

LA RABBIA

DEFINIZIONE

Grave encefalomielite infettiva ad esito letale,
che colpisce gli animali a sangue caldo e l'uomo



Sostenuta da un virus appartenente alla
fam. *Rhabdoviridae*, gen. *Lyssavirus*

Rhabdoviridae

- **Gen. Lyssavirus:** sulla base della proteina del nucleocapside - sette diversi genotipi
- **Gen. Vesiculovirus:** virus della stomatite vescicolare e il virus della setticemia emorragica della trota
- **Gen. Ephemerovirus:** virus degli insetti

Classificazione *Lyssavirus*

Virus classico della rabbia (Genotipo 1)

Ospiti naturali: cane, gatto, carnivori
selvatici, bovino, chiroteri, uomo

Altri genotipi di *Lyssavirus*

Virus Lagos Bat (Genotipo 2)

Ospiti naturali: chiroteri
frugivori

Distribuzione geografica:
Africa sub-Sahariana

Virus Mokola (Genotipo 3)

Ospiti naturali: Toporagno,
uomo, gatto, cane

Distribuzione geografica:
Africa sub-Sahariana

Virus Duvenhage (Genotipo 4)

Ospiti naturali: chiroteri
Insettivori, uomo

Distribuzione geografica:
Africa del sud, Zimbabwe,
Europa

Virus EBL1 (Genotipo 5)

Ospiti naturali: chiroteri
insettivori e pecora

Distribuzione geografica:
Europa

Virus EBL2 (Genotipo 6)

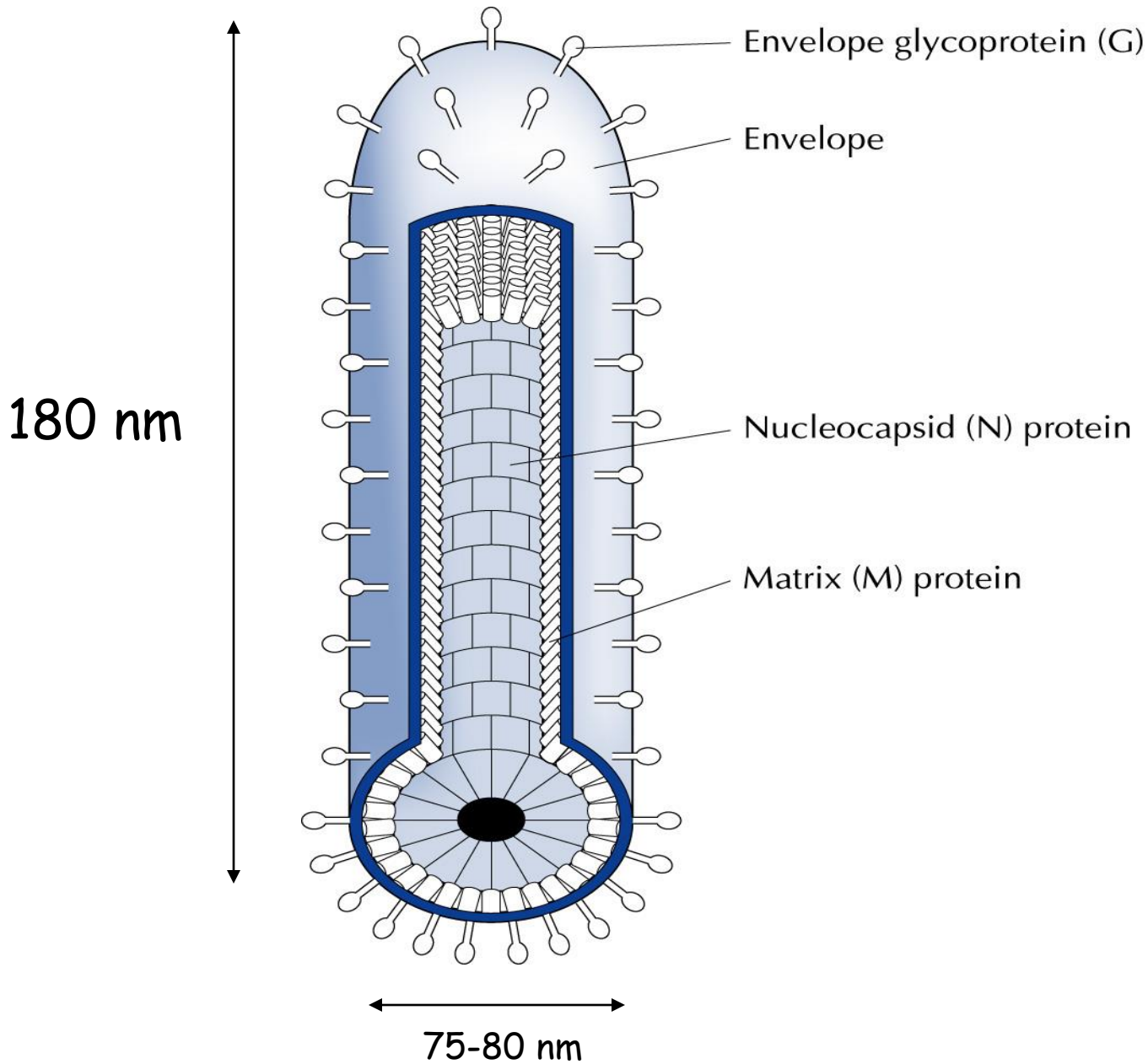
Ospiti naturali: chiroteri
insettivori e uomo

Distribuzione geografica:
Europa

Virus ABL (Genotipo 7)

Ospiti naturali: chiroteri
frugivori e insettivori

Distribuzione geografica:
Australia



PROTEINE

- **Glycoprotein (G)**
 - G1 (80kDa) e G2 (75kDa), (virulenza, adsorbimento cellulare, anticorpi NV)
- **Nucleocapsid (N)**
 - 62kDa, Ag di gruppo
- **Genoma protein (NS)**
 - NS1 (42kDa) e NS2 (38kDa), associata al nucleocapside
- **Matrix (M)**
- **25kDa Large (L)**
 - 190kDa, funzione sconosciuta (RNA polimerasi?)

