



CIMURRO

CDV

CANINE DISTEMPER VIRUS

CIMURRO

- **Malattia descritta da H. CARRE' (1905)**

Malattia infettiva e contagiosa del cane e dei carnivori selvatici a decorso acuto e sub-acuto

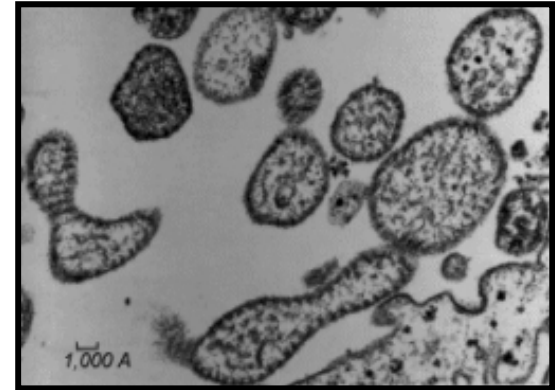
Immunodepressione e leucoencefalomielite demielinizzante



Quadri clinici più rilevanti!

CANINE DISTEMPER VIRUS

- **Ord. *MONONEGAVIRALES***
- **Fam. *PARAMIXOVIRIDAE***
- **Gen. *MORBILLIVIRUS***



RINDERPEST VIRUS (RV)

MEASLES VIRUS (MV)

PESTE DES PETITS RUMINANTS VIRUS (PPRV)

PHOCINE DISTEMPER VIRUS (DMV)

CETACEAN MORBILLIVIRUS (DMV)

