

RICKETTSIOSI

Gruppo di patologie causate da microrganismi appartenenti alla famiglia delle *Rickettsiaceae*

Malattie infettive a decorso acuto, diffuse in varie parti del mondo, trasmesse da artropodi ematofagi, caratterizzate da febbre ed esantema (maculopapuloso, vescicoloso o petecchiale)

Introduzione

Gruppo di patologie emergenti a carattere zoonosico. Sebbene il ruolo dell'uomo nel ciclo naturale di questi batteri sia secondario

L'uomo rappresenta un ospite accidentale (fatta eccezione per *R. prowazekii*)

La trasmissione all'uomo può verificarsi tramite la puntura (secrezione salivare) o le feci di un artropode infetto

In passato è stata descritta anche la trasmissione attraverso aerosol contaminato (Oster, NEJM, 1977) e trasfusioni ematiche (Wells, JAMA, 1978)

Eziologia

- Famiglia: *Rickettsiaceae*
- Genere: *Rickettsia*
- Piccoli coccobacilli pleomorfi (gram-negativi, 0.2-0.5 μm)
- Parassiti intra-cellulari obbligati (SRE, endotelio)
- Replicano su colture cellulari e su uova embrionate
- Perdono rapidamente la loro infettività nell'ambiente esterno
- Dotate di spiccato tropismo per le cellule endoteliali, dei piccoli vasi dove moltiplicano provocando **vasculite e lesioni trombotiche**
- Richiedono un **vettore** per la trasmissione all'uomo e agli animali

Eziologia

- Antigene superficiale specie-specifico che provoca la formazione di anticorpi specifici rilevabili all'IFI
- Antigeni "cosmopoliti" comuni ai *Proteus vulgaris* OX2, OX19 e *Proteus mirabilis* OXK, che provocano la formazione di anticorpi rilevabili con la reazione di Weil-Felix (agglutinazione), non sempre positiva e non specifica

Rickettsiosi- classificazione

Gruppo della Febbre Maculosa (SPOTTED FEVER)

Specie	Malattia	Vettore	Ospiti
<i>R. conorii</i>	Febbre bottonosa	Zecche	Roditori, cani
<i>R. rickettsii</i>	Rocky Mountain spotted fever	zecche	Piccoli mammiferi, cani, conigli, uccelli
<i>R. sibirica</i>	Siberian tick typhus	zecche	roditori
<i>R. acari</i>	Rickettsialpox	acari	Topi, ratti
<i>R. australis</i>	Queensland tick typhus	zecche	roditori
<i>R. japonica</i>	Japanese spotted fever	zecche	Roditori, cani

Rickettsiosi- classificazione

Gruppo del Tifo

Specie	Malattia	Vettore	Ospiti
R. prowazekii	Tifo Esantematico (mal di Brill- Zinsser)	pidocchi	uomo
R. typhi	Tifo murino	pulci	roditori
R. felis	Psuedotifo della California	pulci	opossum
Orientia tsutsugamushi	Scrub typhus	acari	roditori

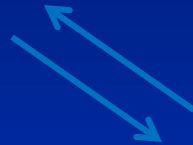
Febbre bottonosa - Mediterranean Spotted Fever

- ✓ Rickettsiosi febbrile ad andamento acuto causata da *R. conorii*, trasmessa dalla zecca del cana (*Rhipicephalus sanguineus*)
- ✓ Descritta per la prima volta nel 1909 in Tunisia
- ✓ Chiamata febbre "bottonosa" per la caratteristica eruzione cutanea (papulare piuttosto che maculare)
- ✓ L'escara nel sito di puntura della zecca fu descritta a Marsiglia nel 1925 da Boinet e Pieri
- ✓ Segnalata in Italia nel 1927 in Sicilia da Ingrao
- ✓ Ampiamente diffusa in tutti i Paesi del Mediterraneo.

Febbre bottonosa (Mediterranean spotted fever)

- Serbatoio principale: *Rhipicephalus sanguineus* (in essa la rickettsia, moltiplicandosi, persiste per circa diciotto mesi e può trasmettersi per via transovarica e trans-stadiale).
- Serbatoio transitorio: cani e roditori selvatici (infezione clinicamente inapparente con rickettsemiemia di durata di 7-10 gg)
- Ospite occasionale/accidentale: l'uomo

Ciclo biologico *Rickettsia conorii*



Patogenesi

Morso di zecca infetta



Inoculo di *Rickettsia conorii*



Replicazione nelle cellule endoteliali dei vasi cutanei



rickettsiemia



VASCULITE SISTEMICA

Rickettsia conori nel cane

Rickettsia

conori induce nel cane una forma sub clinica, caratterizzata da qualche giorno di batteriemia e da un lieve rialzo termico.

