



Encefalite da zecche

ANDREA ROSSANESE
ALBERTO TOMASI



Encefalite da zecche



Andrea Rossanese
Alberto Tomasi

© copyright 2023 by Carocci editore, Roma

Progetto grafico e impaginazione: Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.


Encefalite da zecche

- ▶▶ Epidemiologia
- ▶▶ Clinica
- ▶▶ Prevenzione
- ▶▶ Vaccinazione
- ▶▶ Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino
- ▶▶ Indicazioni alla vaccinazione

Key point

Riferimenti bibliografici

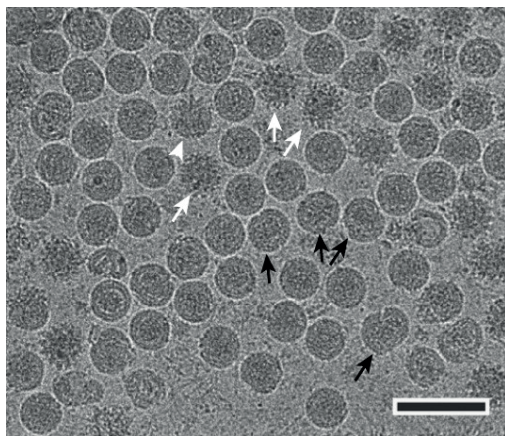
ENCEFALITE DA ZECCH

L'encefalite da zecche (tick-borne encephalitis, TBE) è una grave infezione virale del sistema nervoso centrale trasmessa all'uomo dal morso di zecche o, più raramente, per via alimentare, trasfusionale o con l'allattamento. L'agente causale è un flavivirus, chiamato proprio virus dell'encefalite da zecche (TBEV,  **figura 1**), del quale si riconoscono tre sottotipi [1]:

- ▶ europeo (TBEV-Eu);
- ▶ siberiano (TBEV-Sib);
- ▶ dell'Estremo Oriente (TBEV-FE).

Benché si differenzino per caratteristiche ecologiche e cliniche, essi rimangono correlati molto strettamente dal punto di vista antigenico, motivo per cui il vaccino è efficace nei confronti di tutti e tre i sottotipi.

 **Figura 1.** Il virus dell'encefalite da zecche visto al microscopio elettronico (scala della barra 100 nm)



Il campione contiene virioni maturi (la maggior parte), immaturi (freccie bianche), maturi per metà (punta di freccia bianca), o danneggiati (freccie nere).

Fonte: Füzik et al., 2018 [2].

Ogni anno vengono riportati nel mondo più di 10.000 casi di TBE, ma questo numero sembra in continuo aumento, tanto che, tra i virus neurotrofici, la TBE è seconda solo all'encefalite giapponese in quanto a morbidità [3].

►► Epidemiologia

La TBE è endemica in quasi tutta la parte meridionale della foresta temperata eurasiatica, partendo a ovest dalla regione dell'Alsazia-Lorena nella Francia orientale, a sud dall'Albania, per arrivare fino alla Finlandia e alla Russia settentrionale nel nord Europa e a est fino alla Siberia orientale, alla Mongolia settentrionale, alla Cina settentrionale e orientale, alla Corea del Sud e all'isola di Hokkaido in Giappone (📍 figura 2).

📍 **Figura 2.** Distribuzione mondiale dell'encefalite da zecche: la parte grigio chiaro a sinistra indica il sottotipo occidentale, quella nera verso destra il sottotipo orientale e quella a gradazione intermedia la sovrapposizione di entrambi



