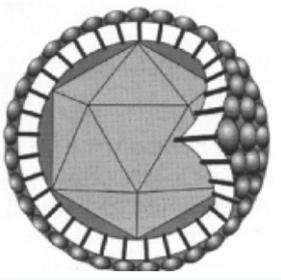


# TBE

(encefalite da zecche dell'Europa centrale)



**Virus**

*Foto: thikquest-library, Internet*

# TBE (encefalite da zecche dell'Europa centrale)

## DEFINIZIONE

La TBE è un'infezione acuta del sistema nervoso centrale e/o della meninge, causata da un rappresentante dei Flavivirus. Gran parte delle infezioni decorrono clinicamente asintomatiche. La gravità della malattia varia, casi lievi si

presentano spesso con cefalea e febbre oppure si manifesta una meningite asettica; possono presentarsi anche casi gravi con esito mortale oppure sequele neurologiche dopo la guarigione.

## L'AGENTE PATOGENO

Insieme agli agente patogeno della febbre gialla, dell'encefalite giapponese B, della febbre emorragica Dengue e della febbre West-Nile, il virus della encefalite da zecche viene assimilato al gruppo dei Flavivirus. Il virus TBE è un virus

relativamente piccolo composto da un filamento RNA positivo, racchiuso da un capsid composto da una proteina (proteina C) ed un involucro di due proteine (proteina E e prM/M) associate alla membrana.

## PRESENZA

Il virus TBE è presente in tre sottogruppi strettamente imparentati, diffusi in regioni diverse: il sottotipo occidentale è diffuso in Europa fino ai Paesi Baltici, all'Ucraina e alla parte occidentale della Russia dove la sua presenza si sovrappone al sottotipo orientale che è diffuso fino in Siberia. La presenza del terzo sot-

totipo, quello dell'Estremo Oriente, è limitata alla parte orientale della Siberia. Tra tutti e tre i sottotipi esiste una neutralizzazione crociata; quindi una vaccinazione o un'infezione con uno dei sottotipi protegge al contempo contro gli altri due sottotipi.

## SERBATOIO

Il serbatoio naturale del virus della TBE sono i roditori e gli insettivori, il ruolo più importante

viene attribuito ai generi dei topi selvatici *Apodemus* e *Clethrionomys*.

## TRASMISSIONE

La trasmissione all'uomo avviene attraverso la zecca *Ixodes ricinus*. Le zecche si contaminano durante il pasto di sangue oppure in rari casi per trasmissione transovarica. Il cosiddetto Co-Feeding, cioè il pasto di sangue contemporaneo

di una larva ed una ninfa allo stesso animale sembra avere un ruolo importante nella diffusione del virus nel vettore. Esse restano portatrici del virus per tutta la vita.

## GRUPPI A RISCHIO

Tutte le persone non vaccinate vanno considerate come ricettive. La malattia lascia un'immunità permanente.

## PERIODO DI INCUBAZIONE

Tre fino a massimo 28 giorni.

## IL QUADRO CLINICO DELLA TBE

L'encefalite da zecche dell'Europa centrale (TBE) si manifesta tipicamente in due fasi: 2-7 giorni dopo la puntura si manifesta nei pazienti una febbre leggera che dura in genere 2 giorni, con nausea, diarrea, artralgie e un malessere generale che regredisce spontaneamente.

Dopo lo stadio prodromico si manifesta febbre alta con cefalea e ipersensibilità alla luce. Il quadro clinico si manifesta generalmente con una rigidità nucale, un forte dolore nella parte frontale del osso occipitale e una sintomatologia

vegetativa oppure si osserva il quadro clinico di un'encefalite, con disorientamento e un cambiamento della personalità.

Dalle analisi di laboratorio risultano una leucocitosi fino a 13.000 cellule/ $\mu$ l, una CPR leggermente aumentata (fino a 5 mg/dl) e un aumento leggero dei valori enzimatici epatici. Il livello del neopterinina nel siero rimane generalmente ad un livello normale mentre nel liquor si può osservare un aumento chiaro di tale valore.

