

# INSORGENZA DI SARCOMI NEL PUNTO DI INOCULAZIONE DEI VACCINI NEL GATTO\*

CLAIRE M. WEIGAND, DVM  
Mississippi State University

WILLIAM G. BREWER, JR, DVM  
Auburn University

Lo sviluppo di fibrosarcomi nel punto di inoculazione dei vaccini nel gatto venne preso in considerazione per la prima volta da Hendrick e Goldschmidt della School of Veterinary Medicine of the University of Pennsylvania.<sup>1</sup> In seguito all'applicazione di una legge di stato che prevedeva la vaccinazione antirabbica nel gatto, venne riscontrato un aumento del numero di fibrosarcomi fra i campioni istopatologici di origine felina inviati alla University of Pennsylvania. Le sedi più frequenti di sviluppo delle lesioni corrispondevano ai punti di inoculazione più comuni dei vaccini, fra cui zona interscapolare, arto posteriore e regione lombare. Da allora seguirono numerosi studi e segnalazioni di casi che si occupavano delle cause e dell'incidenza dei sarcomi conseguenti all'inoculazione di vaccini (Figg. 1 e 2).

## EPIZOOTOLOGIA

Allo scopo di studiare l'aspetto epidemiologico dei fibrosarcomi comparsi nella sede di vaccinazione, Kass e collaboratori hanno esaminato tre raccolte di casi: (1) 345 fibrosarcomi felini inviati a un laboratorio privato nel periodo compreso fra il primo gennaio 1991 e il 15 maggio 1992 da California settentrionale e centrale e Hawaii; (2) 37 casi di fibrosarcoma felino diagnosticati presso la University of California Veterinary Medical Teaching Hospital fra il 1984 e il 1992 e (3) 17 gatti hawaiani in cui venne riscontrata la presenza della condizione nel periodo compreso fra febbraio 1990 e ottobre 1992.<sup>2</sup> I gatti delle Hawaii costituivano un gruppo che non era stato sottoposto a vaccinazione antirabbica. Poiché la rabbia non è stata segnalata nelle Hawaii ed esistono rigorose norme statali di quarantena, in queste isole i gatti vengono raramente sottoposti alla vaccinazione antirabbica.

La segnalazione di Kass e collaboratori del 1993 non evidenziò alcuna predisposizione di sesso per la comparsa di fibrosarcomi nei punti di inoculazione dei vaccini. I soggetti in cui si riscontrava lo sviluppo della lesione in corrispondenza della sede vaccinale erano più giovani di quelli con fibrosarcomi in altre sedi.<sup>2,3</sup> La distribuzione per età fra i

gatti con fibrosarcomi da vaccino era bimodale, con picchi fra 6 e 7 anni e nuovamente fra 10 e 11 anni.<sup>2</sup> Il numero di casi aumentava di anno in anno, con una crescita del 25% fra il 1987 e il 1991. Secondo i dati della University of



FIGURA 1 - Gatto con probabile fibrosarcoma insorto nella sede di vaccinazione. Si noti che lo sviluppo della neoplasia ha avuto inizio nella regione interscapolare che rappresenta una sede comune di inoculazione sottocutanea dei vaccini. (Gentile concessione del Dr. William Brawner, Department of Radiology, Auburn University.)



FIGURA 2 - Lo stesso gatto della Figura 1 dopo tricotomia praticata nella sede della neoplasia. Si noti l'aspetto multinodulare della massa che risulta anche ulcerata, come accade in caso di ingrossamento dei fibrosarcomi. (Gentile concessione del Dr. William Brawner, Department of Radiology, Auburn University.)

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 18, N. 8, agosto 1996, 869. Con l'autorizzazione dell'Editore.

California, prima del 1988 meno della metà dei fibrosarcomi felini si era sviluppata nelle sedi di vaccinazione. A partire dal 1988, più della metà delle lesioni erano invece comparse in queste zone.

