

Coronavirus nei piccoli mammiferi – più del SARS-CoV-2

Dott.sse Ekaterina Salzmann, Jutta Hein, Jana Liebscher



Immagine: envatoelements

I coronavirus sono da molto tempo un argomento importante in medicina veterinaria a causa della loro distribuzione mondiale e della suscettibilità di un'ampia varietà di specie. Dopo la pandemia del Covid 19, i proprietari di animali domestici si sono chiesti se i loro animali domestici fossero predisposti alla SARS-CoV-2 e se potesse verificarsi la trasmissione dall'uomo agli animali e viceversa. Quella che segue è una panoramica di quali Coronavirus sono rilevanti nei piccoli mammiferi.

Coronavirus – generalità

La famiglia *Coronaviridae* (ordine *Nidovirales*) è divisa in quattro generi di Coronavirus: *alfa*, *beta*, *delta* e *gamma*. Mentre i coronavirus *alfa* (coronavirus enterale e sistemico nei furetti) e *beta* (SARS-CoV) si ritrovano esclusivamente nei mammiferi (Tab. 1), i coronavirus *delta* e *gamma* si trovano principalmente negli uccelli. I coronavirus sono virus a RNA con envelope, per lo più specifici per l'ospite, tuttavia, le barriere tra le specie vengono occasionalmente superate. Le infezioni causano principalmente malattie enteriche o respiratorie, ma sono possibili anche casi asintomatici o malattie sistemiche gravi.

Coronavirus: sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2)

La SARS-CoV-1 è stata documentata nel novembre 2002, la SARS CoV-2 è stata segnalata nel dicembre 2019: colpivano esseri umani che avevano avuto contatti con animali infetti nei mercati cinesi. Le analisi filogenetiche hanno mostrato grandi somiglianze tra i due virus e i coronavirus nei gatti e nei pipistrelli.

Sono stati assegnati ai Betacoronavirus, ma l'origine esatta e i possibili portatori intermedi non sono ancora chiari. Tuttavia, è molto probabile un'origine zoonotica. Il SARSCoV si lega ai recettori ACE-2. Primati, gatti, furetti, criceti dorati siriani e conigli mostrano una distribuzione dei recettori simile a quella umana e vengono quindi utilizzati come modelli. Ad eccezione degli animali più anziani, furetti e criceti hanno mostrato solo sintomi lievi negli studi di infezione da SARSCoV-1 e SARS-CoV-2. Per la SARSCoV-1, sono stati utilizzati come modelli anche topi giovani, porcellini d'India e ratti. Tuttavia, nonostante la replicazione del virus nei tessuti, non hanno sviluppato sintomi o hanno sviluppato solo sintomi molto lievi. Per la SARS-CoV-2, solo i topi transgenici con recettori adattati sembrano essere sensibili.

Tab. 1: alfa- e beta-coronavirus rilevanti per i piccoli mammiferi così come per la medicina umana

Specie	Alfacoronavirus	Betacoronavirus
Furetto	Coronavirus enterico (FrECoV) Coronavirus sistemico (FrSCoV)	SARS-CoV-1, SARS-CoV-2
Visone	Coronavirus visone 1 (MCoV)	SARS-CoV-1, SARS-CoV-2
Criceto	-	SARS-CoV-1, SARS-CoV-2
Topo	-	Virus dell'epatite murina (MHV)
Ratto	-	Virus della sialodacrioadenite (SDAV)
Coniglio	Coronavirus enterico del coniglio (RECV), virus della malattia da effusione pleurica (PEDV) (non ancora assegnato)	
Uomo	Coronavirus umani (ad es. HCoV-229E, HCoV-NL63)	Coronavirus correlato alla sindrome respiratoria acuta grave (SARSCoV-1, SARS-CoV-2), sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus (MERS-CoV), coronavirus umani stagionali (HCoV-OC43, HCoV-HKU1)

Fonte: Laboklin

I visoni sono particolarmente suscettibili all'**infezione naturale** da SARS CoV-2. Gli allevamenti di visoni negli Stati Uniti, nei Paesi Bassi, in Danimarca e in Spagna hanno registrato gravi epidemie di SARS CoV-2 introdotte dai dipendenti, con decessi dovuti a grave polmonite. Le comprovate ritrasmissioni dai visoni agli esseri umani hanno portato all'abbattimento di innumerevoli mandrie di visoni e a divieti temporanei di riproduzione in alcuni paesi. I furetti sembrano essere molto meno sensibili. Infezioni naturali da SARSCoV-2 sono state rilevate in furetti da compagnia asintomatici in Spagna (8,7% su 71 animali mediante PCR, 1,57% su 127 animali mediante sierologia) e in un caso in Slovenia.