Ulteriore classificazione

VIRUS FISSO

- Stipiti virali adattati in animali di laboratorio mediante inoculazione intracerebrale
- Periodo d'incubazione costante
- Riproduce la malattia solo se inoculato per via cerebrale
- Elevata quantità nel cervello
- Scarsa quantità nella saliva

VIRUS DA STRADA

- Stipiti virali naturali
- Periodo d'incubazione variabile
- Riproduce la malattia indipendentemente dalla via di inoculazione
- Scarsa quantità nel cervello
- Elevata quantità nella saliva

DIFFERENZE STRUTTURALI DELLA PROTEINA G

CARATTERISTICHE ANTIGENICHE

- Differenze tra i membri del genere
- Poche differenze tra i diversi stipiti
 - Kelev, Flury, ERA, CVS, ecc.
- Differenze osservabili attraverso l'uso di MoAbs rivolti nei confronti di epitopi della glicoproteina

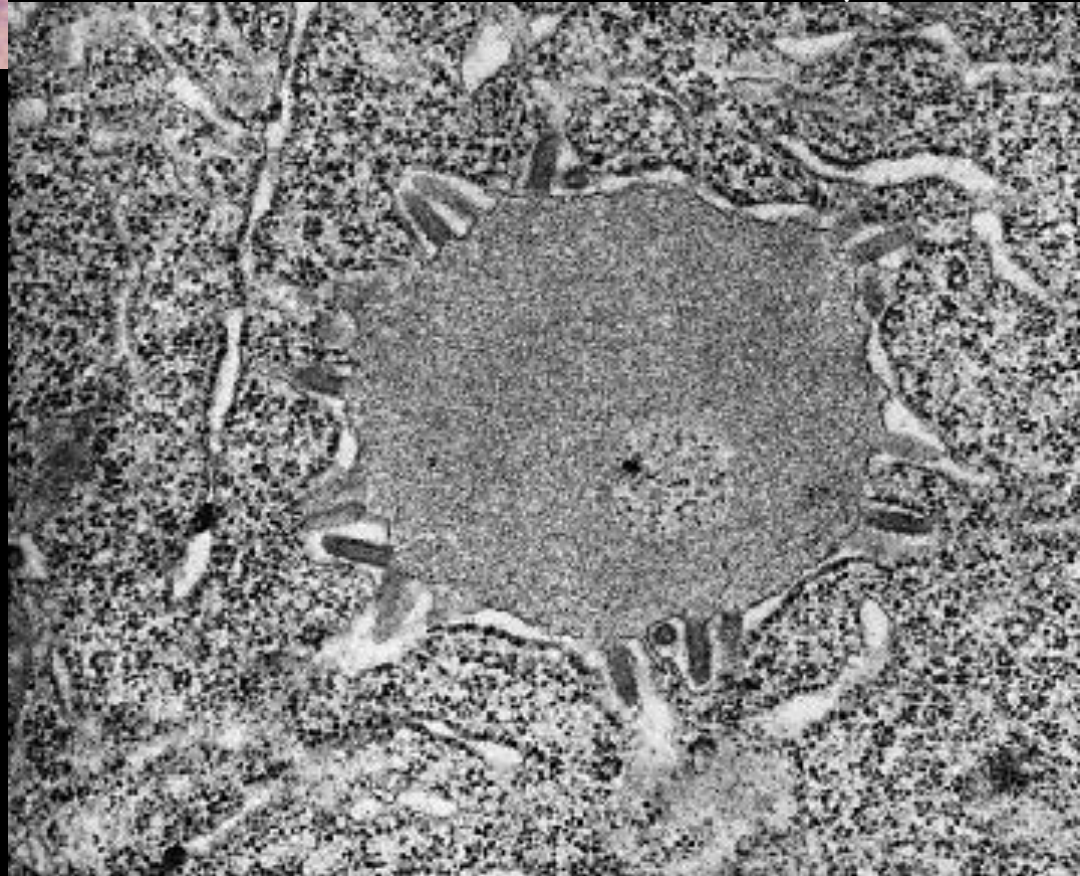
COLTIVAZIONE

- Cellule nervose di diversa provenienza
- BHK21 (rene di hamster neonato)
- Cellule diploidi umane

- Effetto citopatico caratterizzato da corpi inclusi intracitoplasmatici (corpi del Negri)



www.sapere.it



SENSIBILITA' DEL VIRUS

- pH < 3 o >11
- Raggi UV
- Luce del sole
- Essiccamento
- Formalina, ma anche sali quaternari d'ammonio
- Etere
- Beta-propionolattone

EPIDEMIOLOGIA

Cicli epidemiologici della rabbia

CICLO SILVESTRE

vede implicati selvatici di specie variabile nelle diverse aree geografiche

- Volpe
- Mangosta
- Procione
- Moffetta
- Chirotteri

CICLO URBANO

Si esprime fra i domestici e trova nel randagismo il principale meccanismo di attivazione e conservazione

- Cane
- Gatto
- Selvatici addomesticati o che si avvicinano ai centri urbani

UOMO



Casi di rabbia (Europa 1977 - 2007)

