

# **CIMURRO**

## **Canine Distemper**

# CIMURRO - Introduzione

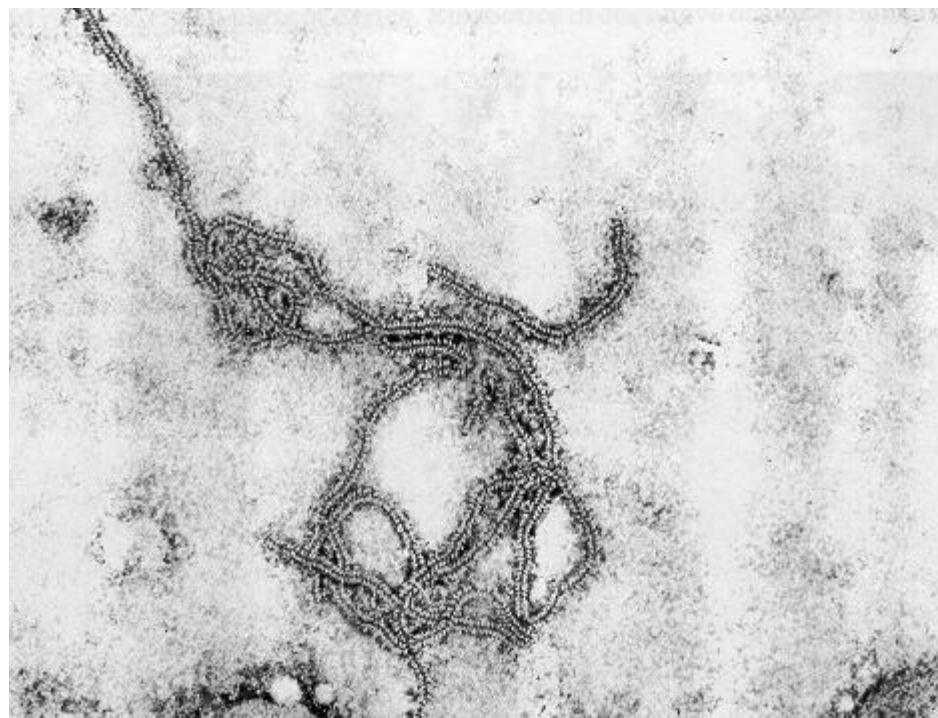
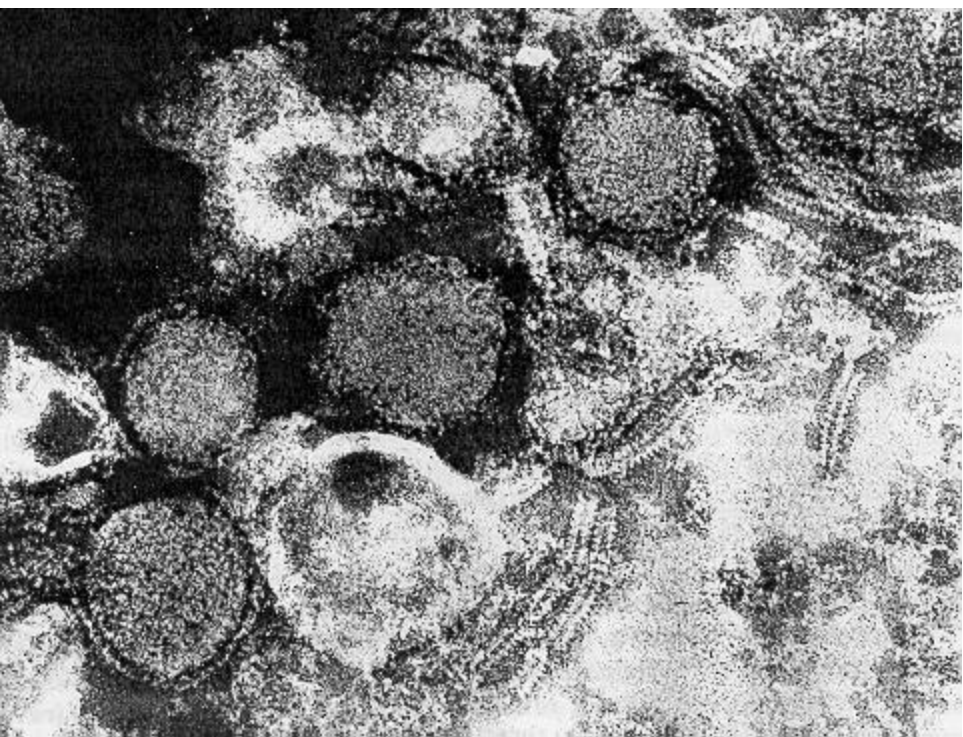
- Malattia infettiva virale, contagiosa, sistemica
- Decorso clinico acuto, subacuto, cronico
- Colpisce il **cane** ed altri **carnivori**
- Elevata **mortalità**
- **Estrema variabilità sintomatologica**
- Diffusa in quasi tutto il mondo

