19-02-2019

MALATTIE INFETTIVE VIRALI

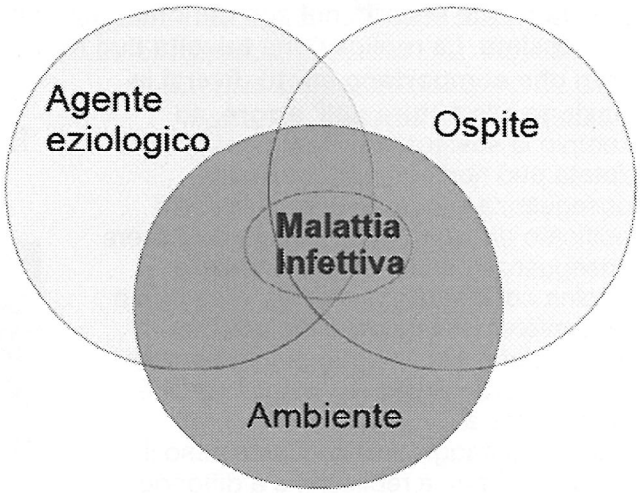
Sappiamo che agenti patogeni diversi attuano dei meccanismi diversi per diffondersi, diverse saranno pertanto anche le strategie da applicare per limitare la diffusione di ciascun agente patogeno.
É chiaro che il laboratorio deve avere un' indicazione da parte del veterinario su quello che potrebbe essere il patogeno, **é quindi importante identificare, avere il sospetto e la diagnosi sará poi semplicemente una diagnosi di conferma**.
Lo studio delle malattie infettive si basa su:

- ***Considerazioni generali*** —> caratteristiche dei virus e poi delle singole malattie. Importanti sono anche i cenni storici che ci permettono di capire come si é diffusa una certa malattia e la sua stessa importanza;
- ***Eziologia***;
- ***Epidemiologia*** —> diffusione, trasmissione e fattori di rischio;
- ***Patogenesi*** —> come il virus, una volta che entra nell' organismo, crea il danno;
- ***Aspetti clinici ed anatomopatologici***;
- ***Diagnosi***;
- ***Controllo e profilassi***;
- ***Normativa***.

master COPY

Cosa é una malattia infettiva? La malattia infettiva é un complesso di fenomeni che fanno parte della patologia che si instaurano nell' organismo vivente a seguito del contatto di organi o tessuti da parte di agenti eziologici microbici, se tale contatto é permanente si puó avere un' infezione con effetti dannosi sull' ospite.
Una malattia infettiva puó presentarsi in modi diversi in relazione a:

- **Agente eziologico** —> *ex. La peste suina classica ha quadri clinici diversi con forme iperacute ad elevatissima mortilitá o forme croniche subdole. Anche il virus della Blue Tongue é caratterizzato da quadri clinici diversi, questo perché* ***esistono stipiti virali diversi a diversa patogenicitá,*** *questa diversa patogenicitá é spesso legata al fatto che i virus mutano ed evolvono per cui si formano diverse varianti;*



- **Ospite** —> ogni ospite ha una propria reattivitá alla malattia infettiva che dipende da vari fattori quali:
  - *Stato di nutrizione* —> una malattia é meno sopportata dall' ospite se questo ha giá delle carenze;
  - *Vaccinazione* —> il soggetto vaccinato ha una risposta diversa da un soggetto non vaccinato rispetto alla stessa malattia;
  - *Etá* —> ex. I parvovirus sfruttano le cellule in replicazione per cui i cuccioli sono i piú soggetti a queste infezioni.
  - *Altre malattie intercorrenti* —> spesso i virus sono definiti "open gate" in quanto aprono le porte a nuovi patogeni batterici o comunque mettono il SI in una situazione di debolezza, ex. Un patogeno che normalmente sarebbe contrastato da un gatto sano potrebbe non essere contrastato da un gatto FIV + che pertanto mostrerá quadri patologici ben diversi;
- **Ambiente** —> per ambiente intendiamo la densitá di animali, le condizioni igieniche, eventuali situazioni stressanti. Consideriamo ad esempio un gatto che vive in casa e dei suini che vivono in un allevamento intensivo, é chiaro che l' ambiente é notevolmente diverso, nel caso dell' allevamento intensivo i contatti tra gli animali sono molto stretti per cui se arriva un virus a causa della sua elevata replicazione e degli stretti contatti avremo una rapidissima diffusione dell' infezione, diverso é il caso del gatto in casa che al massimo elimina il virus nella moquette.