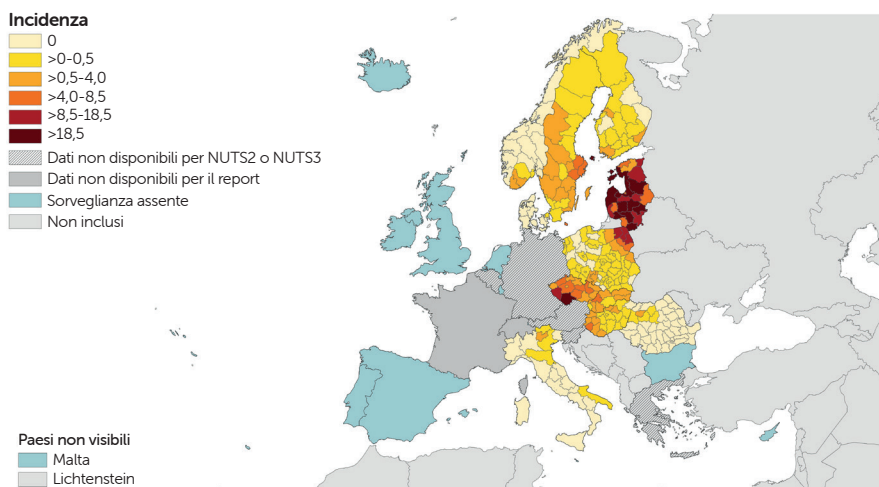
Fonte: Rendi-Wagner, 2004 [4].

Per quanto riguarda l'Italia, il rischio maggiore sembra essere confinato al Triveneto, con qualche caso riportato in Emilia-Romagna e in Puglia (📷 **figura 3**). Tuttavia, la distribuzione della TBE in un territorio è tipicamente “a macchia di leopardo” e perciò ogni eventuale nuova descrizione dell'infezione in un'area prima indenne non deve stupire.


Il TBEV è quasi sempre trasmesso all'uomo attraverso il morso di una zecca infetta. Le zecche responsabili appartengono di solito al genere *Ixodes*: *I. ricinus* è il vettore del TBEV-Eu (📷 **figure 4 e 5**), *I. persulcatus* del TBEV-FE, mentre TBEV-Sib sfrutta entrambe le specie vettrici [5, 6].

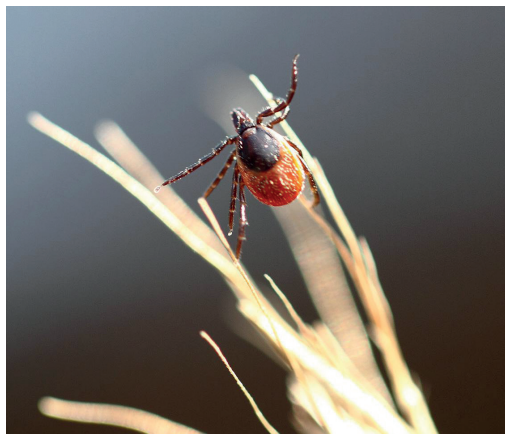
Il principale serbatoio del TBEV è rappresentato da piccoli animali selvatici, principalmente roditori, ma il virus infetta anche grandi mammiferi, come cervi, pecore, capre e mucche. Sull'uomo, di solito, il morso di zecca si verifica in corrispondenza della testa (aree coperte

📷 **Figura 3.** Incidenza annuale media di encefalite da zecche nell'UE/EFTA (casi su 100.000 abitanti)



Fonte: ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control).

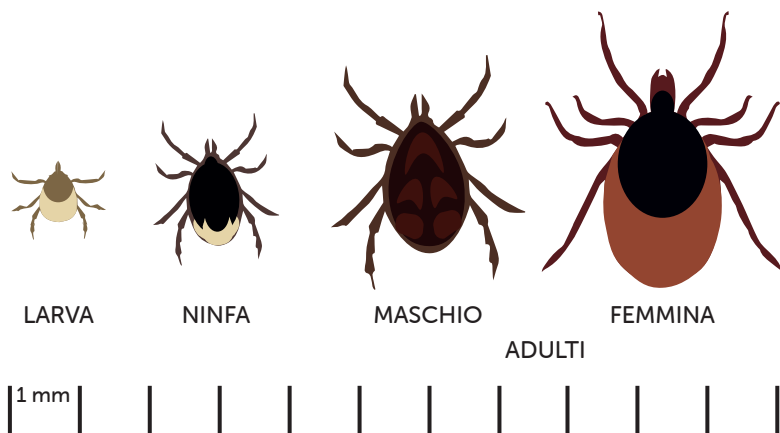
 **Figura 4.** La zecca *Ixodes ricinus*, nota anche come zecca del ricino, zecca della pecora, zecca del cervo



Fonte: ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control).