## DIMOSTRAZIONE DELLA TBE

Un'infezione con il virus TBE viene confermata sierologicamente. All'inizio dei sintomi si possono dimostare sia gli anticorpi IgM come anche quelli IgG. L'aumento significativo degli anticorpi IgG conferma la diagnosi. Reazioni crociate con altri Flavivirus possono essere escluse attraverso un test per anticorpi neutralizzanti

durante la convalescenza tardiva. Dopo la vaccinazione contro la TBE non è possibile distinguere tra anticorpi IgG, formati contro il virus vaccinale e quelli formati dopo un contatto con il virus selvaggio. Una descrizione dettagliata dei test utilizzati per questo studio è riportata nell'allegato 2.

## TERAPIA

Non esiste una terapia causale, il trattamento è sintomatico. La malattia decorre in maniera autolimitante, può però provocare danni permanenti in particolare nelle persone anziane.

Dagli anni 70 è stata introdotta in Austria una vaccinazione protettiva che ha ridotto notevolmente il numero di infezioni manifeste: in Carin-

zia il numero di casi clinici si è ridotto da 155 casi in media all'anno nel periodo dal 1973 al 1982 (anno in cui è iniziata l'immunizzazione della popolazione) a 4 casi in media all'anno negli ultimi anni. In altri territori endemici europei vengono osservate incidenze invariabilmente alte (Cecoslovacchia, Slovenia).

## PROFILASSI (VACCINAZIONE)

La vaccinazione protettiva contro il virus della TBE prevede un'immunizzazione di base (3 dosi nell'intervallo di minimo quattro fino a sei anni tra la prima e la seconda dose e un intervallo di uno fino a due anni per la terza dose) e dosi di richiamo con un intervallo originariamente di tre e da poco di cinque anni. Anche altri piani di vaccinazione sembrano adatti per suscitare una risposta immunitaria. L'efficacia della vaccinazione è da considerarsi elevata, sugli

effetti collaterali del vaccino in uso viene riferito solo raramente (ogni tanto febbre alta, crampi febbrili). Il vaccino può essere somministrato a seconda del produttore a partire dal 1. oppure dal 3. anno di vita.

Il vaccino (inattivo) non è in commercio in Italia, ma può essere importato dall'estero in certi casi (D.M. del 11.02.1997). Il vaccino può essere fornito dai servizi d'igiene e sanità pubblica su richiesta.

Dato che per quanto riguarda la vaccinazione contro la TBE le strategie sanitarie differiscono tra l'Austria (Tirolo settentrionale ed orientale) e l'Italia (Alto Adige), in questo capitolo i due territori oggetto dello studio vengono trattati singolarmente.

## TIROLO SETTENTRIONALE ED ORIENTALE

Visto che non è possibile distinguere sierologicamente tra una risposta immunologica da virus selvaggio e quella da virus vaccinale e che in Austria la vaccinazione contro la TBE viene

fortemente promossa in questo capitolo verrà trattata principalmente la copertura vaccinale contro la TBE nella popolazione oggetto dello studio.



„Hinteres Villgratental: Falkamsee und Wilder Platter“



„Außervillgraten: Oberer Kesstaler See“

## LA COPERTURA VACCINALE PER LA TBE NEL TIROLO SETTENTRIONALE ED ORIENTALE

Nella stima conservativa della copertura vaccinale si presuppone che tutte le persone che non hanno dato indicazioni sicure sullo stato vaccinale non siano vaccinate. In questa maniera è chiaro che la copertura vaccinale viene sottostimata, se le persone che non hanno dato indicazioni sullo stato vaccinale vengono considerate nel calcolo.