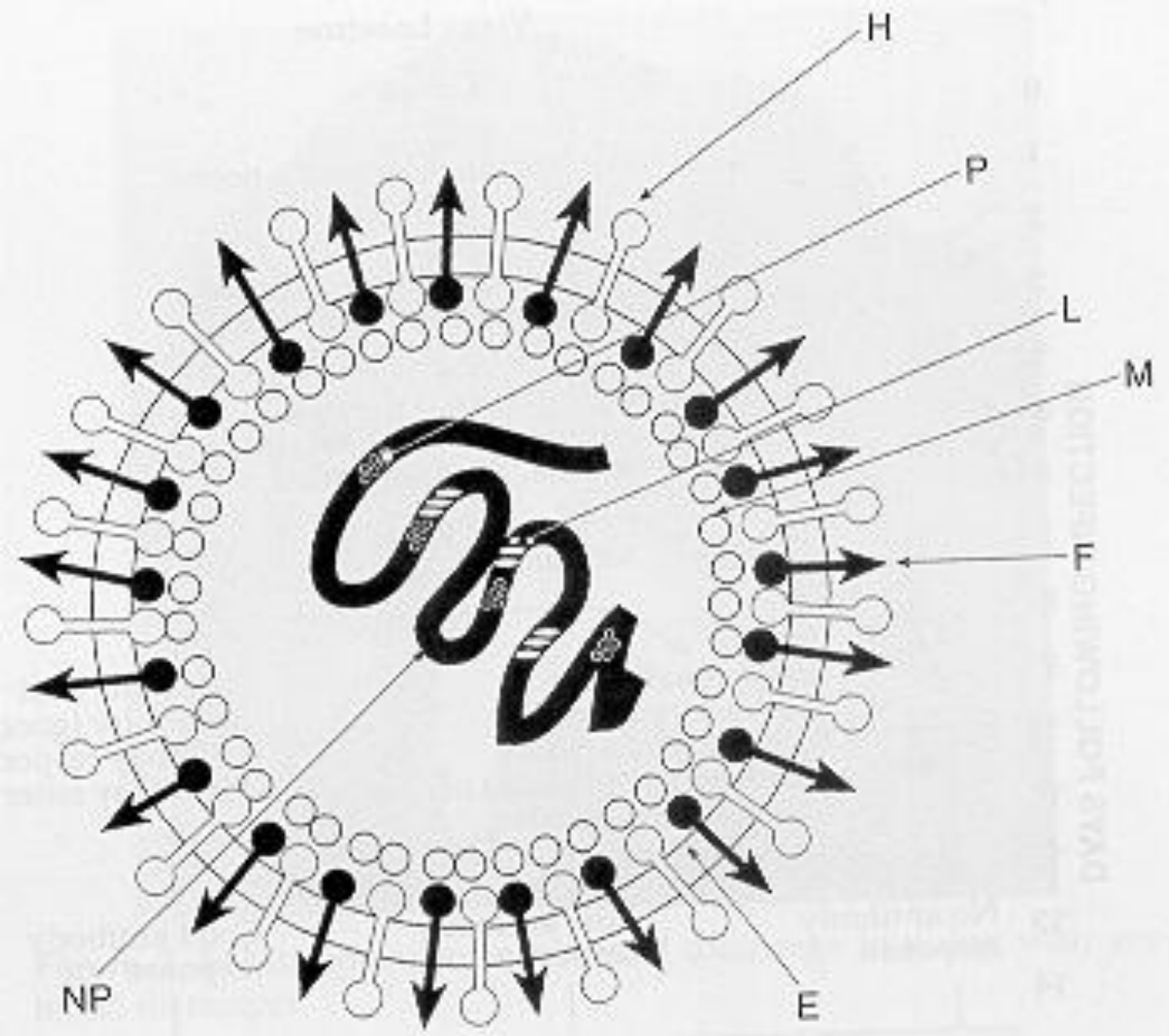
# CIMURRO - storia

- Comparsa in Europa nel 18° secolo a seguito di probabile introduzione dall'Asia o dal Sud-America
- 1905 Carrè: riproduzione sperimentale della malattia mediante filtrati di escreti e secreti (eziologia virale)
- 1923 Puntoni: vaccino inattivato con formalina
- 1950-60: messa a punto di vaccini vivi attenuati
- 1958-59: correlazione antigenica con i virus del morbillo e della Peste Bovina