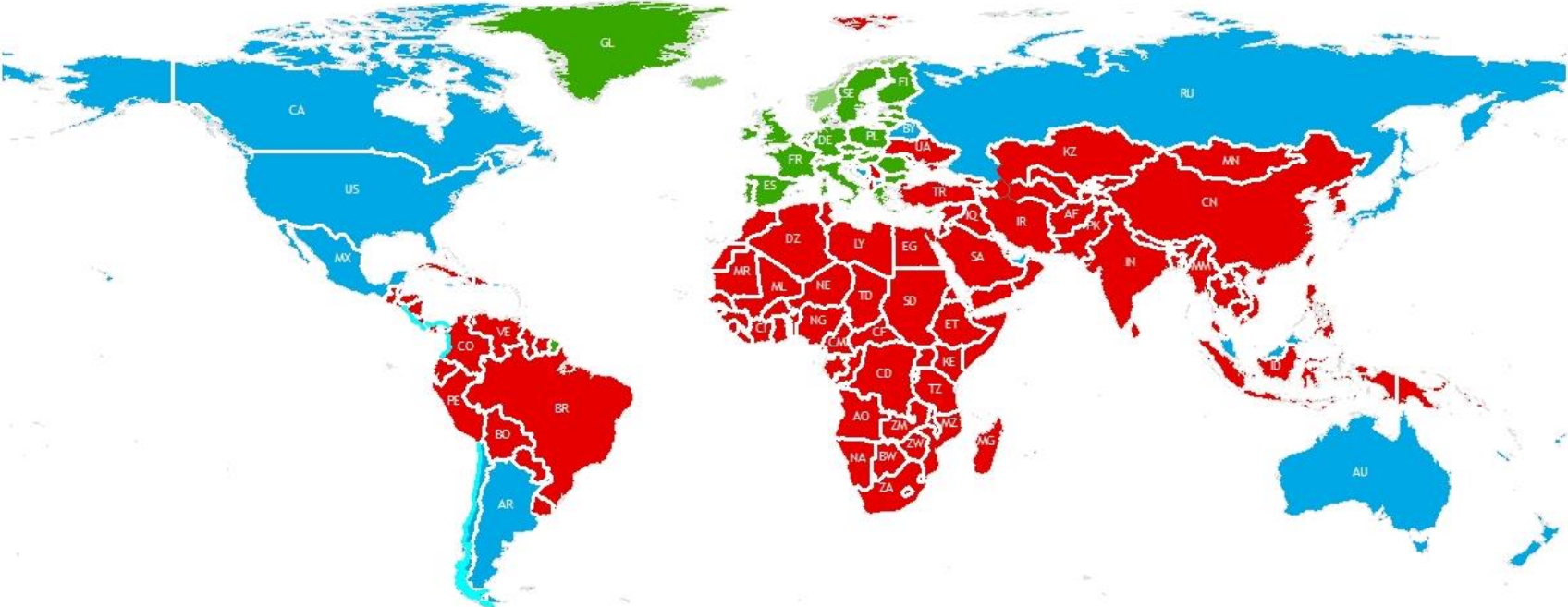
Anno	Numero casi di rabbia
1997-2007 (3° trimestre)	53.234 animali selvatici 42.483 volpi 7.205 <i>raccoon dog</i>
	29.138 animali domestici 9.881 cani 8.687 gatti 8.795 bovini
Totali	82.372 totale (senza pipistrelli) 339 pipistrelli 82 persone (casi autoctoni e di importazione)

Tabella 1. Casi di rabbia diagnosticati in Europa e specie animali maggiormente interessate.

Caratteristiche degli animali che presentano attitudine a trasmettere la rabbia

- **Biologiche**
 - Efficienza dell'escrezione salivare
- **Fisiche**
 - Taglia medio piccola
 - Induttori di ferite non mortali
- **Comportamentali**
 - Attitudine a combattimento-aggressività

PAESI A RISCHIO PER LA RABBIA URBANA



MODALITA' DI CONTAGIO

La morsicatura è il principale mezzo di trasmissione del virus



Spiccato tropismo del virus per il sistema nervoso e le ghiandole salivari



<i>Ospite</i>	<i>Isolamento dalle ghiandole salivari(%)</i>
Cane	74
Gatto	88
Volpe	20-73
Procione	63
Moffetta	83

Altre vie di trasmissione includono:

- la contaminazione attraverso le mucose
 - lambitura (Volpe)
 - Aerosol (escrezione virus per via respiratoria/enterica) **Chiroteri insettivori**
- secrezione lacrimale

PATOGENESI

- **Periodo d'incubazione**
 - Dipende da:
 - Grado d'innervazione del punto di morsicatura
 - Distanza di questo dal midollo spinale e/o dal cervello
 - Tipo di variante e quantità del virus inoculato
 - Trattamento post-esposizione
- **Solitamente molto lungo (settimane, mesi)**