RNA/1-
NON SEGMENTATO

ENVELOPE

SIMMETRIA
ELICOIDALE



VIRUS LABILE

Temperatura

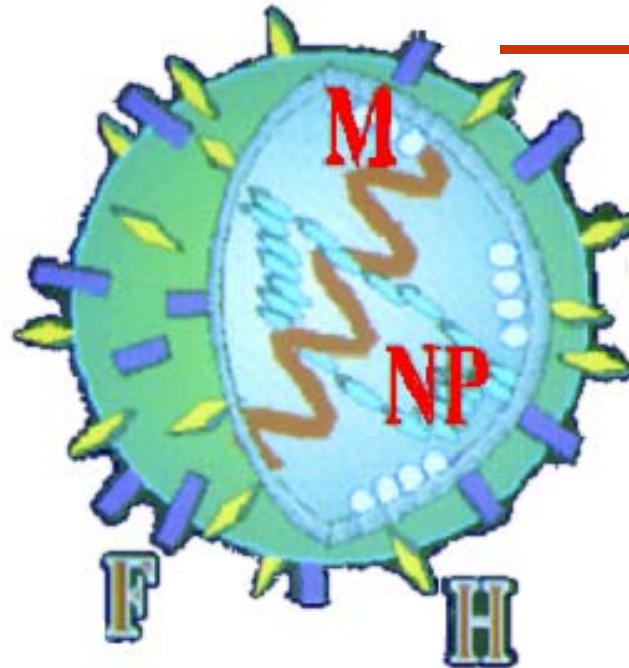
Radiazioni

Solventi dei lipidi

Formalina 0.05%

VIRUS STABILE

Liofilizzato, pH 3-9



M PROTEINA INTERNA

N NUCLEOPROTEINA

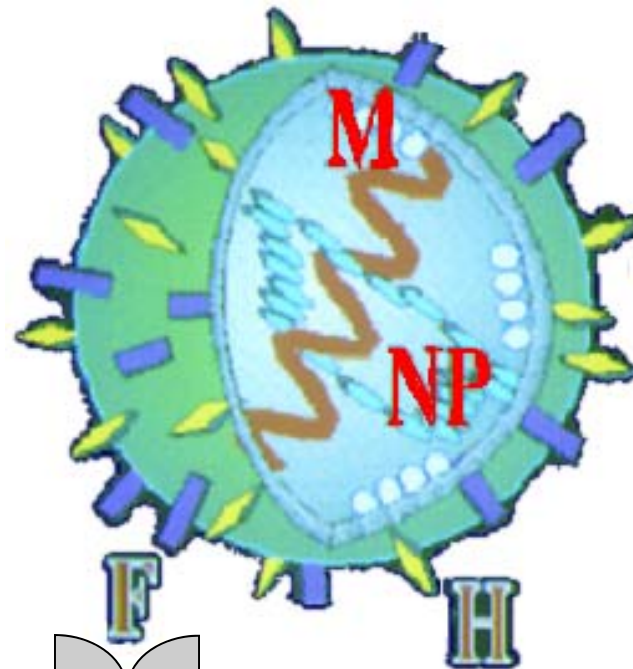
L POLIMERASI

P FOSFOPROTEINA

TRASCRIZIONE
REPLICAZIONE

ASSOCIATE A
NUCLEOPROTEINA





F1 **F2**

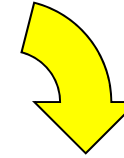
**FUSIONE MEMBRANE
CELLULA OSPITE**

**ADSORBIMENTO
(PROTEZIONE CUCCIOLO)**

Correlazione CDV - MV

Deplezione linfoide e compromissione duratura SI

Diversità in gp H



Vaccinazione eterotipica

VANTAGGI

- **Supera barriera Ab colostrali**
- **Stimola immunità**

SVANTAGGI

- **Diffusione MV**

Coltivazione *in vitro*



Difficile in ceppi patogeni

Coltura di macrofagi polmonari di cane

Espianti d'organo infetti

Linee cellulari continue



Rene cane (MDCK)

Scimmia (VERO)

Ceppi patogeni VERO-SLAM

ecp: SINCIZI (1-10gg p.i.)



Inclusi intracitoplasmatici



**STAGIONI
FREDDE**

➤ **Cani di tutte le età**



+++ tra 2 mesi e 2 anni

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z

CANIDAE



EPIDEMIOLOGIA



HYAENIDAE

MUSTELIDAE



Molto sensibili
+++ FURETTO

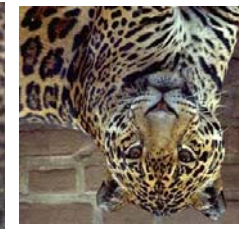
PROCIONIDAE



VIVERRIDAE

(Serengeti Masai-Mara)

FELIDAE



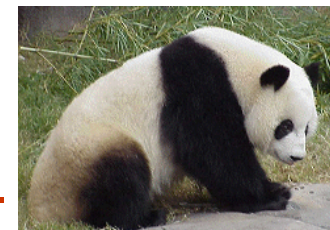
LEONI
TIGRI
LEOPARDI
GIAGUARI



AILURIDAE



AILUROPODIDAE

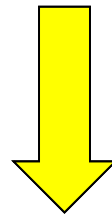


Zoo

➤ **1 SIEROTIPO**



Diversi genotipi



Virulenza e tropismo differenti



➤ **TRASMISSIONE PER AEROSOL**

CDV escreto dopo 7 g p.i.

➤ **Replicazione massiva negli organi linfoidi**

Prime cellule infette: monociti e macrofagi tissutali

➤ **Prima viremia: disseminazione linfoematogena
in tessuti linfoidi**

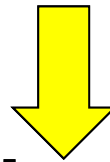
PRIMI SINTOMI

**Letargia, disidratazione, anoressia, dimagrimento
linfopenia, febbre (3-6gg p.i.)**

10-20 gg



- **Seconda viremia: colonizzazione di epiteli e SNC (10gg p.i.)**



Apparato gastroenterico, respiratorio, urinario, endocrino, vascolare

7-14 gg p.i.: possono sviluppare buona immunità e guarire

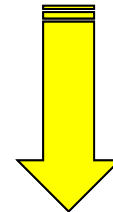
- **Sintomatologia nervosa (20gg p.i.)**

Se non muoiono per lesioni virus indotte, SI elimina CDV da tutti tessuti ma non da SNC

PERSITENZA CDV

- **RIDUZIONE ESPRESSIONE gp VIRALI**

- **«PULIZIA» CELLULE INFETTE**



Assenza C in SNC e organi linfoidi!

IMMUNOSOPPRESSIONE

CDV è linfotrofico e immunosoppressivo

CDV causa duratura e severa compromissione risposta immune

 **Leucopenia, linfopenia**

Fase acuta: deplezione CD4+, CD8+, CD21+ B cells

Alterata produzione o azione linfocitolitica

Perché <1% di linfociti infetti, ma compromissione risposta immune è severa e duratura?

