

# Un caso fatale di infezione da poxvirus in un gatto

## RIASSUNTO

Un gatto comune europeo di otto anni veniva riferito per un problema cutaneo generalizzato, febbre, letargia, dispnea, presenza di ulcere sulla lingua e sul palato molle, scolo nasale e cheratocongiuntivite bilaterale. All'esame radiologico si rilevava infiltrato multifocale di tipo alveolo-interstiziale con incremento del disegno bronchiale e pneumoderma localizzato nella zona del dorso. Dopo tosatura, nella regione affetta da pneumoderma si osservavano aree necrotiche cianotiche policicliche alternate a zone eritematose rosse ed edematose chiare. L'esame istopatologico delle lesioni cutanee mostrava aree confluenti di necrosi epidermica e follicolare, apoptosi, degenerazione vacuolare e corpi inclusi citoplasmatici eosinofili nei cheratinociti. Nel derma sottostante si osservava un infiltrato neutrofilico interstiziale con detriti carioretici ed emorragie. L'esame ultrastrutturale metteva in evidenza le particelle a "mattoni" tipiche degli orthopoxvirus. Il gatto moriva per complicazioni polmonari. Il caso descritto rappresenta una forma letale di poxviriosi acuta caratterizzata da coinvolgimento polmonare e necrosi cutanea localizzata.

## DESCRIZIONE DEL CASO

Un gatto comune europeo, maschio castrato di 8 anni di età veniva riferito alla visita clinica per anoressia e febbre insorti nei due giorni precedenti. Il proprietario riferiva che 3 settimane prima il gatto era già stato visitato per febbre (39,5 °C), letargia e una dermatite generalizzata con alopecia e prurito. Il gatto era risultato sierologicamente positivo al virus dell'immunodeficienza felina 4 anni prima. A causa della presenza di pulci, veniva sospettata una dermatite allergica e il gatto era stato trattato con fipronil spot on ed enrofloxacin a 5 mg/kg per 1 settimana senza alcun miglioramento del quadro clinico. Il gatto veniva quindi sottoposto ad ulteriore consultazione medica. Alla visita clinica venivano rilevate papule eritematose, pustole, ulcere e noduli sulla regione dorsale per le quali veniva instaurata una terapia con amoxicillina e acido clavulanico (22 mg/kg b.i.d.) associato a 2 mg/kg di prednisolone iniettabile per via sottocutanea per 3 giorni al fine di gestire il prurito; anche questo secondo ciclo di trattamento non portava ad alcun miglioramento. Le lesioni cutanee e lo stato generale del soggetto peggioravano e il gatto iniziava a presentare segni respiratori con scolo nasale e ulcere orali.

Il gatto veniva quindi ripresentato alla visita. All'esame obiettivo generale si osservavano febbre (40,1 °C), abbattimento, dispnea, mucose subitteriche, ulcere sulla parte dorsale della lingua e sul palato molle, scolo nasale e una cherato-congiuntivite bilaterale. Ad una radiografia "total body" il polmone presentava un incremento del disegno bronchiale e di quello alveolo-interstiziale multifocale con appiattimento del diaframma e dilatazione dello stomaco come segno di grave dispnea con aerofagia secondaria. Nella proiezione ventro-dorsale sinistra si osservava un modesto versamento pleurico. I linfonodi tracheobronchiali erano ingrossati assieme ai linfonodi retrosternali. Nella zona dorsale, tra derma e pannicolo si identificava un'area di pneumoderma. Dalle ecografie addominale e tiroidea non emergevano alterazioni. In occasione dell'ecoaddome si è effettuato un rapido controllo della zona cardiaca che non aveva evidenziato alterazioni della morfologia e dimensioni cardiogene e segni di congestione venosa polmonare.

