

Wścieklizna

Rabies

¹ Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Diagnostyki Wirusologicznej Katedry Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji Śląskiej Akademii Medycznej

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł P. Liberski, Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii UMeL, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wścieklizna to śmiertelna choroba (rocznie około 50 000 zgonów w krajach Trzeciego Świata) wywołana przez wirus z rodziny *Rhabdoviridae* (od greckiego rzeczownika *rhabdos* – pałeczka), o charakterystycznym wirionie (cząsteczce wirusa) w kształcie pocisku. Człowiek zakaża się zwykle od ugryzienia przez chorego psa lub zwierzęta dzikie (w Polsce lisy). Istnieje również możliwość zakażenia od zainfekowanych nietoperzy, wyjątkowo rzadko zakażenie następuje drogą kropelkową. Wirus występuje na całym świecie, z wyjątkiem Antarktyki oraz Wysp Brytyjskich, Irlandii, Islandii, Hawajów, Nowej Zelandii, wysp Bahama i Bermudów. W krajach Europy Zachodniej i USA, także w Polsce, częstość występowania wścieklizny jest bardzo mała (1 przypadek w USA w 1998 i 4 w 1997 roku), natomiast w krajach takich jak Indie czy Meksyk wynosi ona około 3,3/10⁵, a każdego roku odnotowuje się w nich wiele tysięcy zgonów (głównie w Indiach) z powodu tej choroby. Około 50% przypadków wścieklizny rozpoznaje się u chłopców poniżej 15. roku życia. Badanie neuropatologiczne wykazuje cechy zapalenia mózgu, w neuronach obserwuje się cytoplazmatyczne ciała Negriego.

SŁOWA KLUCZOWE: wścieklizna, zapalenia mózgu, neuropatologia, *Rhabdoviridae*, ciała Negriego

Summary

Rabies is a fatal disease (50 000 death in the third World countries) caused by a virus from a family *Rhabdoviridae* (from a Greek noun *rhabdos* – a rod). A virus, cause rabies, demonstrated a characteristic bullet-like shape. Human beings are infected by rabid animal bite (dogs or foxes); there is a possibility of infection through the aerosols in caves invested by carnivorous bats. The virus is ubiquitous; the exceptions are: Antarctic, the British Isles, Ireland, Island, New Zealand, Hawaii, Bahamas and Bermudas. In the Western countries and the USA, also in Poland, the prevalence of rabies is low (1 case in the USA in 1998 and 4 in 1997), but in countries like India or Mexico, the prevalence is in a range of 3.3/10⁵ and thousand of deaths every year (mainly in India). About 50% of cases of rabies is diagnosed in boys under 15. Neuropathologic study reveals features of encephalitis; cytoplasmic Negri bodies are present within the neurons.

KEY WORDS: rabies, encephalitides, neuropathology, *Rhabdoviridae*, Negri bodies

Wstęp. Wścieklizna to śmiertelna choroba (rocznie około 50 000 zgonów w krajach Trzeciego Świata) wywołana przez wirus z rodziny *Rhabdoviridae* (od greckiego rzeczownika *rhabdos* – pałeczka), o charakterystycznym wirionie (cząsteczce wirusa) w kształcie pocisku⁽¹⁾.

WIRUS RNA – JEDNONICIOWY RNA
O UJEMNEJ POLARNOŚCI [(-)ssRNA]

Rodzina: *Rhabdoviridae*

Rodzaj: *Lyssavirus*

Gatunek: *Rabies virus* – zwyczajowo wirus wścieklizny

Patogeneza. Do zakażenia człowieka dochodzi zwykle wskutek ugryzienia przez zakażonego psa lub zwierzęta dzikie (w Polsce lisy). Możliwe jest również zakażenie od zainfekowanych nietoperzy, wyjątkowo rzadko zakażenie następuje drogą kropelkową. Istnieją udokumentowane przypadki zakażenia człowieka poprzez przeszczep rogówki (identycznie jak w chorobie Creutzfeldta-Jakoba) oraz poprzez aerozole (jako zakażenia laboratoryjne). Najbardziej wrażliwe na zakażenie są wilki, lisy, kojoty i niektóre gatunki szczurów; średnią wrażliwość wykazują skunksy, koty, zające, bydło i nietoperze, zaś niską – psy oraz naczelnie. Wśród ludzi odsetek zakażonych jest zależny od miejsca i ciężkości ekspozycji; z reguły jest on niski (tabela 1).