✓ **Attivazione clone LT suppressor**

✓ **Possibili altre alterazioni di SI che non vedano direttamente coinvolta infezione cellule linfoidi**

**➤ Compromissione presentazione Ag:
scarsa differenziazione LB in plasmacellule e scarsa
produzione Ac**

ANTICORPI dopo 6-8 gg p.i.
-bassi titoli verso core
-assenza verso gp H

ANTICORPI in forme nervose
-alti titoli verso core
-presenza verso gp H

- ✓ Possibili altre alterazioni di SI che non vedano direttamente coinvolta infezione cellule linfoidi

➤ **Compromissione funzione CD4+: mancato switch IgM→IgG**

➤ **Proteina N e azione indiretta su LT:
interferisce con presentazione Ag da cellule dendritiche**

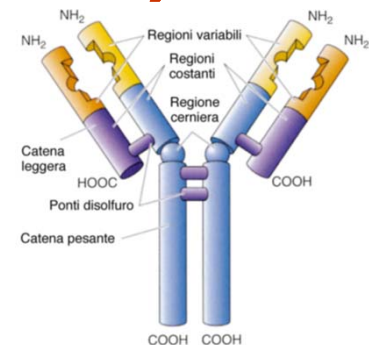
Interazione con recettore FcγR/CD32

Attività legata a proteina N dei Morbillivirus

N si lega con recettore per Fc di IgG (FcγR/CD32)

➤ **FcγR è presente su**

- **B-LINFOCITI**
- **MONOCITI**
- **MASTOCITI**
- **CELLULE DENDRITICHE**



Attività legata a proteina N dei Morbillivirus

 **N ha doppia funzione**

➤ **Si lega a FcγR intracitoplasmatica**

 **TRASLOCATO**

**membrana di cellula infetta
come complesso**

➤ **Viene secreta all'esterno della cellula**

 **LEGA**

Recettori FcγR di cellule distanti

**DOPPIA AZIONE
IMMUNOSOPPRESSIVA**



CELLULE INFETTE

CELLULE non INFETTE

Attività legata a proteina N dei Morbillivirus

 **Conseguenze del legame N/FcyR**

- **Funzione alterata di cellule immuni**
- **Diminuita produzione di sintesi di IL-12**

IL-12  **linfociti e macrofagi**



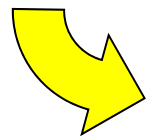
attivazione attività citolitica NK



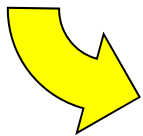
differenziazione in Th1

Attività legata a proteina N dei Morbillivirus

CONSEGUENZE



SCARSA IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA

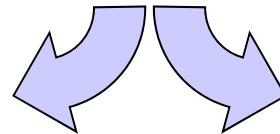


SITUAZIONE PARADOSSO

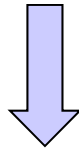
PRODUZIONE BUONI LIVELLI Ab SOLO PER N

**BUONA IMMUNITA' può portare a
infezione abortiva o guarigione**

Da 7 a 14 gg

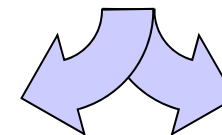


Risposta immune buona



GUARIGIONE

Risposta immune scarsa



**INFEZIONE
ACUTA**

**INFEZIONE
Sub-ACUTA**

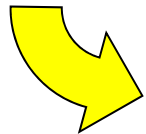
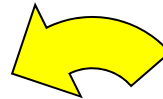
NEUROPATHOLOGIA

Diffusione via ematogena

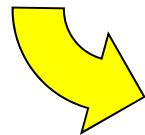
Both cell-free viremia and cell-associated viremia

Diffusione via liquido cerebrospinale

MONOCITI INFETTI



SUPERANO BARRIERA EMATOENCEFALICA



SI FONDONO CON L'EPENDIMA DEI VENTRICOLI

LESIONI MULTIFOCALI IN:

- **SOSTANZA BIANCA DEL CERVELLETTO**
 - **ZONA PERIVENTRICOLARE (IV)**
 - **ZONA OTTICA**
 - **MIDOLLO SPINALE**
- Preceduta da breve fase di interessamento sostanza grigia