di peli), delle orecchie, o degli arti (specie nelle regioni delle pieghe, perché lì la cute è meno coriacea e più tiepida a motivo della maggiore macerazione dovuta alla relativa umidità). A causa dell'effetto anestetizzante della saliva dell'artropode, il morso di zecca non provoca dolore e perciò, quasi sempre, non viene notato: ne consegue che almeno il 30% dei pazienti con TBE non ricorda di essere stato morso. Sfortunatamente, il TBEV alberga nelle ghiandole salivari della zecca e perciò viene trasmesso entro pochi minuti dal morso: ecco perché la rimozione precoce della zecca, sebbene consigliata a prescindere, non ha dimostrato di ridurre significativamente la probabilità di malattia [7]. In casi sporadici, la TBE può essere contratta anche consumando prodotti lattiero-caseari non pastorizzati ottenuti da pecore, capre o mucche infette. Ancora più raramente la trasmissione può avvenire attraverso l'esposizione in laboratorio o la macellazione di animali viremici (malattie professionali) oppure tramite trasfusioni di sangue, trapianto d'organo solido o allattamento al seno [8].

 **Figura 5.** Stadi di sviluppo di *Ixodes ricinus*



Le zecche vivono in aree forestali decidue, sottoboschi e prati che bordano torrenti e fiumi. Non volano e non saltano; si posizionano su erbe e arbusti fino a circa mezzo metro sopra il terreno e si lasciano cadere addosso all'ospite (in genere, quindi, a livello dei piedi o delle gambe) quando passa loro accanto. La distribuzione della TBE è localmente frammentaria. La maggior parte dei casi si verifica tra aprile e novembre; nell'Europa centrale (la regione di massima prevalenza del TBEV) si osservano due picchi, uno tra giugno e luglio e uno tra settembre e ottobre [7].

In alcune aree di Russia, Scandinavia e Germania la prevalenza di anticorpi anti-TBEV nella popolazione si attesta tra il 40 e il 100%, anche se va specificato che, in era pre-vaccinale, la prevalenza nelle aree endemiche arrivava al massimo al 20%. Le incidenze più elevate, al momento attuale, sono riportate nei Paesi baltici (Estonia, Lettonia e Lituania), in Russia (soprattutto nel nord-ovest e in Siberia) e in Slovenia, ma sono elevate anche in Repubblica Ceca, Germania, Ungheria, Polonia, Svezia e Svizzera. Non risultano casi autoctoni in Belgio, Olanda, Lussemburgo, penisola iberica e isole d'oltremarica

[3]. A partire dal 1980 l'Austria ha implementato un piano vaccinale nazionale contro la TBE e fin dal 2005 ha raggiunto una copertura di circa il 90% della popolazione, registrando così una caduta dei casi di infezione superiore al 90%. Va comunque precisato che il rischio di contrarre la TBE in Austria per un individuo non vaccinato è andato via via aumentando nel tempo. Parimenti, a causa dell'incremento delle temperature globali, si sta assistendo anche a un progressivo spostamento del rischio di infezione verso nord e verso altitudini maggiori (le zecche sono arrivate a colonizzare aree montane fino a circa 1.500 metri).

Le attività ad alto rischio di infezione da TBEV includono agricoltura, silvicoltura, escursionismo, ciclismo, campeggio, pesca, sport all'aria aperta, raccolta di funghi, fiori e bacche, attività militari e qualsiasi altra attività che, nei mesi più caldi dell'anno, porti le persone nelle aree boschive e prative e in contatto con le zecche *Ixodes*. Nelle aree endemiche generalmente fino al 5% delle zecche ospita il virus, ma in alcune zone della Siberia si arriva al 40% [7]. Si stima che il rischio di TBE in viaggiatori non immunizzati che visitano aree endemiche durante la stagione della maggiore trasmissione del virus sia di 1 caso ogni 10.000 persone/mese di esposizione [8].