ENTRATA DEL VIRUS

Inoculazione per via IM



Replicazione *in situ*



Fibrocellule muscolari

Infezione delle giunzioni neuromuscolari



Diffusione del virus ai nervi periferici



Progressione tramite
il flusso assonale

Coinvolti sia i neuroni motori che sensitivi

Cane 3-24 sett; Gatto: 2-24 sett; Uomo: 1-12 mesi

Inoculazione per via IN



Replicazione

nervo trigemino e gangli nervosi



Ingestione



Replicazione

Cellule mucosa orale, papille gustative
mucosa intestinale



Branche dei nervi craniali



SNC

DIFFUSIONE AL SNC

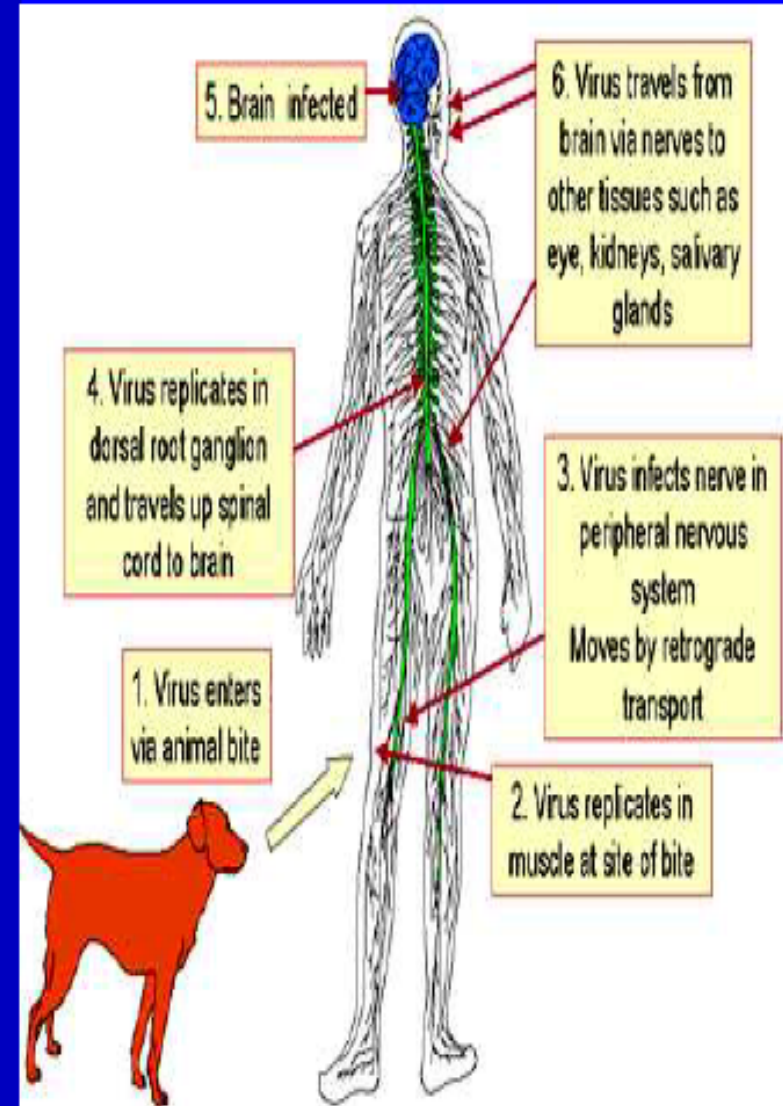
- Entrata del virus nel SNC nella parte omolaterale al sito di inoculazione
- Diffusione intra-assonale per raggiungere i neuroni controlaterali
- I sintomi nervosi dipendono dall'entità delle lesioni che la replicazione virale provoca

FUGA DAL SNC

- Dopo la replicazione nel SNC, il virus "fugge" tramite i neuroni sensitivi e motori
- Tutti i tessuti possono risultare infetti
- Molto importante la diffusione alle gh. salivari tramite i nervi craniali
- La presenza del virus nella saliva indica l'avvenuta infezione del SNC

Patogenesi ed Immunità:

Le aree infettate comprendono l'ippocampo, il tronco encefalico, le cellule gangliari dei nuclei del ponte, le cellule di Purkinje del cervelletto. Il virus, attraverso i neuroni afferenti si diffonde al SNC a siti altamente innervati quali la cute della testa e del collo, le ghiandole salivari, la retina, la cornea, la mucosa nasale, la midollare del surrene. Dopo che il virus ha invaso cervello e midollo spinale, si sviluppa una encefalite e si ha degenerazione dei neuroni.



ELIMINAZIONE DEL VIRUS

- Inizia giorni prima della comparsa della sintomatologia nervosa e persiste fino al decesso
- Cane e gatto: 10-15 giorni

SINTOMATOLOGIA

- Sintomi prodromici

- 2-3 gg. Apprensione, nervosismo, irritabilità, solitudine, ecc.

- Rabbia furiosa

- 1-7 gg. Aumento della risposta agli stimoli, fotofobia, iperestesia, allucinazioni, pica, tendenza al morso, incoordinazione, disorientamento, convulsioni, ecc.

- Rabbia paralitica

- 2-4 gg. Paralisi progressiva, cambiamento della voce, scialorrea, ecc.

DIAGNOSI

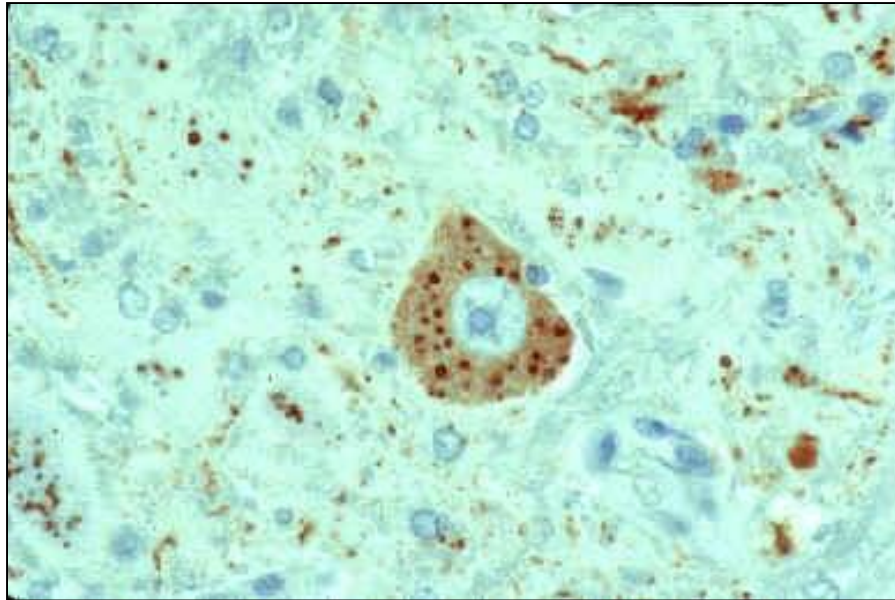
- Dati anamnestici e clinici
- Dati di laboratorio
 - Ricerca antigene (corno d'Ammon, cornea)
 - IF, esame istologico, immunoistochimica, ME
 - Ricerca anticorpi mediante VN