# CIMURRO - Eziologia

- Famiglia: *Paramixoviridae*
- gen. Morbillivirus
  - Cimurro del cane CDV
  - Morbillo MV (\*)
  - Peste bovina RPV (\*)
  - Peste dei piccoli ruminanti PPRV (\*)
  - Cimurro dei cetacei CeMV
  - Cimurro delle foche PDV
  - (\*) = cross-reattività sierologica con CDV
  -
- Forma sferica o filamentosa con diametro 100-700 nm con envelope
- RNA singolo filamento





**H: emoagglutinina**

**F: proteina di fusione**

**M: proteina matrice**

**E: envelope**

**L: proteina di grandi dimensioni**

**P: RNA polimerasi RNA dipendente**

**NP: nucleocapside**

# CIMURRO - Resistenza

- Scarsa resistenza ambientale: sensibile a UV, calore, disseccamento

## Liofilizzato (vaccini)

- 56°C            2 min
- 45°C            10 min                    7 giorni
- 37°C            1 h
- 21°C            2 h                         7 settimane
- 4°C 10 gg                                 16 mesi
- Rapidamente inattivato da comuni disinfettanti: solventi dei lipidi, formalina 0,05%, sali quaternari d'ammonio 0,3%,  $\beta$ -propiolattone
- stabile a pH 4,5 - 9 (*optimum* 7,2-8)

# CIMURRO - Proprietà antigeniche

- 1 solo sierotipo, anche se con anticorpi monoclonali si riescono a differenziare diversi ceppi vaccinali fra loro e rispetto a virus di strada
- Numerosi biotipi con diverso grado di patogenicità e di tropismo per SNC
- Correlazione antigenica con altri morbillivirus, in particolare col virus del morbillo → impiego di MV nella vaccinazione
- Proteine antigeniche associate all'envelope: F (fusione); H (attacco)



