

Coronavirus felini

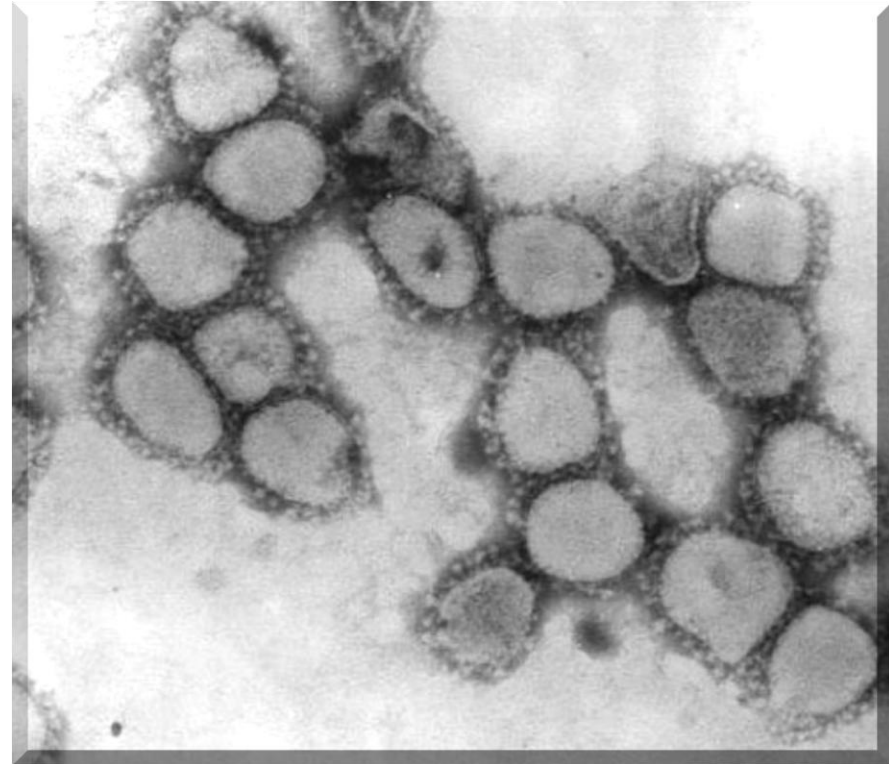


Coronavirus

- Famiglia *Coronaviridae*
- Genere *Coronavirus*, suddiviso in 5 gruppi antigenici. Il gruppo I comprende FCoV, CCoV, TGEV e il coronavirus umano HCoV-229E
- Virus di grandi dimensioni: 120-160 nm
- Virus a RNA, monofilamento, simmetria elicoidale
- Molto difficile, in particolare per FCoV, la crescita *in vitro*

Coronavirus felini

- Provvisti di *envelope* (doppio strato lipidico, proiezioni a petalo, aspetto caratteristico)
- Proteine strutturali
S (spikes), N (nucleocapside),
M (matrice) e E (envelope)
- Almeno 5 proteine ns



Coronavirus

- **Sensibili al calore, solventi dei lipidi, detergenti anionici e agenti ossidanti**
- **Resistenza nell'ambiente anche fino a 6-7 settimane in feci essicate**
- **Il gatto è suscettibile a tutti i coronavirus del gruppo I, ma solo FCoV è in grado di dare malattia (anche se vi è qualche evidenza relativa alla patogenicità di CCoV)**
- **Fenomeni di mutazione o frequente ricombinazione genetica**
- **Tropismo per epiteli apparato respiratorio e intestinale**

Coronavirus

- Gruppo I:

- TGEV suino gastroenterite

- CCoV cane enterite

- **FCoV gatto enterite (FCoV tipo I, più comune e FCoV tipo II, derivante da ricombinazione tra CCoV e FCoV, replica in colture cellulari a differenza di FCoV tipo I)**

FIP

- *Feline infectious peritonitis*, descritta per la prima volta da Holzworth, 1963, probabilmente presente da molto prima. Ipotesi (Vennema et al., 1998) che FIPV sia un mutante di FECV
- Esito fatale
- Diffusione ubiquitaria
- Gatto ed altri felini (ghepardo, leone,)
- Quadro complesso e differenziato (essudato peritoneale, pleurico, lesioni granulomatose addominali e toraciche)
- Stipiti FCoV differiscono per infettività e virulenza

FIP - epidemiologia

- **FCoV è ubiquitario e endemico in tutte le popolazioni di gatti**
- **Animali di entrambi i sessi e di tutte le età**
 - Sieropositività 25% gatti di casa; > 75% colonie
 - 70% – 80 % eliminazione del virus nelle feci
- **Grande maggioranza di infezioni da FCoV è asintomatica**
- **Il 5% – 10% dei gatti sieropositivi per FCoV sviluppa FIP**
- **Portatori eliminatori asintomatici, anche cronici, rappresentano il serbatoio di FCoV e il maggior problema nella prevenzione di FIP**

FIP - epidemiologia

Trasmissione di FCoV:

– **Diretta**

– **Indiretta**

- **Feci**

- **Saliva**

 - **ciotole, coperte, anche uomo**

FIP - epidemiologia

I fattori di rischio più importanti sembrano essere:

- ✓ **Età (giovani < 1 anno ± 70% di casi)**
- ✓ **Stress → immunosoppressione**
- ✓ **Suscettibilità genetica (es. Bengala)**
- ✓ **In alcune ricerche i maschi sono risultati significativamente più colpiti**
- ✓ **Frequenza nella popolazione di eliminatori cronici di FCoV**
- ✓ **Densità della Popolazione**

Patogenesi

- **FECV circolano ampiamente in tutte le popolazioni feline. L'esito dell'infezione (che avviene per via oro-nasale) può essere:**
 - risposta immunitaria durevole con liberazione dal virus
 - infezione, eliminazione, immunità, perdita dell'immunità, reinfezione, eliminazione ...
 - stato di portatore cronico, eliminatore intermittente con le feci e in minima parte con la saliva
- **FIPV deriva da mutazione di FCoV all'interno di un soggetto infetto; pochissimi casi di FIP derivano da diretto passaggio di FIPV da un gatto infetto ad uno suscettibile**
- **Questa mutazione conferisce al virus capacità di replicare in cellule diverse dagli enterociti (macrofagi) e di diffondersi nell'organismo**
- **Antigenicamente e morfologicamente FCoV e FIPV rimangono indistinguibili**

Patogenesi

- La mutazione è a carico della proteina ns 3c, che nella sua forma non mutata è sempre presente in FCoV e ne assicura la capacità replicativa a livello enterico, è invece presente nella forma mutata in > 70% dei biotipi FIPV
- La mutazione in 3c sembra quindi non essere la sola causa di FIP.
- Tale mutazione rende FCoV quasi sempre incapace di replicare nell'intestino → rarità episodi epidemici di FIP
- Buona parte dei gatti con FIP non presentano più titoli rilevabili di FECV a livello intestinale
- Teoricamente qualsiasi FCoV può mutare in FIPV, ma alte cariche virali e risposta immunitaria dell'ospite sono fattori condizionanti

Patogenesi

La risposta immunitaria determina l'evoluzione dell'infezione:

**buona
risposta
Ab locali
e cellulo-
mediata**



**la
risposta
umorale
può
essere
protettiva**



ma può anche essere l'elemento che accelera il decorso della malattia: formazione di complessi Ag - Ab (IgG) → attivazione del complemento → richiamo di macrofagi → produzione IL-1, TNF, fattore di attivazione piastrinica, NO → vasculite, aumento permeabilità vasale → effusioni peritoneali e/o pleuriche ricche di fibrina e proteine, fuoriuscita di neutrofili → danni agli organi con deposizione di fibrina