All'esame dermatologico il mantello era normale, solo alcuni ciuffi di pelo sul dorso apparivano conglomerati da croste. Il resto della cute non era facilmente esplorabile ma dopo tosatura di un'area sul dorso, nella zona in cui la cute era crepitante (pneumoderma) si evidenziavano lesioni policicliche con zone bluastre (necrosi) alternate a zone bianche (edematose) e rosate (eritematose). Non si osservavano le lesioni papulo-pustolose riportate dal collega che aveva visitato il gatto all'esordio della malattia. Il quadro dermatologico riferito nell'anamnesi e rilevato clinicamente suggeriva una dermatite miliare evoluta in dermatite necrotizzante con risentimento respiratorio e prostrazione generale.

Le diagnosi differenziali prese in considerazione comprendevano una sindrome paraneoplastica (per lo stato di prostrazione generale) e una dermatite virale sostenuta da herpesvirus, calicivirus o poxvirus. La terapia corticosteroidica veniva sospesa e venivano somministrati enro-

**Silvia Schiavi<sup>1</sup>, Antonella Vercelli<sup>2</sup>,  
Luisa Cornegliani<sup>2</sup>, Vincenzo Miragliotta<sup>3</sup>,  
Francesca Abramo<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Libero professionista, Via Gaeta 84, Udine

<sup>2</sup> Libero professionista, Corso Traiano 99/d, Torino

<sup>3</sup> Dipartimento di Patologia Animale, Università di Pisa, Pisa

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 15/12/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 05/05/2010”.

floxacina iniettabile (10 mg /kg sottocute al di per 20 gg), carprofen (2 mg /kg al di per via sottocutanea), lisina semplice (250 mg al di/gatto per tre settimane) e interferone omega per os.

Il work up diagnostico iniziale prevedeva un esame emocromocitometrico e un esame citologico dalle lesioni cutanee. All'emocromocitometrico si evidenziava una modesta leucocitosi con neutrofilia, una modesta anemia normocitica e normocromica e aumento delle piastrine. Per l'esame citologico i preparati, effettuati per impronta e per agoaspirazione, venivano colorati con Diff-Quik®, risultavano costituiti solo da materiale necrotico e pertanto erano ritenuti non diagnostici.

Si procedeva quindi con il prelievo di un campione di sangue (il siero veniva conservato a temperature di -20°C) e l'effettuazione di una biopsia cutanea. Il gatto decedeva la notte successiva per complicazioni respiratorie, i proprietari non davano il consenso all'effettuazione dell'esame necroscopico. Le indagini diagnostiche effettuate fino ad allora consentivano in seguito di emettere una diagnosi post-mortem. I campioni di cute venivano fissati in formalina tamponata al 10% (pH 7,4) e processati come di routine; sezioni di 5 µm venivano colorate con ematossilina-eosina. All'esame istopatologico il target

della malattia risultavano essere le strutture epiteliali cutanee con lesioni riconducibili ad aree coalescenti di necrosi epidermica e follicolare. Per ampi tratti i cheratinociti apparivano in necrosi o in apoptosi (Fig. 1A,B), mentre in aree focali erano rigonfi, con degenerazione balloniforme e con citoplasma contenente numerosi corpi inclusi intensamente eosinofili (Fig. 1C). Nel derma sottostante si osservava un lieve infiltrato perivascolare di tipo neutrofilico o neutrofilo sparsi in sede interstiziale associati a "nuclear dust" (frammenti carioretici nucleari) ed emorragie. La stessa tipologia di infiltrato era presente nel sottocute associata a tessuto adiposo necrotico con interposizione di fasci di collagene di aspetto pallido. Poiché la presenza di inclusi intracitoplasmatici eosinofili era fortemente suggestiva di infezione da poxvirus, porzioni di 1 mm<sup>3</sup> rappresentative della lesione venivano prelevate dal campione di cute incluso in paraffina per essere processate per la microscopia elettronica. Gli studi di ultrastruttura consentivano di rilevare le particelle virali a "mattoncino" tipiche degli orthopoxvirus (Fig. 2D). Al fine di rilevare la possibile presenza di anticorpi specifici anti-poxvirus nel gatto, il campione di siero che era stato conservato precedentemente veniva impiegato in una indagine di immunostochimi-