Wirus wścieklizny zostaje inokulowany i namnaża się w miejscu ekspozycji, a następnie drogą zwrotnego przepływu aksonalnego nerwów zarówno ruchowych, jak i czuciowych dociera do OUN z prędkością około 8-20 mm dziennie. Jednocześnie następuje zakażenie zwojów przykręgowych, co objawia się parestezjami i bólem okolicy rany. Z OUN wirus szerzy się z przepływem aksoplazmatycznym do innych narządów (np. ślinianek, okolicy głowy i szyi lub rogówki), co ma znaczenie diagnostyczne i (potencjalnie) w rozprzestrzenianiu się zakażenia. W przypadku zakażenia przez aerozole (np. u speleologów w jaskiniach zasiedlonych przez nietoperze)^(2,3) wirus replikuje się początkowo w komórkach nabłonka węchowego, po czym transportowany jest bezpośrednio do OUN, z którego drogą wstecznego transportu aksonalnego dochodzi do zajęcia innych narządów.

Epidemiologia. Wirus występuje na całym świecie, za wyjątkiem Antarktyki oraz Wysp Brytyjskich, Irlandii, Islandii, Hawajów, Nowej Zelandii, wysp Bahama i Bermudów. W krajach Europy Zachodniej i USA, także w Polsce, częstość występowania wścieklizny jest bardzo mała (1 przypadek w USA w 1998 i 4 w 1997 roku), natomiast w krajach, takich jak Indie lub Meksyk wynosi ona około $3,3/10^5$, a każdego roku odnotowuje się w nich wiele tysięcy zgonów (głównie w Indiach) z powodu tej choroby. Około 50% przypadków wścieklizny rozpoznaje się u chłopców poniżej 15. roku życia. Miesiącami szczególnego narażenia na zakażenie są maj – sierpień. W krajach, w których kontrola wścieklizny

u domowych zwierząt jest efektywna, psy nie stanowią istotnego źródła zakażenia w odróżnieniu od krajów z nieefektywną kontrolą, gdzie ugryzienia przez chore psy odpowiadają za około 90% przypadków zakażeń. Należy podkreślić znaczący wzrost zakażeń od nietoperzy zarówno żywiących się krwią, jak i owadami (*insectivora*; ang. *fruit bats*), przy czym u nietoperzy żywiących się krwią wścieklizna może przebiegać bezobjawowo.

Badanie neuropatologiczne. Makroskopowo zmiany są niecharakterystyczne. Najczęstsze z nich to obrzęk oraz przekrwienie mózgu i rdzenia kręgowego. Mikroskopowo widoczne są zmiany zapalne umiejscowione głównie w rdzeniu kręgowym (szczególnie w przypadkach charakteryzujących się porażeniami) i pniu mózgu, mózdzku, hipokampie, układzie limbicznym, a także zwojach grzbietowych pod postacią nacieków zapalnych, neurofagii oraz grudek mikroglejowych Babesa. Nacieki zapalne występują głównie wokół naczyń i złożone są z limfocytów i plazmocytów. Widoczny jest również odczyn ze strony mikrogleju, często z tworzeniem form pałeczkowatych. Skupienia mikrogleju, które pozostają po rozpadzie neuronów, znane są jako grudki mikroglejowe Babesa. Traktowano je jako swoiste dla wścieklizny, obecnie jednak pogląd ten jest już chyba nieaktualny. Wydaje się, że zmiany neuropatologiczne spotykane w przypadkach z terenu USA i z Europy różnią się nasileniem nacieków zapalnych; w przypadkach europejskich zmiany zapalne są znacznie bardziej nasilone. W oponach miękkich zwykle widoczne są nacieki zapalne o podobnym składzie i zmiennym nasileniu.

