

RABBIA

*Franco Mutinelli, Paola De Benedictis, IZS delle Venezie, CRN e FAO per la rabbia
Daniele De Meneghi, Università di Torino, Dipartimento di Scienze Veterinarie
Ilaria Torta, Guido Calleri, SS Medicina dei Viaggi, Ospedale Amedeo di Savoia Torino*

INTRODUZIONE

la rabbia è una delle più antiche malattie zoonotiche, associata a virus del genere *Lyssavirus* della famiglia *Rhabdoviridae*, e può colpire tutti i mammiferi compreso l'uomo. La rabbia è responsabile di una encefalomyelite virale caratterizzata da quasi il 100% di mortalità una volta comparsi i sintomi. La trasmissione avviene attraverso l'esposizione alla saliva infetta, in particolare con il morso, ma anche con graffi e soluzioni di continuo della pelle. Il periodo di incubazione in generale va da 1 a 3 mesi (da 2 settimane a 6 anni secondo la letteratura) in funzione del sito di inoculo, della quantità di virus e del ceppo virale responsabile dell'infezione. La rabbia è ampiamente distribuita in tutto il mondo e secondo le stime (OIE, WHO, FAO) tra 55.000 e 70.000 persone muoiono di rabbia ogni anno: circa il 95% dei decessi umani si verificano in Asia e in Africa, ed in minor misura in America Latina. La maggior parte dei decessi umani sono la conseguenza del morso da parte di un cane infetto. I bambini al di sotto dei 15 anni costituiscono il 30-60% delle vittime di morsicatura. Fortunatamente, la rabbia si può prevenire. Nell'uomo potenzialmente esposto all'infezione, l'accurata pulizia e disinfezione della ferita e l'applicazione di un protocollo di profilassi post-esposizione, attuati il più presto possibile dopo il contatto con un animale sospetto (secondo quanto prescritto dall'OMS), possono prevenire l'insorgenza della rabbia nella grande maggioranza dei casi. Tuttavia, la strategia più appropriata nel lungo periodo e più economica per prevenire la rabbia nell'uomo e quella di controllare ed eventualmente eliminare la rabbia nei serbatoi animali di infezione, attraverso la loro vaccinazione preventiva.

EPIDEMIOLOGIA

la **rabbia classica** causata dal rabV e presente in 5 continenti, ma non in Australia, Nuova Zelanda e Tasmania.

la distribuzione geografica della malattia e l'entità del rischio sono reperibili sul sito web dell'Organizzazione Mondiale della Sanità agli indirizzi:

http://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2013.png?ua=1 (mappa)

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/rabies> (tabella).

la malattia viene trasmessa dagli animali rabidi. I mesocarnivori, in particolare della famiglia *Canidae*, rappresentano le specie serbatoio principale e sono responsabili del mantenimento del ciclo infettivo e quindi della presenza della malattia. Nelle Americhe, anche i pipistrelli insettivori ed ematofagi sono serbatoio del rabV. Si distinguono in base ai loro cicli di trasmissione:

1) la **rabbia silvestre**, caratterizzata dalla creazione di cicli di trasmissione in una o più specie di fauna selvatica carnivora. Ad esempio, in Europa la volpe rossa (*Vulpes vulpes*) è la principale specie serbatoio. Nell'Est Europa anche il cane procione (*Nyctereutes procyonoides*) è ritenuto un potenziale serbatoio, benché il suo ruolo nel mantenere autonomamente la malattia in natura deve essere ancora confermato. All'interno di una regione geografica possono verificarsi diversi cicli di infezione contemporaneamente. La rabbia silvestre è sporadicamente trasmessa agli animali domestici e agli esseri umani (ospiti accidentali)

2) la **rabbia urbana**, che riconosce il cane come serbatoio di infezione e che rappresenta un problema di salute pubblica di gran lunga maggiore rispetto a quella silvestre, dato che contribuisce per il 99% al bilancio delle vittime umane. La malattia viene mantenuta in natura attraverso il morso/graffio dell'animale infetto. Le aree geografiche a maggior rischio sono

asia, africa ed america latina. il controllo della rabbia urbana viene realizzato con campagne di vaccinazione di massa e il controllo della popolazione canina. le organizzazioni internazionali, quali oMS, oie e Fao riconoscono la rabbia come “neglected zoonosis” e si sono unite in un’azione condivisa e tripartita diretta a garantire l’eliminazione della rabbia umana mediata dal cane, idealmente entro il 2030.