**liberazione
da FIPV**

Sintomatologia

- **L'infezione da FCoV è in genere asintomatica. Possono manifestarsi in forma lieve diarrea e/o sintomi respiratori**
- **FIP è invece malattia letale che si può manifestare in 2 forme:**
 - ✓ Essudativa ("umida"), in genere a decorso rapido
 - ✓ Granulomatosa ("secca"), in genere a decorso lento. Talvolta, nella fase finale può assumere caratteristiche della forma essudativa
 - ✓ Queste due forme sono gli estremi di un *continuum*, con gatti che presentano sintomi e lesioni intermedie
 - ✓ Lo sviluppo dell'una o dell'altra forma sembra dipendere dalla risposta cellulo-mediata. La forma essudativa sembra associata a debole risposta cellulo-mediata

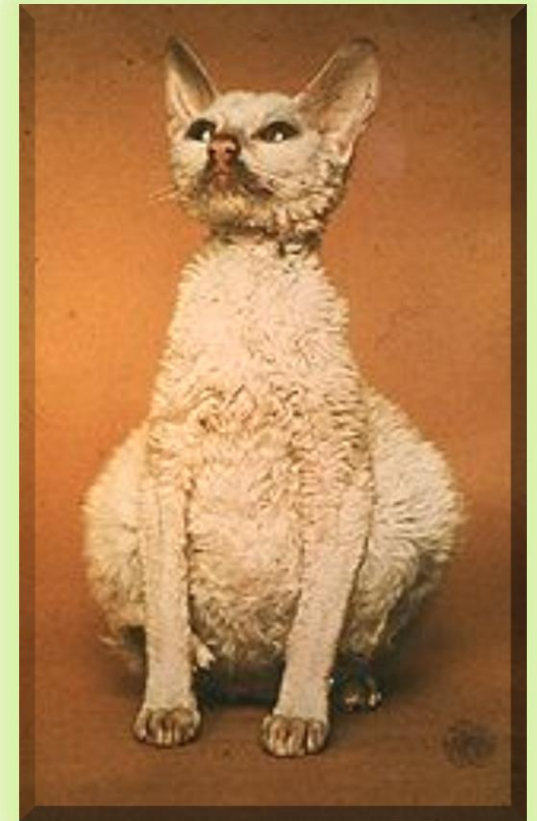
Sintomatologia

- Molto variabile, sia per quanto concerne la forma, che la gravità
- Segni clinici aspecifici:
 - Febbre
 - Letargia
 - Anoressia
 - Dimagrimento
 - Vomito
 - Diarrea
 - Anemia
 - Ittero

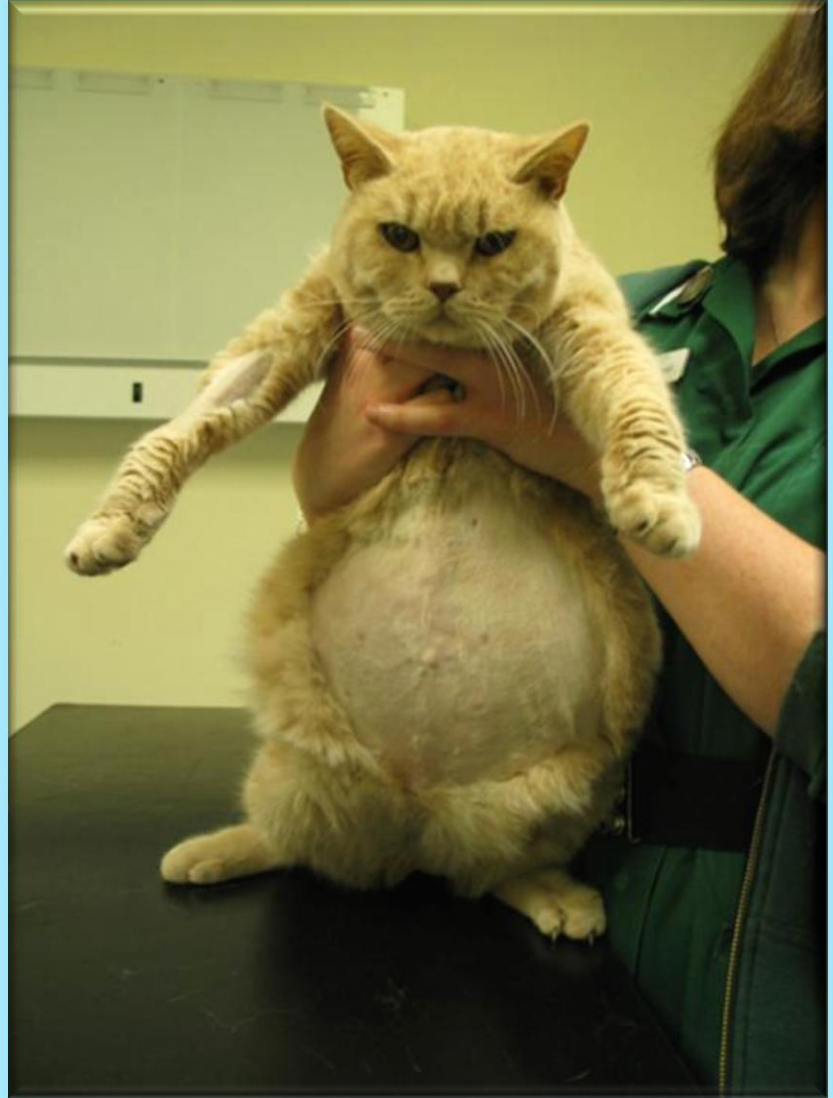


Forma clinica essudativa

- Forma più frequente dei soggetti colpiti (70%)
- Presente in caso di debole risposta cellulo-mediata
- Polisierosite (effusioni toraciche, pericardiche, addominali) con vasculite
- Accumulo di fluido ricco di proteine, principalmente a livello peritoneale e pleurico difficoltà respiratorie
- Sviluppo in 10-14 giorni