Il monitoraggio sierologico sul cane rappresenta quindi l'unico mezzo per svelare la presenza dell'infezione su un determinato territorio e una fonte di dati per tracciare un'analisi del rischio della malattia nell'uomo.

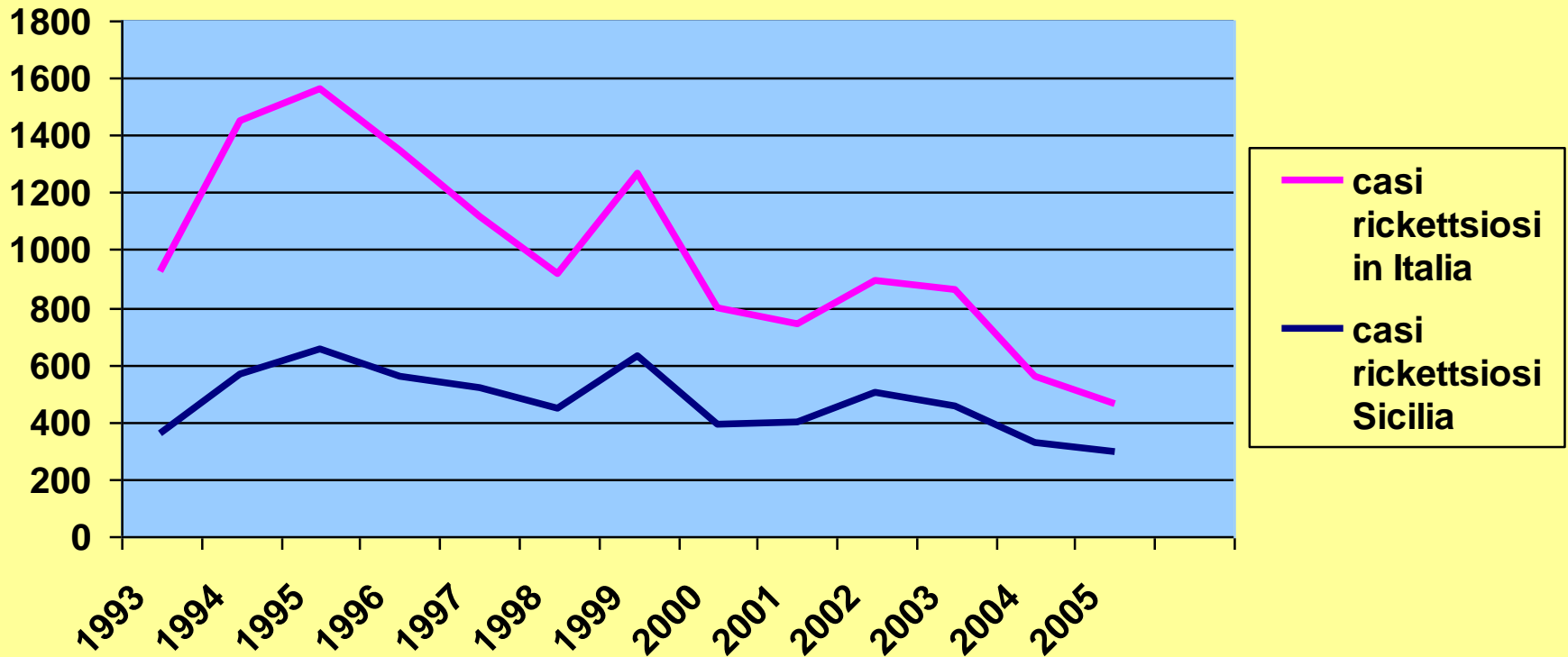
Epidemiologia nell'uomo

- **Febbre bottonosa diffusa in *Europa e Africa***
→ bacino del Mediterraneo; Asia → Pakistan, India, (Armenia, Siberia, Asia centrale: *R. sibirica*); (Australia → Febbre del Queensland: *R. australis*)



- ◆ ***Italia*** → attualmente circa 1000 casi all'anno concentrati soprattutto in Sicilia, Sardegna, Calabria, Lazio, Liguria.