master COPY

Da tenere in considerazione sono anche i selvatici che spesso fungono da reservoir per l' infezione.

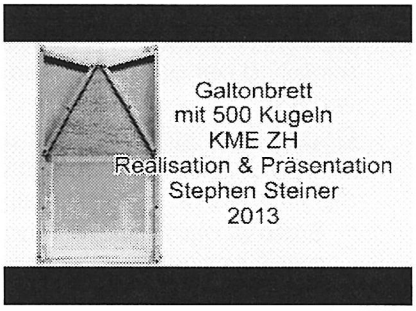
Il risultato é che:
- La stessa malattia ha esiti diversi in relazione allo stipite virale responsabile dell' infezione;
- La syessa malattia ha esiti diversi se si diffonde in ambienti diversi;
- La stessa malattia ha esiti diversi a seconda delle condizioni in cui si trovano gli animali che vengono colpiti dall' infezione.

Ma... Perché esistono stipiti diversi di uno stesso virus? Il virus cerca di sopravvivere e per fare ció adotta delle **strategie** ad esempio il virus prima di uccidere l' animale che infetta mette in atto dei meccanismi che gli permettono di replicarsi ed infettare altri animali, in questo modo riesce a non morire mai. Tutte le strategie messe in atto dal virus sono funzionali al virus sia che esso sia un agente ad alta o bassa virulenza, a bassa o ad alta capacitá di trasmissione.
Chiaramente per poter distruggere un virus é essenziale conoscere le strategie che esso applica nella sua interazione con l' ospite e con l' ambiente, queste strategie possono essere:
- **Mutazioni e ricombinazione** —> ex virus influenzali;
- **Salto di specie**;
- **Nuovi territori** —> il virus in nuovi territori riconosce nuove popolazioni prive di difese;
- **Resistenza agli agenti fisici e chimici** —> l'ambiente rimane infetto per tanto tempo ed é fonte di infezione per i nuovi animali che ne entrano in contatto;
- **Animali reservoir** —> hanno il compito di mantenere una popolazione di virus pronta a riemergere;
- **Lungo periodo di incubazione, periodo di latenza o persistenza, integrazione nel genoma cellulare, animali persistentemente infetti, portatori cronici o inapparenti**;
- **Diffusione tramite vari mezzi, insetti, veicoli ecc...**

Fondamentalmente quello che succede é che **ogni virus replica e replicando moltiplica l'informazione inserita nel suo genoma, quando abbiamo l' infezione la replicazione virale é elevatissima**. **La replicazione talvolta puó non essere corretta per cui possono esserci degli errori che comportano effetti diversi in relazione alla natura dell' errore,** ad esempio la sostituzione di una base azotata puó non comportare alcuna conseguenza in quanto ciascun gene é codificato da piú triplette oppure puó avere conseguenze con modificazione della proteina codificata il che a sua volta puó o meno avere conseguenze biologiche;
La mutazione alla fine puó quindi portare:
- Ad uno svantaggio —> magari perché impedisce al virus di assemblarsi;
- Ad un vantaggio —> in questo caso il virus continua a replicarsi e a diffondersi.