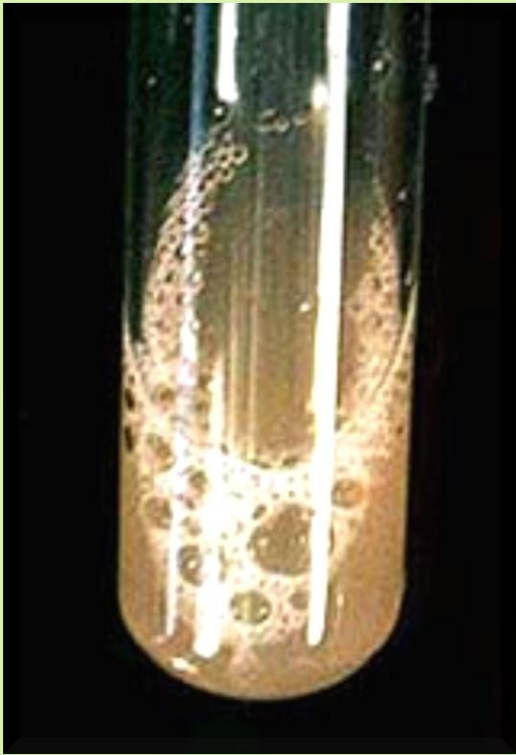


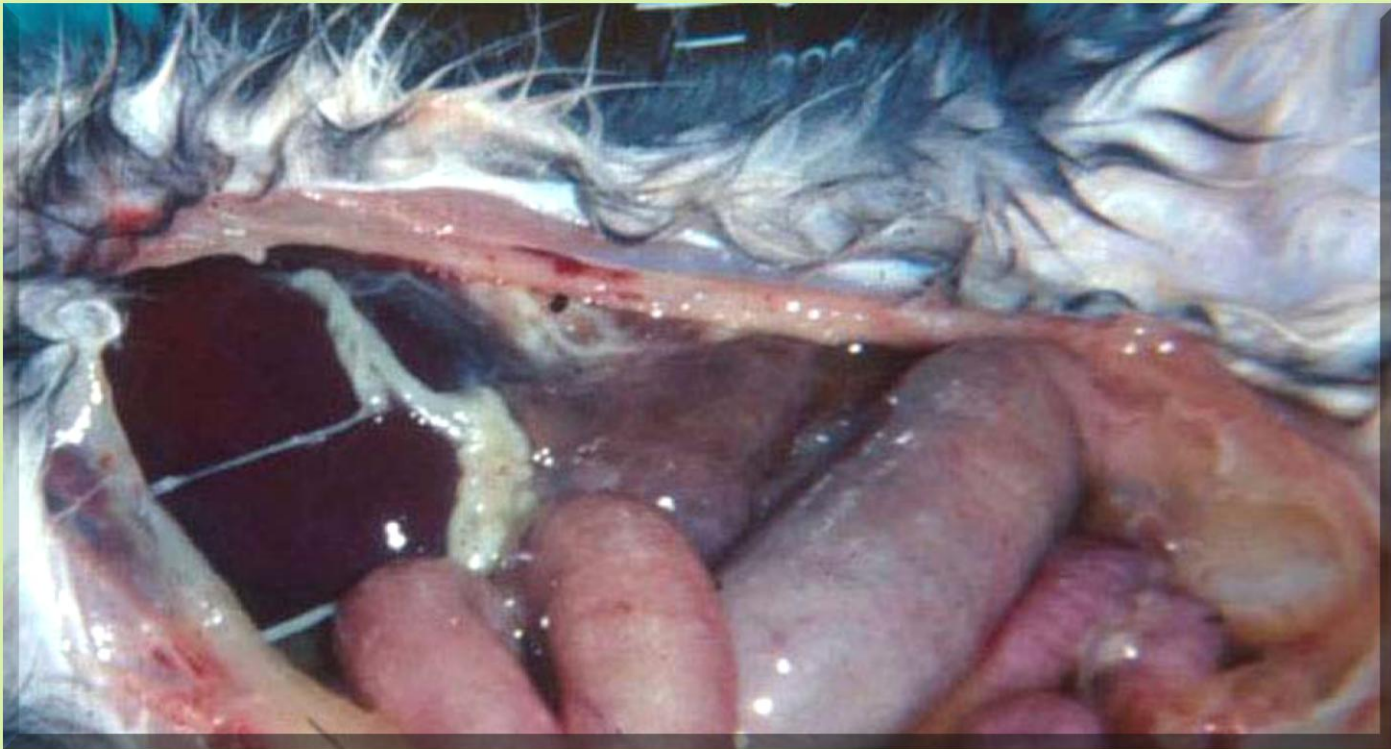




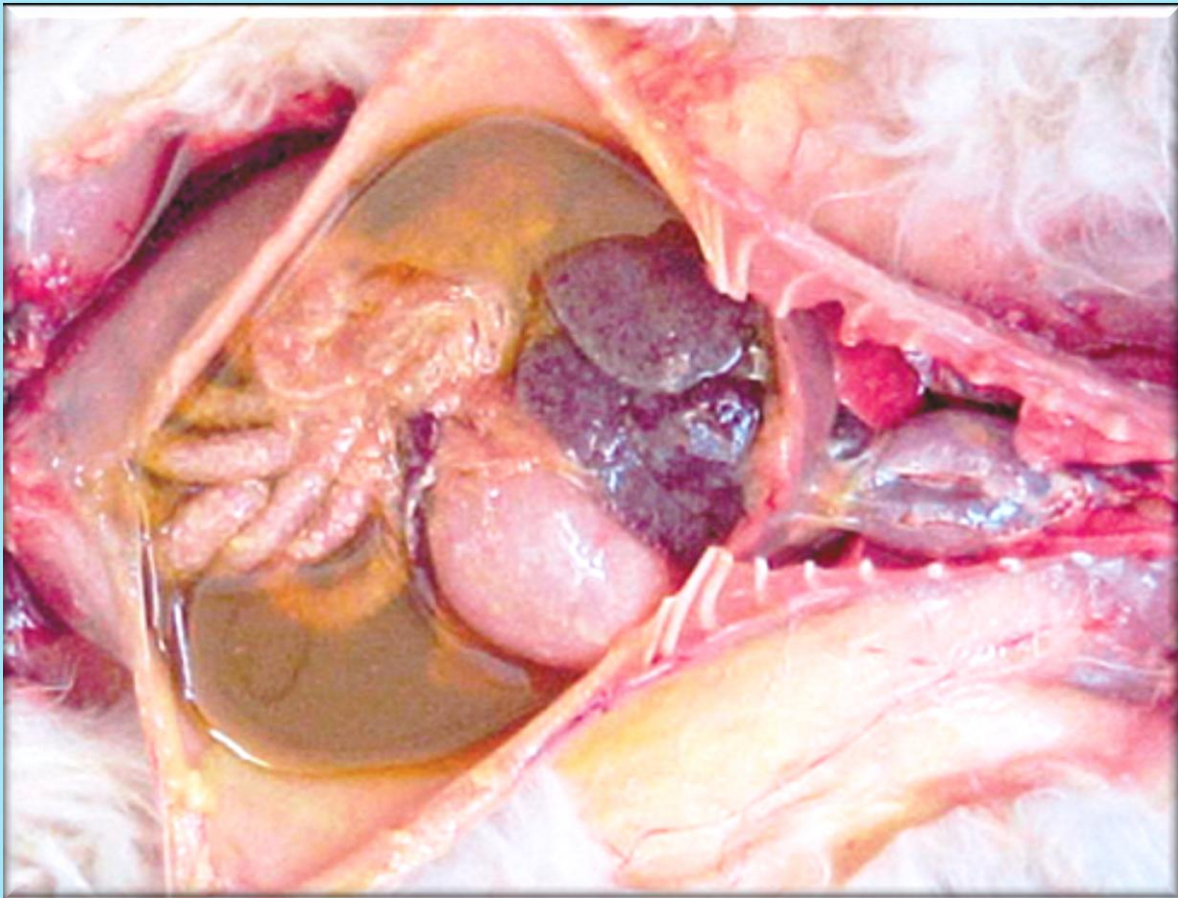
FIP, forma effusiva: notevole distensione addominale, ingrossamento dello scroto per infiammazione delle tuniche