ASPETTI CLINICI NELL’UOMO

- il periodo di incubazione e normalmente compreso tra 1 e 3 mesi, ma puo variare da pochi giorni a diversi anni. tende ad essere piu breve se il morso avviene in aree piu innervate e piu vicine al Snc.

Se compaiono i sintomi della malattia, la prognosi e da considerarsi invariabilmente infausta, con rarissime eccezioni.

- nella fase iniziale, che di solito dura da 2 a 7 giorni, compaiono sintomi aspecifici, quali febbre, malessere, cefalea, vomito, anoressia, mal di gola. possono essere presenti dolore, tensione e parestesie nella zona del morso.

- la malattia evolve successivamente in 2 possibili forme:

la forma encefalitica (80% dei casi: rabbia furiosa), con aggressivita, irascibilita, perdita di senso dell’orientamento, allucinazioni, iperestesia, meningismo, lacrimazione, aumento della salivazione e idrofobia (spasmo laringeo alla deglutizione di liquidi)

la forma paralitica (20% dei casi) con paralisi flaccida ascendente.

il decesso si verifica entro 2 settimane dall’esordio dei sintomi neurologici, di solito per asfissia o arresto respiratorio da spasmo muscolare, oppure per paralisi respiratoria nelle forme paralitiche.

DIAGNOSI

la diagnosi clinica e basata sull’anamnesi di esposizione (morso o lambitura di mucose o cute non integra) ad animale potenzialmente infetto (seppure l’assenza del dato anamnestico non dovrebbe far escludere questa possibilita), sulla presenza di sintomi nella regione morsicata, e sui sintomi encefalitici. nei paesi ad alto reddito, molti casi vengono diagnosticati solo all’autopsia, per cui la rabbia deve entrare nel panorama della diagnosi differenziale delle encefaliti acute progressive, indipendentemente dall’anamnesi di morso.

Gli esami di routine su sangue non hanno aspetti caratteristici e l’esame del liquor dimostra di solito una modesta pleiocitosi linfocitaria e normale glicorrachia, come in molte meningo-encefaliti virali. la raccolta e la gestione dei campioni di laboratorio deve sottostare ad accurate regole, vista la pericolosita della loro manipolazione.

- tra i test diagnostici, la rt-pcr ha un’alta sensibilita quando eseguita su almeno tre campioni (fra urina, saliva, liquor, sangue o tessuto cutaneo), di cui saliva e biopsia cutanea sono imprescindibili per l’attendibilita della diagnosi.

- Gli anticorpi su siero o liquor possono invece positivizzarsi tardivamente nel corso della malattia.

- l’autopsia implica un esame microscopico di preparati dal tronco encefalico, sottoposti a colorazione ed immunofluorescenza, e rt-pcr: si possono osservare un infiltrato infiammatorio mononucleare, i cosiddetti “corpi del negri” (inclusi eosinofili del citoplasma neuronale, patognomonici ma non sempre presenti) e la positivita al test di immunofluorescenza diretta e rt-pcr.

TERAPIA

- *Trattamento antivirale.* l’amantadina e la ribavirina hanno dimostrato attivita antivirale in vitro ma non sono mai state sperimentate in studi clinici. l’interferone non si e dimostrato efficace. Gli steroidi sono controindicati, avendo dimostrato un peggioramento della prognosi in modelli sperimentali.