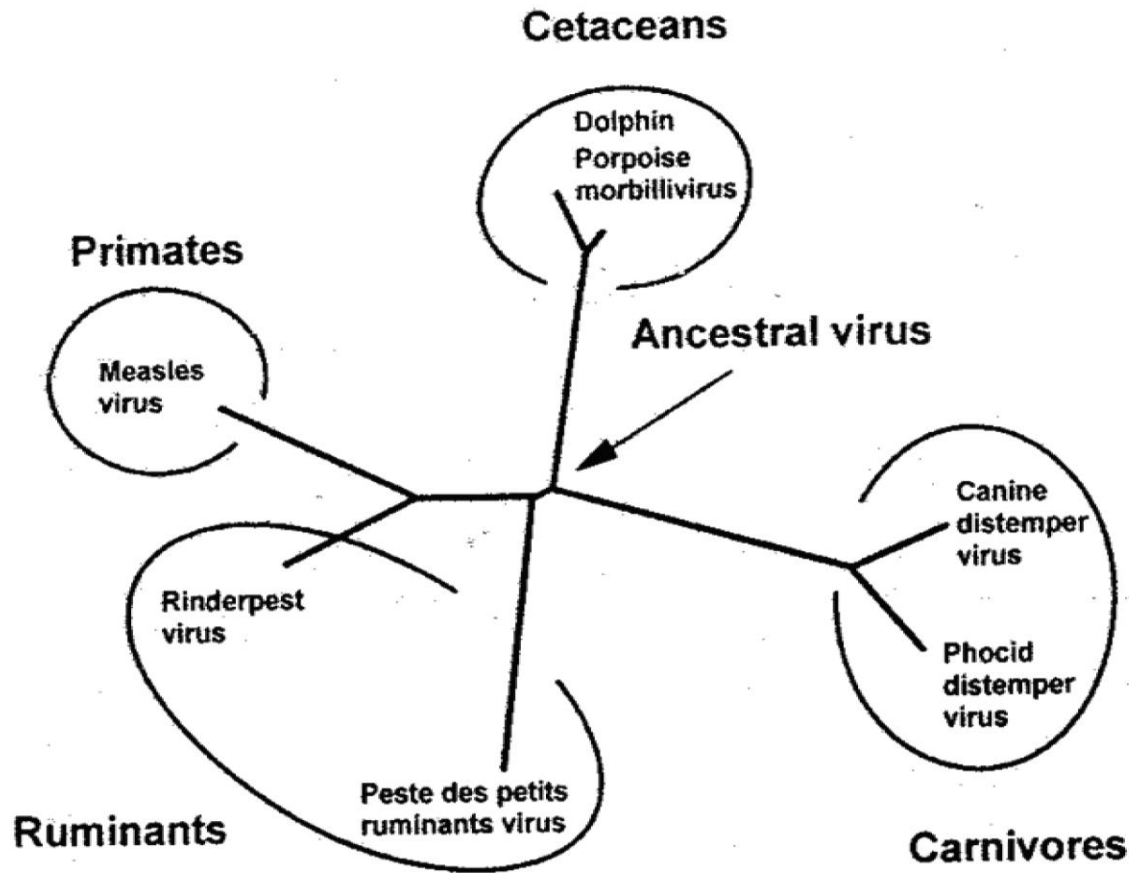


Fig. 3. Phylogenetic tree showing the relationships between the different morbilliviruses based on partial sequence of the P gene. The tree was derived using the PHYLIP DNADIST and FITCH programmes. The branch lengths are proportional to the mutational differences between the viruses and the hypothetical common ancestor that existed at the nodes in the tree.

# CIMURRO - Epidemiologia

- Diffusa in tutto il mondo ad eccezione delle regioni calde e aride dell'Africa (sensibile alle alte T° e luce solare)
- Frequenti focolai epidemici dopo anni di assenza (Francia 1987, Finlandia 1994, Danimarca 1991)
- Cane sensibile a tutte le età. Prevalenze più alte nella popolazione generale in cani fra il 3°- 6° mese, non registrate invece in popolazioni isolate suscettibili
- Stress/immunodepressione → aumento suscettibilità
- Il 25% - 75% dei cani recettivi contrae infezione subclinica, eliminando però il virus
- Variabilità nella patogenicità fra ceppi (Snyder Hill, A75/17 e Ohio R252: maggiore patogenicità e neurotropismo)

# CDV - Animali recettivi

- Canidae: cane, lupo, volpe, coyote, dingo, sciacallo, licaone
- Mustelidae: furetto (la specie più sensibile), visone, lontra, moffetta, ermellino, donnola, martora, tasso, puzzola, ghiottone, faina
- Felidi: gatto sensibile all'infezione ma **non** alla malattia (felidi selvatici sviluppano malattia), leone, tigre
- Ailuridae: **panda minore e maggiore**
- Hyaenidae: **iena**
- Procionidae: procione, coati, kinkayou
- Ursidae: orso
- Viverridae: mangusta, zibetto, meerkat
- Epidemia da CDV in foche in Antartide nel 1955 (?), nelle foche del lago Baikal (*Phoca sibirica*) nel 1987/88 e nel mar Caspio (*Phoca caspica*) nel 2000







## Epidemie da PDV nel mare del Nord:

- 1988 (18000 foche morte, 50 % popolazione europea);
- maggio 2002 - 2003

# CIMURRO - Modalità di trasmissione

- La via principale di eliminazione del virus è quella respiratoria, anche se può essere presente in tutti gli escreti e secreti da 7 gg p.i.
- L'eliminazione virale può continuare anche > 60 gg.
- Trasmissione per **contatto diretto** (aerosol)
- Rara la possibilità di contatto indiretto (resistenza scarsa)
- Possibile trasmissione transplacentare

# CIMURRO - Patogenesi

- Penetrazione mediante aerosol
- **24 h p.i.** → replicazione in macrofagi delle vie aeree superiori  
→ via linfatica → tonsille, linfonodi retrofaringei, bronchiali
- **2-4 gg p.i.** → replicazione intensa nelle tonsille e nei linfonodi bronchiali → veicolato dai macrofagi in altri tessuti linfatici
- **4-6 gg p.i.** → replicazione nel sistema linfoide, lamina propria stomaco e piccolo intestino, cellule di Kupffer, linfonodi mesenterici, milza, timo, midollo
- **7 gg p.i.** → virus in tutti i tessuti linfatici e linfociti plasmatici  
→ leucopenia (T e B) → immunodepressione. Comparsa della febbre.
- **8-9 gg p.i.** → diffusione del virus al tessuto epiteliale e al **SNC** per via ematogena (libero o associato a linfociti e piastrine)  
Inizio eliminazione virus attraverso escreti/secreti.