Immunofluorescenza (IF)

L'immunofluorescenza è il test standard per la diagnosi di rabbia. Gli anticorpi utilizzati nel test di IF sono diretti contro le nucleoproteine del virus. Il virus della rabbia replica nel citoplasma dei neuroni e le inclusioni presenti, appaiono come particelle fluorescenti con questa metodica

Immunoistochimica (IHC)

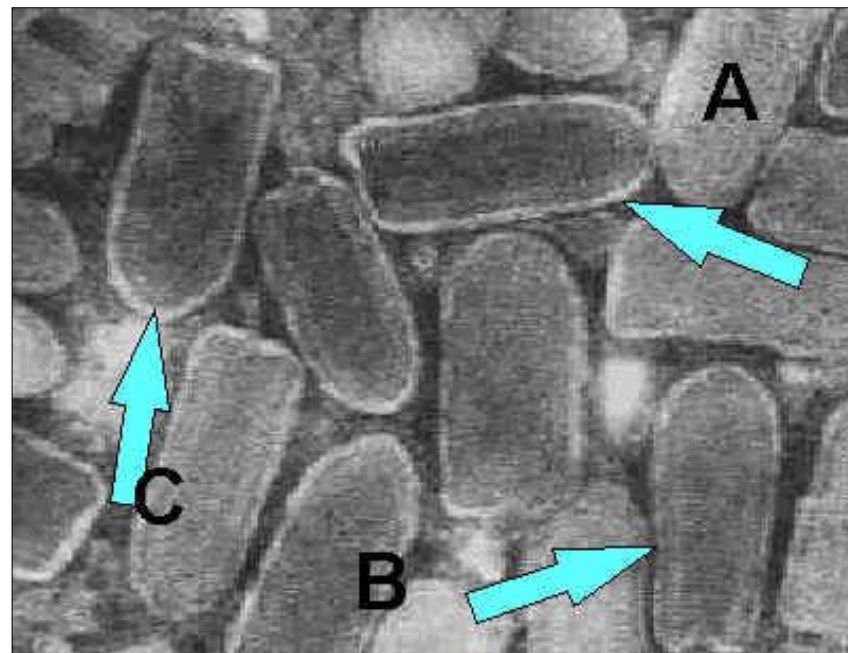
IHC rappresenta un metodo sensibile e specifico per diagnosticare la rabbia in tessuti fissati in formalina.



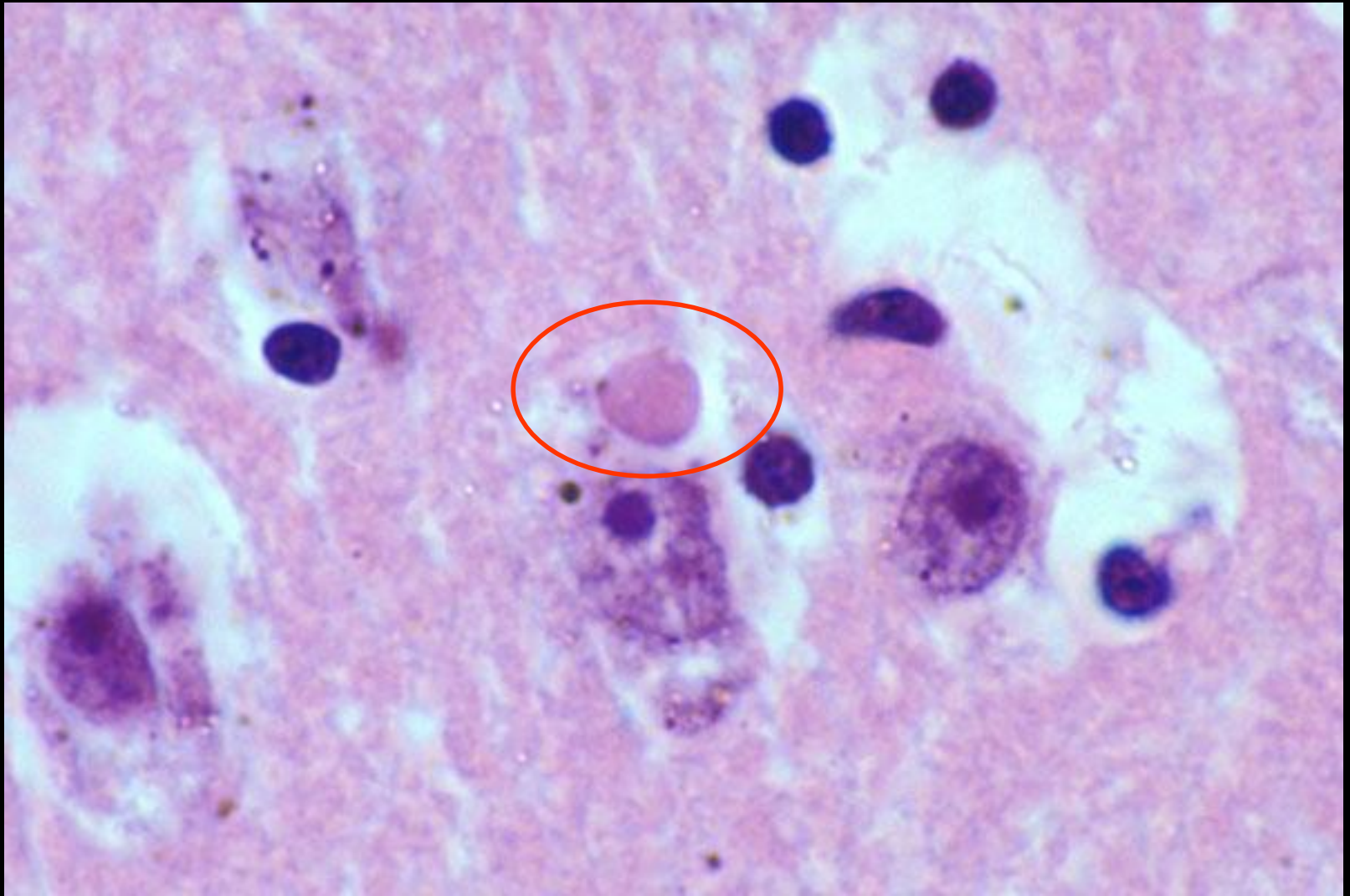
Neurone infetto con inclusioni intracitoplasmatiche. La colorazione rossa indica aree in cui son presenti antigeni del virus della rabbia