Kass e collaboratori esaminarono quattro vaccini, in particolare quelli contro rinotracheite virale- calicivirus- panleucopenia felina (FVRCP), FeLV, rabbia e polmonite da *Chlamydia*. I vaccini contro il virus FeLV comportavano il maggiore rischio di sviluppo di fibrosarcomi nel punto di inoculazione (coefficiente di rischio pari a 2,82). La sede più frequente in cui veniva inoculato questo vaccino era la zona interscapolare. Al secondo posto vi era la vaccinazione antirabbica (con un coefficiente di rischio di 1,99). Le probabilità di sviluppo di fibrosarcomi nella regione interscapolare arrivavano a 50% dopo la prima vaccinazione, a 127% dopo la seconda e a 175% dopo la terza nella stessa zona. I dati ottenuti dal laboratorio privato in California rivelarono che nei gatti delle Hawaii, il numero di fibrosarcomi nelle sedi vaccinali era significativamente minore (17,6% [3 su 17] rispetto a 53,6% [185 su 345]). Fra i gatti hawaiani con fibrosarcoma da inoculazione, nessuno era stato sottoposto a vaccinazione antirabbica nei 5 anni antecedenti la diagnosi, mentre tutti erano stati vaccinati contro la leucemia felina nell'arco dei due anni precedenti la stessa.

I reperti di questo studio suggeriscono che la vaccinazione, in particolare gli interventi vaccinali ripetuti in una stessa sede, ha indotto lo sviluppo di fibrosarcomi nel gatto. Non risultava essere implicata alcuna marca particolare di vaccino. Quelli contro la FeLV e la rabbia, costituiti da virus

inattivato con aggiunta di un adiuvante, comportano le maggiori percentuali di rischio. È stato ipotizzato che la genesi di tumori derivasse da una risposta infiammatoria alla deposizione localizzata di antigene altamente concentrato oppure di residui di adiuvante.<sup>2</sup>

Uno studio condotto su 239 campioni istopatologici di fibrosarcoma inviati alla University of Pennsylvania ed alla Tufts University ha permesso di caratterizzare ulteriormente questa patologia nella specie felina.<sup>3</sup> Tutti i veterinari che avevano inviato un campione ricevettero un questionario in cui si richiedevano notizie circa segnalamento del soggetto e anamnesi vaccinale (data e sede dell'inoculazione, produttore del vaccino, reazioni post-vaccinali). Alcuni fra i vaccini che erano stati somministrati contenevano adiuvanti a base di alluminio. In molti casi, le informazioni circa la composizione dell'adiuvante vennero considerate diritti di registrazione e non furono disponibili.

Il questionario richiedeva anche una descrizione della neoplasia (sede, dimensioni, forma e colore). I gatti vennero classificati considerando se il fibrosarcoma era insorto o meno nella sede di inoculazione del vaccino. La distribuzione in base all'età e l'assenza di una predisposizione legata al sesso coincidevano con i reperti di Kass e collaboratori. In entrambi gli studi, erano coinvolti soprattutto i vaccini contro il virus FeLV e quello contro la rabbia.

Hendrick e collaboratori studiarono anche caratteristiche quali dimensione del tumore, percentuale di recidiva, incidenza di reazioni infiammatorie post-vaccinali e incidenza di metastasi.<sup>3</sup> I fibrosarcomi insorti nella sede di vaccinazio-

ne erano di dimensioni significativamente maggiori (48% con un diametro > 4 cm) rispetto a quelli sviluppatasi in altre sedi (25% con diametro > 4 cm). Inoltre, i primi erano caratterizzati da percentuali di recidiva maggiori (86% nell'arco di 6 mesi; il 22% aveva fatto riscontrare da due a quattro recidive). Al contrario, i fibrosarcomi felini comparso in sedi non utilizzate per l'inoculazione di vaccini presentavano una percentuale di recidiva pari al 14% nei primi 3 - 8 mesi che seguivano l'escissione. Soltanto in due gatti venne osservata una reazione infiammatoria accertata o sospetta. In uno dei soggetti, la presenza di una reazione nella sede del vaccino venne confermata mediante esame biotico da 1 a 2 mesi dopo la vaccinazione antirabbica; in quella sede l'anno successivo si sviluppò un fibrosarcoma. In un secondo gatto, una reazione presumibilmente di natura infiammatoria comparve in seguito alla somministrazione del vaccino FVRCP; in quella sede si sviluppò un fibrosarcoma 5,9 anni più tardi.