►► Clinica

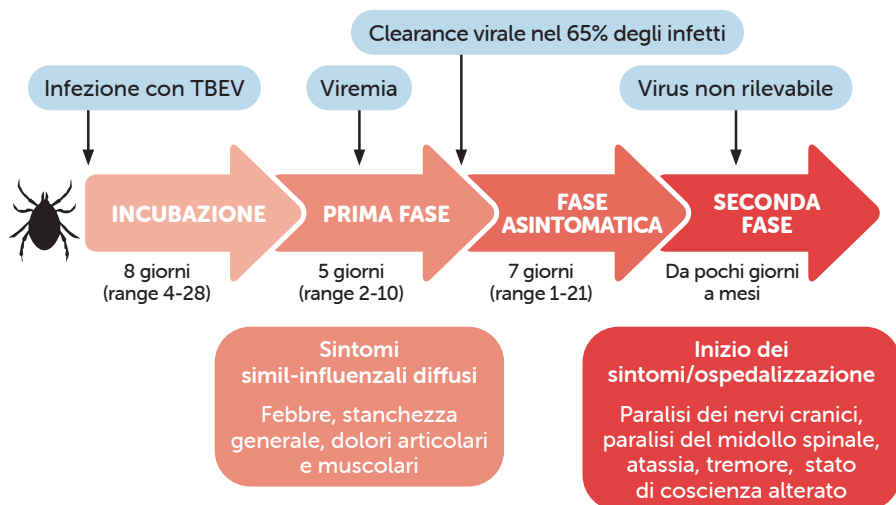
Il periodo di incubazione della TBE varia da 4 a 28 giorni. La TBE causa una meningoencefalite acuta con o senza mielite.

Anche in questo caso, come accade per molte altre arbovirosi, fino al 70% dei soggetti infetti rimane asintomatico. La malattia può essere monofasica, ma molto più spesso è bifasica: dopo una prima fase con sintomi simil-influenzali si assiste a un periodo afebrile di circa una settimana, dopo il quale ricompare la febbre, questa volta spesso molto


alta, associata al franco coinvolgimento del sistema nervoso centrale (📷 **figura 6**).

Circa un terzo di questi ultimi pazienti presenta lo spettro completo dell'encefalite con paralisi (specie degli arti superiori), coma e segni piramidali. Bambini e adolescenti tendono ad avere una sintomatologia meningitica (più che encefalitica), con complicazioni e sequele meno frequenti. La malattia da TBEV-Eu è più grave a mano a mano che aumenta l'età del paziente: sopra i 40 anni cresce significativamente il rischio di encefalite e sopra i 60 anni quello di sviluppare complicanze e sequele permanenti. Il tasso di mortalità resta comunque <2%. Di contro, la forma da TBEV-FE tende a essere più grave, anche in età pediatrica, con un tasso di mortalità del 20-40% e un rischio di sequele permanenti che arriva fino all'80% di coloro che sopravvivono alla fase acuta. Il sottotipo TBEV-Sib ha un comportamento clinico intermedio, con mortalità del 6-8% [5, 8, 9].

📷 **Figura 6.** Decorso clinico tipico dell'encefalite da zecche



►► Prevenzione

Il caposaldo irrinunciabile della prevenzione di qualsiasi malattia trasmessa da zecche è la scrupolosa osservanza delle comuni misure di prevenzione personale, riassunte nella  **tabella 1**.

 **Tabella 1.** Misure di protezione personale contro i morsi di zecca

- Evitare di frequentare aree ad alto rischio di infestazione da zecche, in particolare quelle con cespugli bassi, dove è più probabile che le zecche si nascondano.
- Usare pantaloni lunghi e camicie a manica lunga, avendo l'accortezza di rimboccare la camicia nei pantaloni e questi ultimi nelle calze.
- Indossare scarpe chiuse.
- Indossare indumenti di colore chiaro perché su questi è più facile individuare la zecca ancor prima che si attacchi.
- Impregnare gli indumenti con permetrina o deltametrina (è stata dimostrata la significativa riduzione del rischio di morso in chi svolge attività all'aria aperta).
- Utilizzare gli stessi repellenti cutanei che si utilizzano per la prevenzione delle punture di zanzara (N,N-dietil-meta-toluamide o DEET, KBR3023 o picaridina, para-mentan-3,8-diolo o PMD, IR3535) perché, anche se con efficacia minore, contribuiscono a ridurre il tasso d'attacco da parte delle zecche.
- Rimuovere quanto prima la zecca utilizzando delle semplici pinzette, con le quali la si afferra quanto più vicino possibile alla zona di ancoraggio, esercitando una leggera trazione.
- Non consumare prodotti lattiero-caseari di pecora, capra o mucca, ottenuti da latte non pastorizzato di animali allevati in aree endemiche.