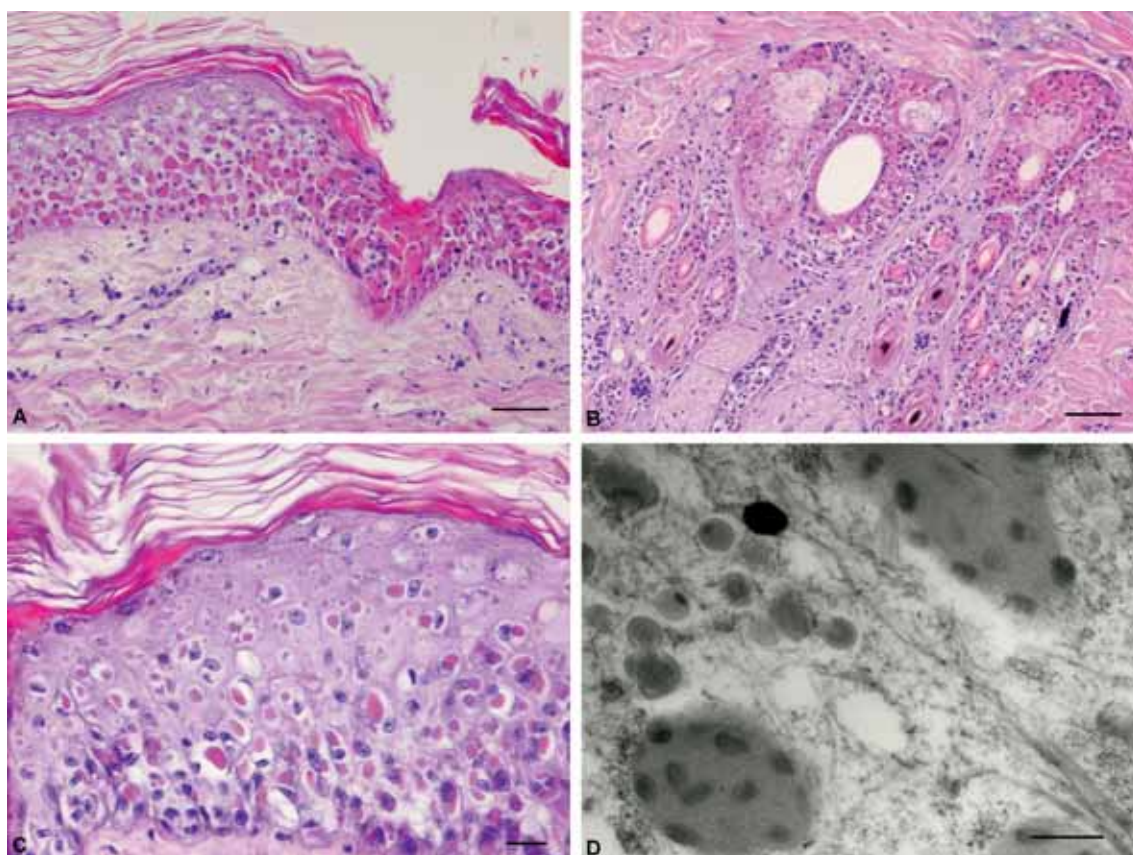


FIGURA 1 - Istopatologia della cute: necrosi epidermica diffusa con cheratinociti marcatamente eosinofili e con nuclei corartati (apoptosi) (A); necrosi follicolare diffusa, le cellule epiteliali della parete follicolare mostrano le stesse caratteristiche dei cheratinociti epidermici (B); cheratinociti con degenerazione balloniforme e corpi inclusi eosinofili intracitoplasmatici multipli e di dimensioni variabili (C) (A, B e C, colorazione E-E); immagine di ultrastruttura che mostra i dettagli dei virioni intracitoplasmatici liberi e dei corpi elementari<sup>2</sup> contenenti poxvirus (colorazione con acetato di uranile e citrato di piombo, barra=0.5 µm)