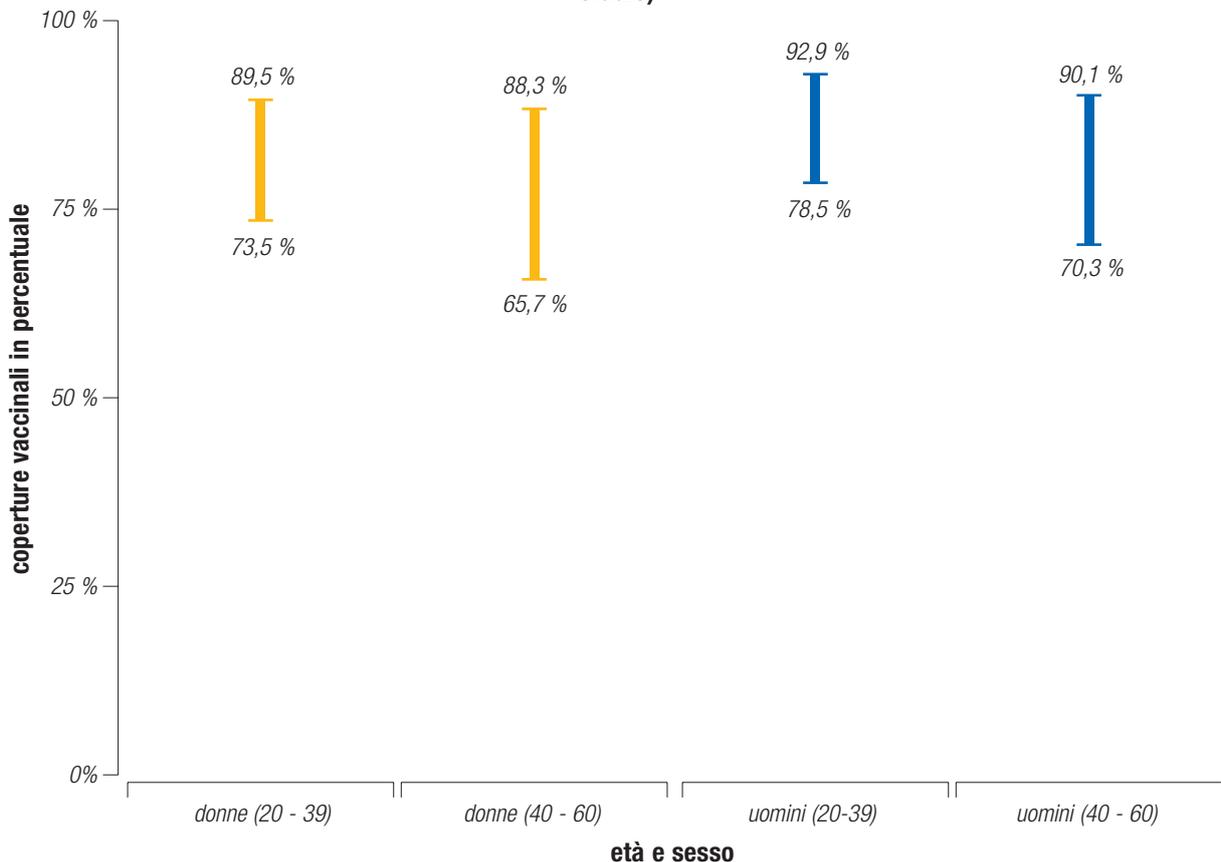
Vaccinazioni eseguite in tempi remoti oppure in correlazione con altre vaccinazioni o trattamenti sono spesso difficilmente identificabili

nell'anamnesi. Considerando nel calcolo della copertura vaccinale soltanto quelle persone che hanno dato indicazioni sicure sullo stato vaccinale, si ha una sovrastima della copertura vaccinale.

La copertura vaccinale reale si troverà probabilmente tra i due valori, per la TBE in questo caso tra il 72,1% ed il 90,2% (figura 23). Non c'è differenza significativa tra uomini e donne ( $p=0,23$ ) e neanche tra le fasce d'età ( $p=,38$ ).

Figura 23

**Calcolo delle coperture vaccinali per la TBE per età e sesso nel Tirolo settentrionale ed orientale (massimo: vaccinati/persone che hanno dato indicazioni sullo stato vaccinale) (minimo: vaccinati/partecipanti allo studio)**



Dei 279 partecipanti del Tirolo settentrionale ed orientale, che hanno riferito di non essere vaccinati, 89 (32,2%) erano positivi al test di screening (ELISA) e due avevano un titolo IgG al limite della positività. Per motivi economici e a causa

del fatto che una vaccinazione non può essere esclusa con certezza, è stato rinunciato al test di neutralizzazione per i campioni positivi del Tirolo settentrionale ed orientale.