In generale, i fibrosarcomi insorti nei punti di inoculazione di vaccini vennero considerati più aggressivi. In nessuno dei due gruppi venne confermata l'esistenza di metastasi, la cui presenza fu tuttavia sospettata in base ai reperti dell'esame radiografico del torace (in tre gatti) e dello scheletro (in un gatto) condotto in soggetti con fibrosarcomi in sede vaccinale. Ciò nonostante, i tempi di sopravvivenza erano più lunghi in quest'ultima categoria di individui, forse a causa della maggiore incidenza di eutanasia fra i gatti più anziani colpiti da fibrosarcomi in altre sedi. A differenza di Kass e collaboratori,<sup>2</sup> Hendricks e collaboratori *non* rilevarono che

il rischio di sviluppo della neoplasia aumentasse in caso di vaccinazioni ripetute nello stesso punto di inoculazione.<sup>3</sup>

## CAUSE

Attualmente esistono due teorie per spiegare i motivi che inducono il vaccino a sviluppare neoplasie. La prima implica la composizione dell'adiuvante e la seconda la deposizione di antigeni altamente concentrati.

## Composizione dell'adiuvante

La maggior parte dei vaccini anti-FeLV e antirabbici contiene adiuvanti immunogeni altamente attivi.<sup>3</sup> Questo aspetto, unito al fatto che molti gatti vengono vaccinati ripetutamente nella stessa sede, ha indotto a ritenere che le sostanze adiuvanti o altri componenti del vaccino stimolino una risposta infiammatoria locale e persistente. Quest'ultima comporta la proliferazione di fibroblasti e miofibroblasti locali che possono andare incontro a trasformazione neoplastica.<sup>3</sup> Dato il coinvolgimento di più vaccini (anti-FeLV e antirabbica), è stato suggerito che la lesione possa derivare da un adiuvante comune.<sup>4</sup> All'interno di macrofagi di natura infiammatoria associati al sarcoma è stata osservata la presenza di materiale estraneo.<sup>4,5</sup>

In uno studio condotto da Hendrick e Dunagan,<sup>6</sup> vennero prelevati 23 campioni da cani e gatti con reazioni insorte

### Come ridurre al minimo il rischio di sarcomi nella sede di vaccinazione

- Evitare vaccinazioni inutili
- Non inoculare i vaccini inattivati nella regione interscapolare
- Standardizzare le sedi di vaccinazione - metà caudale del lato sinistro del corpo per il vaccino anti-FeLV e metà caudale del lato destro del corpo per il vaccino antirabbico; è preferibile praticare i vaccini sugli arti.
- Evitare le sedi di precedenti vaccinazioni
- Conservare annotazioni dettagliate riguardo gli interventi vaccinali - sede di inoculazione, via di somministrazione (sottocutanea o intramuscolare), produttore del vaccino, tipo di vaccino, numero di serie del vaccino.
- Istruire il proprietario sul controllo delle reazioni post-vaccinali e provvedere ad annotarle.
- Utilizzare vaccini FVRCP a virus vivo modificato quando sia possibile; non usare questo tipo di vaccino nelle gatte gravide.

nel punto di inoculazione nell'arco di un periodo di 9 mesi (fra il 14 settembre 1988 e il 26 giugno 1989). Nei 18 mesi precedenti il 14 settembre 1988 erano state identificate soltanto 5 reazioni di questo tipo (quattro nei 9 mesi immediatamente precedenti e una nei 9 mesi precedenti a questi). Dieci dei 23 campioni (provenienti da 8 gatti e 2 cani) vennero prelevati da animali in cui era stato inoculato per via sottocutanea il vaccino antirabbico. Questi animali vennero compresi nello studio.