Microscopia elettronica

L'ultrastruttura del virus può essere esaminata con la microscopia elettronica. Questo metodo permette di osservare in dettaglio le componenti strutturali del virus e delle inclusioni citoplasmatiche



www.istitutomontani.it



Prova biologica

Inoculazione del materiale patologico per via cerebrale nel topo neonato.

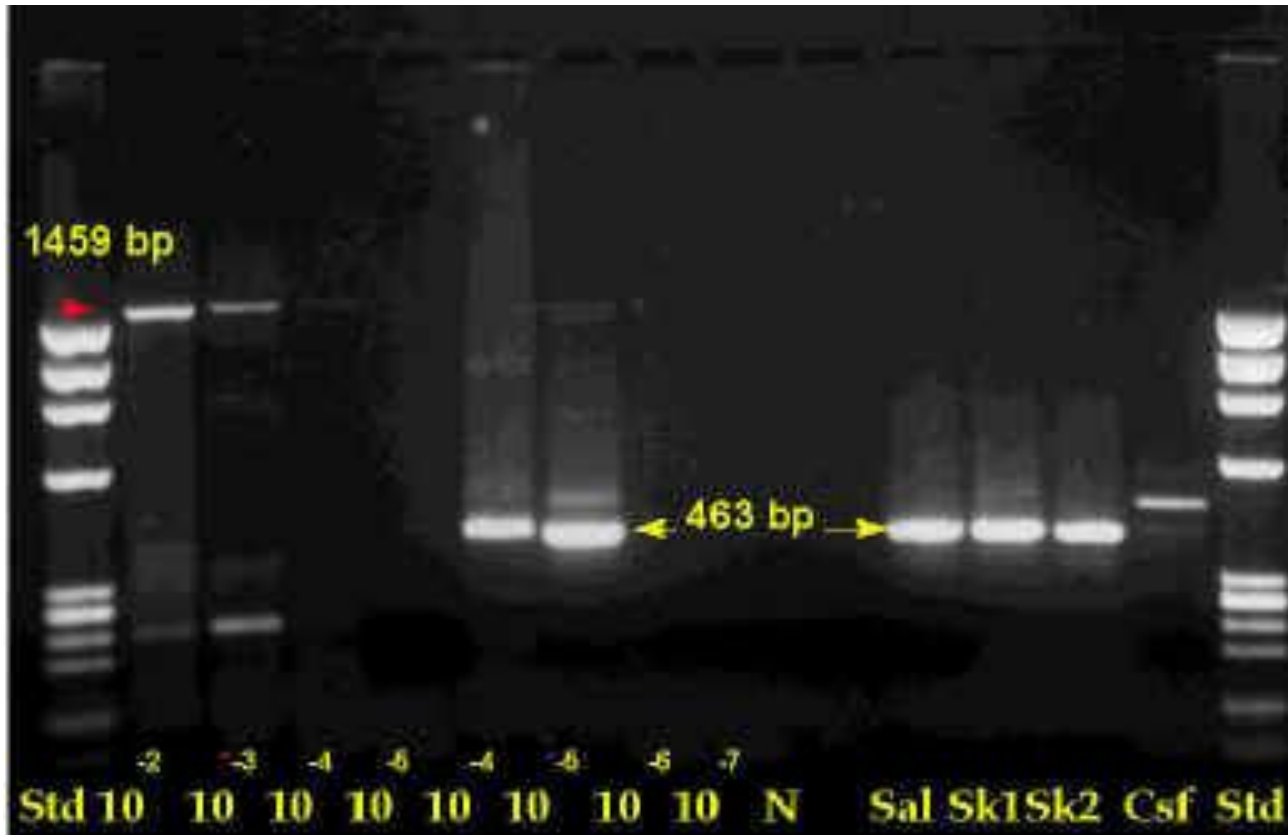
Nel caso di insorgenza di sintomi neurologici, il SNC del topo viene sottoposto ad esame istologico e ad immunofluorescenza

Colture cellulari

L'isolamento su colture cellulari aumenta la concentrazione del virus presente in campioni in cui la quota virale è presente in piccola quantità e è difficilmente evidenziabili con le comuni metodiche. Le colture di neuroblastoma di topo (MNA) e di rene di hamster neonato (BHK) rappresentano un eccellente substrato per la crescita del virus della rabbia

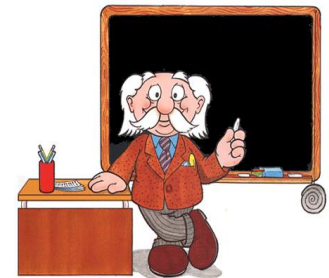
RT/PCR

Con questa metodica l' RNA virale può essere tradotto e amplificato in copie di DNA.