# CIMURRO - Patogenesi

- 14 gg p.i.:
- buona risposta immunitaria (anticorpale e cellulo-mediata): il cane si libera dal virus, con immunità duratura
- risposta immunitaria intermedia: diffusione ai tessuti epiteliali → sintomi clinici → aumento Ab → guarigione clinica. Il virus persiste a lungo nell'uvea, neuroni, pelle, polmoni → possibili sintomi nervosi ritardati e hardpad disease. Protratta eliminazione virale (anche 60 gg.).
- Risposta immunitaria insufficiente: diffusione a tutti gli organi → sintomi gravi e **morte**

# CIMURRO - patogenesi

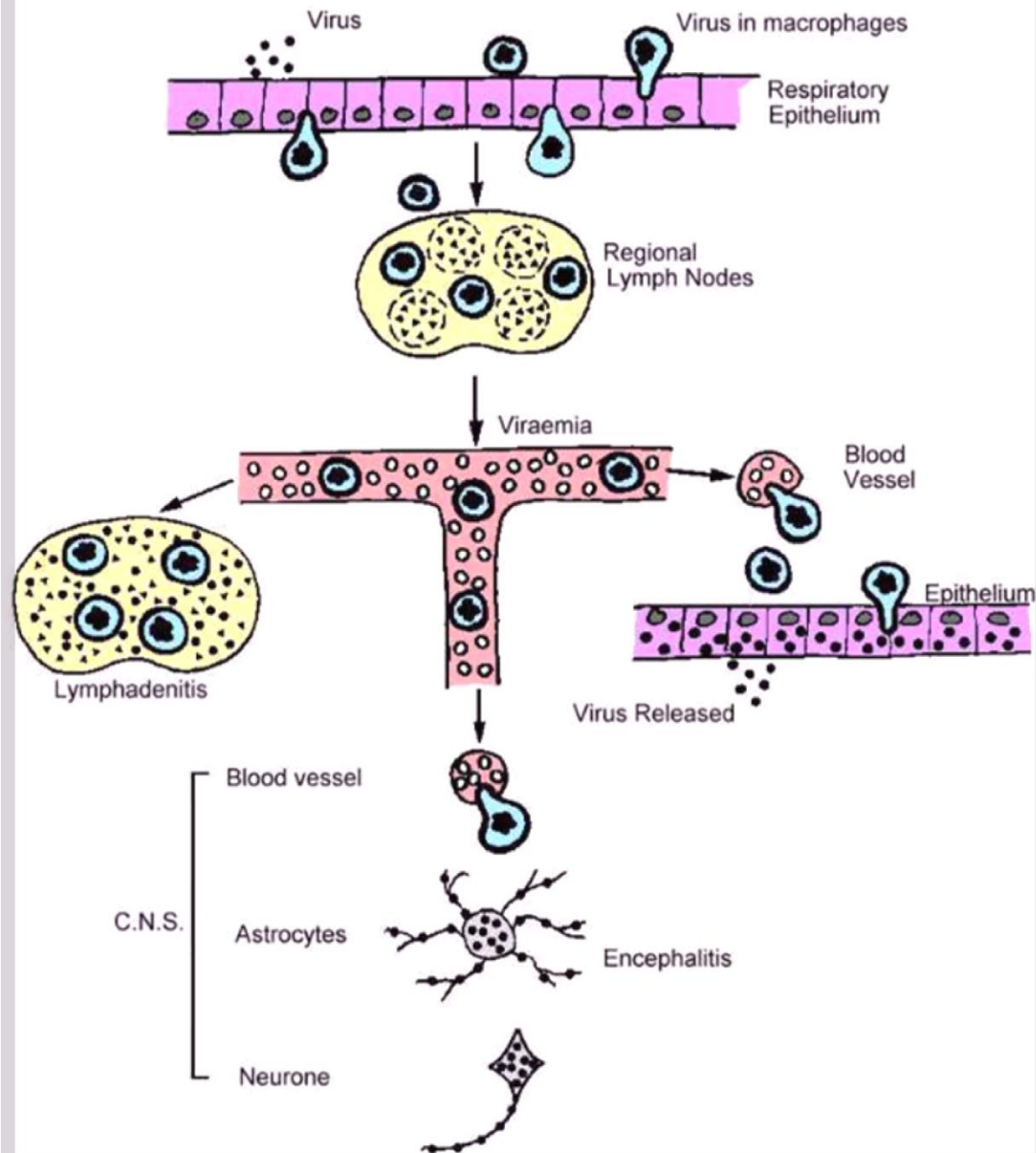
**Infezione SNC**: Il virus penetra nell'endotelio vascolare nelle meningi, IV ventricolo → diffusione nel SNC, con danni sia alla materia grigia (encefalite, replicazione virale nei neuroni), sia alla materia bianca (demyelinizzazione, replicazione virale nelle cellule gliali), anche in relazione al tropismo del ceppo virale. Le lesioni possono essere accompagnate o meno da reazione infiammatoria. Tutto il SNC può essere interessato, ma in particolare peduncoli cervelletto, IV ventricolo, *pons*, *medulla*, corteccia, tratto ottico.

encefalite acuta (animali giovani o immunodepressi)

encefalomielite cronica (cani adulti/cuccioli immunocompetenti per diffusione tardiva al SNC)

encefalite del cane vecchio (ODE): progressivo deterioramento delle capacità motorie e mentali di cani adulti, attribuita a infezione da virus del cimurro