Le lesioni erano rappresentate tipicamente da reazioni infiammatorie sottocutanee circoscritte, spesso estese nella profondità del derma. La necrosi centrale era circondata da una zona di macrofagi, inoltre, era presente un numero variabile di linfociti, plasmacellule ed eosinofili. In alcuni animali, i linfociti erano numerosi e spesso raggruppati in follicoli. In 4 dei 10 soggetti che erano stati vaccinati contro la rabbia venne rilevato un materiale lucido, amorfo o globulare e di colore grigio-bruno nelle zone necrotiche centrali e nel citoplasma macrofagico che venne interpretato come un residuo di vaccino, di adiuvante o di entrambi. Questa segnalazione, una delle prime pubblicate in letteratura veterinaria riguardo alle reazioni post-vaccinali, attribuiva l'accresciuta incidenza delle stesse al maggior numero di vaccinazioni antirabbiche eseguite nel gatto dopo il 1987 in Pennsylvania e al fatto che la somministrazione sottocutanea di questo vaccino fosse poco comune prima di tale data.

In uno studio condotto in tre pazienti umani con reazioni post-vaccinali, l'adiuvante a base di alluminio venne ritenuto all'origine del processo infiammatorio.<sup>7</sup> L'esame microscopico mise in evidenza molteplici follicoli linfoidi con centri germinativi circondati da un anello denso di infiltrazione cellulare costituita da linfociti, istiociti, plasmacellule ed eosinofili. Le colorazioni per la ricerca di alluminio fornirono risultato positivo in due dei tre pazienti. Anche la microanalisi con sonda elettronica a raggi x rivelò la presenza di materiale composto da alluminio e ossigeno in tre fibrosarcomi felini.<sup>5</sup>

### Deposito di antigeni

È stato ipotizzato che anche il deposito di antigeni in elevate concentrazioni sia all'origine di sarcomi nei punti di inoculazione di vaccini. Nel 1993, Kass e collaboratori notarono che la somministrazione simultanea di diversi vaccini nello stesso punto comportava lo sviluppo di fibrosarcomi.<sup>2</sup> Tuttavia, questo reperto non era sostenuto dai dati segnalati da Hendrick e collaboratori.<sup>3</sup> Inoltre, venne riscontrato che l'infiammazione post-vaccinale si verificava soltanto con l'uso di adiuvanti, in particolare quelli contenenti sali di alluminio.<sup>8</sup> I due vaccini che vengono più comunemente associati allo sviluppo di fibrosarcomi nel punto di inoculazione (antirabbica e anti-FeLV) sono prodotti inattivati contenenti livelli elevati di adiuvanti. Fino ad oggi, nessuna pubblicazione ha rivolto l'attenzione alla formulazione dei vaccini o ha considerato in modo specifico se i vaccini composti da virus attenuati o inattivati (o quelli monovalenti o polivalenti) sono correlati all'insorgenza di fibrosarcomi nel punto di inoculazione.

### VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Avendo osservato che alcuni vaccini contribuiscono allo sviluppo di sarcomi, è necessario smettere di vaccinare? La decisione relativa alla somministrazione del vaccino anti-FeLV dipende unicamente dalla salute del gatto. Al contrario, la rabbia costituisce una zoonosi importante e gli ordinamenti riguardanti la vaccinazione antirabbica vengono redatti considerando la salute pubblica.

È stato valutato che nel 1991 il numero dei gatti vaccinati sia stato superiore a 22 milioni e che nella maggior parte dei casi siano state eseguite vaccinazioni multiple.<sup>4</sup> Data la bassa incidenza di fibrosarcomi nella popolazione felina, anche un rischio doppio a quello attuale suggerirebbe che lo sviluppo di fibrosarcomi nel punto di inoculazione sia un evento raro.<sup>2</sup> Le probabilità di morte e di malattia dovute a mancata vaccinazione in animali molto esposti (gatti che vivono nell'ambiente esterno o in gruppi numerosi) sono molto più elevate del rischio di insorgenza di sarcomi nel punto di inoculazione.<sup>4</sup>