ca su un campione di cute di un altro gatto positivo al poxvirus (soggetto con lesioni cutanee ulcerative del muso nelle quali si riscontrava la presenza, nei cheratinociti, di corpi inclusi eosinofili intracitoplasmatici). In breve le sezioni di tessuto, ottenute dalla biopsia cutanea fissata in formalina e routinariamente processata, sono state deparaffinate, reidratate in una serie decrescente di alcoli e trattate con Endblocker (Biomedica Corp., Foster City, CA, USA). Il siero del gatto in esame è stato utilizzato non diluito e a diluizioni scalari di 1:2, 1:10 e 1:20, le sezioni sono state in seguito incubate con anticorpo anti IgG di gatto biotinilato e il complesso streptavidina-perossidasi (Biospa, Milan, Italy). La reazione colorimetrica è stata effettuata mediante NovaRed (Vector, Mi). Lo scopo dell'indagine era duplice, confermare l'infezione da Pox (già emessa mediante esame istopatologico e microscopia elettronica) e nel contempo valutare la competenza del sistema immunitario del soggetto. L'indagine risultava negativa e, poiché la diagnosi veniva emessa sulla base dei risultati della microscopia elettronica, si optava per considerarla indicativa di assenza di anticorpi specifici nel gatto. In conclusione le indagini diagnostiche effettuate post-mortem consentivano di emettere una diagnosi di forma letale acuta di infezione da poxvirus caratterizzata da coinvolgimento polmonare e necrosi cutanea localizzata.

## DISCUSSIONE

Il cowpoxvirus è un membro del genere *Orthopoxvirus* della famiglia dei Poxviridae. Gli Orthopoxvirus comprendono, oltre al cowpoxvirus, il virus vaccino, il virus del vaiolo e almeno altre 6 specie quali il poxvirus della scimmia (monkeypox) e il virus del procione (raccoonpox).<sup>1</sup> Il cowpox si è dimostrato agente causale di infezione sporadica nel gatto domestico in diversi Paesi europei. È stato isolato nell'Eurasia Occidentale in un'area che approssimativamente risulta delimitata dalla Russia, dalla Turchia, dalla Francia e dalla Gran Bretagna<sup>2</sup> e solo una volta in Italia.<sup>3</sup> Più raramente l'infezione è stata descritta negli U.S.A. e nel Canada.<sup>4</sup> Considerando gli aspetti epidemiologici del cowpox negli ospiti accidentali (uomo e gatto domestico) e la distribuzione geografica limitata, si ipotizza che i mammiferi roditori possano rappresentare il reservoir naturale dell'infezione.<sup>5</sup> In passato alcuni autori hanno considerato i bovini, i cavalli, i gatti, gli animali esotici e i ratti i principali ospiti del poxvirus;<sup>6,7</sup> tale ipotesi viene confutata dal fatto che queste specie hanno una distribuzione geografica molto più ampia se paragonata alla distribuzione dell'infezione da cowpox. In effetti se le specie sopra indicate fossero reservoir del poxvirus l'infezione sarebbe diffusa in tutto il mondo. Una considerazione analoga esclude come ospiti naturali dell'infezione il gerbillone e lo scoiattolo di

terra.<sup>2</sup> Chantrey et al.<sup>2</sup> suggeriscono come le arvicole siano i più probabili reservoir del cowpoxvirus almeno in Gran Bretagna e riportano inoltre come l'infezione nei roditori sia stagionale con titoli anticorpali elevati nella tarda estate e primo autunno in corrispondenza di un picco nella popolazione degli ospiti naturali. Quest'ultima considerazione spiegherebbe l'elevata incidenza autunnale del cowpoxvirus nell'uomo come pure nel gatto.<sup>5</sup>

Nel caso descritto il gatto viveva in ambiente domestico (*indoor*) senza alcun contatto con l'esterno ma durante l'anno si spostava in camper con i proprietari verso i campeggi marini della costa nord-orientale dell'Italia che, nel periodo autunnale, sono abitati da piccoli mammiferi roditori e gatti randagi: questo habitat potrebbe aver favorito la condizione di contagio. Il gatto aveva soggiornato lungo la costa nord-orientale circa 1 mese prima dell'insorgenza dei segni clinici.