SARS-CoV-1 e -2 sono state identificate anche in **ratti** liberi in Cina e New York. La trasmissione è avvenuta molto probabilmente attraverso gli esseri umani attraverso superfici contaminate e fogne. Finora non ci sono prove che i ratti abbiano portato alla diffusione del virus. Le infezioni naturali da SARS-CoV con sintomi clinici sono quindi possibili anche nei piccoli mammiferi (soprattutto furetti, ratti, criceti), ma rare. La SARS-CoV-1 non ha più avuto alcun ruolo dal 2004.

Le infezioni da SARS-CoV-2 avvengono principalmente attraverso il contatto stretto con persone infette nella stessa famiglia. Il periodo di incubazione è solitamente di due giorni. I piccoli mammiferi sono asintomatici o presentano **sintomi** lievi (aumento della temperatura, ridotta attività, diarrea, soprattutto furetti e criceti: tosse, rinite, tracheite, più pronunciate negli animali più anziani).

La **diagnosi** viene effettuata, come negli esseri umani, mediante **PCR su tamponi faringei**. La rilevazione sierologica degli anticorpi è possibile a partire da due settimane dopo l'infezione.

Non è disponibile alcuna terapia **antivirale**. Gli animali di solito si riprendono entro due settimane. A scopo profilattico, le persone infette dovrebbero anche osservare rigorose misure igieniche con i loro animali domestici per evitare l'infezione. Finora non ci sono segnalazioni di infezioni umane da parte dei loro animali domestici, probabilmente a causa della scarsa escrezione del virus negli animali.

Coronavirus enterale (FrECoV) e sistemico del furetto (FrSCoV)

L'enterite catarrale epizootica (ECE, sinonimo di "malattia della melma verde") è stata descritta per la prima volta nei furetti negli Stati Uniti nel 1993. La malattia è causata dal **coronavirus enterico del furetto (FrECoV)**. L'ECE si manifesta tipicamente come diarrea mucoide, verde e maleodorante. Tuttavia, i sintomi iniziali possono essere del tutto aspecifici (letargia, anoressia e vomito). Il virus viene escreto attraverso le feci e la saliva. La morbilità è del 100%, ma la mortalità è piuttosto bassa, inferiore al 5%. Soprattutto i furetti più anziani si ammalano gravemente e possono morire; i furetti giovani mostrano solo forme lievi o sono infetti a livello subclinico (Fig. 1). Gli animali giovani rappresentano quindi un possibile serbatoio dell'agente patogeno.

Il coronavirus sistemico dei furetti (FrSCoV) porta a una malattia che inizialmente veniva chiamata "malattia simile alla FIP" perché ha molte somiglianze con la FIP (peritonite infettiva felina) dei gatti. È stata riscontrata per la prima volta in Spagna e negli Stati Uniti nel 2006. Gli animali colpiti mostrano inizialmente sintomi aspecifici (diarrea, anoressia, perdita di peso, vomito, talvolta febbre). Ulteriori sintomi dipendono dagli organi colpiti. In caso di coinvolgimento del sistema nervoso centrale si verificano disturbi del sistema nervoso centrale (in particolare debolezza/paralisi delle zampe posteriori). I linfonodi sono spesso ingrossati. In particolare sono chiaramente palpabili i linfonodi mesenterici.

Sono spesso presenti splenomegalia e renomegalia. La patologia mostra un'inflammazione (pio-)granulomatosa nel mesentere, nel peritoneo e negli organi colpiti. Tuttavia, i versamenti sierosi come nella FIP sono molto rari. Le variazioni dei parametri ematici sono molto variabili (anemia non rigenerativa, ipergammaglobulinemia, ipoalbuminemia, trombocitopenia). Gli animali giovani (< 2 anni) sono i più sensibili. FrSCoV potrebbe essere rilevato anche in soggetti asintomatici animali. L'insorgenza della malattia sistemica dopo l'infezione da FrSCoV è probabilmente causata da un processo multifattoriale.

In caso di manifestazione clinica, il decorso è sempre progressivo, la maggior parte degli animali muore dopo pochi mesi o viene soppressa.

La sieroprevalenza dei coronavirus nei furetti negli USA, in Giappone, nei Paesi Bassi e in Svizzera varia dal 32 all'89% (finora non è possibile alcuna differenziazione tra FrECoV e FrSCoV). Il rilevamento degli agenti patogeni mediante PCR da campioni fecali ha mostrato prevalenze superiori al 60%. FrECoV è stato rilevato più frequentemente di FrSCoV.