Importanza della profilassi

Ad oggi **NON** esiste una terapia efficace, per cui la prevenzione è l'unico intervento davvero utile!!!



PROFILASSI

- **Igienico-sanitaria**
 - randagismo
- **Vaccinale**
 - Animali domestici
 - Animali selvatici

PROFILASSI VACCINALE

- Carnivori domestici e ruminanti domestici
 - Vaccini inattivati
 - Prodotti in vivo - la matrice è sostanza nervosa
 - Colture cellulari

PROFILASSI VACCINALE

- Vaccini attenuati
- Flury (isolato da uomo... adattato su embrione di pollo)
- SAD - Street Alabama Dufferin (cane..... topo)
 - ERA - Evelyn Gaynor, Rokitnicki, Abelseth (adattato su cellule renali di suino)
 - Vnukovo-32 (cellule renali di hamster)
 - Berna
 - B19 Tubingen
 - SAG 2

LA VACCINAZIONE ANTIRABBICA

- Oltre alle vaccinazioni di base sarà importante controllare che il cane sia stato vaccinato nei confronti della rabbia
- Per i viaggi all'estero è una vaccinazione obbligatoria e deve essere effettuata almeno 21-30 gg prima del viaggio se trattasi del primo intervento vaccinale.
- Se regolarmente vaccinato (annuale o triennale) non è necessario attendere i 21-30 gg.
- Cani in viaggio verso qualsiasi Paese dovranno avere almeno 12 settimane di vita, età in cui è possibile vaccinarli contro la rabbia.
- La vaccinazione sarà riportata sul passaporto del cane



LA VACCINAZIONE ANTIRABBICA

Titolazione anticorpale: serve a verificare che l'animale vaccinato abbia effettivamente prodotto gli anticorpi nei confronti della rabbia. Prevista per il rientro da alcuni paesi Terzi e/o per l'introduzione.

Pertanto, 30 giorni dopo la vaccinazione antirabbica e prima della partenza, è necessario sottoporre l'animale a un prelievo ematico da parte del proprio veterinario di fiducia il quale provvederà all'invio del campione al laboratorio riconosciuto dall'UE.

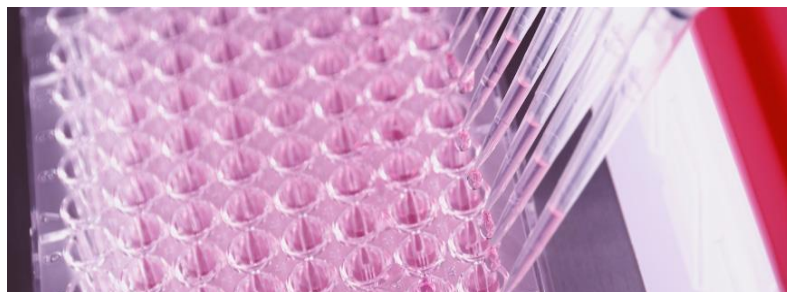


Tabella 1: i vaccini antirabbici ad uso veterinario in commercio in Italia

	Nobivac Rabbia	Rabigen Mono	Rabisin	Vanguard R
ditta	<i>Intervet</i>	<i>Virbac</i>	<i>Merial</i>	<i>Pfizer</i>
tipo di vaccino	inattivato	inattivato	inattivato	inattivato
ceppo	Pasteur/RIV	VP12	GS 57 Wistar	SAD Vnukovo-32
coltivazione su	linea cellulare BHK-21	cellule renali di criceto	cellule embrionali di criceto	linea cellulare BHK-21
adjuvante	fosfato di alluminio	idrossido di alluminio	idrossido di alluminio	idrossido di alluminio
specie di destinazione	cani, gatti, volpi, furetti	cani, gatti	cani, gatti, bovini	cani, gatti, bovini, furetti
via di somministrazione	SC, IM	SC, IM	SC, IM	SC, IM
età della 1a vaccinazione	3 mesi	3 mesi	3 mesi	3 mesi
richiamo dopo	3 anni	1 anno	1 anno	Richiamo biennale

PROFILASSI VACCINALE

- **Animali selvatici**
 - Ceppo attenuato SAG2, **B19 Tubingen**
 - Ceppo ricombinante VRG

LA RABBIA IN ITALIA

Nell'ottobre del 2008, la rabbia, precedentemente segnalata nella regione orientale della Slovenia e in Croazia, ha fatto la sua ricomparsa (ultimo caso nel 1995) in Friuli Venezia Giulia nel comune di Resia, vicino alla Slovenia, e in dodici mesi si è rapidamente propagata in Veneto fino ai confini della provincia di Trento.

Vulpes vulpes (la volpe rossa)



LA RABBIA NELLE VOLPI

- Si tratta di un carnivoro in grado di sopravvivere alle più svariate condizioni ambientali.
- Il suo areale comprende l'Europa, parte dell'Asia continentale, il Giappone, l'Africa settentrionale e Nord-America
- Si tratta di un animale solitario tranne che nel periodo della riproduzione
- In seguito..... dispersione e quindi progressivo ampliamento dell'*home range*

LA RABBIA NELLE VOLPI

- Gli accoppiamenti avvengono tra dicembre e febbraio e la gestazione dura 49-55 gg
- Entrambi i genitori sono aiutati da femmine subordinate e non riproduttive, si prendono cura dei cuccioli (3-6) che nascono tra marzo e maggio all'interno di tane scavate nel terreno
- Nella tarda estate la maggior parte dei giovani comincia a disperdersi alla ricerca di aree libere dove insediarsi

LA RABBIA NELLE VOLPI

- La rabbia è una malattia densità-dipendente e quindi il numero di volpi contagiate aumenta con l'aumentare del numero di individui presenti
- L'efficienza del ciclo riproduttivo della volpe permette di compensare rapidamente le perdite numeriche
- Quindi lo sfoltimento delle volpi non rappresenta un mezzo per controllare e per poi eradicare la rabbia
- L'approccio migliore per contrastare la rabbia è quello basato sulla vaccinazione orale

LA RABBIA NELLE VOLPI

- La vaccinazione è stata effettuata sui territori a rischio (Friuli e Veneto) distribuendo esche attrattive all'interno del quale vi era una capsula contenente il vaccino
- Due interventi annuali, uno in tardo inverno e l'altro in autunno

Esca antirabbica

- **Aspetto:** l'esca vaccinale è di colore scuro, ha la forma di un parallelepipedo



- **Contenuto:** al suo interno l'esca ha un blister che contiene il vaccino in sospensione, ben racchiuso in una capsula immersa in una matrice composta da grasso animale e farina di pesce.