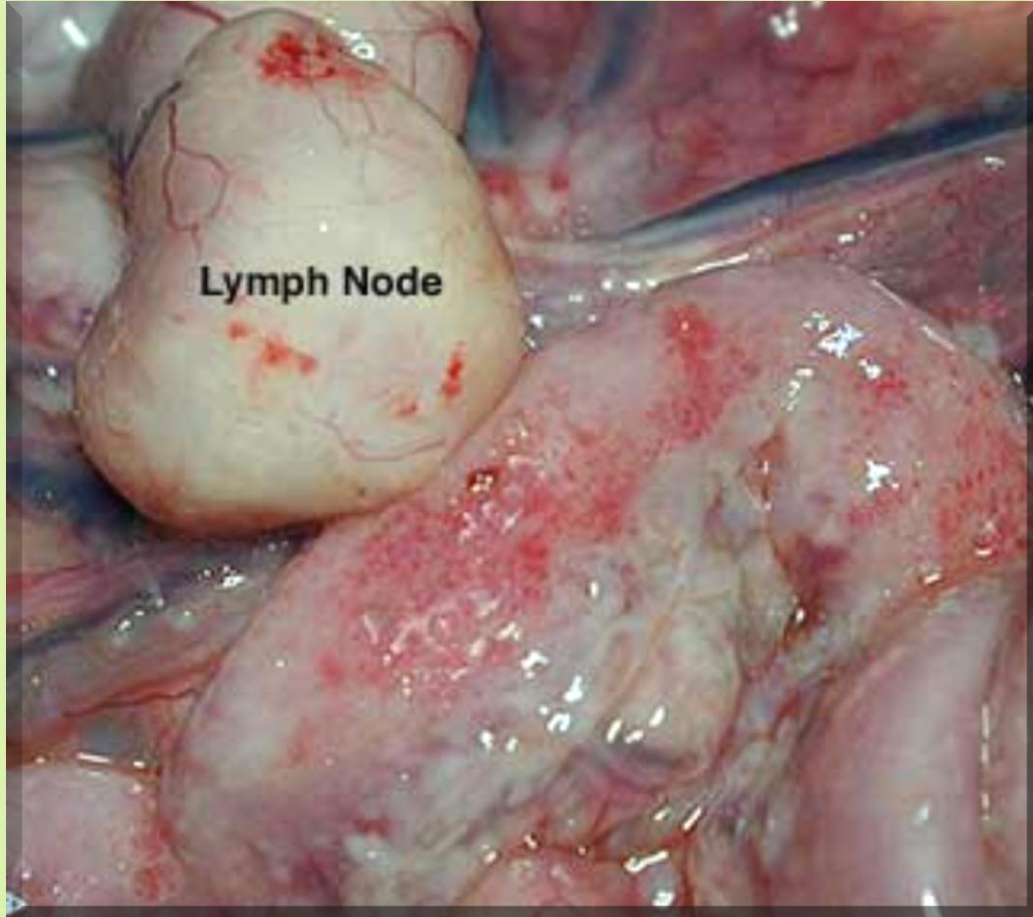






FIP: essudato diffuso, depositi fibrinosi a livello epatico





Forma clinica essudativa

- **Possibile reperire versamenti anche a livello pericardico, subcapsulare renale e scrotale**
- **Possibile coagulazione del liquido, con formazione di compartimenti**
- **Sierose interessate da sierosite fibrinosa**
- **Presenza di placche e adesioni**

Forma clinica granulomatosa

- **Presente in circa $\frac{1}{4}$ dei soggetti colpiti**
- **Sintomi generici: depressione, perdita peso, febbre**
- **Lesioni di tipo piogranulomatoso diffuse**
- **A radio- o ecografia: superfici irregolari degli organi**
- **Sintomatologia strettamente legata alla localizzazione dei piogranulomi**
 - **Visceri addominali**
 - **SNC**
 - **Occhio**

Forma clinica granulomatosa

- **Visceri addominali:**
 - **Rene: nefromegalia, insufficienza renale, aumento consumo di acqua, urinazione frequente**
 - **Fegato: epatomegalia, ittero**
 - **Pancreas: vomito, diarrea, diabete**
 - **Colon: diarrea**

FIP - forma essudativa localizzazione delle lesioni

Cavità peritoneale	58%
Cavità peritoneale e pleurica	22%
Cavità pleurica	11%
Cavità peritoneale e occhio	3%
Cavità peritoneale e SNC	2%
Altre combinazioni	4 %

FIP - forma granulomatosa localizzazione delle lesioni

Cavità peritoneale	32%
SNC	23%
Occhio	15%
SNC e occhio	9%
Cavità peritoneale e occhio	7%
Cavità peritoneale e pleurica	4%
Cavità peritoneale, pleurica e SNC	3%
Cavità pleurica	1%
Altre combinazioni	6%

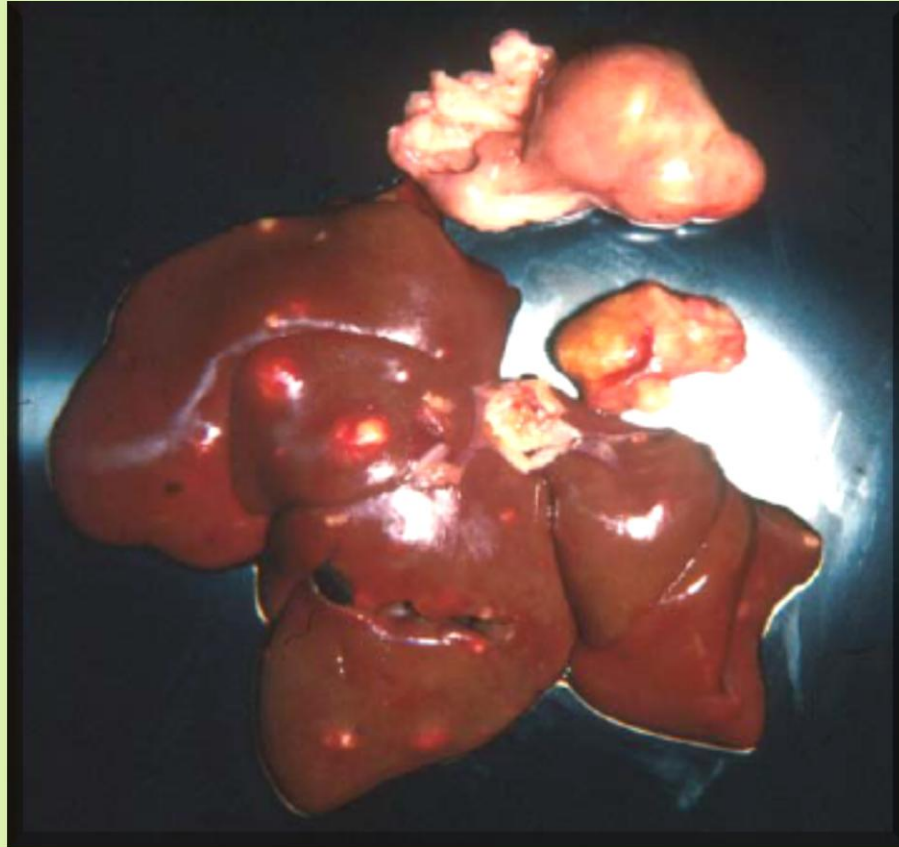
Forma clinica granulomatosa

- **SNC**

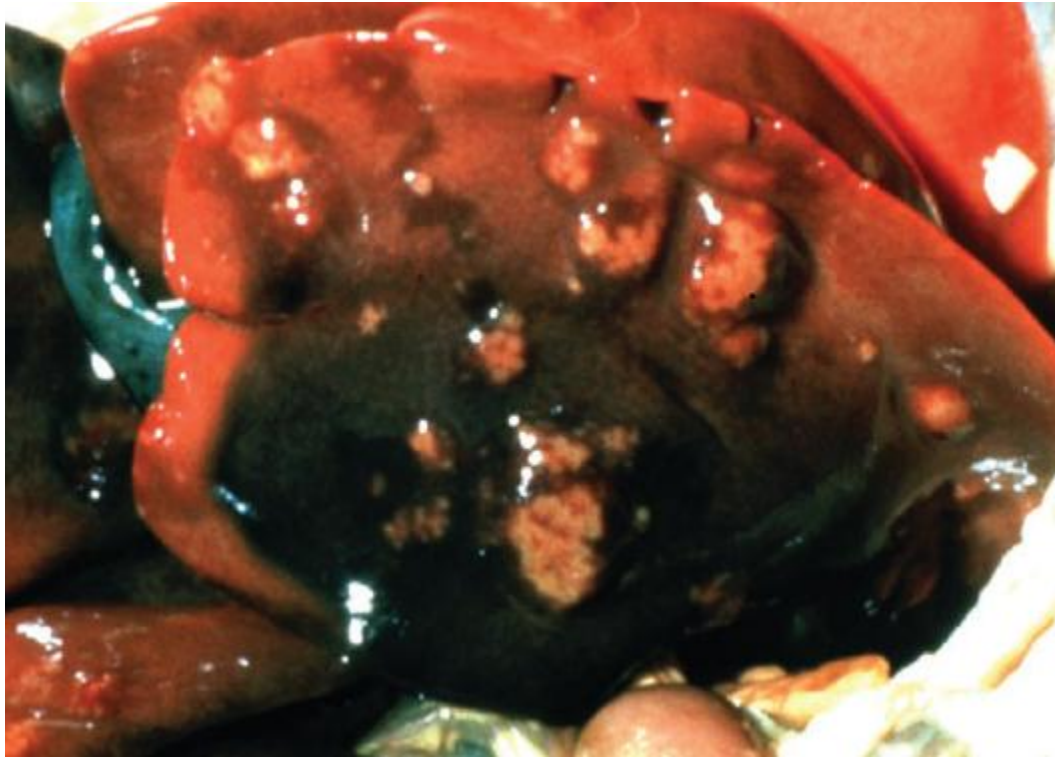
- **Meningoencefalite piogranulomatosa multifocale**
- **Sintomi variabili in relazione alla zona interessata:**

