

HERPESVIRUS-1 FELINO

Biologia e proprietà del virus

Feline Viral Rhinotracheitis	
Virus Classification	
Group	Group 1 (dsDNA)
Family	<i>Herpesviridae</i>
Genus	<i>Varicellovirus</i>
Species	<i>Feline herpesvirus 1</i> (FHV-1)

L'Herpesvirus felino 1 (FHV-1) è l'agente della rinotracheite virale felina ed è universalmente distribuito. Il virus appartiene alla famiglia Herpesviridae, sottofamiglia Alphaherpesvirinae, genere Varicellovirus. Anche se è descritto soltanto un sierotipo, la virulenza può differire fra i ceppi virali. L' FHV-1 è un herpesvirus tipico a doppio filamento di DNA avvolto in un capsidico icosaedrico circondato da un tegumento proteico e da un envelope (mantello) fosfolipidico, sul quale sono presenti almeno dieci glicoproteine differenti. L' FHV-1 si sviluppa nelle cellule epiteliali congiuntivali, nelle vie respiratorie superiori e nei neuroni. L'infezione a livello neuronale permette al virus di stabilire uno stato latente che dura per tutta la vita dopo l'infezione primaria. Nell'ambiente l' FHV-1 si inattiva in 3 ore a 37°C ed è sensibile maggior parte dei disinfettanti, antisettici e dei detersivi disponibili in commercio. Alle basse temperature, il virus può rimanere infettivo per cinque mesi (154 giorni a 4°C), ma la sua sopravvivenza si riduce all'alzarsi delle temperature (33 giorni a 25°C, 4-5 minuti a 56°C).

Epidemiologia

Il gatto domestico è l'ospite principale del FHV-1 ma il virus è stato isolato anche da altri felidi, compreso i ghepardi ed i leoni. L'infezione cronica latente è il risultato tipico dell'infezione acuta FHV-1 e la riattivazione intermittente provoca lo l'escrezione del virus nelle secrezioni oro-nasale e congiuntivali. Inoltre, nei posti dove si trovano gruppi di gatti, *la contaminazione dell'ambiente* non è una fonte primaria per la trasmissione, in realtà le due fonti di infezione principali sono i gatti con *l'infezione acuta* e i gatti con *l'infezione latente che si sta riattivando* : **queste sono le fonti che rilasciano il virus libero per aerosol.**

L'infezione transplacentare non è stata dimostrata. Le gatte con infezione latente possono trasmettere FHV-1 alla loro prole perché il parto e la lattazione sono fattori d'induzione tipici che conducono alla riattivazione ed allo spargimento del virus. I gattini possono quindi acquisire l'infezione da FHV-1 ad un'età molto giovane, prima della vaccinazione. Il risultato dipende al livello di anticorpi derivati dalla madre (MDA). Quando sono presenti in alti livelli, i gattini sono protetti dalla malattia e sviluppano l'infezione subclinica e lo stato latente mentre in assenza di livelli di MDA sufficienti, si può manifestare la malattia clinica.

Patogenesi

Il virus entra tramite le vie nasali, orali o congiuntivali. Causa un'infezione distruttiva dell'epitelio nasale con la diffusione al sacco congiuntivale, faringe, trachea, bronchi e bronchioli. Le lesioni sono caratterizzate da necrosi multifocale dell'epitelio, con infiltrazione ed infiammazione neutrofilica. Si può osservare raramente una viremia transitoria associata alle cellule mononucleate del sangue dopo l'infezione naturale. Eccezionalmente può essere osservata in neonati o in individui ipotermici poiché la replicazione virale si limita solitamente ai tessuti a temperatura più bassa . L'escrezione virale comincia appena 24 ore dopo l'infezione e dura 1 - 3 settimane. La risoluzione della fase acuta della malattia si ha entro 10 - 14 giorni. Alcuni animali possono sviluppare le lesioni croniche nelle vie respiratorie superiori e nei tessuti oculari.



Durante l'infezione, il virus si sparge lungo i nervi sensitivi e raggiunge i neuroni, specialmente nei gangli del trigemino, che sono i principali siti dove permane il virus allo stato latente. Quasi tutti i gatti che contraggono l'infezione primaria divengono portatori latenti per tutta la vita. Non ci sono metodi diagnostici diretti per identificare lo stato latente, perché il virus persiste come DNA genomico nel nucleo dei neuroni con infezione latente senza che vi sia replicazione del virus.