I gatti si infettano tipicamente attraverso ferite indotte da roditori selvatici, la trasmissione può avvenire anche tramite contagio diretto gatto-gatto, gatto-uomo e gatto-cane.<sup>5,8</sup> In caso di infezione da poxvirus il gatto deve essere isolato fino alla completa guarigione per impedire il contagio all'uomo;<sup>9,10,11</sup> in Italia non ci sono attualmente disposizioni specifiche per la gestione dei casi sospetti nonostante la malattia debba essere considerata pericolosa per la salute umana. Nel caso descritto né i proprietari né il personale sanitario veterinario hanno manifestato lesioni riferibili ad eventuale contagio.

Gli animali infetti mostrano lesioni cutanee singole o multiple di solito autolimitanti ma in alcuni casi l'infezione può essere grave, sistemica e fatale. La lesione cutanea primaria è una ferita infetta solitamente localizzata sulla testa, sul collo e sulle zampe anteriori. L'anamnesi nel nostro caso riporta una dermatite caratterizzata da noduli e ulcere, quadro clinico compatibile con infezione primaria da poxvirus erroneamente considerata nelle sue fasi iniziali come malattia allergica complicata; la terapia corticosteroidica potrebbe anche aver influenzato negativamente il decorso della malattia. La replicazione virale localizzata nella sede cutanea primaria costituisce la fonte per la conseguente viremia. Durante la fase viremica alcuni soggetti sviluppano febbre, inappetenza e letargia. Questi segni erano presenti anche nel caso descritto. Generalmente dopo 10-14 giorni dall'insorgenza della lesione primaria si sviluppano nuovi noduli in altre aree del corpo: queste lesioni secondarie sono inizialmente maculopapulari e progrediscono verso l'ulcerazione. In circa il 20% dei gatti infetti si osservano anche lesioni orali concomitanti, in un caso riportato in letteratura le lesioni ulcerative erano presenti solo a livello della giunzione muco-cutanea orale.<sup>12</sup> Poiché le ulcere orali sono più frequentemente associate ad infezione da herpesvirus e calicivirus, anche queste due malattie erano state prese in considerazione nelle diagnosi differenziali nel

nostro caso. Nella fase in cui insorgono le lesioni secondarie i segni sistemici della malattia si osservano raramente a meno che il soggetto non abbia una malattia che compromette il suo sistema immunitario; il decorso rapido e fatale osservato nel nostro caso potrebbe essere stato indotto dalla presenza concomitante dell'infezione da FIV.

L'indagine di immunoistochimica nel nostro caso è risultata negativa. La mancanza di positività all'indagine immunoistochimica porta ad alcune considerazioni e all'individuazione di alcuni fattori possibilmente responsabili del risultato negativo: a) la positività alla FIV potrebbe aver condizionato un titolo anticorpale basso; b) il soggetto si trovava in una fase acuta viremica, come dimostrato istologicamente dall'assenza di un infiltrato massivo e dalla presenza di "nuclear dust" che indicano una compromissione vascolare, durante la quale la risposta anticorpale può essere ancora poco efficiente (tale ipotesi era già stata riportata da Bennet nel 1986<sup>13</sup>); c) l'utilizzo nell'indagine di un anticorpo secondario anti-IgG piuttosto che anti-IgM potrebbe aver condizionato l'esito negativo non potendo rilevare una possibile risposta anticorpale precoce sostenuta da un piccolo delle IgM; d) la terapia corticosteroidica somministrata precedentemente potrebbe aver abbassato il titolo anticorpale. Nel gatto domestico la mortalità dovuta al cowpoxvirus è bassa e solo il coinvolgimento di organi interni, principalmente il polmone, può portare a morte come conseguenza di una polmonite virale.<sup>1</sup> Nel caso in esame, i risultati dell'indagine radiologica erano indicativi di una polmonite multifocale con modesto coinvolgimento pleurico sinistro. Non è stato possibile effettuare una necropsia per escludere o confermare una concomitante infezione batterica come eziopatogenesi della flogosi polmonare. In conclusione gli autori descrivono questo caso di poxvirosi ad esito fatale in un gatto in quanto le dermatiti virali in questa specie sono riportate raramente e probabilmente sottostimate, le manifestazioni cliniche sono infatti spesso aspecifiche, difficilmente riconosciute e l'iter diagnostico è spesso complicato.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i colleghi Dott.essa Elisabetta Romanelli e Dott. Sergio Fabbro per aver riferito il caso.