- Atassia
- Paresi, paralisi
- Iperestesia
- Perdita equilibrio
- Nistagmo
- Convulsioni
- Alterazioni comportamentali





FIP: linfonodi mesenterici ed epatici granulomatosi, granulomi epatici

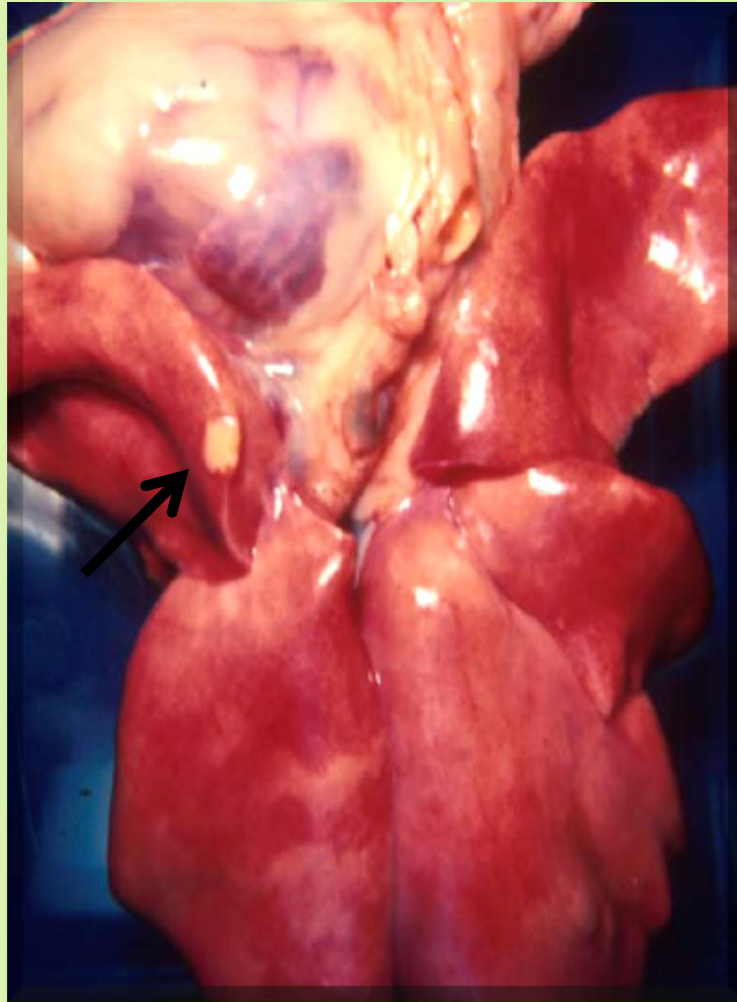


FIP: lesioni granulomatose a livello epatico

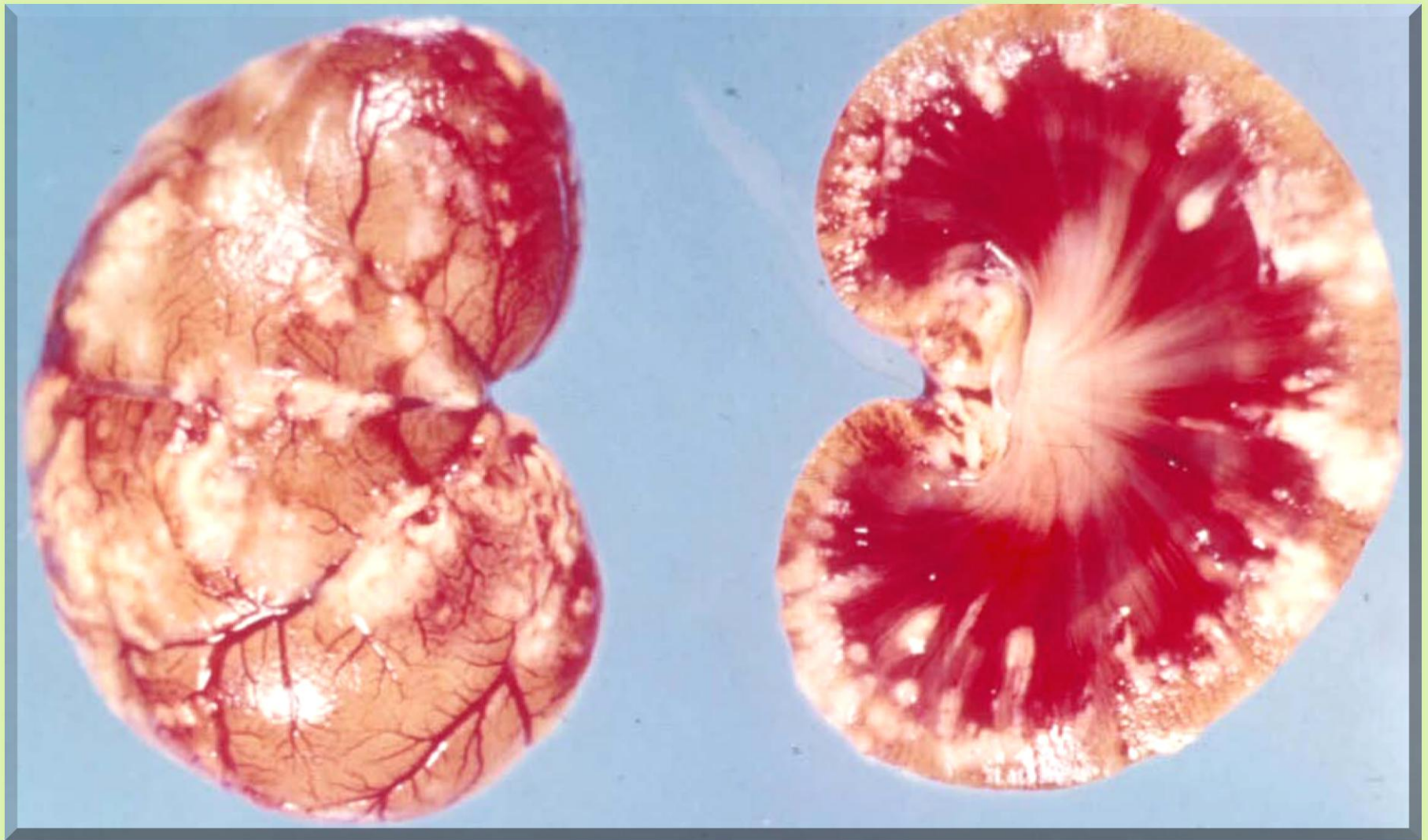


FIP: vasculite e lesioni granulomatose a livello renale





FIP: granuloma a livello di lobo craniale del polmone



FIP: Lesioni granulomatose a livello di capsula e parenchima renali

Forma clinica granulomatosa

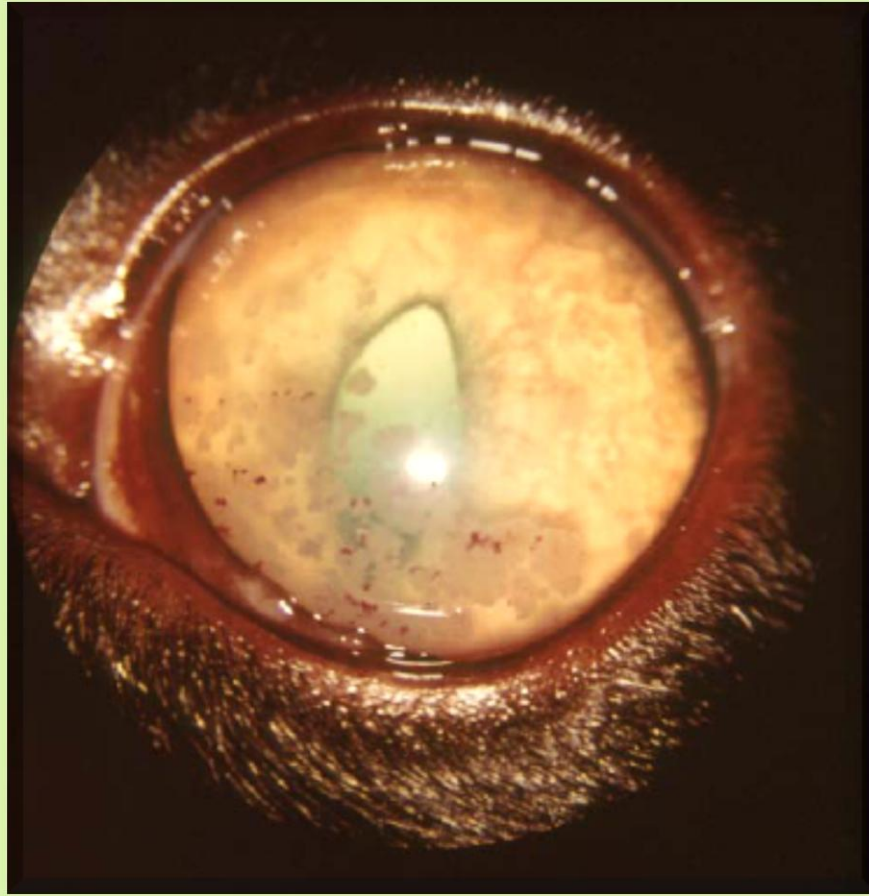
- **Occhio**

- Frequentemente lesioni bilaterali
- Edema, precipitati biancastri sulla cornea