The *galton board* e il concetto di quasispecie





Chiaramente la stragrande popolazione virale sará formata sempre dal virus iniziale che ha causato l' infezione, virus tipo A, tuttavia **all' interno della popolazione avremo una micropopolazione di tipo B che si diffonde solo se il vantaggio arrecato dalla mutazione é forte e significativo**. **Immaginiamo una grande popolazione in cui iniziamo a vaccinare contro il tipo A, in questo caso il tipo B puó guadagnare importanza in quanto puó riuscire ad infettare la popolazione vaccinata per A**, la risposta immunitaria evocata con la vaccinazione sará infatti attiva solo verso il virus noto, il virus B invece elude la risposta immunitaria, capiamo bene pertanto perché **quest' evoluzione si crea molto spesso in quei virus per cui procediamo abbastanza regolarmente con la vaccinazione.**
Chiaramente l' **evoluzione del virus é un'evoluzione random** e solo pochi virus riusciranno ad ottenere quella mutazione che é necessaria per la sua sopravvivenza, quante particelle virali ci riusciranno? **Saranno tanto piú numerose quanto maggiore é la replicazione del virus** quindi é chiaro che in un allevamento intensivo la probabilitá di insorgenza di mutazioni é maggiore.

master COPY

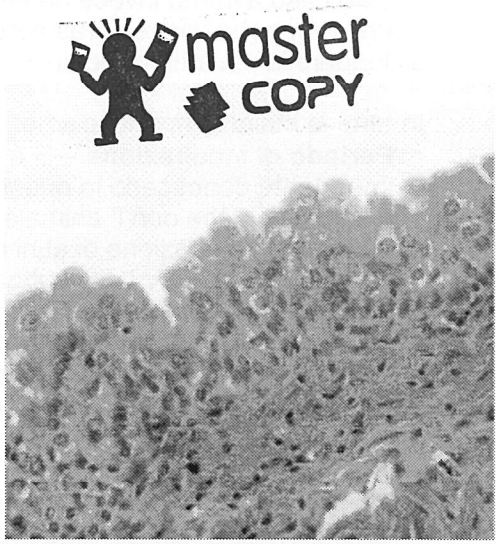
POSSIBILITÁ DI TRASMISSIONE

I virus a seconda della famiglia virale di appartenenza sono caratterizzati da diverse vie di trasmissione. Abbiamo la possibilitá di trasmissione per VIA ORIZZONTALE con:

- **Trasmissione per contatto diretto** —> contatto cute/cute (efficiente solo se la cute ha delle lesioni) o mucosa/mucosa (piú efficiente);
- **Contatto indiretto** —> tramite. aerosol, cibo, acqua, vettori artropodi —> i virus piú resistenti hanno maggiore possibilitá di contatto indiretto.

La cute rappresenta una difesa aspecifica degli organismi ma non é sufficiente per impedire l' infezione in caso di:

- Soluzioni di continuo come abrasioni, escoriazioni, punture;
- Virus come il virus della rabbia che si trasmettono con il morso.



Le mucose sono piú facilmente penetrabili in quanto mancano dello strato corneo che é quello che permette alle cute di essere una protezione verso gli agenti infettivi, proprio per questo piú frequentemente l' infezione avviene non tanto per passaggio dell' agente patogeno attraverso la cute quanto piú per superamento delle barriere mucose delle vie aeree, del lume intestinale, della congiuntiva o dell' apparato genito-urinario. Naturalmente anche le mucose hanno delle difese aspecifiche che sono:

- Difese meccaniche —> pensiamo ad esempio alle *ciglia* che muovono il muco che a sua volta intrappola i patogeni, in questo modo viene impedito il loro ingresso all' interno delle cellule, tuttaviae si ha un forte raffreddamento le ciglia perdono la loro mobilitá, questa situazione di difesa potrebbe venire meno e le mucose possono piú facilmente entrare in contatto con patogeni;
- Difese chimiche —> pH acido dei succhi gasrici, urine, secreti vaginali, ex. Se nella stalla c' é tanta urea questa va a determinare un processo infiammatorio a carico delle vie aeree e indebolisce le difese aspecifiche per cui si apre la possibilitá di ingresso per eventuali patogeni.