# Pathogenesis of Distemper



# CIMURRO - Sintomatologia

- Durata e gravità in funzione di: ceppo virale; età; stato immunitario
- Una grave sintomatologia generalizzata, compare soprattutto in cuccioli con insufficiente immunità materna o in cani  $\pm$  12 - 16 settimane che hanno perso l'immunità materna
- Periodo di incubazione: 6-8 gg (fino a 30 gg)
- La prima fase febbrile ( $\pm$  7 gg. p.i.) passa in genere inosservata.
- Il secondo picco ( $\pm$  15 gg. p.i.) è in genere accompagnato da congiuntivite sierosa o muco-purulenta, scolo nasale, tosse prima secca poi grassa, anoressia, abbattimento del sensorio, vomito, diarrea con muco e sangue. Possono esserci cheratocongiuntivite secca, con perforazione della cornea, e pustule cutanee

# **CIMURRO - sintomatologia**

**Sintomi nervosi: possono insorgere insieme alla malattia sistemica o, più frequentemente, a  $\pm$  1 - 3 sett. dalla guarigione. Progressivi, variano a seconda delle aree SNC colpite. Incoordinamento, mioclono, tremori, torcicollo, nistagmo, iperestesia e rigidità cervicale, convulsioni, spasmi (chewing), paralisi, nevrite del nervo ottico, con lesioni alla retina e conseguente cecità.**

**Encefaliti possono essere anche conseguenza della vaccinazione. La sintomatologia inizia 5 - 14 post-vaccino, specie in cuccioli, soggetti immunodepressi, altre specie (es. furetto): chewing, paresi. Questi sintomi, a differenza di quanto avviene con l'infezione naturale, possono stabilizzarsi o anche regredire, sino alla scomparsa. Gli incidenti sono più frequenti coi ceppi Rockborn e Snyder Hill.**

# CIMURRO - sintomatologia

- Altri sintomi:
- Ipercheratosi: in particolare tartufo e cuscinetti
- Lesioni ossee: osteodistrofia ipertrofica delle metafisi delle ossa lunghe associata spesso a cellulite giovanile (osservata soprattutto in cani di grossa taglia, Weimaraner in particolare, anche come forma di incidente vaccinale). Sintomatologia simile a quella del morbo di Paget nell'uomo, probabilmente associata a infezione da paramyxovirus (il virus del cimurro è stato sospettato di essere coinvolto)
- Artrite reumatoide: spesso è associata ad alti titoli anticorpali nei confronti del virus del cimurro. Antigeni virali sono stati reperiti in complessi immuni nel liquido sinoviale di cani con artrite reumatoide

