

# LA RABBIA ALLE SOGLIE DEL 2000

GIORGIO BARTOLOZZI

Dipartimento di Pediatria dell'Università di Firenze

Sono passati più di 100 anni da quando il piccolo Joseph Meister di 9 anni, dopo essere stato morso da un cane rabbico, venne vaccinato con successo col nuovo vaccino di Pasteur, preparato coltivando il virus della rabbia su tessuto nervoso di coniglio. La storia della rabbia è legata indissolubilmente all'opera, fondamentale sul piano scientifico e pratico, di Pasteur, con la quale nel 1885 inizia l'era moderna della prevenzione della rabbia. Da allora a oggi i frequenti e gravi effetti collaterali di questo vaccino hanno sollecitato l'intensificazione delle ricerche per ottenere nuovi preparati, sempre più attivi e sempre più privi di effetti indesiderati.

Spesso, al giorno d'oggi, del problema della rabbia ci si dimentica facilmente, quasi trascurandolo, finché, di fronte a un bambino morso da un cane, si ponga al pediatra e al medico del pronto soccorso l'urgente problema della prevenzione immediata, alla presenza dei genitori giustamente preoccupati per la salute del proprio figlio.

## LA RABBIA UMANA

Nonostante gli indubbi progressi in questo campo, a distanza di oltre 100 anni dalla scoperta di Pasteur, sono ancora decine di migliaia i morti per rabbia nel mondo: nel 1993 l'OMS ne riporta 31.223, ai quali ne vanno aggiunti almeno altri 10.000 che non sono stati notificati; questi ultimi soprattutto nel Bangladesh, nel Pakistan e in Cina. Fortunatamente i Paesi europei ne sono quasi completamente risparmiati, anche se in qualche nazione, soprattutto

dell'area orientale, se ne verificano ogni anno alcuni casi<sup>1,2</sup> (*Tabella I e II*).

I dati più recenti riferiscono una recrudescenza di rabbia umana in USA nel 1996<sup>3</sup>.

Nel nostro Paese, ormai da molti anni, non si verificano più casi di rabbia nell'uomo.

Accanto a un numero così alto di casi di rabbia nel mondo, va ricordato che il numero di soggetti vaccinati sia pre che post-esposizione è ancora molto più alto: l'OMS stima che in un anno da 10 a 12 milioni di persone siano stati sottoposti alla vaccinazione, di cui circa 5 milioni nella sola Cina, 1 milione in India e 57.000 in Europa; in USA viene calcolato che siano sottoposte alla vaccinazione ogni anno da 20 a 40.000 persone. Non sappiamo niente al riguardo nel nostro Paese.

## LA RABBIA ANIMALE

Il virus della rabbia è molto diffuso, oltre che nell'uomo, anche fra gli animali; essi infatti rappresentano una larghissima riserva di virus selvaggio. Mentre per tutta la storia della malattia il cane è stato considerato come l'animale più spesso responsabile della rabbia umana, nella seconda metà del ventesimo secolo la volpe, soprattutto in Europa, è divenuto il più importante vettore del virus della rabbia: dalle più recenti ricerche è risultato che in ogni Paese o meglio in ogni continente la rabbia colpisce specie diverse di animali (domestici o selvaggi) (*Tabella III*)<sup>4</sup>.

Negli ultimi anni i pipistrelli vampiri si sono dimostrati capaci di trasmettere

la rabbia ai bovini, causando un problema di enorme importanza nel Sud America. D'altra parte i pipistrelli insettivori si sono resi responsabili di casi di rab-

### MORTI PER RABBIA PER MILIONE DI POPOLAZIONE

Paese	Morti/milione di abitanti per anno
Europa	< 0,02
USA	0,023
Vietnam	0,1
Thailandia	4,5
Indonesia	11
Bangladesh	18
India	35,5

Tabella I

### NUMERO DI CASI DI RABBIA UMANA IN EUROPA DAL 1977 AL 1995

Paese	Numero di casi
Russia europea (compresa Ucraina e Paesi Baltici)	79
Svizzera	2
Romania	38
Germania	2
Turchia	38
Austria	1
ex Jugoslavia	9
Bulgaria	1
Polonia	7
Finlandia	1
Ungheria	5
Altri Paesi (compresa l'Italia)	0

Tabella II

## SERBATOI ANIMALI IN VARIE PARTI DEL MONDO

**Cani:** vettori principali di rabbia nel mondo, particolarmente in Asia, America Latina e Africa  
**Volpi:** Europa, Paesi artici, Nord America  
**Procioni:** Est degli Stati Uniti  
**Moffette:** Midwestern Stati Uniti, Ovest Canada  
**Coyote:** Asia, Africa e Nord America  
**Manguste:** manguste gialle in Asia e in Africa; manguste indiane nelle Isole Caraibiche  
**Pipistrelli:** pipistrelli vampiri dal Nord del Messico all'Argentina; pipistrelli insettivori nel Nord America e in Europa

Tabella III

bia umana negli Stati Uniti, mentre in Europa il virus della rabbia è stato trovato in alcuni pipistrelli insettivori.