Fig. 1: furetto durante una visita clinica

Immagine: dott.ssa Jutta Hein

Sono state descritte infezioni miste. Spesso non è stato possibile stabilire alcuna correlazione tra il rilevamento degli agenti patogeni e la clinica. Nonostante l'elevata prevalenza, entrambi i modelli di malattia sono riscontrati sempre meno. Ad oggi non esistono studi sulla prevalenza provenienti dalla Germania.

La diagnosi viene effettuata mediante rilevazione diretta del patogeno mediante PCR. Campioni fecali o tamponi rettali sono adatti per animali con diarrea e animali asintomatici per l'identificazione di portatori, biopsie linfonodali o campioni di tessuto per animali affetti da malattie sistemiche. **Laboklin offre la PCR che copre i coronavirus enterici e sistemici.** Viene descritta la rilevazione degli anticorpi mediante ELISA, ma non è possibile distinguere tra FrECoV e FrSCoV. Poiché il livello del titolo non è correlato ai sintomi, la sierologia non è adatta per la diagnosi.

Il trattamento è sintomatico. Antiemetici, agenti antidiarroici, infusioni, antibiotici ad ampio spettro, alimenti facilmente digeribili e agenti protettivi gastrointestinali sono adatti per l'ECE. Per le infezioni sistemiche da Coronavirus, il cortisone aumenta l'appetito. La doxiciclina può aiutare a ridurre le infezioni secondarie e ha ulteriori effetti antinfiammatori. Vitamine (vitamina B), minerali e antiossidanti possono essere somministrati per sostenere il sistema immunitario. Si possono provare immunoterapie derivate dalla terapia FIP del gatto. Dal punto di vista profilattico, l'attenzione si concentra su rigorose misure igieniche e sui test sugli animali appena immessi in un allevamento.

Altri coronavirus negli animali da laboratorio

Altri Coronavirus specie-specifici sono stati descritti principalmente negli animali da laboratorio. Non è chiaro quale ruolo svolgano nelle popolazioni di animali domestici, poiché i test per questi agenti patogeni vengono eseguiti raramente.

Il virus dell'epatite dei topi (MHV) causa, a seconda del ceppo virale, enterite, epatite, malattie respiratorie o encefalomielite demielinizzante nei topi, ma può anche essere completamente assente. In medicina umana è particolarmente interessante, ad esempio, per la ricerca sull'epatite, sulla sclerosi multipla e sulla SARS.

Il virus della sialodacrioadenite (SDAV, Coronavirus del ratto) causa malattie respiratorie (rinite, tracheobronchite, polmonite) nei **ratti**, associate ad infiammazione delle ghiandole salivari e lacrimali.

Anche i **conigli** possono essere infettati dal Coronavirus. **Il virus della malattia da versamento pleurico (PEDV)** provoca versamenti pleurici, cardiomiopatia, linfadenopatia mesenterica e necrosi multifocale di vari organi. Finora l'agente patogeno è stato riscontrato solo in animali da laboratorio in Nord America ed Europa.

Il Coronavirus enterico del coniglio (RECV) provoca enterite, soprattutto nei conigli giovani. Oltre ai conigli da laboratorio, svolge un ruolo importante anche negli allevamenti di conigli in Europa e negli Stati Uniti. Nel Nord America la sieroprevalenza è compresa tra il 3 e il 40%.

Conclusioni

FrECov e FrSCov sono particolarmente rilevanti per il veterinario e dovrebbero essere considerati nei furetti come diagnosi differenziale per diarrea e/o malattia sistemica. Le infezioni da SARS-CoV-2 dovrebbero essere prese in considerazione quando si verificano improvvisamente infezioni respiratorie in furetti, ratti o criceti dorati in famiglie con individui attualmente infetti da Coronavirus, poiché l'infezione avviene attraverso l'uomo.

Ulteriori approfondimenti

Hobbs EC, Reid TJ. Animals and SARS-CoV-2: Species susceptibility and viral transmission in experimental and natural conditions, and the potential implications for community transmission. *Transbound Emerg Dis.* 2021; 68(4): 1850-1867. doi:10.1111/tbed.13885.

Murray J, Kiupel M, Maes RK. Ferret coronavirus-associated diseases. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2010; 13(3): 543-560. doi:10.1016/j.cvex.2010.05.010.

Stout AE, Guo Q, Millet JK, de Matos R, Whittaker GR. Coronaviruses Associated with the Superfamily Musteloidea. *mBio* 2021; 12(1): e02873-20. doi:10.1128/mBio.02873-20.

Van den Brand JM, Haagmans BL, van Riel D, Osterhaus AD, Kuiken T. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Pathol* 2014; 151(1): 83-112. doi:10.1016/j.jcpa.2014.01.004.