NEUTROPISMO:

Astroцити

Microglia

Oligodendrociti

Neuroni

Cellule ependimali

Plesso coroideo

Aldinoglia (cellule macroglia specializzate)

INTERESSAMENTO SOSTANZA GRIGIA E BIANCA

•SOSTANZA GRIGIA

**INFEZIONE E NECROSI NEURONI con
POLIENCEFALOMALACIA**

- ✓ polio: materia grigia
- ✓ encefalo: cervello
- ✓ malacia: rammollimento

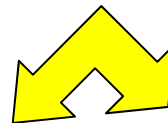
•SOSTANZA BIANCA

PERDITA GUAINA MIELINICHE

Modello di studio sclerosi multipla

DEMIELINIZZAZIONE

STADIO ACUTO



STADIO CRONICO

RISPOSTA UMORALE ASSENTE

DEMIELINIZZAZIONE ACUTA

TROPISMO CDV in SNC

IN VITRO (DBCC): CDV non citolitico;
proteine virali e nucleocapsidi solo in astrociti e cellule gliali

OLIGODENDROCITI:
mRNA DI GENI VIRALI,
MA ASSENZA PROTEINE VIRALI

INFEZIONE RESTRITTIVA

in vitro 20-30gg p.i.

TRASCRIZIONE VIRALE
INTERFERISCE
CON FUNZIONI CELLULARI

**DEGENERAZIONE
OLIGODENDROCITI**

- Disfunzioni metaboliche
- Microvacuoli e perdita organelli

in vivo

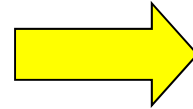
**DEGENERAZIONE
OLIGODENDROCITI**

DEMIELINIZZAZIONE

**DEMIELINIZZAZIONE
ACUTA**

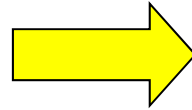
SUMMARY

OLIGODENDROCITI



BASSA % INFEZIONE

ASTROCITI



ALTA % INFEZIONE

- **Compare nella fase di immunosoppressione e in assenza di lesioni infiammatorie**
- **Conseguenza di infezione degli oligodendrociti**
- **Replicazione di CDV senza traslazione di proteine**
- **Disfunzione metabolica**
- **Blocco trascrizione della MIELINA**
- **Danno a oligodendrociti da parte di microglia attivata da CDV**
- **Diminuzione MIELINA**

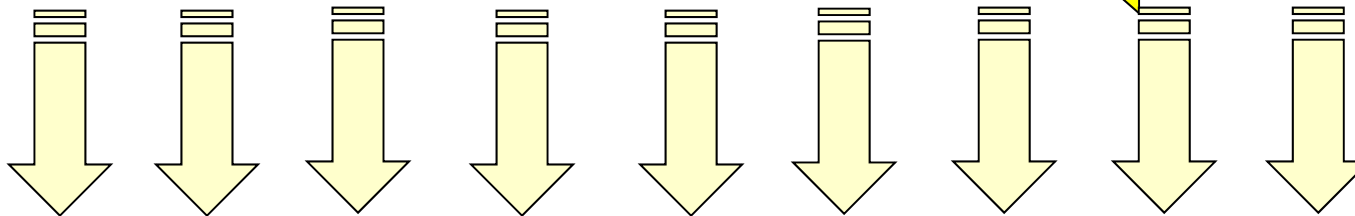
**DEMIELINIZZAZIONE
CRONICA**

COMPLICAZIONI IMMUNOPATOLOGICHE

Linfociti, plasmacellule, monociti in lesioni

**OLIGODENDROCITI INFETTI NON ESPONGONO
PROTEINE VIRALI**

CITOTOSSICITA' VS OLIGODENDROCITI??

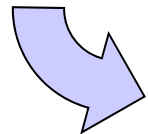


BYSTANDER DEMIELINATION

**DEMIELINIZZAZIONE
CRONICA**

Dopo 6-7 sett. p.i. (ripresa del S.I.)