In Italia, nel 1995, sono stati notificati un solo caso di rabbia nel cane e 10 casi di rabbia in animali selvaggi, di cui 8 nella volpe.

Come vedremo, l'importante è non solo limitare la diffusione del virus della rabbia fra gli animali selvatici, quanto impedire, mediante la vaccinazione universale, la sua diffusione agli animali domestici (come il cane e il gatto). L'incidenza della rabbia negli animali domestici sul totale degli animali con rabbia varia, anche in Europa, da Paese a Paese (Tabella IV): essa è in qualche modo in rapporto con la diffusione della vaccinazione contro la rabbia fra gli animali domestici, politica utilissima per costituire un vallo profondo, atto a bloccare la diffusione del virus all'uomo.

## PATOGENESI DELLA RABBIA

L'uomo si infetta con il virus della rabbia o in seguito al morso di un animale rabbico e per il contatto del virus con le mucose<sup>3</sup>. Dopo il morso, il virus penetra sia nelle fibre nervose non mieliniche che nelle placche motrici muscolari: una volta penetrato nelle vie nervose periferiche, esso risale l'assone per via retrograda, per raggiungere i neuroni sensitivi o motori corrispondenti, rispettivamente a livello dei gangli nervosi simpatici dorsali o a livello delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale, in seno alle quali si moltiplica attivamente. Dopo la moltiplicazione il virus può tornare in periferia per via assonale ortograde, fino alla se-

## INCIDENZA DELLA RABBIA NEGLI ANIMALI DOMESTICI SUL TOTALE DEGLI ANIMALI CON RABBIA - EUROPA, 1994

Nessun caso	< 10%	11-50%	> 51%
Albania	Austria	Belgio	Bielorussia
Lussemburgo	Croazia	Lettonia	Lituania
Danimarca	Repubblica ceca	Bulgaria	Romania
Moldavia	Slovenia	Polonia	Russia
Finlandia	Spagna	Estonia	Turchia
Olanda		Slovacchia	
Irlanda		Francia	
Portogallo		Svizzera	
Islanda		ex Jugoslavia	
Svezia		Germania	
Italia		Ungheria	
Regno Unito			

Tabella IV

de del morso, o invece può viaggiare lungo il tratto cortico-spinale verso il cervello, dove infetta i neuroni di quasi tutte le aree cerebrali. Quando il virus torna in periferia, esso raggiunge le ghiandole salivari, le ghiandole lacrimali, la cute e i surreni.

Nella rabbia, trasmessa dai pipistrelli, l'infezione dell'uomo avviene per via aerosolica, quando nelle caverne, infestate dai pipistrelli, il virus entra in contatto con i bulbi olfattivi, dove si moltiplica velocemente e diffonde agli altri neuroni del cervello. Il periodo d'incubazione va da molti giorni a poche settimane, a seconda della distanza della zona d'inoculazione e della gravità della lesione: in un caso limite il periodo è stato superiore ai 6 anni.

Il paziente con la rabbia muore per arresto cardiaco e insufficienza respiratoria: la mortalità è più legata ad alterazioni neurologiche funzionali che a un vero e proprio danno anatomico. Nella neuropatogenesi della rabbia sono stati dimostrati anche meccanismi immuni.

## I VACCINI

Come abbiamo visto, il primo vaccino di Pasteur è stato preparato coltivando il virus su tessuto nervoso di coniglio e inattivandolo mediante essiccazione. Successivamente sono stati utilizzati tessuti di animali diversi e l'inattivazione è stata ottenuta con la luce ultravioletta o con il fenolo. Vaccini di questo tipo, con virus coltivati su cervello di pecora o di capra o di topo latitante, sono ancora in uso nella maggior parte dei Paesi del mondo, in India soprattutto, tanto da sollevare gravi pro-

blemi etici sull'immunizzazione di queste popolazioni con un vaccino altamente reattogeno<sup>5</sup>.