La riattivazione dell'escrezione virale è indotta da fattori di stress come la gravidanza, la lattazione (40%) e l'introduzione in un nuovo ambiente (18%) .

Alcuni gatti adulti possono mostrare le lesioni acute al momento della riattivazione virale. La riattivazione della malattia viene detta "recrudescenza". Ci può essere congiuntivite associata ad ulcere corneali, che possono svilupparsi in sequestri cronici. La cheratite stromale è una reazione immuno-mediata secondaria dovuta alla presenza di virus nell'epitelio o nello stroma. Si pensa che il danneggiamento dei turbinati nasali nella malattia acuta in alcuni casi predisponga alcuni gatti a sviluppare rinite cronica .

Come riconoscerlo: segni clinici

Tabella 1. Forme di malattia FHV-1, lesioni e segni clinici

Tipo	Conseguenze	Manifestazioni cliniche principali di malattia
Malattia acuta classica (malattia cronica)	Rinite, congiuntivite, ulcere corneali superficiali e profonde, in particolare ulcere denteritice	Starnuti, scolo nasale, iperemia congiuntivale e scolo sieroso
Malattia acuta atipica	Lesioni della pelle Viremia, polmonite	Ulcerazioni nasali e facciali e lesioni crostose Segni clinici sistemici molto gravi, tosse, morte (morte improvvisa in gattini, "fading kittens")
Malattia cronica (malattia immunomediata)	Cheratite Stromale	Edema corneale, vascolarizzazione, cecità
Malattie relative FHV1 senza definitivo associazione causale	Rinosinusite cronica Sequestro corneale Cheratite eosinofila Malattia neurologica? Ulveite	Starnuto cronico e scolo nasale

L'infezione FHV-1 causa tipicamente malattia acuta delle vie respiratorie superiori e delle mucose oculari, che può essere particolarmente grave in giovani gattini. La replicazione virale causa l'erosione e l'ulcerazione delle superfici mucose, producendo la rinite, la congiuntivite e, occasionalmente, la malattia ulcerosa corneale. I segni clinici tipici sono febbre, depressione ed anoressia, scolo oculare e/o nasale sieroso o sieroematico, iperemia congiuntivale, frequenti starnuti e, meno, salivazione e tosse.

Si può avere aborto come segno clinico secondario raro. Dopo la riattivazione e la recrudescenza della malattia, alcuni gatti possono mostrare la forma respiratoria acuta come anche la forma immunomediata oculare cronica in risposta alla presenza di virus FHV-1.

La rinosinusite cronica, una frequente causa di starnuto cronico e scolo nasale in gatti, è stata associata con l'infezione FHV-1. Il DNA virale può essere rilevato in alcuni gatti affetti, ma è anche stato trovato in gatti di controllo senza segni clinici. Le indagini più recenti indicano che il virus non si sta attivamente replicando in tali gatti, suggerendo che la rinosinusite cronica potrebbe essere iniziata con l'infezione da FHV-1, ma perpetuata da meccanismi immunomediati, e producendo fenomeni infiammatorie di rimodellamento, che conducono alla distruzione permanente dei turbinati e delle ossa nasali complicati poi da infezioni batteriche secondarie.

Molto spesso, l'infezione da FHV-1 si presenta insieme al Calicivirus felino, Chlamydomphila felis, Bordetella bronchiseptica, e varie specie di Mycoplasmi ed altri microorganismi, compreso lo Stafilococco e l'Escherichia coli, che possono determinare infezioni secondarie delle vie respiratorie, causando una sindrome respiratoria multi-agente. E' estremamente difficile fare una diagnosi differenziale fra i vari virus, si può però dire che quando è presente il Calicivirus, compaiono le tipiche ulcere ed erosioni della lingua e a volte dei cuscinetti plantari, nel caso di Bordetella ci sono febbre elevata, tosse secca e gravi segni di polmonite. Nel caso di Chlamydomphila Felis il sintomo principale è la comparsa di congiuntivite grave, spesso persistente fino a 6-8 settimane con eliminazione continua del microorganismo per molti mesi nell'ambiente. Chlamydomphila Felis, oltre che lesioni a livello oculare, può dare come sintomi aborto, poliartrite, polmonite e diminuzione della capacità riproduttiva.