# CIMURRO - sintomatologia

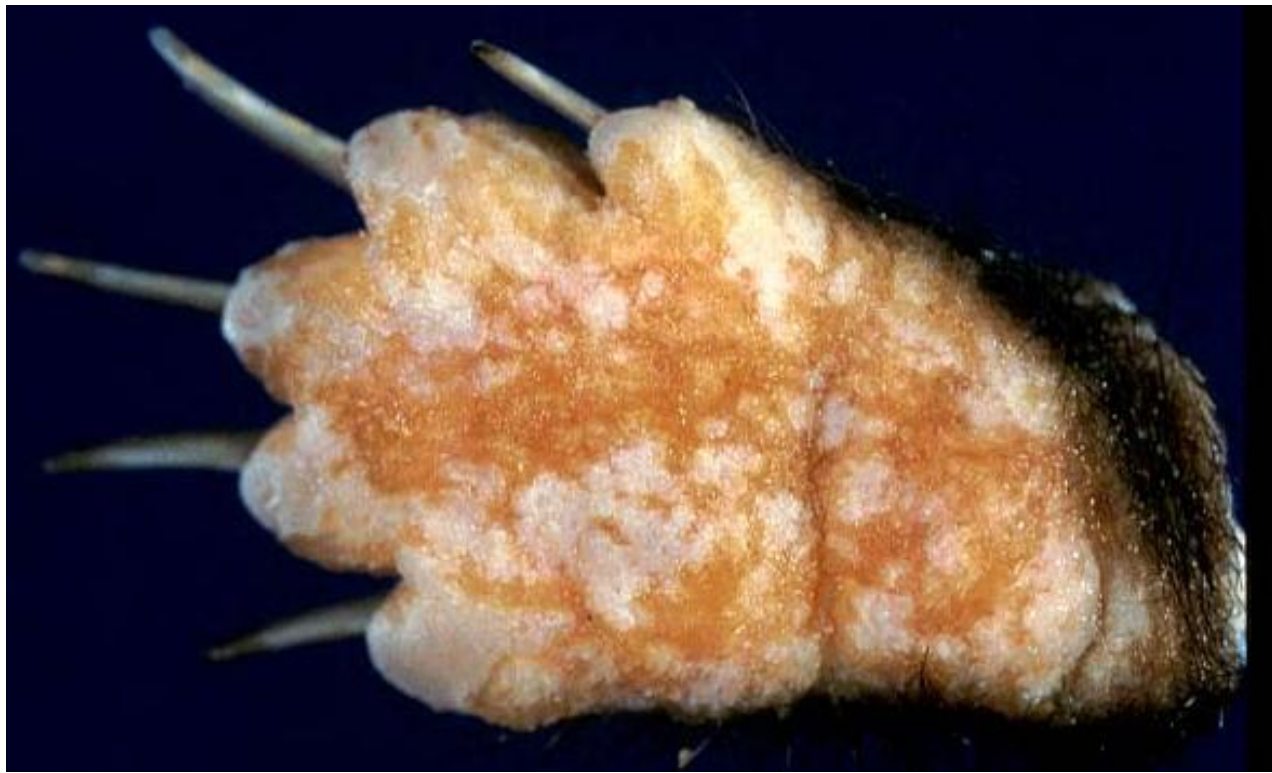
- Ipoplasi dello smalto dentario o della dentina, in genere in cuccioli infettatisi prima della dentizione definitiva, raramente in cani adulti.
- L'infezione transplacentare può dare luogo ad aborto, natimortalità, nascita di cuccioli deboli, che possono sviluppare sintomatologia nervosa nei primi 2 mesi di vita, o permanentemente immunodeficienti.
- Orchite/epididimite
- L'immunosoppressione derivante dalla linfopenia favorisce le infezioni secondarie

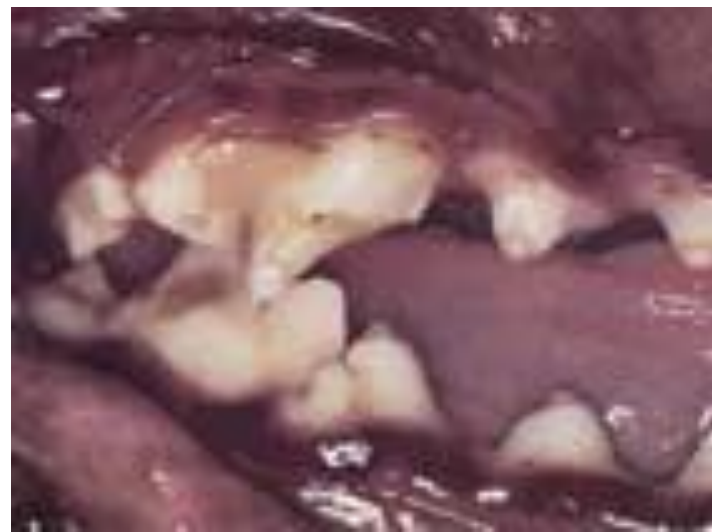












**contatto diretto /aerosol**



**replicazione nel tessuto linfoide del primo tratto respiratorio  
(tonsille, linfonodi bronchiali)**



**viremia associata a cellule**



**replicazione in tessuto linfoide**



**viremia associata a cellule**



**inefficace risposta immunitaria**

**efficace risposta immunitaria**



**invasione tessuti epiteliale/nervoso**



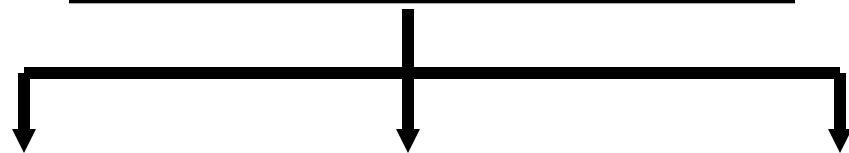
**invasione massiva**

**invasione limitata**

**infezione subclinica**



**malattia**



**morte**

**sintomi  
nervosi  
residui**

**guarigione  
completa**

**guarigione completa**

# CIMURRO - Anatomia patologica

- Scarse le alterazioni:
- Atrofia timica
- Deplezione linfocitaria nei tessuti linfatici
- Polmonite interstiziale
- Congestione delle meningi
- Demielinizzazione e vacuolizzazione della materia bianca
- Corpi inclusi citoplasmatici nelle cellule dell' epitelio bronchiale, gastrico, intestinale, dei dotti biliari e pancreatico, della vescica, dell'utero, nei neuroni, in cellule della glia.
- Cellule giganti nella materia bianca, uvea, polmoni, linfonodi