Nel 1956 sono stati preparati e sono entrati in commercio alcuni vaccini, preparati utilizzando tessuti embrionali. Da ricordare, perché disponibile ancora in Italia, il vaccino preparato con virus coltivato su tessuto di embrione di anatra (DEV): questo vaccino è stato usato per circa 25 anni, fino ai primi anni '80. La scarsa risposta antigenica e le rare ma gravi reazioni collaterali hanno contribuito all'abbandono di questo vaccino.

La disponibilità di colture di cellule umane ha permesso di entrare finalmente nell'era moderna dei vaccini contro la rabbia: il vaccino preparato su cellule diploidi umane (HDCV) rappresenta oggi la migliore preparazione disponibile; in confronto ai vecchi vaccini esso dà buone risposte immunitarie ed è ben tollerato. Vaccini ugualmente efficaci e con scarsa reattogenicità sono stati ottenuti impiegando altre linee cellulari: embrione di pollo purificato (PCEC-Rabipur), ormone fetale di scimmia *Rhesus*, cellule di rene di hamster (PHKV, molto diffuso in Russia e in Cina) e cellule Vero purificate.

In Europa occidentale e in USA vengono usati esclusivamente vaccini anti-rabbici preparati su colture cellulari, mentre in altre parti del mondo la percentuale d'uso di questi vaccini è molto ridotta (Tabella V). Non vi è dubbio che nella scelta giocano fattori locali, commerciali ed economici. Il dottor Francois Meslin dell'OMS ha dichiarato all'inizio del 1996<sup>1</sup> che «la quantità di vaccino derivato dal sistema nervoso, sia importato che localmente prodotto, è an-

USO NEL MONDO DEI VACCINI  
CONTRO LA RABBIA PREPARATI  
SU COLTURE CELLULARI

Paesi	Percentuale d'uso
Europa occidentale	100%
USA	100%
Medio Oriente	70%
Sud Est Asiatico	70%
Africa	20%
America Latina	20%
Ovest Pacifico	20%

Tabella V

cora molto più alta di quella dei vaccini moderni, ottenuti con cellule umane o uova embrionate».

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La vaccinazione contro la rabbia, sia pre- che post-esposizione, richiede l'impiego ripetuto di dosi di vaccino: gli schemi e le vie proposti sono ormai numerosissimi.

La vaccinazione post-esposizione è la modalità di vaccinazione più frequente e viene usata quando un soggetto sia stato morso o comunque sia entrato in contatto con un animale affetto da rabbia. La vaccinazione pre-esposizione viene riservata invece a particolari gruppi a rischio, come i soggetti che lavorano in laboratorio a contatto col virus della rabbia, i veterinari, il personale dei macelli, gli studenti in veterinaria e gli speleologi.

Vaccinazione post-esposizione

1. *Schedula di Essen*. Questo schema, suggerito dall'OMS<sup>6</sup>, prevede la somministrazione di una dose di 1 ml per via intramuscolare nel deltoide al giorno 0, 3, 7, 14 e 30, con un'eventuale ulteriore dose a 90 giorni.

A seconda della gravità del morso vengono somministrate immunoglobuline umane o di cavallo contro la rabbia (RIG) al giorno 0, di cui la maggior parte (20 UI/kg di RIG umane o 40 UI/kg di RIG di cavallo) viene infiltrata intorno alla sede del morso e la rimanente nella coscia.

2. *Schedula 2-1-1 di Zagabria*. Si tratta di uno schema abbreviato, che prevede una doppia somministrazione al tempo 0 (1 ml intramuscolo nel deltoide di sinistra e 1 ml intramuscolo nel deltoide di destra), seguite da una singola dose dopo 7 e 21 giorni. Le RIG vanno som-

ministrate solo nei casi ad alto rischio. Questo schema induce una precoce risposta anticorpale, che è particolarmente utile quando non siano disponibili le RIG. Lo schema viene usato routinariamente in molti Paesi.

3. *Schedula per via intradermica*. Lo schema intradermico, usato principalmente in Thailandia<sup>7</sup>, prevede una doppia somministrazione intradermica di 0,1 ml in sedi diverse, ai giorni 0, 3°, 7° e successivamente di una sola dose da 0,1 ml al 30° e al 90° giorno, associate o meno alle RIG, a seconda dell'entità e della sede del morso. Il vantaggio di questa schedula è rilevabile solo nei grossi centri, dove vengano praticate più vaccinazioni antirabbiche al giorno. In alcuni Paesi africani e asiatici viene utilizzata una schedula che consiste nella somministrazione di 0,1 ml per via intradermica in 8 sedi diverse al giorno 0, in 4 sedi al giorno 7 e in una sola sede dopo 28 e 90 giorni.