## NUMERO DOSI DI VACCINO SOMMINISTRATE

Nel Tirolo settentrionale 468 persone hanno riferito il numero di dosi di vaccino ricevute contro la TBE, in media sono state dichiarate 4 dosi (valore mediano 3 dosi, minimo 1 dose, massimo 11 dosi). L'87,8% ha riferito, di aver ricevuto minimo 3 dosi di vaccino per la TBE. La prima somministrazione del vaccino per la TBE è stata effettuata nell'anno 1980. Quasi la metà dei partecipanti (49,5%) ha riferito, di aver ricevuto una dose di vaccino meno di 3 anni fa.

Dei 712 partecipanti del Tirolo settentrionale, che hanno riferito di essere vaccinati, il 96,2%

(n=685) avevano un titolo anticorpale positivo, il 3,4% (n=24) nessun titolo anticorpale IgG e 3 (0,4%) persone avevano un titolo anticorpale al limite della positività. Delle 18 persone vaccinate, che nel test di screening erano negative ed avevano dato indicazioni sull'ultima dose di richiamo, 14 (77,8%) hanno riferito di essere state rivaccinate dopo il 2000. Queste sono da classificare come "non-responder". Nelle altre 4 persone la vaccinazione di richiamo era avvenuta più di 5 anni fa.

## INFORMAZIONI CLINICHE

Dei 16 soggetti del Tirolo settentrionale con un'anamnesi di meningite, 15 hanno riferito di essere vaccinate contro la TBE e per questo non può essere fatta alcuna affermazione sulla TBE come causa della meningite. Delle 15 persone, che si ricordavano l'anno della meningite sofferta, 6 (40,0%) si erano ammalate prima del 5° anno di vita, ulteriori 4 (26,7%) tra il 5° ed il 9° anno di vita, tre (21,0%) tra il 10° ed il 15° anno di vita e due (13,4%) in età più avanzata (19 e 23 anni).

Tutte le meningiti si erano manifestate prima del 1991, il 66,7% (n=10) prima dell'introduzione della vaccinazione contro la TBE e il 46,7% (n=7) prima del 1970.

La persona che non era in grado di ricordarsi di essere vaccinate contro la TBE, ha riferito di aver avuto una meningite nel primo anno di vita.

Una donna di 51 anni del Tirolo orientale, alla quale era stata diagnosticata una TBE nel 1976, nel 2000 aveva tuttavia ricevuto un'immunizzazione di base.

Un uomo di 45 anni dello Zillertal aveva sofferto di una meningite nel 1965 dopo una puntura da zecca avvenuta nello Zillertal, caratterizzata da sintomi influenzali, mialgie ed artralgie.

Senza subire un controllo sierologico per constatare un'eventuale TBE trascorsa era stato immunizzato nel 1985 contro la TBE ed era stato rivaccinato fino al 2004 per ben sette volte.

**Commento:** Solo nell'ultimo caso si può sospettare una TBE, vista l'associazione temporale con la puntura da zecca avvenuta in una nota area endemica. Negli altri casi non possono essere fatte affermazioni sulla TBE come causa della meningite anamnesticca, ma sono probabili altre meningiti batteriche oppure virali. A favore di questo vi è sia la distribuzione di età come anche l'anno in cui è avvenuta la meningite. Pur non essendo sensato testare tutte le persone sulla presenza di anticorpi specifici prima di un'immunizzazione di base contro la TBE nelle persone con un'anamnesi di meningite questa procedura sarebbe indicata, in particolare se la malattia è avvenuta nella stagione delle zecche oppure in correlazione temporale con una puntura da zecca.

