 2711-22.
43. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningoencephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 1997; 244: 230-8.
44. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-1998: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122: 2067-78.
45. Haglund M, Gunther G. Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003; 21(suppl 1): S11-8.
46. Sonnenberg K, Niedrig M, Steinhagen K, Rohwader E, Meyer W, Schlumberger W, Muller-Kunert E, Stocker W. State-of-the-art serological techniques for detection of antibodies against tick-borne encephalitis virus. *Int J Med Microbiol* 2004; 293(suppl 37): 148-51.