Charakterystyczną cechą mikroskopową wścieklizny jest obecność ciał Negriego w cytoplazmie neuronów (są one miejscem replikacji wirusa), opisana po raz pierwszy przez Adelchi Negriego w 1903 roku, który zresztą uważał, że są one trofozoitami pierwotniaków. Ciała Negriego są to gęste, eozynofilne, okrągłe lub owalne twory, występujące w cytoplazmie neuronów pojedynczo lub jako mnogie inkluzje. Obserwowane są w neuronach rogu Ammona, komórkach Purkiniego, neuronach jąder podstawy, pnia mózgu i podwzgórza. Opisano je również w jądrach nerwów czaszkowych w pniu mózgu. Niekiedy występują w neuronach ślinianki, języka i innych narządów. Badanie histopatologiczne wykrywa

Miejsce	Nasilenie ekspozycji	Odsetek zakażonych
twarz	mnogie i ciężkie ugryzienia	60%
twarz	pojedyncze ugryzienie	30%
twarz	pojedyncze i powierzchowne ugryzienia	10%
inne części głowy	mnogie i ciężkie ugryzienia	50%
ręce/palce	pojedyncze i ciężkie ugryzienie	15%
ręce/palce	pojedyncze i powierzchowne ugryzienia	5%
tułów/kończyny dolne	zadrapanie	3%
ręka/skóra	krwawiąca powierzchowna rana	2%
skóra przykryta ubraniem	powierzchnowa rana	0,5%
świeża rana	ślina	0,1%

Tabela 1. Odsetek zakażonych w zależności od miejsca ugryzienia i nasilenia ekspozycji. Na podstawie: Whitley R.J.: Rabies. W: Scheld W.M., Whitley R.J., Durack D.T. (red.): *Infections of the Central Nervous System*⁽¹⁾

ciała Negriego jedynie w 50% przypadków, natomiast immunohistochemia w 100%. W niektórych neuronach widoczne są mniej wyraźnie odgraniczone, bardziej pleomorficzne wręty cytoplazmatyczne nazywane ciałami wścieklizny (*lyssa bodies*), ultrastrukturalnie podobne do ciał Negriego. Odczyny immunohistochemiczne na obecność wirusa wykazują zwykle więcej zajętych komórek niż wynikałoby to z barwienia hematoksyliną i eoźną. Stwierdzono występowanie wirusa również w astrocytach i oligodendrocytach. Dystrybucja zainfekowanych komórek ani nasilenie procesu zapalnego nie korelują z ciężkością objawów klinicznych. Obecność wirusa wykryto także w komórkach rogówki i włóknach nerwowych skóry.

Objawy kliniczne. Rozróżnia się dwie postaci choroby: częstsza z nich (dwie trzecie chorych) manifestuje się objawami zapalenia mózgu (*furious rabies*); rzadsza – porażeniami kończyn i zespołem Guillaina-Barrégo (u około 20% chorych). Okres inkubacji trwa zazwyczaj krócej niż jeden miesiąc (od kilku dni do kilku lat); okres prodromalny (gorączka z dreszczami u około 50% chorych, objawy żołądkowo-jelitowe, pieczenie lub zdrętwienie okolicy rany) – kilka dni. W postaci mózgowej przeważają zmienne zaburzenia świadomości; początkowo okresy pobudzenia trwają minuty, wraz z postępem choroby chory staje się splątany, silnie pobudzony i agresywny. Dołączają się aero- i hydrofobia (skurcze mięśni gardła prowokowane przez kontakt z wodą) oraz objawy autonomiczne (sztywne rozszerzone źrenice, anizokoria, piloerekcja i priapizm). W postaci porażennej świadomość jest zwykle zachowana, hydrofobia występuje późno. Porażenia pojawiają się najpierw w ugryzionej kończynie, a potem obejmują pozostałe kończyny i mięśnie gardła. Zaburzenia czucia zwykle nie występują, natomiast spotyka się obrzęk mięśni pojawiający się w wyniku opukiwania (*myoedema*). Obserwuje się objawy ze strony innych narządów: serca (arytmie, niewydolność prawokomorowa, zakrzepica), płuc (zapalenie płuc, odma opłucnowa, hiperwentylacja, bezdech), niewydolność nerek, hipo- lub hipertermię, krwawienia z przewodu pokarmowego i zatrzymanie moczu. Śmierć następuje średnio w ciągu 18 dni od początku choroby; znane są przypadki wyleczenia jedynie u 6 chorych z klinicznie objawową wścieklizną – wszyscy uprzednio byli poddani szczepieniu lub leczeniu po ekspozycji.