Riguardo alla salute pubblica, la bassa incidenza della rabbia nell'uomo consegue all'attuazione di programmi vaccinali efficaci negli animali.<sup>4</sup> Tuttavia, il gatto viene ancora considerato un potenziale serbatoio di infezione per l'uomo. In California, nel 1991, il numero di casi di rabbia nel gatto era pari a quello rilevato nell'insieme delle altre specie.<sup>9</sup> Un altro problema relativo alla salute pubblica è il costo delle vaccinazioni post-contagio nell'uomo. Nel 1990, in due contee del New Jersey è stato valutato un costo di circa 1138\$ per ogni soggetto esposto.<sup>10</sup> Inoltre bisogna considerare il trauma emotivo e il disturbo fisico che questo tipo di trattamento comporta.

I vantaggi della vaccinazione chiaramente sono superiori al rischio di insorgenza di sarcomi nel punto di inoculazione; tuttavia, come si può agire perché quest'ultimo venga ridotto al minimo? Alcuni stati permettono di eseguire la vaccinazione antirabbica nel gatto ogni 3 anni (anziché una volta all'anno).

Per quanto riguarda la vaccinazione antirabbica, l'interesse della salute pubblica viene anteposto alle richieste dei

proprietari. Invece, il cliente può scegliere se praticare o meno al proprio gatto la vaccinazione contro la leucemia felina. Ne deriva che la raccolta dell'anamnesi e l'informazione del proprietario sono di fondamentale importanza. Identificando gli animali ad alto rischio e spiegando al proprietario quali sono i rischi rispetto ai vantaggi, è possibile raggiungere una decisione ponderata.

## PRECAUZIONI

È stato suggerito di apportare alcune semplici modifiche alla procedura vaccinale di routine (vedi il riquadro).<sup>8</sup> Bisogna evitare le vaccinazioni non necessarie. Ad esempio, i gatti che vengono sottoposti a vaccinazione antirabbica triennale non devono ripetere il vaccino ogni anno, tranne quando la legge lo disponga. Occorre chiedere al proprietario di controllare l'eventuale sviluppo di masse nella sede di inoculazione del vaccino e, in tale caso, di portare l'animale alla visita per eseguire una biopsia. Attualmente si consiglia di asportare chirurgicamente le reazioni che persistono da più di tre mesi e di inviargli un campione per l'esame istologico.<sup>11</sup>

Bisogna evitare di inoculare i vaccini inattivati nello spazio interscapolare poiché risulta difficile asportare un'eventuale neoformazione in quella sede. È preferibile eseguire le vaccinazioni in corrispondenza degli arti. I tempi di sopravvivenza sono più lunghi dopo l'amputazione di un arto colpito da una neoplasia benigna che dopo l'escissione locale di una neoplasia nell'area interscapolare.

Le sedi di inoculazione dei vaccini devono essere standardizzate. È stato suggerito di inoculare il vaccino anti-FeLV a livello della metà caudale del lato sinistro del corpo e il vaccino antirabbico nella metà caudale del lato destro. Bisogna evitare di ripetere la vaccinazione nello stesso punto di inoculazione di una precedente.

Bisogna annotare sulla scheda clinica il punto di iniezione e la via di inoculazione (sottocutanea, intramuscolare), nonché la ditta produttrice, il tipo ed il numero di serie del vaccino. Inoltre, il proprietario deve essere avvertito di controllare l'eventuale insorgenza di reazioni post-vaccinali, che andranno a loro volta annotate sulla scheda clinica.

Al momento attuale non è ancora stato accertato che l'escissione di reazioni infiammatorie impedisca lo sviluppo di sarcomi nel punto di inoculazione del vaccino. Allo scopo di differenziare le reazioni infiammatorie dai sarcomi, occorre prelevare campioni biotici da tutte le masse sviluppatesi nelle sedi in cui sono state praticate le vaccinazioni.

Poiché i vaccini inattivati e gli adiuvanti sono stati implicati nello sviluppo dei sarcomi insorti nelle sedi di vaccini, quando sia possibile è opportuno utilizzare vaccini polivalenti costituiti da virus vivo modificato (tranne che, ovviamente, nelle gatte gravide).