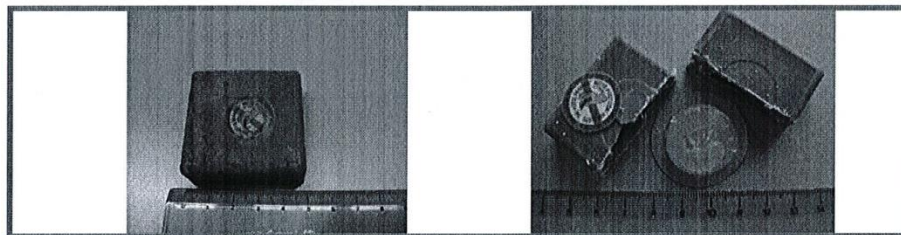


ATTENZIONE!

In questa zona sono state distribuite esche per la
vaccinazione orale delle volpi contro la rabbia

Leggi con attenzione questa nota informativa per
sapere come comportarti

----- ECCO COME SI PRESENTANO LE ESCHE VACCINALI -----



esca integra

esca aperta

LE ESCHE SONO MOLTO SICURE, PERCHE'

- Il vaccino si trova dentro il blister, a sua volta contenuto nella capsula esterna: le probabilità di un contatto fortuito col virus vaccinale sono quindi estremamente basse
- Il virus vaccinale è estremamente attenuato

SE PER CASO TI IMBATTI IN UN'ESCA, SEGUI ALCUNE SEMPLICI REGOLE

- Lascia l'esca dove l'hai trovata, senza toccarla: il suo scopo è di essere mangiata da una volpe, affinché si vaccini contro la rabbia.
- Se il tuo cane prende un'esca, non cercare di togliergliela di bocca: è inutile e potrebbe esporlo ad un contatto fortuito col vaccino. Segnala l'evento ai Servizi Veterinari dell'ASL. Se rimane un residuo dell'esca, se possibile raccoglila usando un quanto o un sacchetto di plastica e consegnala agli stessi Servizi Veterinari dell'ASL.
- Se nonostante tutto sospetti di essere venuto a contatto con il vaccino, niente paura: lava accuratamente la parte con abbondante acqua e sapone, applica un disinfettante e rivolgiti tempestivamente al Dipartimento di Prevenzione dell'ASL o al tuo medico o, in loro assenza, al pronto soccorso per i consigli del caso.

Tabella 1. Rabbia in Italia: casi identificati negli animali dal 2008 al 01/04/2010, dettaglio per regione e per specie.

REGIONE	SPECIE									TOTALE
	ASINO	CAVALLO	CANE	CAPRIOLO	CERVO	FAINA	GATTO	TASSO	VOLPE	
FRIULI			1	1			1	2	49	54
VENETO	1	1	2	6	1	1	7	6	128	153
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO									3	3
Totale	1	1	3	7	1	1	8	8	180	210

Base normativa

R.P.V. 320/1954

ART. 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 90, 91,
92 e successive modificazioni ed
integrazioni

Regolamento CE 998-2003

Disciplina delle movimentazioni

Base normativa

R.P.V. 320/1954

ART. 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 90, 91,
92 e successive modificazioni ed
integrazioni

Regolamento CE 998-2003

Disciplina delle movimentazioni

LA RABBIA NELL'UOMO

- 55 mila persone muoiono ogni anno
- 10 milioni di persone ricevono la vaccinazione post- esposizione ogni anno
- 11 casi umani nel 2009 (4400 negli animali) in Europa

LA RABBIA NELL'UOMO

RABBIA FURIOSA

▶ E' IL QUADRO DELL'80% DEI PAZIENTI

Caratterizzata dall'encefalite

- ▶ Idrofobia
- ▶ Delirio
- ▶ Agitazione
- ▶ Coma dopo 2-14 giorni

LA RABBIA NELL'UOMO

RABBIA PARALITICA

► E' PRESENTE NEL 20% DEI PAZIENTI

- Caratterizzata da paralisi ascendente tipo polineuropatia
- Stato confusionale
- Coma dopo 2-14 giorni

PREVENZIONE DELLA RABBIA UMANA

- ▶ PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE
- ▶ PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

► Vaccinazione

Per alcuni soggetti a rischio: laboratoristi, veterinari, cacciatori in aree a rischio

► Vaccinazione pre-esposizione

3 iniezioni intramuscolo :0, 7, 21 o 28

Dopo 2 anni sono ancora presenti gli anticorpi sierici nella maggior parte dei vaccinati

Dosaggio anticorpale biennale
titolo protettivo 1:5 o più

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

- ▶ Pulizia accurata della ferita con detergenti
- ▶ Disinfezione con etanolo (700 ml / l) o iodio (tintura o soluzione acquosa).
 - Riduce il rischio di rabbia fino al 90%
 - Rinviare sutura della ferita ovvero assicurare adeguato drenaggio
- ▶ Somministrazione di vaccino
- ▶ Somministrazione di globuline immuni