La malattia in Italia



Quadro clinico tipico nell'uomo

Periodo d'incubazione: 5-10 giorni

- Febbre alta
- Cefalea
- Artro-mialgie
- Tache noir (escara nerastra di diametro di 5-20 mm nel punto di inoculo della puntura di zecca)
- Adenite satellite
- Esantema
 - Diffuso su tutto il mantello cutaneo comprese le superfici palmo-plantari ad estensione caudo-craniale

"Tache noire"



<http://www.med.unipg.it/cc/Materiale%20Didattico/Malattie%20Infettive%20-%20canale%20A/Febbre%20bottonosa.pdf>

Clinica (2)

- In 3° - 5° giorno di malattia → esantema maculo-papuloso lenticolare (elementi di Ø 3-8 mm), discreto : volto, tronco, arti, → palme mani e piante piedi
- Costante tendenza componente petecchiale (vasculite)
- Epatomegalia : ~ 35%
- Splenomegalia : ~ 25%

Quadro clinico bambini e adulti

	Bambini (%)	Adulti (%)
Esantema	95,7	
Febbre	96	
Tache noir	72	
Cefalea modesta	8	7
Cefalea intensa	0	93
Artralgie	21	36
Mialgie	19	55
Splenomegalia	32	10
Epatomegalia	38	16

Diagnosi

- Clinica e anamnestica
- IFI per la ricerca di IgM e IgG specifiche e per conferma diagnostica dopo 3 settimane

Criteri diagnostici a punteggio secondo Raoult

Epidemiologico		Ematologico-Biochimico	
Recente soggiorno in area endemica	2	Piastrine < 150.000 mmc	1
Esordio tra maggio e settembre	2	AST o ALT > 50 UI/L	1
Contatto con zecca del cane	2	Batteriologico	
Clinico		Isolamento <i>R. conorii</i> dal sangue	25
Febbre > 39°C	5	IFA+ per <i>R.conorii</i> su biopsia cutanea	25
Tache noire	5	Sierologico (IFA)	
Esantema maculo-papuloso o petecchiale	5	Ig totali > 1:128 (siero singolo)	5
Due dei tre criteri clinici	3	IgG >1:128 o IgM >1:64 (s. singolo)	10
Tutti tre i criteri clinici	5	Sieroconversione anticorpale	20

Rickettsiosi- Problematice

Clinica **ASPECIFICA**: sospetto.

RITARDO DIAGNOSTICO : spesso dovuto alla somministrazione di beta-lattamine come terapia empirica. Il ritardo diagnostico può condurre a complicanze e a disabilità permanenti

PATOLOGIA EMERGENTE con aumento considerevole dei casi segnalati attribuibile al miglioramento delle metodiche diagnostiche (biologia molecolare, PCR) e all'incremento dei viaggi in aree ad elevata endemicità con comportamenti a rischio.

Terapia

- Tetraciclina (doxiciclina)
- Macrolidi (claritromicina)
- Cloramfenicolo

PREVENZIONE

- Controllo sierologico periodico dei cani che vivono in aree endemiche
- Ma soprattutto trattamenti antiparassitari sugli animali e disinfestazione ambientale

Rocky Mountain Spotted Fever (Febbre maculosa delle montagne rocciose)

- *Rickettsia rickettsii*
 - Molto diffusa negli Stati Uniti e segnalata in Europa per la prima volta nel 1993 (Gravino e coll., 1993)
 - Trasmissione all'uomo e al cane tramite le zecche (*Rhipicephalus sanguineus*, *Dermatocentor andersoni*, *Dermatocentor variabilis*)

Rocky Mountain Spotted Fever

- Infezione dell'uomo e del cane
 - Caratterizzata da ampia e notevole distruzione delle cellule endoteliali
 - Microtrombi
 - Microemorragie
 - Edema
 - Eritema cutaneo
 - Inizio: caviglie e polsi
 - Talvolta diviene generalizzato