- *Trattamento di supporto*. implica sollievo dal dolore e sedazione.
- *Immunizzazione*. non esiste prova dell'efficacia del vaccino né delle immunoglobuline specifiche una volta che la rabbia si sia manifestata.
- *Protocollo di Milwaukee*: si tratta di un protocollo sperimentale che è stato proposto per la gestione dei pazienti con rabbia, anche se la maggioranza degli esperti non lo raccomanda ancora, in attesa che giungano nuove conferme (aggiornamento 2012): http://www.mcw.edu/Filelibrary/Groups/pedsinfectiousdiseases/rabies/Milwaukee_protocol_v4_20913.pdf.
L'intento è quello di evitare una disautonomia fatale attraverso una sedazione profonda non indotta da barbiturico, in attesa che il sistema immunitario permetta di eliminare il virus.
Vengono utilizzati farmaci a scopo neuroprotettivo, tra cui *ketamina* e *nimodipina* per la profilassi dello spasmo dell'arteria basale, e antivirali quali *amantadina*. alcuni casi di sopravvivenza alla rabbia con l'uso del protocollo di Milwaukee sono riportati, insieme a numerosi casi di inefficacia. anche qualche isolato caso di sopravvivenza senza l'uso del protocollo e peraltro presente in letteratura.

PREVENZIONE E PROFILASSI

a causa dell'elevatissimo tasso di mortalità, la prevenzione dell'infezione da *Lyssavirus* della rabbia nell'uomo è della massima importanza.
di seguito si sintetizza quanto indicato nelle linee Guida OMS per la profilassi antirabbica (www.who.int/rabies/en).

Profilassi pre-esposizione

i vaccini inattivati prodotti su colture cellulari (ccV) o su embrione di pollo (eeV) si sono dimostrati efficaci e tollerabili ai fini della prevenzione della rabbia.

protocollo standard pre-esposizione:

- intramuscolare: giorni 0, 7 e 21 o 28 (1 ml rabipurR [eeV] o imovax rabbiaR [ccV] o 0.5 ml Vaccin rabique pasteurR [ccV]) oppure 0 e 30 (1 ml imovax rabbiaR [ccV]); da praticare nell'area del deltoide negli adulti e nei bambini di età \geq ai 2 anni; nell'area anterolaterale della coscia nei bambini di età $<$ ai 2 anni
- intradermico: giorni 0, 7, 21 o 28 (0.1 ml); da somministrare nell'area della fossa sottospinata bassa. da utilizzare nei paesi dove questa via sia raccomandata (essenzialmente a scopo di risparmio). la tabella 1 riporta le indicazioni della profilassi pre-esposizione in base all'entità del rischio.

Categoria a

rischio Natura del rischio Popolazione tipica Raccomandazioni pre-esposizione

Costante Virus presente in modo costante, spesso in elevate concentrazioni.

Esposizioni specifiche difficilmente

identificabili. Esposizione attraverso morsi, contatti diversi dai morsi (ferite, abrasioni, membrane mucose) ed aerosol.

Personale dei laboratori di ricerca sulla rabbia, personale addetto alla preparazione di prodotti biologici che utilizzano il virus della rabbia.

Ciclo di vaccinazione primaria.

Controlli sierologici ogni 6 mesi.

Richiamo se il titolo anticorpale scende al di sotto del livello accettabile*.

Frequente Esposizione di solito episodica con fonti chiaramente riconoscibili, ma possibilità di fonti non identificate.

Esposizione attraverso morsi, contatti diversi dai morsi (ferite, abrasioni, membrane mucose) ed aerosol.

Personale dei laboratori di diagnostica della rabbia, minatori, veterinari e personale che li assiste, lavoratori addetti al controllo degli animali domestici e selvatici in aree dove la rabbia è enzootica. Tutte le persone che sono a frequente contatto con pipistrelli.

Ciclo di vaccinazione primaria.

Controlli sierologici ogni 2 anni.

Richiamo se il titolo anticorpale scende al di sotto del livello accettabile*.

Infrequente (frequenza superiore a quella della popolazione generale)

Esposizione quasi sempre episodica con fonti chiaramente riconoscibili.

Esposizione attraverso morsi e contatti diversi dai morsi (ferite, abrasioni, membrane mucose).