Fonte: Pages *et al.*, 2014 [10]; Wilson, Elston, 2018 [11], Figoni *et al.*, 2019 [12]; Przygodzka *et al.*, 2019 [13].

►► Vaccinazione

Nell'Unione Europea sono registrati due vaccini inattivati anti-TBE, uno prodotto a partire da un ceppo di TBEV tedesco e l'altro da uno austriaco. Altri due vaccini di produzione russa e uno di produzione cinese non sono regolarmente disponibili. In Italia è registrato solamente il vaccino anti-TBE ottenuto dal ceppo virale austriaco.

Si tratta di un vaccino prodotto a partire da virus coltivati in fibroblasti di pollo, successivamente inattivato attraverso un passaggio in formaldeide. Come adiuvante viene utilizzato l'idrossido di alluminio; il vaccino può contenere tracce di neomicina e gentamicina, ma è assolutamente privo di residui mercuriali. Poiché non contiene organismi vivi, il vaccino contro la TBE non è in grado di indurre la malattia contro la quale conferisce la protezione.

Si presenta in confezione singola, in siringa pre-riempita contenente 0,5/0,25 mL, rispettivamente per individui >16 anni/1-16 anni di età. Deve essere conservato in frigo a 2-8 °C, ma non deve essere congelato. Il vaccino è somministrabile a partire dall'anno di vita e va iniettato preferibilmente per via intramuscolare. In alternativa, nei soggetti che presentano aumentato rischio emorragico, si può somministrare per iniezione sottocutanea profonda.

Il dosaggio e il calendario standard della vaccinazione anti-TBE è riportato nella  **tabella 2**.

Un calendario accelerato, che conferisce rapida protezione a breve termine, prevede la somministrazione della seconda dose due settimane dopo la prima: la risposta anticorpale protettiva risulta comunque superiore al 90%, sia in età pediatrica sia negli adulti [9]. Se per qualsiasi motivo il calendario vaccinale non dovesse essere rispettato, la vaccinazione non va ricominciata dall'inizio, ma continuata dal punto in cui era stata lasciata.

Tabella 2. Dosaggio e calendario della vaccinazione anti-TBE

Soggetti di età compresa tra 1 e 16 anni	<ul style="list-style-type: none">▶ <u>Prima dose</u> di 0,25 mL al giorno 0▶ <u>Seconda dose</u> di 0,25 mL 1-3 mesi dopo la prima▶ <u>Terza dose</u> di 0,25 mL 5-12 mesi dopo la seconda
Soggetti dai 16 anni di età in poi	<ul style="list-style-type: none">▶ <u>Prima dose</u> di 0,5 mL al giorno 0▶ <u>Seconda dose</u> di 0,5 mL 1-3 mesi dopo la prima▶ <u>Terza dose</u> di 0,5 mL 5-12 mesi dopo la seconda

Il tasso atteso di sieroconversione con la schedula standard è per tutti del 98-100%. C'è buona evidenza che la protezione riguardi tutti e tre i sierotipi. Per tutti coloro che continuano a essere esposti al rischio, si raccomanda una dose di richiamo 3 anni dopo il completamento del ciclo base e, successivamente, ogni 5 anni (per soggetti di età ≤ 60 anni) o ogni 3 anni (a partire dai 60 anni in su, per la risposta più debole conseguente all'immunosenescenza).

►► **Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino**

Il vaccino inattivato contro la TBE è molto ben tollerato e solitamente gli effetti indesiderati si limitano a fastidio o irritazione in sede di inoculo o al massimo febbre (specie nei bambini) e cefalea che regrediscono velocemente. Effetti indesiderati più gravi sono estremamente rari e in genere limitati all'allergia a qualcuno dei componenti.

Non ci sono dati formali sull'uso di questo vaccino nei soggetti immunocompromessi e nelle donne in gravidanza; tuttavia, per analogia con altri vaccini inattivati, non si prevedono a priori controindicazioni particolari al suo uso in queste categorie di viaggiatori.