4. *Schedula usata in Italia, nel resto dell'Europa occidentale e negli Stati Uniti*. Nel nostro Paese vengono usate 5 dosi per via intramuscolare, da praticare nella parte alta del deltoide, ai giorni 0, 3°, 7°, 14° e 28°. Le gammaglobuline umane contro la rabbia (RIG) sono sempre raccomandate, indipendente-

mente dalla sede e dall'entità del morso<sup>8</sup>. Nel nostro Paese sono in commercio due vaccini, preparati col virus rabbico coltivato su cellule diploidi umane: Imovax Rabbia della Pasteur-Merieux (lire 85.000/dose) e Rasilvax della Chiron (lire 89.000/dose), e un vaccino, col virus coltivato su uova embrionate di anatra (Lyssavac N Berna; lire 63.500/dose).

Nella *Tabella VI* sono riportate le regole per la prevenzione post-vaccinazione; la profilassi deve essere sempre preceduta da un'accurata toelette della lesione.

Schedula per la vaccinazione pre-esposizione

La vaccinazione pre-esposizione, raccomandata dall'OMS, prevede 3 dosi da 1 ml ciascuna, per via intramuscolare nel deltoide, al giorno 0, 7, 28; in USA viene usata anche una schedula intradermica con 0,1 ml, al giorno 0, 7 e 28. Ogni due anni viene consigliata una dose di richiamo o la determinazione del titolo anticorpale (= o > a 1:5 con la prova d'inibizione rapida). Nel caso di esposizione al virus rabbico di un soggetto già immunizzato, va somministrata per via intramuscolare nel deltoide una dose di vaccino da 1 ml, da sommi-

LINEE GUIDA PER LA PROFILASSI ANTIRABBICA POST-ESPOSIZIONE\*

Specie di animali	Condizioni dell'animale al momento dell'attacco e nei giorni successivi	Raccomandazioni per la profilassi post-esposizione
Cani e gatti	Sani e a disposizione per 10 giorni di osservazione	Non va iniziata la profilassi, a meno che l'animale non sviluppi i sintomi della rabbia **
Volpi e la maggior parte degli altri carnivori; tassi, martore, daini, caprioli, moffette, procioni, pipistrelli e vampiri	Da considerare come rabbico, a meno che non appartenga ad aree geografiche senza casi di rabbia silvestre o dopo che l'animale sia risultato negativo agli esami di laboratorio ***	Vaccinazione immediata
Bestiame, roditori (lepri, conigli, scoiattoli, ratti e topi)	Da considerare individualmente	Consultare il medico di Sanità pubblica. I morsi dei roditori non richiedono quasi mai il trattamento antirabbico.

\* Da ACIP, MMWR 40, RR-3, 1-19, 1991

\*\* Durante i 10 giorni di osservazione, al domicilio del padrone del cane o nel canile municipale, iniziare il trattamento con vaccino e RIG ai primi segni di rabbia del cane o del gatto. L'animale sintomatico deve essere immediatamente abbattuto ed esaminato.

\*\*\* L'animale, se presenta i sintomi della rabbia, deve essere ucciso ed esaminato il prima possibile. Sospendere la vaccinazione se le prove d'immunofluorescenza sono negative.

Tabella VI

nistrare al giorno 0 e al giorno 3. Non è richiesto l'impiego delle RIG.

## EFFETTI COLLATERALI

Il vaccino HDCV, in uso in Italia, rimane il migliore sia come immunogenicità che come reattogenicità. Tuttavia, anche con questo, le reazioni da ipersensibilità non sono rare: il 6% dei soggetti che ricevono una dose di richiamo presenta reazioni allergiche generalizzate.

Col vaccino, preparato con virus coltivato su cellule di embrione di pollo e purificato (PCECV-Rabipur), questo tipo di reazione sarebbe assente<sup>9</sup>, ma questo vaccino, al momento attuale, non è disponibile nel nostro Paese.

## VACCINAZIONE DEGLI ANIMALI DOMESTICI

La rabbia, specialmente fra gli animali selvatici, continua a essere un grave problema sia in Europa che in USA, per cui anche nel nostro Paese si rende necessaria una continua vigilanza. Gli animali selvaggi (volpi soprattutto) riescono con una certa frequenza a superare la barriera delle Alpi, per passare dai Paesi confinanti (Francia, Svizzera, Austria ed ex Jugoslavia) nelle nostre regioni del nord. Va costantemente sottolineata l'importanza della vaccinazione da parte di un veterinario di tutti gli animali domestici (soprattutto cani e gatti), allo scopo di formare un vallo profondo fra gli animali selvatici, potenzialmente rabbiosi, e la popolazione.