Veterinari e addetti al controllo degli animali terrestri in aree dove la rabbia è poco comune o rara. Studenti

di veterinaria. Viaggiatori diretti in aree dove la rabbia è enzootica e l'accesso immediato a cure mediche appropriate (comprese le profilassi attiva e passiva postesposizione) è limitato.

Ciclo di vaccinazione primaria.

Non sono richiesti controlli sierologici, né richiami.

Rara

(popolazione generale)

Esposizione sempre episodica con fonti chiaramente riconoscibili.

Esposizione attraverso morsi e contatti diversi dai morsi (ferite, abrasioni, membrane mucose).

Popolazione generale, incluse le persone che vivono in aree dove la rabbia è epizootica.

Nessuna vaccinazione necessaria.

* Il minimo livello di anticorpi accettabile corrisponde ad una completa neutralizzazione del virus ottenuta con una diluzione del siero 1:5 e misurata con l'RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) [o 0.5 UI/ml

calcolate mediante FAVN]. Se il titolo anticorpale scende al di sotto di questo livello, si deve somministrare una

dose di richiamo. (modificato da: *Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention-United*

States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep

2008; 57:1).

Tabella 1 - Indicazioni della profilassi pre-esposizione secondo l'entità del rischio

Profilassi post-esposizione

dopo l'esposizione ad un possibile contagio, quindi in area enzootica o dubbia, la prevenzione dell'infezione è assicurata dalla profilassi post-esposizione, comprensiva del trattamento locale della ferita, che va iniziato prima possibile, della somministrazione di un vaccino inattivato ottenuto da colture cellulari o embrione di pollo, e di una immunizzazione passiva, se indicata (categoria iii). e' importante effettuare una valutazione del rischio in funzione della zona in cui è avvenuta l'esposizione.

Trattamento locale delle ferite

ogni morso, ferita o graffio a rischio di trasmissione della rabbia deve essere immediatamente lavata abbondantemente in acqua corrente per un minimo di 15 minuti con acqua e sapone, detersivo, povidone iodio o altre sostanze di comprovato effetto sul virus della rabbia. deve essere evitata la sutura della ferita: nel caso in cui sia necessaria, si raccomanda la somministrazione

di immunoglobuline (immunizzazione passiva) e di ritardare la sutura di molte ore.

Vaccinazione

- protocollo standard per soggetti non vaccinati:

1 dose intramuscolare ai giorni 0, 3, 7, 14, 28 oppure 0, 3, 7, 14

1 dose intramuscolare ai giorni 0 (2 dosi), 7, 21

2 dosi intradermiche ai giorni 0 (2 siti), 3 (2 siti), 7 (2 siti), 28 (2 siti)

protocollo standard per soggetti già sottoposti ad un ciclo vaccinale pre-esposizione:

1 dose intramuscolare, giorni 0 e 3

Immunizzazione passiva

immunoglobuline antirabbiche (solo in soggetti non precedentemente vaccinati):

- immunoglobuline umane, 20 ui/kg di peso corporeo oppure immunoglobuline equine, 40 ui/kg di peso corporeo. Se anatomicamente possibile l'intera dose deve essere somministrata intorno al sito della ferita e qualsiasi volume residuo deve essere iniettato in una zona lontana dal sito di somministrazione del vaccino.

la tabella 2 riporta le indicazioni date dall'OMS/WHO riguardo alla profilassi post-esposizione in base al tipo di esposizione.

Vaccinazione degli animali domestici

la profilassi della rabbia negli animali domestici si basa sulla loro vaccinazione mediante vaccini inattivati correntemente disponibili in commercio, che prevedono specifici protocolli di somministrazione e che offrono oggi una copertura immunitaria da 1 a 3 anni, in funzione del vaccino utilizzato.

per quanto riguarda il cane ed i carnivori domestici vanno sempre considerate le raccomandazioni generali e le norme specifiche per la prevenzione e profilassi della rabbia.

nello specifico:

- osservazione sanitaria (sequestro di rigore o fiduciario) degli animali morsicatori per 10 giorni