- Emorragie retiniche (possibilità di distacco)
- Uveite
- Cecità



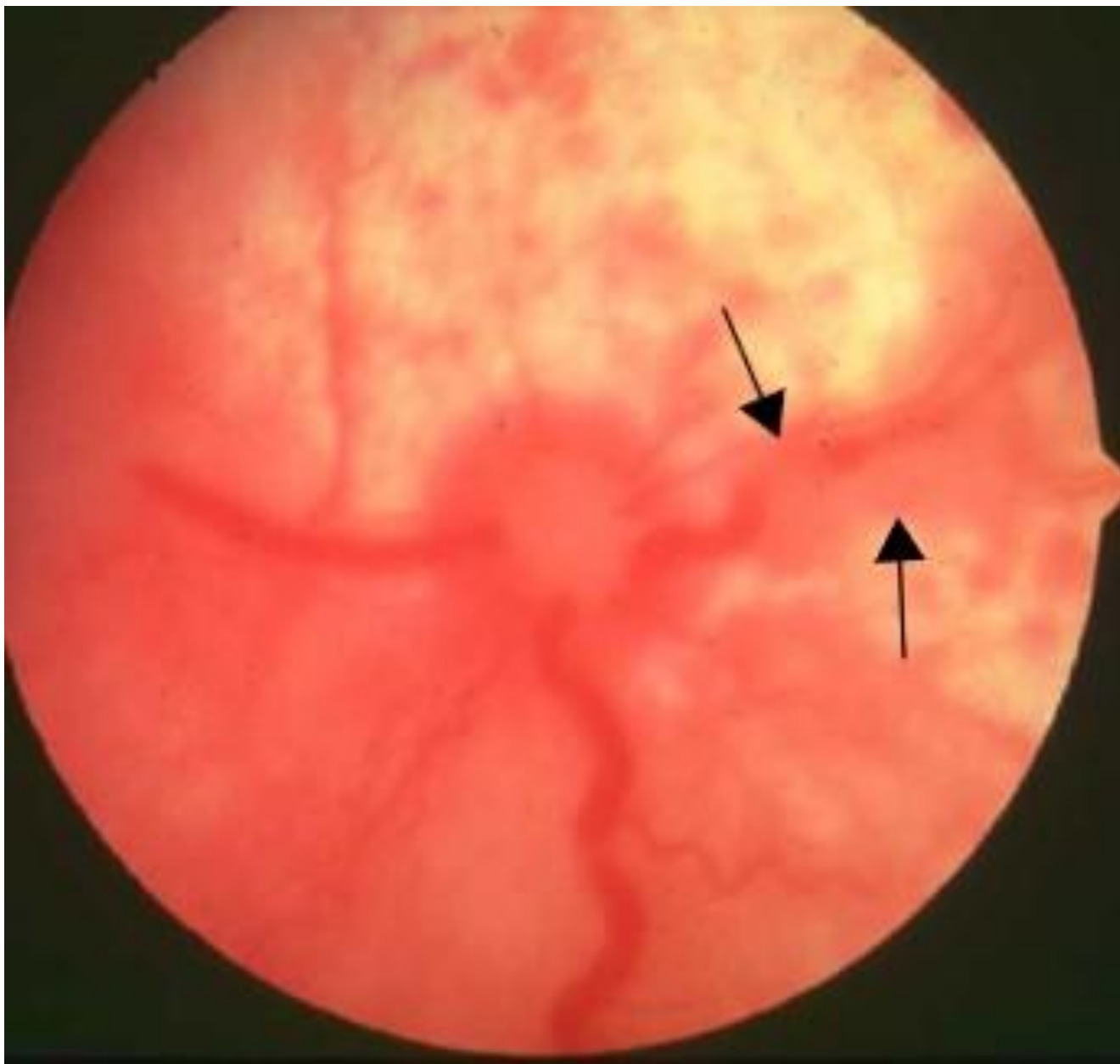


FIP: uveite con precipitato cheratinico sulla cornea e forma irregolare della pupilla



FIP: precipitato cheratinico sulla cornea





Oftalmoscopia: danno vascolare a livello retinico

Forme cliniche

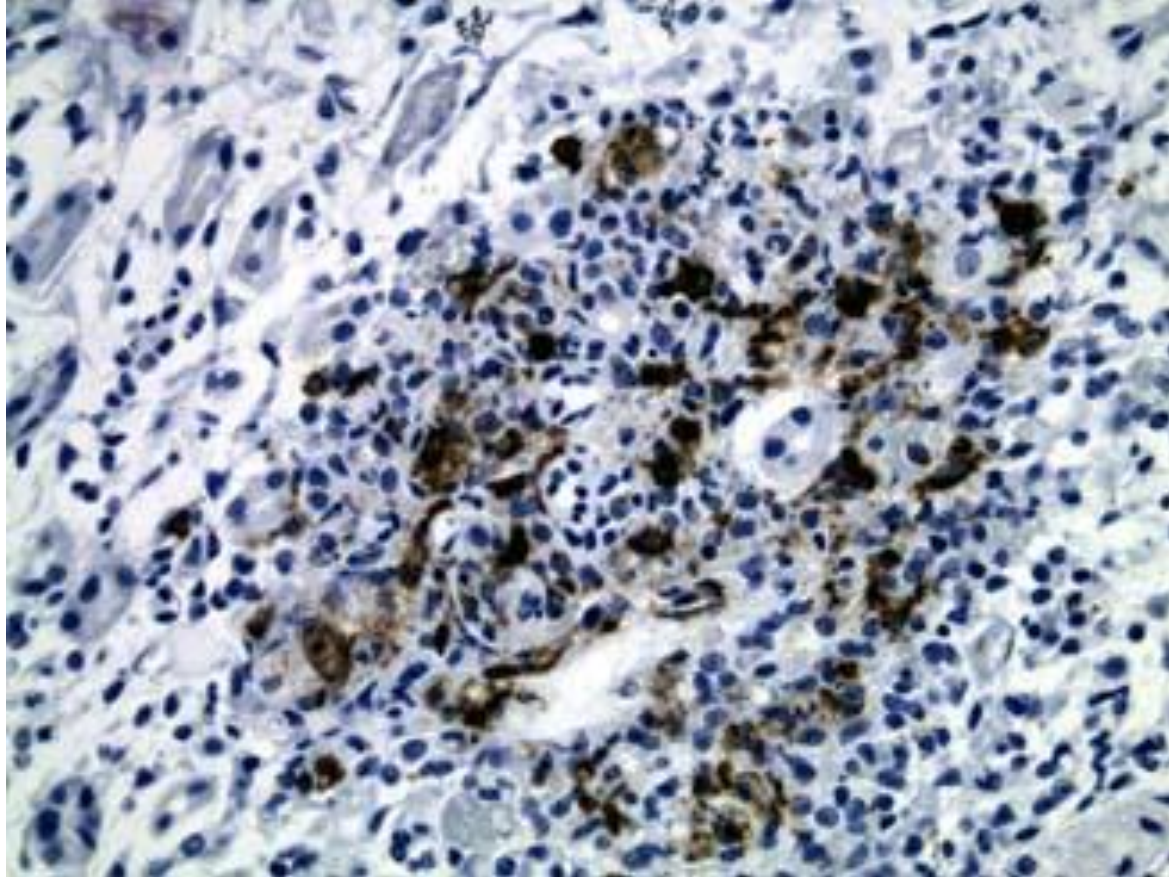
- **I sintomi possono comparire da settimane a mesi dopo l'infezione primaria**
- **Presente in entrambe le forme: FEBBRE**
 - **Forma essudativa: andamento altalenante**
 - **Forma granulomatosa: persistente**
- **Alcuni gatti sono affetti da entrambe le forme (es. compresenza di uveite e versamento addominale)**
- **Esito fatale (6 mesi)**