# **CIMURRO - risposta immunitaria**

**Nella prima fase dell'infezione: immunodepressione da linfopenia**

**Può seguire una forte reazione immunitaria (associata alla guarigione):**

- anticorpi neutralizzanti e fissanti il complemento (10 – 20 gg. p.i). Permangono a lungo nei cani guariti, anche per tutta la vita**

- cellule T citotossiche virus specifiche (10 - 14 gg. p.i.). Breve durata**

**In cani morti da forma acuta o con infezione cronica si ritrovano interferon e anticorpi neutralizzanti nel fluido cerebro-spinale**

# CIMURRO - Diagnosi diretta

- Strisci vaginali, congiuntivali, tonsillari, cellule del liquido cefalo-rachidiano, linfonodi, epitelio della vescica, cervelletto → IFD
- Difficile l'isolamento su colture cellulari. Più facile coltivando direttamente cellule di tessuti del cane infetto (ad es. buffy coat dalle fasi acute di malattia, colture di macrofagi alveolari) stimulate con mitogeni
  - cellule giganti e sincizi 2-5 gg p.i.
  - IFD
- Nelle forme subacute e croniche è difficile la evidenziazione del virus per la presenza di anticorpi
- PCR



# CIMURRO - Diagnosi indiretta

- Importante l'anamnesi ambientale e vaccinale
- Tramite ELISA è possibile differenziare IgG da IgM  
IgM → se + indicano un contatto recente con l'antigene, sia vaccinale (3 sett.) che di campo (3 mesi).
- Alti titoli IgG sono indicativi sia di infezione (passata o in atto), sia di vaccinazione.
- La presenza di interferon nel liquido cefalo-rachidiano, assieme ad un incremento della concentrazione proteica e cellulare e della pressione endocranica è indicativa di infezione
- La dimostrazione di anticorpi (IgG) prodotti localmente nel liquido cefalo-rachidiano, se la barriera emato-encefalica è integra, è patognomonica.

# CIMURRO - Profilassi diretta

Il virus è scarsamente resistente nell'ambiente

➔ disinfezione dei locali

– isolamento degli infetti (animali in fase acuta o con encefalite subacuta)

## **CIMURRO - profilassi indiretta**

**L'immunità materna dura da 1 - 4 sett. in cuccioli nati da madri immuni ma che non hanno assunto colostro (transplacentare), a 12 - 14 sett. in cuccioli che assumono colostro.**

**Cuccioli che non hanno assunto colostro: vaccino a 2 - 3 sett., richiamo dopo 2 - 4 settimane, poi richiamo annuale**

**Cuccioli che hanno assunto colostro: 2 dosi vaccinali, la prima a 6 - 8 sett., il richiamo dopo 2 - 4 sett., richiamo annuale**

**Cani > 16 sett.: 2 dosi vaccinali, a distanza di 2 - 4 sett., richiamo annuale**

**Cani non vaccinati, esposti a rischio di infezione immediata: vaccinazione intravena, seguita dopo 3 sett. da 2 normali vaccinazioni SC. In caso di rischio, è bene fare vaccinazione di richiamo (SC) anche a cani già vaccinati.**

# CIMURRO - vaccini

- INATTIVATI: abbandonati in quanto inefficaci (applicabili in specie selvatiche, sensibili ai virus vaccinali)
- VIVI ATTENUATI: con passaggi seriali su cellule canine: ceppi Rockborn, Snyder Hill: solida immunità ma patogenicità residua su cuccioli e altri carnivori  
su cellule di uovo e di pollo: ceppo Onderstepoort. Apatogeno, replica solo nei tessuti linfatici; non viene eliminato, scompare in 3 settimane. Protezione: 1 anno
- VETTORE VIVO RICOMBINANTE: pox virus con inseriti geni per la codifica delle proteine antigeniche H e F del virus cimurro
- ETEROLOGHI: virus del morbillo attenuato, dà protezione legata prevalentemente ad immunità cellulo-mediata. Vantaggio teorico: evitano il blanketing in cuccioli di 6-12 sett. Vietati in UE.

# **CIMURRO - immunizzazione passiva**

**L'impiego di siero iperimmune era largamente usato prima della messa a punto di efficaci vaccini vivi attenuati.**

**Siero con titolo neutralizzante 1:6000 (2,2 ml / kg) protegge il cane per circa 10 gg.**

**Come l'immunità materna, interferisce con la vaccinazione.**

**Oggi può trovare impiego nel caso di cani suscettibili (mai vaccinati) o di cuccioli che non hanno assunto colostro che siano stati esposti all'infezione**