Infiammazione della congiuntiva



Palpebre impastate e scolo sieroso dalle narici



Cheratocongiuntivite da FHV-1

Diagnosi

La diagnosi di FVR si basa sui sintomi, specialmente ulcere corneali. La diagnosi definitiva è fatta con l'immunofluorescenza diretta o l'isolamento virale. Comunque, molti gatti sani sono portatori asintomatici di herpes virus, quindi un test positivo per FHV-1 non significa necessariamente che i sintomi di una affezione del tratto respiratorio superiore sono causati da esso. All'inizio dell'infezione, l'analisi istologica di cellule delle tonsille, tessuto nasale o la membrana nittitante dove si possono vedere i corpi inclusi (particelle virali) nel nucleo delle cellule infette.

La rilevazione dell'infezione tramite prove sierologiche consiste nell'individuazione di anticorpi anti FHV con la sieroneutralizzazione o con il metodo ELISA nel siero, nell'umor acqueo e nel liquido cerebrospinale. La sieroprevalenza è molto alta nei gatti a causa dell'infezione naturale e delle vaccinazioni. Di conseguenza, la presenza degli anticorpi specifici non è correlata con la malattia e con l'infezione attiva. Inoltre, la rilevazione di anticorpi non permette la differenziazione fra animali infetti e animali vaccinati, gli anticorpi neutralizzanti non sono osservabili fino ai 20 - 30 giorni dopo un'infezione primaria ed i titoli anticorpali possono essere bassi in animali con la malattia acuta o cronica. Di conseguenza la sierologia ha un valore molto limitato nella diagnosi dell'infezione da Herpesvirus felino.

Management delle infezioni da herpesvirus

1. Trattamento farmacologico

Gli antibiotici dovrebbero essere dati per trattare tutti i **casi acuti** di malattie delle vie respiratorie superiori, allo scopo di impedire le infezioni batteriche secondarie, scegliendo quelli a vasto spettro con buona penetrazione nelle vie respiratorie: amoxicillina o amoxicillina-acido clavulanico, somministrato a 10-15 mg/kg due volte al giorno per 5-7 giorni, costituisce una prima scelta sensata. la terapia antimicrobica a lungo termine è un metodo accettato per trattare i gatti colpiti. Nella nostra esperienza, la durata del trattamento può essere prolungata anche per anni . Quando si somministra una terapia antimicrobica di lunga durata a gatti con **malattia cronica** delle vie respiratorie superiori, si deve avere chiaro che l'obiettivo della terapia **non** è quello di ottenere una cura; lo scopo della somministrazione di un trattamento a lungo termine è quello di trattare la gravità dei segni clinici. Abbiamo riscontrato che i trattamenti più efficaci sono

quelli che possono essere somministrati ai gatti una volta al giorno per via orale. Si sono dimostrati particolarmente efficaci sia l'enrofloxacin che l'azitromicina. Somministrare un particolare antimicrobico per un periodo di tempo stabilito, quindi sospendere temporaneamente per 1-3 settimane o passare ad un altro farmaco viene chiamato "terapia pulsante" e può essere vantaggiosa quando si somministra un trattamento antimicrobico a lungo termine. I trattamenti aggiuntivi che sono stati utilizzati con varie percentuali di successo includono la somministrazione orale dell'aminoacido lisina. Anche l'interferone alfa per via orale è stato raccomandato, ma, nella nostra esperienza, non ha avuto un effetto dimostrabile nelle infezioni croniche. È stato dimostrato che, in alcuni gatti, la somministrazione intranasale di un vaccino vivo modificato di virus erpetico/calicivirus (solo quelli approvati per la somministrazione topica) diminuisce od elimina gli starnuti e la rinorrea. Tuttavia, attualmente in Europa **non** è disponibile il vaccino topico per FVR e FCV.