diagnosi

- **Difficoltosa specie nelle forme granulomatose**
- **Più semplice in presenza di versamento**
- **Metodo diagnostico gold standard: esame istologico dei tessuti interessati per evidenziare tramite IFD o immunoistochimica l'antigene nei macrofagi nei quali l'antigene raggiunge concentrazioni evidenziabili solo in caso di FIP**
 - *Intra vitam*: effusione o biopsia (scarsa sensibilità o praticabilità)
 - *Post mortem*
- **Spesso la diagnosi si raggiunge per esclusione: batteria di test (FIP, FIV, FeLV, Toxoplasma)**

Diagnosi

Immunoistochimica: diagnosi di conferma



Le cellule colorate sono macrofagi
contenenti FIPV

diagnosi

- **Autopsia e esame istologico:**
 - ✓ **Effusione pleurica o addominale**
 - ✓ **Lesioni piogranulomatose multifocali**
 - ✓ **Ittero**
 - ✓ **Depositi di fibrina e piccoli piogranulomi sulle sierose degli organi addominali**
 - ✓ **Vasculite: aree necrotiche intorno ai vasi, infiltrate di macrofagi e neutrofili, nelle sierose e nei tessuti sottostanti**
 - ✓ **Iperplasia follicolare, foci necrotici, lesioni piogranulomatose in linfonodi addominali e milza**
 - ✓ **Lesioni simili in FIP effusiva e granulomatosa. In quest'ultima le lesioni granulomatose sono di dimensioni maggiori, circondate da uno strato fibroso più spesso, reperibili anche in SNC e occhio**

diagnosi

Nell'impossibilità di eseguire un esame istopatologico, costruire il quadro d'insieme utilizzando:

- Anamnesi**
- Segni clinici**
- Esami sierologici**
- Esami ematologici**
- Esami versamento (se presente)**

diagnosi

➤ **Esame sierologico:**

- **Ab per FCoV, non distinguili Ab per FCoV da Ab per FIPV**
- **Ab per FCoV diffusissimi**
- **soggetti con forma clinica hanno spesso titoli elevati**
- **soggetti con forma clinica grave possono però essere privi di Ab**
- **utile per accertare la circolazione di FCoV e per selezionare nuove introduzioni in popolazioni negative**
- **Dosaggio anticorpale:**
 - **Limitata utilità**
 - **Positività o “a rischio” con titoli superiori a 1:3200**

diagnosi

- **Esame sierologico (IFI metodica di prima scelta, valori quantitativi)**
- Dosaggio Ab
- Utilizzo di stipiti correlati (es. TGEV) più facilmente coltivabili
 - Forme granulomatose titolo 1:3200
 - Forme essudative titolo 1:100-1:3200
 - Con titoli elevati: buona sensibilità, ma scarsa specificità
 - Titoli medi o bassi?
 - Con titoli > a 1:3200 il gatto viene considerato “predisposto” a sviluppare la patologia

diagnosi

- **Esame sierologico**
- ELISA
 - Disponibile per uso ambulatoriale
 - Metodica semiquantitativa
 - La positività equivale ad un titolo pari a 1:3200
- PCR
 - Ricerca di RNA virale
 - Non consente di discriminare tra FIPV e FCoV, che può essere presente anche a livello sistemico
 - Utile per verificare presenza eliminatori cronici di FCoV (5 prove negative in 1 mese la fanno ragionevolmente escludere; positività > 8 mesi indicano uno stato di portatore a vita)

diagnosi

- **Esame emocromocitometrico**
 - **Intensa leucocitosi con neutrofilia**
 - **Anemia normocromica/normocitica nel 50% dei casi**

diagnosi

- **Esame chimico clinico**

- Alterazioni parametri collegati agli organi coinvolti
- Iperproteinemia (PT > 80 g/l)
- Diminuzione rapporto albumine / globuline (< 0.5)
- Elevati livelli di fosfatasi alcalina e transaminasi glutamica
- Elevati livelli di Glicoproteina Acida (> 1500 µl/ml)

- **Esame profilo coagulativo**

- Frequente complicazione: DIC (coagulazione intravascolare disseminata)

- **Determinazione rapporto CD4+/CD8+**

- Valore normale: 1,5; con FIP (ma anche altre infezioni, FIV in primo luogo) < 1