A questo scopo per gli animali vanno usati solo vaccini che conferiscano un'immunità che duri almeno 3 mesi<sup>10</sup>.

La prima dose di vaccino va somministrata all'età di 3 mesi, seguita da una seconda dose a distanza di un anno. La via d'inoculazione è quella intramuscolare, nella coscia, e per qualche vaccino anche la via sottocutanea. L'esecuzione della vaccinazione va accuratamente registrata, meglio se su targhetta, attaccata al collo dell'animale.

Se un animale domestico viene morso da un animale allo stato libero, che

non sia disponibile per l'esecuzione delle prove diagnostiche, è necessario considerare il cane o il gatto come esposti al virus della rabbia. Se vi sono prove che il cane o il gatto, non vaccinati, siano stati esposti al morso di un animale rabbioso, essi debbono essere abbattuti immediatamente. Se il proprietario non fosse d'accordo, l'animale va posto in stretto isolamento per 6 mesi e va vaccinato un mese prima di essere liberato. Se il cane o il gatto sono stati già vaccinati, è necessario eseguire una dose di richiamo e sottoporli all'osservazione per 45 giorni.

## IL FUTURO

Come è già avvenuto nelle nazioni dell'Europa occidentale, in tutto il resto del mondo vanno abbandonati i vaccini, preparati su tessuto nervoso, e va incoraggiato l'uso dei nuovi vaccini ottenuti con le colture cellulari. A parte un continuo miglioramento nella purificazione, già sono stati sperimentalmente preparati vaccini, costituiti da un pox-virus aviario che esprime la glicoproteina della rabbia. Un impegno particolare va anche rivolto allo studio di vaccini per via orale (vaccini con virus attenuati, vaccini ricombinanti), da utilizzare per la vaccinazione degli animali selvatici, in modo tale da ridurre al massimo le riserve di virus rabbico negli animali liberi. In Italia già sono state condotte esperienze con questi nuovi metodi di prevenzione.

Un nuovo campo di ricerche, ricco di promesse, è quello delle piante edibili, che esprimono il virus della rabbia, utili sia per l'uomo che per gli animali, soprattutto nelle aree nelle quali la rabbia sia endemica. Sono state seguite 3 vie per esprimere gli antigeni del virus della rabbia nelle piante:

1. Sono stati creati pomodori transgenici che esprimono gli antigeni del virus della rabbia.
2. Sono stati ottenuti batteri ricombinanti (*Clavibacter*) delle piante (monocotiledoni e dicotiledoni), che possono esprimere l'antigene desiderato.
3. Sono stati costruiti virus ricombinanti delle piante (virus del mosaico del ta-

bacco o virus del mosaico alfa alfa) che contengono epitopi immunologicamente connessi con il virus della rabbia.

Un'ultima strada è quella di preparare sostanze, attive contro il virus della rabbia: sono stati preparati 8 oligodeossinucleotidi (ODNs) complementari sia all'RNA del virus della rabbia che al virus della rabbia trascritto (mRNA). Per ora le ricerche si sono limitate alle infezioni delle colture cellulari, ma molte speranze sono riposte nella possibilità di trasferire fra qualche anno questi prodotti in terapia.

## Bibliografia

1. Dreesen DW: A global review of rabies vaccines for human use. *Vaccine* 15, Suppl S2-6, 1997.
2. Lontai I: The current state of rabies prevention in Europe. *Vaccine* 15, Suppl S16-19, 1997.
3. Centers for Diseases Control and Prevention: Human Rabies. Kentuki and Montana, 1996. *MMWR* 46, 397-400, 1997.
4. Fang ZF: Rabies and rabies research: past, present and future. *Vaccine* 15, Suppl S20-24, 1997.
5. John TJ: An ethical dilemma in rabies immunization. *Vaccine* 15, Suppl S12-15, 1997.
6. World Health Organization: Expert committee on rabies, eight report. *WHO Tech Rep Ser* 824, 24-2512, 1992.
7. Wasi C, Chairasithikul P, Thongcharoen P, et al: Progress and achievement of rabies control in Thailand. *Vaccine* 15, Suppl S 7-11, 1997.
8. Advisory Committee on Immunization Practices: Rabies prevention-United States 1991. *MMWR* 40, 1-19, 1991.
9. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT, Brown J: Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization. *Vaccine* 7, 379-400, 1989.
10. National Association of State Public Health Veterinarians: Compendium of animal rabies control, 1997. *MMWR* 46, n° RR-4, 1-9, 1997.