- obbligo di vaccinazione antirabbica per cani, gatti e furetti che si recano in territori a rischio

- obblighi derivanti dalle norme sull'anagrafe canina

- identificazione e registrazione su base volontaria dei gatti e dei carnivori da compagnia (furetto)

orientamenti diagnostici e terapeutici in patologia d'importazione

232

- obbligo di registrazione delle colonie feline e dei gatti presenti

- attività di vigilanza nei canili, sui concentramenti temporanei di cani/gatti, e sul commercio di cani

- comunicazioni medico-veterinaria post-morsicatura

- piani regionali di controllo/sorveglianza sanitaria dei selvatici.

Vaccinazione degli animali selvatici

il controllo e l'eradicazione della rabbia negli animali selvatici si basa ormai fin dagli anni '80 sulla vaccinazione orale delle volpi e, dove presente, del cane procione.

Questa strategia è caratterizzata dalla realizzazione di almeno 2 campagne di vaccinazione all'anno (primavera e autunno) e dalla distribuzione aerea (tramite elicotteri o piccoli velivoli) delle esche vaccinali (vaccino vivo attenuato). la distribuzione manuale delle esche oggi è considerata un intervento di completamento non sempre necessario.

a queste campagne vaccinali segue sempre un'attività di monitoraggio diretta a verificarne l'efficacia mediante il prelievo di volpi (specie serbatoio nel contesto europeo) per la verifica dell'assunzione delle esche (determinazione del marker tetraciclina nell'osso) e per l'esecuzione della titolazione degli anticorpi nei confronti del virus della rabbia (immunità di popolazione).

Tabella 2 - Tipo di contatto, esposizione e profilassi post-esposizione raccomandata dall'OMS

Categoria Tipo di contatto con un animale domestico o selvatico, rabido o sospetto o con animale non disponibile per l'esame di laboratorio
Tipo di esposizione Profilassi post-esposizione raccomandata

I Contatto o alimentazione dell'animale.

Lambitura di cute integra.

Nessuno Nessuna, se è disponibile un'anamnesi affidabile.

II Mordicchiatura di cute scoperta.

Lievi graffiature o abrasioni senza sanguinamento.

Minore Somministrazione immediata di vaccino.

Sospensione del trattamento se l'animale rimane sano durante i 10 giorni di osservazione o se l'animale viene riconosciuto negativo per rabbia a seguito di un test di laboratorio ritenuto affidabile.

III Morsicature o graffi transdermici singoli o multipli, leccatura su cute non integra.

Contaminazione delle mucose con la saliva (ad esempio leccatura).

Esposizione a pipistrelli

Grave Immediata somministrazione di immunoglobuline e di vaccino.

Sospensione del trattamento se l'animale rimane sano durante i 10 giorni di osservazione o se l'animale viene riconosciuto negativo per rabbia a seguito di un test di laboratorio ritenuto affidabile.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E SITOGRAFICI

1) per informazioni, aggiornamenti ed approfondimenti sulla rabbia nell'uomo e negli animali, si suggeriscono i seguenti link:

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/rabbia/rabbia.asp>

<http://www.who-rabies-bulletin.org/>

<http://www.izsvenezie.it/istituto/centri-di-referenza-nazionale/rabbia/>

<http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/rabies-portal/>

<https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/4164>

2) per quanto riguarda gli aspetti normativi, a livello nazionale, europeo ed internazionale, in relazione all'identificazione, movimentazione (incluso *PET Travel Scheme*), e vaccinazione

del cane e degli altri animali da compagnia, si consiglia di visitare le seguenti pagine web:

<http://www.salute.gov.it/pianonazionaleintegrato2015/stampadettagliopianonazionaleintegrato2015.jsp?id=281>

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=208&area=cani&menu=anagrafe

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=214&area=cani&menu=viaggiare

http://ec.europa.eu/food/animals/pet-movement/eu-legislation/index_en.htm

http://ec.europa.eu/food/animals/pet-movement/index_en.htm

http://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/reference-lab/index_en.htm