Le particelle virali sospese nell' aria sono spesso associate a goccioline di aerosol e pulviscolo e possono entrare in contatto con le mucose delle prime vie respiratorie, chiaro che queste particelle sono contrastate dalle difese naturali ma piú le goccioline sono minuscole maggiore sará la possibilitá che raggiungano le vie aeree profonde e gli alveoli, ricordiamo che molto spesso la vaccinazione degli avicoli si fa con somminstrazione del vaccino per via aerosol, é estremamente importante in questo caso valutare per bene le dimensioni delle particelle in quanto dobbiamo fare in modo che le particelle rmiangano nelle vie piú superficiali stimolando le difese immunitarie.

Anche l' apparato digerente é una via di ingresso di molti patogeni, anch' esso ha dei meccanismi di protezione aspecifica basti pensare all' epitelio cheratinizzato o pluristratificato, il muco, il pH acido e gli enzimi proteoliticim inoltre non dimentichiamo la presenza della flora microbica che impedisce la colonizzazione dei distretti enterici da parte di altri microrganismi patogeni. Ci sono tuttavia dei virus come:

- ***Parvovirus*** —> sono virus di piccole dimensioni e per replicare hanno bisogno di cellule che siano esse stesse in replicazione proprio per questo infettano le cellule intestinali dei cuccioli che hanno un turnover elevato;
- ***SRLv*** —> sono i lentivirus dei piccoli ruminanti che vengono eliminati dalle madri e assunti con il colostro dai piccoli, questi virus hanno grande capacitá di infettare i monociti presenti nel colostro per cui quando l' agnello o il capretto assume il colostro insieme agli Ac che possono essere assorbiti per via intestinale nelle prime ore di vita in quanto l' intestino é molto permeabile si ha l' assunzione del virus;
- ***Rotavirus*** —> virus intestinali che si attivano nel passaggio del pH gastrico.

Anche l' apparato genitale é una via importante di diffusione di agenti patogeni, é essenziale sapere se un patogeno si puó trasmettere con l' accoppiamento o meno, durante l' accoppiamento naturale c' é infatti un contatto tra mucose, inoltre dobbiamo tenere in considerazione anche la possibilitá di trasmissione di agenti patogeni tramite il seme, in ambito zootecnico questo é importante per la fecondazione artificiale, tra l'a ltro per conservare il seme

cosí come per conservare i virus servono temperature molto basse. I semi devono quindi essere valutati per evitare la diffusione di malattie infettive.

Poi abbiamo la **VIA DI TRASMISSIONE VERTICALE:** é la **trasmissione madre-embrione durante la fase embrionale o al massimo durante il passaggio da parte del feto del canale del parto,** una volta che l' animale é nato parliamo invece di trasmissione per via orizzontale. É importante distinguere le due vie in quanto nel caso anche di trasmissione transcolostrale é sufficiente dare il colostro di altro animale piuttosto che della madre per evitare l' infezione, in questo caso avremo invece un feto che quando nasce é giá infetto, questo potrá morire dopo poche ore, potrá vivere e trasmettere il patogeno a sua volta ad altri animali, nascere infetto e sviluppare la malattia dopo anni.



In tutte le malattie riconosciamo:

- **Periodo di incubazione** —> é il **tempo tra l'arrivo del patogeno e comparsa dei sintomi.** É importante conoscerlo in quanto bisogna andare a ritroso per rintracciare tutte le interazioni epidemiologiche con l' animale infetto nell' arco di quel tempo. Alcune malattie hanno un periodo di incubazione di anni come i lentivirus che si chiamano cosí proprio perché sviluppano la malattia dopo anni di incubazione, altri invece hanno un perido di incubazione brevissimo, le strategie da applicare saranno diverse. Chiaramente il periodo di incubazione puó essere influenzato anche dallo stato dell' ospite, dal numero dei patogeni entrati nell' organismo;
- **Periodo prodromico** —> **periodo in cui inizia la replicazione del patogeno, abbiamo malessere ma ancora non ci sono sintomi clinici**. Ex. Virus della rabbia, un cane che morde deve stare 10 giorni in osservazione in quanto potrebbe avere il virus ma non avere ancora la sintomatologia clinica;
- **Periodo della malattia** —> **periodo in cui si ha l'espressione dei sintomi clinici,** alcuni sono tipici altri meno. É il periodo in cui si ha la massima diffusione esterna del patogeno.
- **Periodo di convalescenza** —> **si ha il recupero della malattia**, possono esserci diverse conseguenze sempre in funzione del rapporto patogeno/soggetto/ambiente:
  - Danni permanenti —> ex lesioni a carico del SNC da cimurro, una volta che si ha un danno nel SNC non si ripara;
  - Guarigione clinica ma senza la completa eliminazione del patogeno —> si parla di portatori sani, pensiamo all' arterite equina in cui lo stallone una volta che si infetta puó avere il virus localizzato nei dotti deferenti pur non avendo sintoma alcuna;
  - Ristabilirsi completamente dall' infezione con acquisizione di uno stato di immunitá —> ex. Cimurro lo prendi una volta e basta come il morbillo, l' herpes virus invece ritorna sempre quando ci sono problemi immunitari.

TIPI DI INFEZIONE:

- **ACUTA** —> é caratterizzata da uno **rapido sviluppo dei sintomi** con **periodo di incubazione molto ridotto** (se abbiamo un periodo di incubazione di poche ore si parla di **forma iperacuta** che in genere si osserva nei cuccioli a seguito di infezioni da agenti patogeni molto virulenti, in questo caso spesso la sintomatologia non é molto marcata mentre la mortalitá é elevata senza che gli animali abbiano il tempo di mettere in atto adeguate difese, nelle forme acute si parla di un periodo di incubazione di 2-4 gg con il manifestarsi di una certa sintomatologia);
- **CRONICA** —> **il periodo di incubazione é piú lungo ed il decorso é lento con sintomi piú o meno blandi.** Alcune malattie croniche hanno un periodo di incubazione di settimane, altre di mesi e questo puó essere un intralcio per le ricerche epidemiologiche: un conto é infatti ricostruire quello che é successo negli ultimi 4 gg in un allevamento, un altro ricostruire quello che é successo nei mesi precedenti;
- **INFEZIONE PERSISTENTE** —> **l' animale una volta che si infetta rimane infetto per tutta la vita,** pensiamo ai lentivirus come l' HIV dell' uomo, i soggetti sono sieropositivi ed in questo caso (a differenza di varicella o morbillo) la sieropositivitá é associata alla malattia in quanto significa che il soggetto ha incontrato l'agente infettante, si é infettato, ha avuto una risposta Ac ma la risposta Ac non é stata in grado di sconfiggere l' agente infettante che, anche se a basso titolo é in grado di replicare nelle sue cellule per sempre, il soggetto sará pertanto un eliminatore costante del virus;
- **INFEZIONE LATENTE** —> la associamo all' **infezione da Herpesvirus**: l' animale si infetta, dopo un certo periodo di incubazione abbiamo la sintomatologia, quindi il sistema immunitario mette in atto una risposta anticorpale efficace ma il virus prima di essere totalmente eliminato

dall' organismo si va a localizzare con il suo genoma nel genoma delle cellule dell' ospite, gli Ac non agiscono verso gli acidi nucleici per cui il virus in questo modo ha una garanzia di sopravvivenza anche se in forma latente fino a quando il SI non ha un momento di debolezza, a questo punto il virus torna a replicarsi, avremo di nuovo la sintomatologia clinica e l' eliminazione del virus, poi nuovamente interviene il SI ed il virus va nuovamente in latenza. Si instaura pertanto di un equilibrio che é influenzato da diversi fattori come l' immunocompetenza o immunodeficienza del soggetto. In questo caso la sieropositivitá indica che il soggetto é un potenziale eliminatore del virus, magari non in questo momento ma in altri momenti si.