Non ci sono specifici farmaci antivirali al momento, che funzionino contro l'herpes, sebbene alcuni studi dimostrino che farmaci come il Ganciclovir, **PMEDAP**, e il Cidofovir sono promettenti, e alcune ricerche fra le più recenti hanno indicato che l'uso per via sistemica del Famciclovir riesce a trattare l'infezione senza gli effetti collaterali riportati in altri antivirali.

2. Trattamento di supporto

In gatti con segni clinici gravi è richiesto l'immediato ripristino dei liquidi, degli elettroliti e dell'equilibrio acido/basico del sangue (per esempio la ricostituzione delle perdite di potassio e bicarbonato dovute alla ipersalivazione e alla diminuita assunzione di cibo), preferibilmente per via endovenosa. L'ingestione di cibo è estremamente importante. Molti gatti con l'infezione di FHV non mangiano a causa della perdita del senso dell'odorato dovuto alla congestione nasale o a causa delle ulcere nella cavità orale.

L'alimento può essere finissimamente triturato e diluito con brodo di carne tiepido per causare al gatto meno dolore quando mangia, dovrebbe essere altamente gradevole al palato e può essere riscaldato per aumentarne l'odore, in commercio ci sono molte diete apposite. Possono anche essere usati, degli stimolanti di appetito (per esempio ciproptadina e complessi di vitamina B) Se il gatto non mangia per i più di tre giorni, è indicata la disposizione di un tubo di **alimentazione nasale o esofageo**.

Comunque la cosa più importante è che i gatti affetti dalla forma acuta necessitano di "intensive nursing care" e la terapia di supporto adatta è molto importante. Se c'è scolo nasale, questo deve essere pulito varie volte al giorno con soluzione fisiologica e trattato in seguito unguento locale. I mucolitici (per esempio la Bromexina) possono essere utili, somministrati per aerosol.

Le Congiuntiviti e le ulcere corneali devono essere trattate con preparati antibiotici per uso topico varie volte al giorno per controllare le infezioni batteriche secondarie. La L-lysina è stata raccomandata da diversi studi sperimentale per bloccare la replicazione virale. Specialmente per i trattamenti oculari. E' utile la nebulizzazione con soluzione salina per combattere la disidratazione delle vie aeree. In certi casi è utile l'ossigeno terapia. Le vitamine a volte sono usate anche se il loro valore terapeutico non è fondamentale.



L'immunità

1. Immunità passiva acquistata via colostro

I gattini sono protetti dalla malattia dagli anticorpi maternamente derivati (**MDA**) durante le prime settimane delle loro vite ma in generale i livelli di MDA contro l'infezione da FHV sono bassi. È stato dimostrato che gli MDA possono persistere per 2-10 settimane anche se in uno studio più recente si è rilevato che i livelli di MDA si abbassano presto, con circa 25% dei gattini che appariva negativo per MDA fin da 6 settimane dell'età.

2. Risposta immunitaria attiva contro FHV-1

Le glicoproteine incastonate nella membrana degli herpesvirus sono importanti nell'induzione dell'immunità; Dopo l'infezione la rilevazione degli Anticorpi Neutralizzanti il Virus (VNA) è correlata con il riconoscimento delle glicoproteine del FHV. Inoltre, diversi altri studi indicano un ruolo di queste proteine nell'induzione degli VNA. L'infezione naturale non induce un'immunità solida; generalmente la risposta immunitaria protegge dalla malattia ma non contro l'infezione, come con gli altri alfa-herpesvirus l'immunità cellulare cellulo-mediata svolge un ruolo importante nella protezione dal virus, Quindi nella risposta immunitaria serve una buona funzionalità **sia dei linfociti T (immunità cellulo-mediata)** sia dei **linfociti B (immunità anticorpale)**. Anche se è stata dimostrata una correlazione generale fra presenza di anticorpi anti FHV-1 e protezione contro i segni clinici per l'infezione FHV-1, non è attualmente disponibile un test sicuramente predittivo del grado di protezione in diversi gatti.

Raccomandazioni generali su tipo e sul protocollo di vaccinazione



L'infezione FHV-1 è comune e può indurre una malattia molto grave.