Badania laboratoryjne. Metodą diagnostyczną z wyboru jest amplifikacja genomu wirusowego (RT PCR): początkowo RNA wirusa jest powielane za pomocą odwrotnej transkryptazy (RT) w tzw. cDNA, a następnie amplifikowane. Wykrycie antygenów wirusowych metodą immunofluorescencji bezpośredniej lub metodami immunoperoksydazowymi jest możliwe w skórze (biopsja całej grubości skóry karku), rogówce i mózgu; odsetek dodatnich wyników sięga 50-90%. Istnieje możliwość detekcji przeciwciał antywirusowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Pojawiają się one jednak kilka dni później niż przeciwciała w surowicy. Izolacja wirusa *in vitro*,

przy zastosowaniu jako detektorów komórek MNA (*mouse neuroblastoma cells*) lub BHK (*baby hamster cells*), jest możliwa w około 60%.

Leczenie. Po oczyszczeniu lub opracowaniu chirurgicznym rany (35-95% spadek zakażenia w warunkach eksperymentalnych) należy podać szczepionkę i/lub gammaglobulinę człowieka lub konia (tę ostatnią rzadko i nigdy jako leczenie z wyboru) skierowaną przeciw wirusowi^(4,5). Gammaglobulinę (*rabies immunoglobulin*, RIG) podaje się raz w dawce podzielonej 20 IU/kg c.c. (połową dawki infiltruje się okolicę rany, połowę wstrzykuje w skórę karku). W krajach rozwiniętych używa się szczepionek uzyskiwanych w diploidalnych komórkach człowieka (*human diploid cell vaccine*, HDCV) lub na komórkach nerki małpy Rhesus, komórkach Vero bądź zarodkach kaczych albo kurzych. Z dobrym wynikiem stosuje się szczepionkę uzyskaną na komórkach chomika, natomiast w krajach rozwijających się nadal używa się szczepionek pasteurowskich, uzyskiwanych na tkankach neuralnych; dają one jednak bardzo poważne powikłania (poszczepienne zapalenia mózgu, często śmiertelne), a ich skuteczność, tak jak oryginalnej szczepionki uzyskanej przez Pasteura i zastosowanej po raz pierwszy u Josepha Meistera, jest wątpliwa⁽⁶⁾. Szczepionkę podaje się w okolicę mięśnia naramiennego, a nie w pośladek, w dawce 1 ml, natychmiast po ekspozycji, a następnie 3., 7., 14. i 28. dnia. Komplikacje poszczepienne są rzadkie (0,16% przypadków); obserwowano zespół Guillaina-Barrégo, natomiast nie występuje poszczepienne zapalenie mózgu. To ostatnie obserwuje się u 1:200 przypadków z 16% śmiertelnością po stosowaniu szczepionek uzyskiwanych na tkankach OUN. W USA nie odnotowano przypadku wścieklizny po zastosowaniu HDCV u narażonej osoby. Choroba nieleczona jest praktycznie zawsze śmiertelna.

Warto podkreślić, że istnieje możliwość profilaktyki u osób z grup wysokiego ryzyka (weterynarzy, pracowników laboratoriów pracujących nad wścieklizną) za pomocą HDCV podanej w trzech dawkach (0., 7. i 21. lub 28. dzień).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Whitley R.J.: Rabies. W: Scheld W.M., Whitley R.J., Durack D.T. (red.): *Infections of the Central Nervous System*. Wyd. 2, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
2. Gibbons R.: Bats occasionally get into my house. Should I be concerned a risk of rabies? *Health News* 2001; 7: 10.
3. Jackson A.C., Fenton M.B.: Human rabies and bat bites. *Lancet* 2001; 357: 1714.
4. Dutta D.J.: Treatment after rodent exposure necessary to avoid death from rabies. *Public Health* 2001; 115: 243.
5. Gibbons R.V., Rupprecht C.E.: Postexposure rabies prophylaxis in immunosuppressed patients. *JAMA* 2001; 285: 1574-1575.
6. Martinez-Palomo A.: The science of Louis Pasteur: a reconsideration. *Q. Rev. Biol.* 2001; 76: 37-45.