Infiltrazione cellule
mononucleate perivascolari

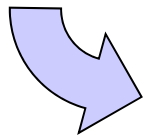


FORMAZIONE →

MANICOTTI PERIVASCOLARI



(NELLE ZONE DI INIZIALE DEMIELINIZZAZIONE CON NECROSI DEL TESSUTO)



INFILTRAZIONE PERIVASCOLARE →

CD4



RICHIAMO DI PLASMACELLE



PRODUZIONE

Ab INTRATECALI

**SINTESI IMMUNOGLOBULINE INTRATECALI
ASSOCIATA A INFIAMMAZIONE**

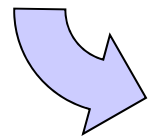
DEMIELINIZZAZIONE
CRONICA

BYSTENDERS DYMELINATION

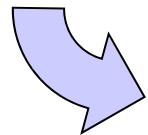


Ab

Si legano su superficie **cellule infette da CDV** e su **recettore Fc macrofagi**



Attivano **BURST RESPIRATORIO**



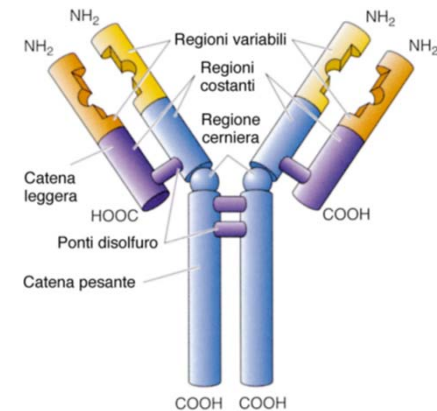
Liberano **RADICALI DI O₂**



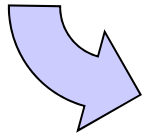
TOSSICI

**OLIGODENDROCITI
(RICCHI DI FERRO)**

Fe⁺⁺ RUOLO CATALITICO



✓ **Sintomi e loro gravità molto variabili in funzione di:**

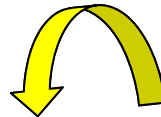


- **Ceppo virale**
- **Età**
- **Condizioni generali**

✓ **Incubazione 1-4 settimane**
(più lunga incubazione più facile osservare segni neurologici)

FORME CLINICHE

Forma catarrale



Forma nervosa

Forma sistemica acuta

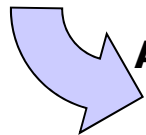
Forma cronica nervosa

FORME CLINICHE

- **Forma nervosa iperacuta. Letale**
- **Forma acuta sistemica e nervosa. Letale**
- **Forma sistemica e guarigione apparente. Sintomi nervosi 30 gg p.i. Guarigione**
- **Forma nervosa tardiva. Guarigione**
- **Encefalite del cane adulto**
- *Hard pad disease*

✓ **1^a IPERTERMIA** dopo 3-4 gg p.i.

✓ **2^a IPERTERMIA** dopo 7 gg p.i.

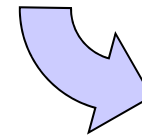


Accompagnata a:

- **CONGIUNTIVITE**
 - **SCOLO NASALE**
 - **SCOLO OCULARE**
 - **BRONCOPOLMONITE**
 - **ENTERITE CATARRALE/EMORRAGICA**
 - **PUSTOLE CUTANEE**
 - **ANORESSIA**
- } **SIEROSO/MUCOPURULENTO**

✓ **MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE**

Rinite sierosa o mucopurulenta
Polmonite intestiziale
Bronchiolite necrotizzante



Complicate da
infezioni secondarie

✓ **MANIFESTAZIONI INTESTINALI**

Enterite catarrale (deplezione Placche Peyer)

✓ **DERMATITE PUSTOLOSA (esantema)**

✓ **IPERCHERATOSI DI CUSCINETTI PLANTARI E TARTUFO**



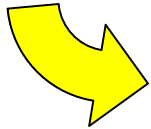
SPORADICA

ALTERAZIONE della DIFFERENZIAZIONE dei CHERATOCITI





✓ **OSTEOSCLEROSI METAFISARIA (Ritardo della crescita)**



Cimurro sistemico in giovani soggetti

**Necrosi degli osteoclasti per replicazione di CDV
impedisce modellazione dell'osso e
causa persistenza della spongiosa**