Il vaccino inattivato contro la TBE può essere co-somministrato nella stessa seduta con altri vaccini, mantenendo la solita regola dell'utilizzo di arti diversi o, nell'impossibilità di farlo, del distanziamento di almeno 2,5 cm tra le sedi di somministrazione di vaccini diversi.

►► Indicazioni alla vaccinazione

Oltre che per i residenti in aree ad alta endemia (≥ 5 casi di TBE/100.000 abitanti/anno), la vaccinazione anti-TBE è indicata di norma:

- per il personale di laboratorio che lavora con il virus della TBE e per gli addetti alla macellazione di animali potenzialmente viremici (rischio professionale);
- per tutti i viaggiatori che trascorrono (anche cumulativamente, come potrebbero essere i lavoratori trasfertisti o i militari) almeno un mese nelle zone endemiche, in particolare durante i mesi primaverili ed estivi. Questo approssimativo limite temporale di un mese può ragionevolmente essere ridotto anche a una settimana di esposizione se si prevedono tempi estesi di attività ricreative ad alto rischio di esposizione alle zecche in foreste e aree prative, come ad esempio agricoltura, campeggio, escursionismo (📷 **figura 7**), jogging, mountain bike, orienteering, caccia o raccolta di fiori/funghi/bacche [**8, 14**].

È stato anche proposto un algoritmo decisionale per la vaccinazione anti-TBE [**3**], che viene ripresentato, con alcune modifiche, nella 📷 **figura 8**.

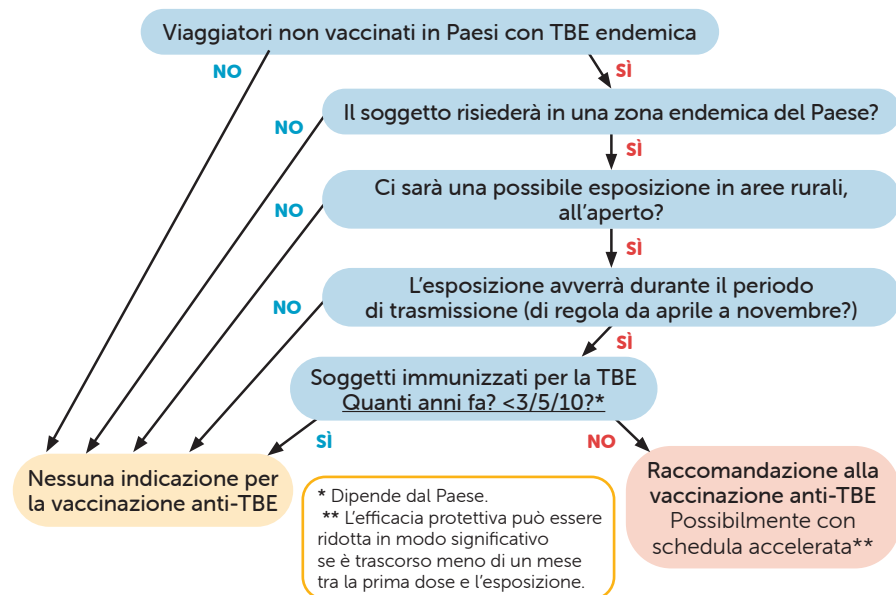
Considerato che gli effetti indesiderati conseguenti alla vaccinazione sono di gran lunga trascurabili se paragonati al potenziale danno neurologico permanente che può conseguire all'infezione naturale, e tenuto conto che in ogni caso in Italia la vaccinazione contro la TBE esula dai livelli essenziali di assistenza e, quindi, è a carico del viaggiatore, si ritiene indicato offrire indistintamente a tutti i viaggiatori diretti in una

zona endemica la possibilità di scegliere se vaccinarsi o meno, dopo aver dato loro adeguate informazioni sia sulla malattia sia sul vaccino.