L'Advisory Board of Cats Diseases suggerisce che tutti i gatti siano vaccinati contro FHV-1. I vaccini che abbiamo oggi contro l' FHV-1 assicurano la protezione contro i sintomi e le lesioni della malattia, inducendo sia l'immunità umorale, connessa con una risposta sierologica, sia un'immunità cellulo-mediata. La vaccinazione assicura una buona protezione contro la malattia clinica, ma, come succede in molte infezioni localizzate delle vie respiratorie, non assicura la protezione al 100% cioè protegge dallo sviluppo dei segni clinici, ma non necessariamente dall'infezione. Tuttavia, c'è una certa evidenza che essa può ridurre l'escrezione successiva del virus.

Nei vaccini ad oggi disponibili l'FHV-1 è solitamente unito con FCV, e anche con altri antigeni. Molti studi hanno dimostrato che la durata della copertura immunitaria di questo vaccino è almeno 3 anni. L'utilizzo di prove sierologiche per dimostrare la presenza in circolo di anticorpi contro l' FHV-1 è stata dimostrata avere un valore predittivo positivo per indicare la protezione da questa malattia.

Sono disponibili sia vaccini, a virus vivo modificato e sia inattivato, da usarsi per via parenterale.

In USA esistono vaccini FHV con sub-unità virali ed i vaccini intranasali modificati che però non hanno la licenza dell'EMA (European Medicines Agency) e pertanto non sono attualmente disponibili in Europa.

1. Programma primario di vaccinazione

L'ABCD suggerisce che tutti i gattini dovrebbero essere vaccinati contro l' FHV-1. L'immunità materno-derivata può interferire con la risposta alla vaccinazione ed il programma vaccinale si inizia solitamente a circa **nove settimane di età**, anche se alcuni vaccini sono indicati per l'uso ad età anche inferiori (Purevax a 8 settimane) I gattini dovrebbero ricevere la seconda vaccinazione circa due - quattro settimane dopo, più o meno intorno alle **dodici settimane di età**. Questo protocollo è stato sviluppato per assicurare la protezione ottimale. Per intervalli più lunghi, non ci sono informazioni disponibili e si dovrebbe prendere in considerazione di ripetere il programma. Contrariamente a vaccini contro altri agenti contagiosi, in cui una singola vaccinazione è accettabile per i gatti di sconosciuta o incerta condizione vaccinale, nel caso dell' FHV-1, tali soggetti dovrebbe ricevere comunque due vaccinazioni ad un intervallo di due-quattro settimane, indipendentemente dal tipo di vaccinazione.



1. Richiami Vaccinali

La vaccinazione contro FHV-1 impedisce la malattia, riduce l'escrezione del virus e la recrudescenza della forma clinica. Anche se la questione degli intervalli suggeriti fra i richiami è ancora in discussione, in considerazione delle prove scientifiche attualmente disponibili, l' ABCD suggerisce che i richiami dovrebbero essere fatti ad intervalli annuali per proteggere i gatti dall' infezione da FHV-1, con l'eccezione dei gatti in situazioni a basso rischio (per esempio gatti che vivono esclusivamente in casa senza contatto con altri

gatti). In questi casi, sarebbero suggeriti richiami triennali. Una decisione informata dovrebbe essere presa in base ad un'analisi del rischio-beneficio, ma i richiami annuali sono particolarmente importanti per i gatti che possono essere esposti a situazioni ad alto rischio per esempio nel caso di esposizioni e gatti di allevamento. Gli studi sperimentali e gli studi sierologici nelle situazioni sul campo indicano chiaramente che l'immunità contro FHV dura più a lungo di un anno nella maggior parte dei gatti vaccinati. Tuttavia, c'è una percentuale significativa di gatti per cui questo non succede.

La valutazione della durata della protezione è complicata dall'incapacità della vaccinazione di assicurare la protezione clinica del 100% poco tempo dopo che la vaccinazione è stata effettuata, ma negli studi sperimentali dell'efficacia vaccinale, l'efficacia della protezione accordata dalla vaccinazione diminuisce chiaramente con il tempo. Se le vaccinazioni di richiamo sono scadute, una singola iniezione è considerata sufficiente se l'intervallo dall'ultima vaccinazione è di meno di tre anni, ma se è di più di tre anni, si considera che una protezione ottimale sia assicurata con due vaccinazioni. I gatti che sono guariti da malattie connesse all' FHV non è detto che possano avere una protezione per tutta la vita contro ulteriori episodi della malattia. Inoltre, nella maggior parte dei casi, l'identificazione definitiva dell'agente contagioso coinvolto nel test diagnostico non sarà stata effettuata di solito ed il gatto può essere suscettibile dell'infezione con altri agenti patogeni delle vie respiratorie. Di conseguenza, la vaccinazione dei gatti guariti è comunque suggerita.