✓ **DEPLEZIONE GENERALIZZATA degli ORGANI LINFOIDI**



IMMUNOSOPPRESSIONE

SINTOMI NERVOSI

- INCOORDINAZIONE
- MIOCLONIE
- ATASSIA
- TORCICOLLO
- NISTAGMO
- IPERESTESIA
- PARESI
- CRISI EPILETTIFORMI

DURATA

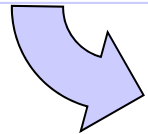
DA QUALCHE GIORNO A PIU' DI UN MESE

**NEI SOGGETTI CON BUONA RISPOSTA IMMUNE
I SINTOMI NERVOSI POSSONO SCOMPARIRE**

**INFEZIONE
SUB-ACUTA**

RISPOSTA IMMUNE TARDIVA

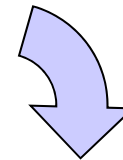
ALCUNI CANI ELIMINANO VIRUS DAI TESSUTI



NO da:

- **SNC**
- **OCCHI**
- **CUSCINETTI PLANTARI**

Turbe del SNC: CANI CON SINTOMI NERVOSI



**ALCUNI MUOIONO PER ENCEFALITE,
ALTRI PRESENTANO MIOCLONIE PERSISTENTI**

DIAGNOSI

**DIAGNOSI
*INTRA-VITAM***

CLINICA



Sintomatologia

GASTROENTERICA, RESPIRATORIA, CUTANEA, NERVOSA

**DIAGNOSI
INTRA-VITAM**

LABORATORIO

CAMPIONI BIOLOGICI

(+++ PICCHI FEBBRILI)

TAMPONI CONGIUNTIVALI, SANGUE INTERO, SIERO

URINE (forme nervose)

TEST

IF { **STRISCI CONGIUNTIVALI**
" **CELLULE EMATICHE (BUFFY COAT)**

RT-PCR { **TAMPONI CONGIUNTIVALI**
BUFFY COAT

ISOLAMENTO SU COLTURE CELLULARI

DIAGNOSI INTRA-VITAM

DIAGNOSI

DIAGNOSI SIEROLOGICA

LABORATORIO

- **Ricerca IgM: lunga persistenza**

ELISA → RICERCA IgM { **CANI INFETTI: 5-15 sett.**
CANI VACCINATI: 3 sett.

ANTICORPI dopo 6-8 gg p.i.

- **bassi titoli verso core**
- **assenza verso gp H**

ANTICORPI in forme nervose

- **alti titoli verso core**
- **presenza verso gp H**

- **Ac in liquido cefalo-rachidiano**

**DIAGNOSI
POST-MORTEM**

 **LABORATORIO**

IF { **STRISCI/IMPRONTE DI:**
IHC { **LINFONODO, CERVELLETTO, EPIT. VESCICALE**
(nelle forme sub-acute il linfonodo è neg)

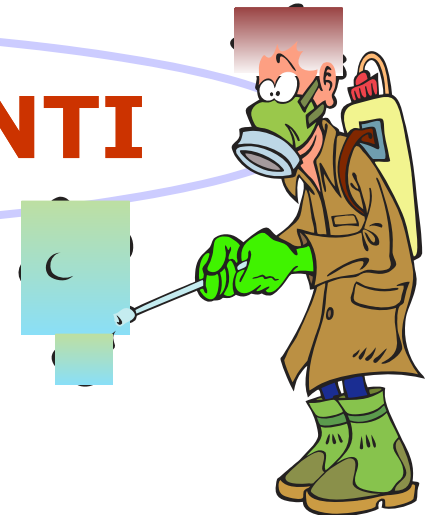
RT-PCR { **Cervelletto, milza, linfonodo, vescica**

PROFILASSI

DIRETTA

ISOLAMENTO CANI INFETTI

DISINFEZIONE AMBIENTI



INDIRETTA

CATENA del FREDDO!!!!

VACCINI VIVI ATTENUATI

BUONA IMMUNITA'

ALLESTITI SU COLTURE CELLULARI DI:

- **CANE** (ceppo Rockborn)
- **SCIMMIA** (ceppo Onderstepoort)
- **Fibroblasti di pollo**



VACCINI VIVI ATTENUATI ➡ **Pericolosi su animali selvatici**

RICOMBINANTI

- **Canaripoxvirus che esprime H e F**