Una volta che il virus penetra nell' ospite puó colonizzare vari distretti ed organi tramite diverse vie:

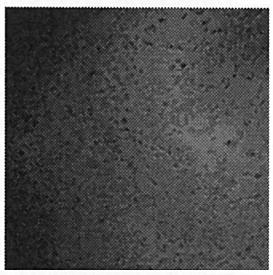
- **Via ematogena**;
- **Via neurogena** —> ex. Rabbia in cui il virus raggiunge il SNC andando a percorrere in senso centripeto il SNP;
- **Trasmissione ai feti per via transplacentare.**

Altre infezioni rimangono localizzate in certe zone ad esempio in certi epiteli o in certi organi.

Una volta che il virus entra in un organismo puó determinare:

- **Infezione citolitica** —> il virus distrugge la cellula con lisi e liberazione delle nuove particelle virali. In questo caso abbiamo un deficit nella funzionalitá di certi organi per danno diretto determinato dal virus. In vitro avremo degli effetti citopatici visibili;
- **Infezione non citolitica** —> il virus replica nella cellula ed esce da questa tramite budding (gemmazione) ma la cellula non viene distrutta motivo per cui non abbiamo effetti citopatici visibili. In questo caso non abbiamo danno diretto indotto dal virus ma avremo un danno secondario dovuto al tentativo del SI di distruggere la cellula infetta.

Effetto citopatico in vitro



I danni indotti dal virus possono essere:

- **Danni diretti cellulari** —> il virus determina rottura della cellula con conseguenti disturbi fisiologici ex. Per rottura delle cellule endoteliali avremo emorragie;
- **Danni indiretti** —> spesso le infezioni virali sono "open gate" per infezioni secondarie batteriche che a loro volta saranno causa di danni cellulari;
- **Danni al sistema immunitario** —> ci sono virus che determinano immunodepressione o immunodeficienza, pensiamo alla FIV. Questo danno a sua volta puó portare allo sviluppo di infezioni secondarie ed anche di lesioni tumorali che si generano perché il SI che ha il compito anche di eliminare le cellule trasformate dell' organismo prima che queste vadano incontro ad espansione clonale, se abbiamo una condizione di immunodeficienza, non funziona come dovrebbe per cui aumenta la probabilitá di insorgenza di tumori;
- **Formazione di neoplasie** —> abbiamo virus oncogeni diretti come il virus della FeLV oppure alnche altri virus per immunodepressione possono indirettamente favorire lo sviluppo di lesioni neoplastiche ex FIV;
- **Manifestazioni immunopatologiche virus indotte** —> il SI cerca sempre di sconfiggere la malattia ma in alcuni casi non ci riesce, pensiamo ai lentivirus, in questo caso a causa della risposta immunitaria si attiva un processo infiammatorio che persiste per tanto tempo per cui si instaurano delle patologie croniche che a loro volta determinano problemi a vari organi come fibrosi;
- **Malattie da IC** —> la formazione di immunocomplessi puó determinare l' attivazione del complemento e quindi creare un danno, inoltre gli IC possono depositarsi nei vasi della circolazione terminale determinando alterazioni patologiche ex. Glomerulonefrite da IC;
- **Malattie autoimmuni da mimetismo molecolare** —> ci sono antigeni virali molto simili agli antigeni cellulari, in questo caso la risposta Ac dell' organismo diretta verso il virus potrebbe colpire anche antigeni cellulari endogeni determinando la formazione di malattie autoimmuni.

Una volta che il virus svolge i suoi meccanismi patogenetici nell' organismo avremo l' escrezione del virus che puó avvenire anche dalle stesse vie attraverso cui il virus é penetrato. Le vie di escrezione virale sono:

- **Pelle, apparato respiratorio, digerente, genito-urinario.** Ex. Il parvovirus che si localizza a livello intestinale determina una diarrea molto infetta;
- **Liquidi biologici come sanue, saliva, urine o anche tessuti, organi** ecc..