Occorre molta cautela nel formulare una diagnosi di sarcoma da vaccinazione. Secondo le segnalazioni, queste lesioni sono infiltrate da linfociti e macrofagi di natura infiammatoria. I macrofagi spesso contengono materiale grigio-blauastro che corrisponderebbe ad alluminio o altri adiuvanti.<sup>5</sup> È necessario provvedere alla conferma istopatologica della diagnosi di sarcoma e raccogliere informazioni circa il vaccino, o i vaccini, eseguiti nella sede di insorgenza della lesione. Inoltre, bisogna annotare dettagliatamente le sedi di inoculazione dei vaccini e standardizzare tale pratica allo

scopo di individuare la prevalenza e il carattere di queste lesioni.

## TRATTAMENTO

Il trattamento dei sarcomi che insorgono nelle sedi di vaccinazione non differisce significativamente da quello applicato nelle altre forme sarcomatose. Tuttavia, occorre rammentare che le lesioni sviluppatesi nelle sedi di inoculazione dei vaccini tendono ad assumere carattere aggressivo e sono caratterizzate da un'elevata percentuale di recidiva. È necessario procedere alla biopsia per distinguere le reazioni post-vaccinali dai sarcomi insorti nella sede del vaccino. L'asportazione chirurgica con ampia base di escissione può risultare inadeguata.<sup>8</sup> Prima o dopo la rimozione chirurgica, occorre considerare il ricorso alla terapia radiante che potrà essere applicata per teleterapia (cobalto-60 terapia) o brachiterapia (impianti di iridio). La chemioterapia può essere utilizzata quale palliativo. La doxorubicina (usata singolarmente o in associazione alla ciclofosfamide) può essere somministrata per via endovenosa ogni 3 settimane nei soggetti con metastasi oppure quando l'intervento chirurgico o la terapia radiante abbiano fornito risultati insufficienti.<sup>8</sup>

## Note sugli autori

*Il Dr. Weigand attualmente è affiliato al The Animal Health Center, College of Veterinary Medicine, Mississippi State University, Starkville, Mississippi. Quando il presente lavoro venne redatto, il Dr. Weigand collaborava con il Dr. Brewer al Department of Small Animal Medicine and Surgery, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Auburn, Alabama. Il Dr. Brewer è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine (Oncology and Internal Medicine).*

## Bibliografia

- Hendrick MJ, Goldschmidt MH: Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? JAVMA 199;968, 1991.
- Kass PH, Barnes WC Jr, Spangler WL, et al: Epidemiologic evidence for a causal relationship between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. JAVMA 203:396-405, 1993.
- Hendrick MJ, Shofer FS, Goldschmidt MH, et al: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). JAVMA 205:1425-1429, 1994.
- Esplin DC, McGill L, Meininger AC, et al: Postvaccination sarcomas in cats. JAVMA 202:1245-1247, 1993.
- Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer F, et al: Post-vaccinal sarcomas in the cat: Epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. Cancer Res 52:5391-5394, 1992.
- Hendrick MJ, Dunagan CA: Focal necrotizing granulomatous panniculitis associated with subcutaneous injection of rabies vaccine in dogs and cats: 10 cases (1988-1989). JAVMA 198:304-305, 1991.
- Fawcett HA, Smith NP: Injection-site granuloma due to aluminum. Arch Dermatol 120:1318-1322, 1984.
- Macy DW: Vaccine-induced sarcomas in cats. Proc Thirteenth Annu Vet Med Forum:842-843, 1995.
- Krebs JW, Holman RC, Hines U, et al: Rabies surveillance in the United States during 1991. JAVMA 201:1838-1848, 1992.
- Uhaa IJ, Dato VM, Sorhage FE, et al: Benefits and costs using an orally absorbed vaccine to control rabies in raccoons. JAVMA 201:1873-1848, 1992.
- Ogilvie GK, Moore AS: Vaccine associated sarcomas in cats, in Ogilvie GK, Moore AS (eds): Managing the Veterinary Cancer Patient. New Jersey, Veterinary Learning Systems, 1995, pp 515-518.