Come tenere sotto controllo l' herpesvirus felino in allevamento

L'FHV-1 può essere un problema importante negli allevamenti. L'infezione compare più spesso come infezione in giovani gattini prima dello svezzamento. Si presenta tipicamente a circa 4-8 settimane quando c'è l'abbassamento degli anticorpi derivati dalla madre (MDI). La fonte di infezione è spesso una madre portatrice in cui è avvenuta la riattivazione dell'infezione latente a causa dello stress del parto e della lattazione. L'infezione in gattini così giovani può essere gravissima e frequentemente coinvolge tutti i gattini della cucciolata. *In tale periodo il gattino non è in grado di termoregolarsi, per cui il virus che potrebbe essere sconfitto da un organismo che reagisce con la febbre, si moltiplica invece senza essere contrastato e la mortalità può essere una conseguenza frequente*, inoltre alcuni gattini che recuperano dalla malattia acuta rimangono con complicazioni croniche, specialmente rinite cronica.

La vaccinazione della madre non risolve il problema poiché non impedirà alla gatta di trasformarsi in un portatore. Tuttavia, se la gatta ha un buon titolo anticorpale, questo dovrebbe assicurare che i gattini beneficino di buoni livelli di MDI attraverso il colostro, i quali assicurano la protezione per il primo mese circa di vita. I richiami vaccinali della fattrice possono quindi essere indicati per assicurare il trasferimento di forti livelli di MDI; il momento migliore quindi sarebbe prima dell'accoppiamento.

*La vaccinazione durante la gravidanza può essere presa in considerazione se questa sia stata trascurata precedentemente e si abbia una situazione a rischio. **Tuttavia, i vaccini non hanno un uso previsto per gatte incinte** ed in questa situazione, un vaccino inattivato può essere preferibile.* Il management dell'allevamento svolge un ruolo cruciale nel controllo dell' FHV in allevamento. La gatta dovrebbe partorire in isolamento e i gattini non dovrebbero essere esposti a potenziali portatori fino al completamento delle vaccinazioni. Inoltre una vaccinazione precoce dovrebbe essere considerata per le cucciolate delle gatte che hanno avuto precedentemente figliate contagiate o per le quali c'è timore di l'infezione. L'età più giovane per cui i vaccini FHV-1 siano licenziati al commercio è di 6 settimane ma gattini possono diventare sensibili all'infezione anche prima poiché gli anticorpi MDI calano e la vaccinazione a partire da intorno 4 settimane di età può essere considerata. Questa viene poi solitamente ripetuta ogni 2 settimane fino a terminare il ciclo normale. Al momento non ci sono test diagnostici che identifichino con certezza le gatte portatrici e predicano quali possono potenzialmente infettare i loro propri gattini.

Trattamento ambientale.

L'uso appropriato dei disinfettanti idonei è critico per la prevenzione della diffusione del herpesvirus, in quanto ne riduce la concentrazione ambientale. L'ipoclorito di sodio (0,176%) e i sali di ammonio quaternario sono efficaci per la disinfezione di pavimenti, trasportini e superfici di lavoro. Una disinfezione completa deve essere effettuata come minimo ogni 4 giorni. Le superfici con cui i gatti entrano in diretto contatto debbono essere lasciate asciugare completamente prima che i gatti vi si avvicinino. Il mantenimento di una bassa umidità relativa (inferiore al 40%), di una temperatura ambientale confortevole ed una ventilazione massimale (da 10 a 12 ricambi d'aria per ora) crea un ambiente inadatto per la sopravvivenza virale. Dovrebbero essere valutati anche come il controllo della densità della popolazione, non far entrare nuovi soggetti e fermare la riproduzione finché non si è messa sotto controllo la situazione.