## Parole chiave

*Poxvirus, corpi inclusi, cute, polmone, gatto.*

## ■ A fatal case of cowpox virus infection in a cat

### Summary

An 8 year-old neutered short haired cat was presented with a history of generalized dermatitis, fever and lethargy unsuccessfully treated as an allergic disease. The cat was febrile (40.1 °C), lethargic, dyspnoeic, showed oral ulcers on the tongue and soft palate, nasal discharge and bilateral keratoconjunctivitis. At X ray examination a multifocal alveolar interstitial pattern and bronchial pattern and a dorsal well defined area of pneumoderma between dermis and the underlying panniculus were revealed. After clipping of the region affected by pneumoderma, polycyclic bluish necrotic areas alternating with whitish oedematous and reddish erythematous areas were detected. Histologically these skin lesions were mostly represented by coalescing epidermal and follicular necrosis. Keratinocytes were undergoing focally extensive necrosis or apoptosis, and showed ballooning degeneration with cytoplasmic eosinophilic inclusion bodies. The underlying dermis had interstitial infiltrate of neutrophils with nuclear dusting and haemorrhages. Ultrastructural studies revealed square-shaped particles typical of the orthopoxvirus. The cat suddenly died for respiratory complications. This case represents a rare lethal form of acute poxvirus infection characterized by pulmonary involvement and localized skin necrosis.

### Key words

*Poxvirus, inclusion bodies, skin, lung, cat.*

## BIBLIOGRAFIA

- Hawranek T, Tritscher M, Muss WH, Jecel J et al. Feline orthopoxvirus infection transmitted from cat to human. *Journal of American Academy Dermatology* 49, 513-8, 2003.
- Chantrey J, Meyer H, Baxby D, Begon M et al. Cowpox: reservoir hosts and geographic range. *Epidemiology and Infection* 122, 455-60, 1999.
- Canese MG, Lavazza A, Massone A, Galeano F et al. Feline poxvirus infection. A case report. *Schweizer Archiv Tierheilkunde* 139, 454-7, 1997.
- Yager JA, Hutchison L, Barrett JW. Raccoonpox in a Canadian cat. *Veterinary Dermatology* 17, 443-8, 2006.
- Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. *British Journal of Dermatology* 131, 598-607, 1994.
- Marrenikova SS, Maltseva NN, Korneeva VI, Garanina NM. Outbreak of pox disease among Carnivora (Felidae) and Edentata. *Journal Infectious Diseases* 135, 358-66, 1977.
- Pfeffer M, Burck G, Meyer H. Cowpox viruses in Germany: an analysis of 5 cases in 1998. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* 112, 334-8, 1999.
- Bennet M, Gaskell CJ, Gaskell RM, Baxby D et al. Studies on poxvirus infection in cats. *Archives Virology* 1989, 104: 19-33, 1989.
- Casemore DP, Emslie ES, Whyler DK, Baxby D et al. Cowpox in a child, acquired from a cat. *Clinical Experimental Dermatology* 12, 286-287, 1987.
- O'Connor GM, Thiru AA, Caul OE. Ocular cowpox: transmission from the domestic cat to man. *British Journal of Ophthalmology* 74, 245-246, 1990.11
- Carletti F, Bordi L, Castelletti C, Di Caro A et al., Letter: "Cat-to-Human Orthopoxvirus Transmission, Northeastern Italy" *Emerging infectious diseases*, 15, 2009.
- Godfrey DR, Blundell CJ, Essbauer S, Pfeffer M et al. Unusual presentations of cowpox infection in cats. *Journal of Small Animal Practice* 45, 202-5, 2004.
- Bennet M, Gaskell CJ, Gaskell RM, Baxby D et al. Poxvirus infection in a domestic cat: some clinical epidemiological observations. *Veterinary Record* 118: 387-390, 1986.