diagnosi

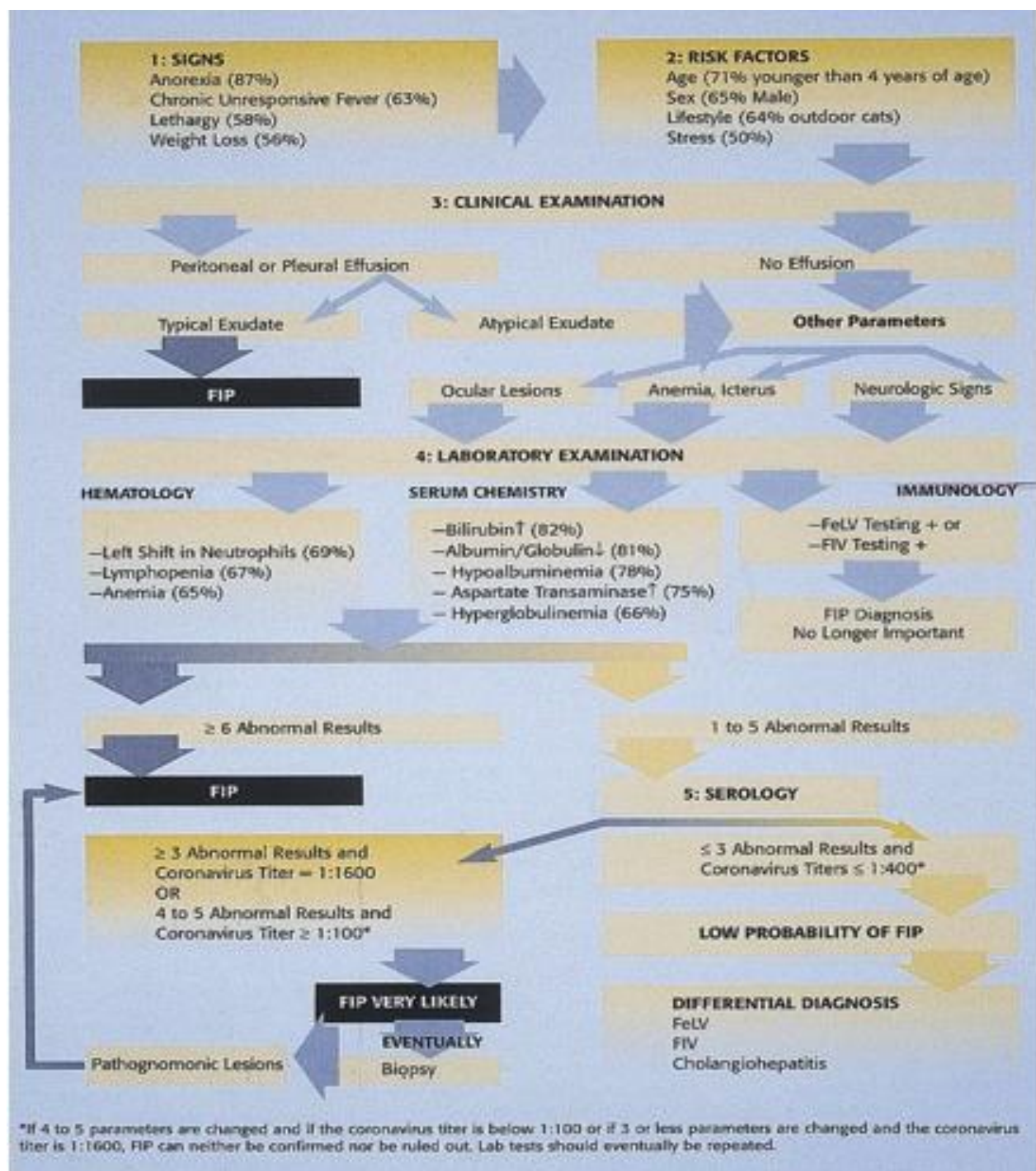
- **Esame versamento**
- **Non sempre presente**
- **15-1.000 ml e oltre**
 - **Liquido giallo paglierino, viscoso, presenza di flocculi di fibrina, formazione di schiuma allo scuotimento**
 - **Concentrazione proteica elevata (> 3,5 g/dl)**
 - **Cellule: neutrofili, linfociti, macrofagi (scarsa cellularità)**
 - **Sensibilità elevata (100%), scarsa specificità (15-70%): versamento del tutto simile caso di flogosi cronica, forma neoplastica ...**
 - **Prova di succussione positiva**

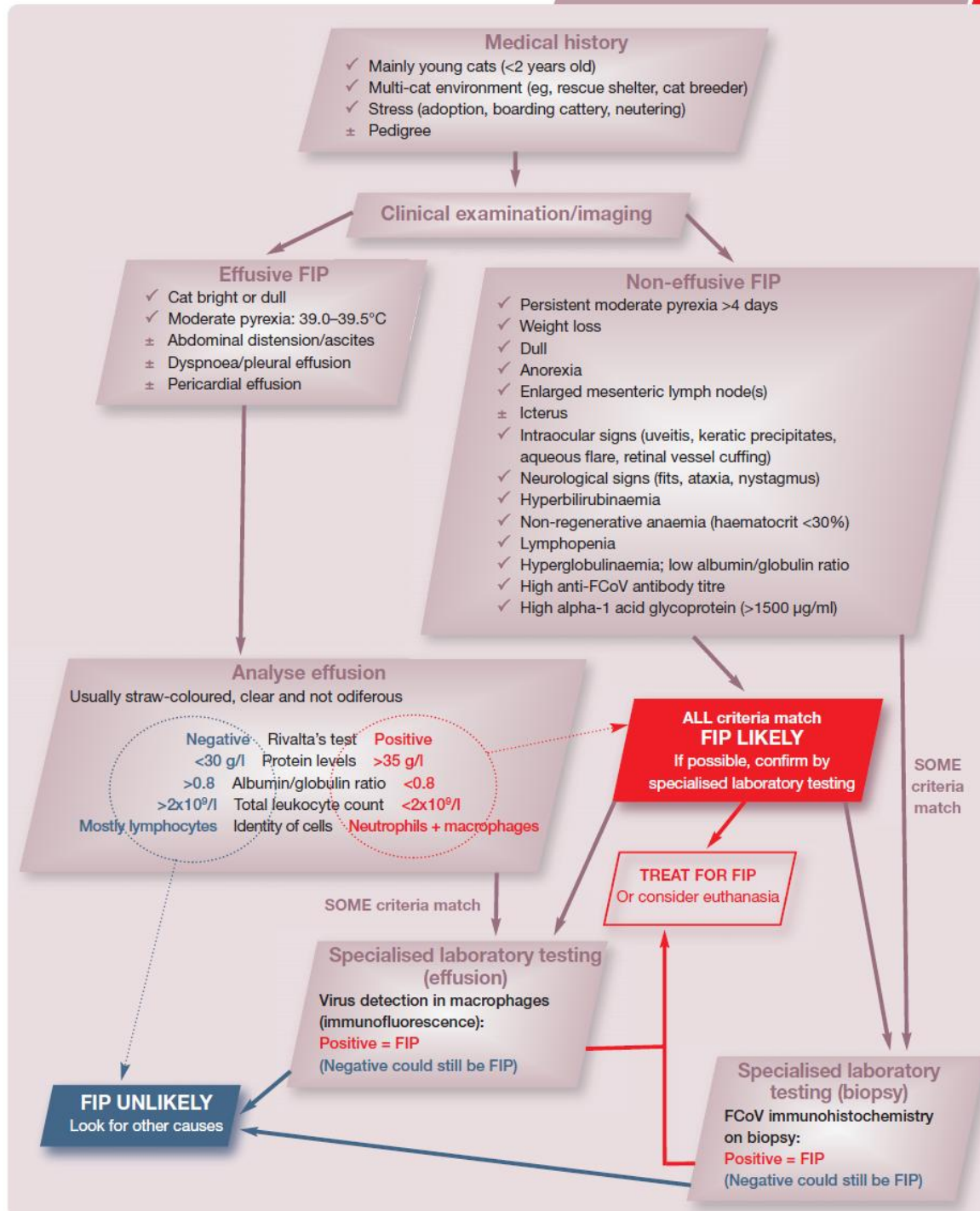
diagnosi

- **La valutazione della contemporanea presenza di:**
 - Segni clinici indicativi,
 - Linfopenia,
 - Iperglobulinemia,
 - Titolo Ab elevato per FCoV

ha valore predittivo positivo prossimo al 90%

Algoritmo diagnostico (ABCD, 2012)





terapia

- **Antivirale**
 - Solo sperimentale
 - Non sono disponibili dati clinici esaurienti
 - Interferone (? Risultati controversi)
 - Immunomodulatori (? Sembra risultati positivi)
- **Palliativa: allungamento vita**
 - Fluidi
 - Supporto nutrizionale
 - Immunosoppressiva - corticosteroidi (prednisone)
 - Paracentesi (con somministrazione di soluzioni isotoniche)

Profilassi diretta

- **Evitare l'introduzione di soggetti sieropositivi in popolazioni sieronegative**
- **Pulizia lettiera**
- **Virus facilmente inattivato dai comuni disinfettanti**
- **Sopravvivenza in ambienti non trattati: 7 settimane**
- **Allontanare i gattini da madri sieropositive a 5 - 6 settimane di vita**

profilassi

- **Indiretta**
- Dal 1991 in USA disponibile un vaccino
- Somministrazione endonasale
 - La replicazione avviene solo nelle vie nasali (mutante termosensibile)
 - Efficace se la dose infettante è bassa
 - Efficacia limitata perché la prima inoculazione va effettuata a 16 settimane (gatti a rischio sicuramente già infetti!!)
 - Richiamo annuale



profilassi

- **Indiretta**
 - Buona risposta IgA
 - Assente risposta IgG
 - Difficile valutare l'efficacia
 - Virus provoca stato di ipersensibilità: malattia estremamente grave da virus di campo



<http://www.abcd-vets.org/Pages/home.aspx>