Rocky Mountain Spotted Fever

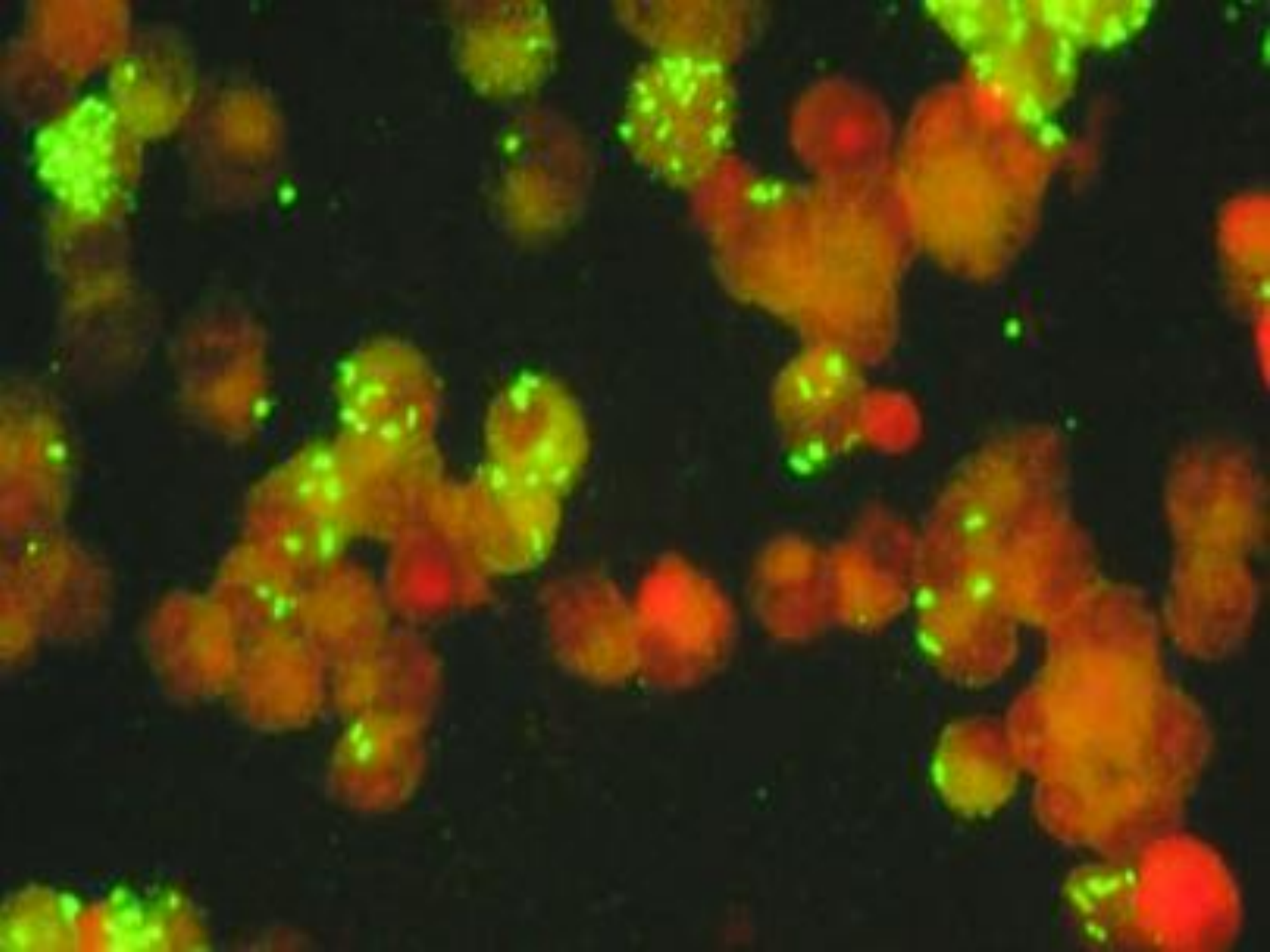
- Sintomi: uomo/cane
 - Periodo d'incubazione: 2-12
 - *Mal di testa*, febbre, abbattimento
 - Sintomi gastrointestinali, dolori articolari, congiuntivite
 - Iponatriemia, trombocitopenia, coagulazione vasale disseminata

Rocky Mountain Spotted Fever

- Segni clinici: uomo/cane
 - Paziente non trattato: vasculite sistemica che può raggiungere gli organi vitali provocando convulsioni seizures, problemi cardiaci, ittero e crisi renale acuta
 - Letalità: 20-80%

Rocky Mountain Spotted Fever

- Diagnosi
 - Sintomi caratteristici
 - Anamnesi di puntura di zecca in zona endemica
 - Coltivazione difficoltosa
 - Sierologia: immunofluorescenza indiretta



ASPETTI IMMUNOLOGICI

Il controllo delle infezioni o l'evoluzione verso forme cliniche di malattia sembra strettamente legate a differenti sottopopolazioni di linfociti T

➤ CD4

➤ CD8

ASPETTI IMMUNOLOGICI

- Nell'ambito dei linfociti T CD4 si riconoscono due sottopopolazioni denominate Th₁ e Th₂

- Th₁: IFN- γ , IL-2, IL-12



- Th₂: IL-4; IL-5; IL-6



- **Stimolazione Th1**
 - **Evoluzione benigna della malattia**
 - Immunità cellulo-mediata
 - Produzione di Ac specifici

- **Stimolazione Th2**
 - **Evoluzione infausta della malattia**
 - Immunità umorale
 - Gammapatia policlonale
 - Produzione di Ac aspecifici