 **Figura 7.** Esempio di ambiente a rischio per morso di zecca



 **Figura 8.** Algoritmo decisionale per la vaccinazione anti-TBE



KEY POINT

- ▶▶ L'encefalite da zecche è una forma di encefalite virale potenzialmente molto grave.
- ▶▶ **Agente eziologico:** virus dell'encefalite da zecche, della famiglia dei flavivirus, trasmesso all'uomo da zecche del genere *Ixodes* o, occasionalmente, per ingestione di latte infetto non pastorizzato.
- ▶▶ **Epidemiologia:** endemica in quasi tutta la parte meridionale della foresta temperata eurasiatica, lungo una fascia che si estende dalla regione dell'Alsazia-Lorena nella Francia orientale fino all'isola di Hokkaido in Giappone passando per Mongolia e Cina; in Italia l'infezione è tipica soprattutto delle regioni del Triveneto; l'ambiente tipico è quello delle aree forestali decidue, sottoboschi e prati che bordano torrenti e fiumi; serbatoi e amplificatori virali sono soprattutto i piccoli roditori, ma il virus infetta anche grandi mammiferi.
- ▶▶ **Clinica:** dopo un'incubazione di 4-28 giorni, il quadro clinico (solitamente bifasico) è variabile da asintomatico/paucisintomatico fino a molto grave, con compromissione del sistema nervoso centrale ed elevato rischio di morte o di gravi sequele neurologiche permanenti.
- ▶▶ **Prevenzione:** misure di protezione personale contro i morsi delle zecche e vaccinazione.
- ▶▶ **Vaccino:** inattivato, prodotto su fibroblasti di pollo, adsorbito su idrossido di alluminio (adiuvante). È un vaccino molto ben tollerato con rari effetti indesiderati, di solito minori e trascurabili.
- ▶▶ **Schedula vaccinale:** tre dosi al tempo 0, a 1-3 mesi dalla 1^a dose e a 5-12 mesi dalla 2^a, con il 1° richiamo dopo 3 anni e poi ogni 5 anni (se <60 anni) o ogni 3 anni (dai 60 anni).
- ▶▶ **Indicazioni:** personale di laboratorio e addetti alla macellazione (rischio professionale) e viaggiatori che trascorrono (anche cumulativamente, come i lavoratori trasferti o i militari) almeno un mese nelle zone endemiche, in particolare durante i mesi primaverili ed estivi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Hayasaka D, biblioo A, Yoshii K et al. *Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine against recent Siberian and far-eastern subtype strains*. Vaccine 2001;19(32):4774-9.
- [2] Füzik T, Formanová P, Růžek D et al. *Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody*. Nat Commun 2018;9:436.
- [3] Steffen R. *Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in international travellers to Western/Central Europe and conclusions on vaccination recommendations*. J Travel Med 2016;23(4):taw018.
- [4] Rendi-Wagner P. *Risk and prevention of tick-borne encephalitis in travellers*. J Travel Med 2004;11:307-12.
- [5] Lindquist L, Vapalahti O. *Tick-borne encephalitis*. Lancet 2008;371(9627):1861-71.
- [6] Straubinger RK. *Overview of Lyme Borreliosis*. In: MSD Veterinary Manual 2015. Disponibile su: <https://www.merckvetmanual.com/generalized-conditions/lyme-borreliosis/lyme-borreliosis-in-animals>.
- [7] Estrada-Peña A, de la Fuente J. *The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases*. Antiviral Res 2014;108:104-28.
- [8] Fischer M, Gould CV, Rollin PE. *Tickborne Encephalitis*. In: Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. Oxford University Press. New York 2019.
- [9] Hombach J, Barrett ADT, Kollaritsch H. *Tick-borne encephalitis vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier, Philadelphia 2018, pp. 1095-113.
- [10] Pages F, Dautel H, Duvallet G et al. *Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases*. Vector Borne Zoonotic Dis 2014;14(2):85-93.
- [11] Wilson KD, Elston DM. *What's eating you? Ixodes tick and related diseases, part 3: coinfection and tick-bite prevention*. Cutis 2018;101(5):328-30.

[12] Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y et al.; endorsed by scientific societies. *Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis*. Med Mal Infect 2019;49(5):318-34.

[13] Przygodzka M, Mikulak E, Chmielewski T, Gliniewicz A. *Repellents as a major element in the context of prevention of tick-borne diseases*. Przegl Epidemiol 2019;73(2):269-80.

[14] Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P et al. *EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis*. Eur J Neurol 2017;24(10):1214-e61.

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Carocci  editore