## ALTO ADIGE

### COPERTURA VACCINALE PER LA TBE IN ALTO ADIGE

In Alto Adige la copertura vaccinale per la TBE era di ca. l'1,8% (n=11); solo pochi partecipanti (n=17, 2,7%) non erano in grado di ricordarsi e così la stima della copertura vaccinale è stata influenzata di poco. Delle undici persone vaccinate nessuna ha riferito di essere attiva in agricoltura oppure in attività forestali, nove persone

hanno raccontato di eseguire lavori nei campi e undici partecipanti vaccinati hanno riferito di svolgere attività di tempo libero all'aperto. Di questi sette erano di sesso maschile e quattro di sesso femminile, avevano un'età tra i 23 e 57 anni.

## RISULTATI DI LABORATORIO

Nel test di screening per la TBE 14 persone avevano un titolo anticorpale positivo e due erano al limite della positività. Tutti i soggetti tranne uno erano vaccinati. Solo il partecipante non vaccinato di 37 anni di Sesto mostrava nel test di conferma anticorpi neutralizzanti contro il virus della TBE con un titolo di 1:10. Il soggetto era positivo anche nel test di conferma per l'HGE. L'uomo non era in grado di ricordarsi di una puntura da zecca e aveva riferito di lavorare in media mezz'ora alla settimana nel giardino, di andare in bicicletta sei ore la settimana e di camminare 4 ore la settimana.

Nel test di neutralizzazione delle 11 persone vaccinate solo sette mostravano anticorpi neutralizzanti contro il virus TBE (allegato 1, tabella 26) con un titolo tra 1:10 e 1:40.

Delle 4 persone vaccinate con un risultato negativo al test di neutralizzazione soltanto una ha riferito di aver ricevuto due dosi di vaccino contro la TBE, due persone avevano concluso l'immunizzazione di base (con 3 dosi, l'ultima dose per tutti e due nel 2000) e una persona ha riferito di aver ricevuto 5 dosi di cui l'ultima nel 1993.

Figura 24



● luogo di residenza della persona sieropositiva

## INFORMAZIONI CLINICHE

In Alto Adige la meningite è stata riferita 6 volte, tutte le 6 persone non erano vaccinate contro la TBE, nessuna mostrava anticorpi IgG

contro il virus della TBE, perciò la TBE è da escludere come causa per una meningite.

## DISCUSSIONE

È evidente che al di fuori del bacino idrografico del Donau (Tirolo settentrionale ed orientale, Alto Adige fino al Toblacher Feld) non sono stati trovati anticorpi contro la TBE nei soggetti non vaccinati. L'unico donatore altoatesino positivo non vaccinato proviene da Sesto, ma non è chiaro il luogo di infezione.

Un terzo (n=4) degli altoatesini vaccinati non è protetto a causa di un'immunizzazione di base non ancora conclusa (una persona) oppure perché l'ultima dose somministrata risaliva a più di 5 anni fa. La metà delle persone non vaccinate e non protette (n=2) sono tuttavia da classifica-

## RACCOMANDAZIONI

In base ai risultati ottenuti attraverso questo studio la presenza della TBE in Alto Adige non è da escludere, sono però necessarie ulteriori ricerche. Sulla base dei presenti dati non è possibile fare raccomandazioni per una immunizzazione di massa.

Per questo motivo è stata pianificata un'altra indagine nell'estate 2005 per analizzare la prevalenza del virus della TBE nelle zecche dell'Oltradige. Questo territorio è stato scelto perché in Alto Adige la maggior parte delle punture da zecca vengono segnalate per questa zona e perché è il luogo ricreativo più vicino al capoluogo dell'Alto Adige e ai comuni circostanti, nei quali abita circa un quarto della popolazione altoatesina. Questo territorio è molto popolare dato che offre la possibilità di svolgere varie attività di tempo libero come il ciclismo, escursioni e nuoto, visto che vi si trovano due dei pochi laghi adatti alla balneazione.

Riguardo alla vaccinazione contro la TBE bisogna prestare attenzione ad effettuare una immunizzazione di base completa e somministrare la vaccinazione di richiamo. La registrazione del vaccino in Italia, nel caso che dopo lo studio sulla prevalenza delle zecche venga data la raccomandazione alla vaccinazione, potrebbe semplificare la vaccinazione contro la TBE in Italia in particolare in caso di viaggi nei luoghi esteri endemici.