

IL CIMURRO NERVOSO: ASPETTI ISTOPATOLOGICI E PATOGENESI

MARIA TERESA MANDARA, ALFREDO DENTINI

*Dipartimento di Scienze Biopatologiche Veterinarie
Università degli Studi di Perugia Via S. Costanzo n.4 - 06126 Perugia*

Riassunto

Nella diagnosi istomorfologica di cimurro nervoso il riconoscimento e la localizzazione delle lesioni elementari assumono una importanza fondamentale. Per quanto ci si impegni nel tracciare un quadro istopatologico il più caratteristico possibile della malattia, appare evidente l'estremo polimorfismo che ben si giustifica con la complessità dei meccanismi patogenetici che entrano in gioco nella determinazione delle varie fasi della malattia.

Scopo di questo lavoro è quello di illustrare i complessi ed eterogenei quadri istomorfologici di cimurro nervoso e tentare di delineare i principali meccanismi patogenetici che portano ad una così multiforme espressione istologica e clinica della malattia.

Summary

To recognise and to localise basic lesions in the Central Nervous System (CNS) is extremely important when diagnosing Canine Nervous Distemper. Due to its complex pathogenesis the disorder is expressed with a marked polymorphism. The present paper describes the different morphological patterns of Canine Nervous Distemper and attempts to outline the most important pathogenetic mechanisms determining the histological and clinical aspects of this neurological disease.

Introduzione

Il cimurro è una malattia conosciuta da secoli e, nonostante l'uso diffuso di vaccini, in Italia continua a rappresentare ancora una delle più comuni e pericolose malattie infettive del cane. L'agente eziologico è stato definitivamente identificato da Carré, nel 1905, in un Morbillivirus della famiglia delle Paramixoviridae. Sino ad allora la responsabilità eziologica della malattia era stata attribuita a *Bordetella bronchiseptica*, a motivo del fatto che frequentemente questo batterio veniva isolato in cani con cimurro nervoso¹.

Il cimurro è una malattia contagiosa a diffusione cosmopolita, a decorso acuto, subacuto o cronico, caratterizzata da febbre, sintomi respiratori, sintomi gastroenterici, sintomi nervosi e, occasionalmente, sintomi cutanei. La sua ampia diffusione trova giustificazione nel fatto che numerosi animali oltre al cane, tra i Canidi quanto tra i Mustelidi e i Procionidi, sono naturalmente recettivi alla infezione; inoltre, il virus, presente in tutti gli escreti e secreti di un organismo infetto, assicura il contagio per via

inalatoria e diffonde con grande rapidità dagli animali infetti a quelli sani anche a grandi distanze¹. Esso sembra prediligere i cuccioli, mentre i soggetti adulti appaiono più resistenti per lo stato immunitario che si instaura nell'animale in seguito ai ripetuti contatti di questo con il virus presente nell'ambiente. In principio il virus penetra nell'organismo recettivo per via inalatoria e colonizza le prime vie respiratorie e i linfonodi regionali. Man mano che la concentrazione del virus aumenta, questo tende a diffondere, producendo nel 3°, 4° e 5° giorno dall'infezione la viremia. Durante questa fase il virus aggredisce soprattutto le strutture linfatiche dell'organismo e ne provoca una marcata leucopenia. In seguito, la concentrazione del virus nel sangue scende e rimane bassa per circa 24-48 ore, per poi risalire, verso il 7°-9° giorno, con una seconda generalizzazione ematica, durante la quale esso colonizza tutte le strutture epiteliali e il Sistema Nervoso Centrale (SNC). Il primo effetto che il virus è in grado di produrre nell'organismo è una profonda alterazione morfofunzionale dell'intero sistema immunitario, dalla quale dipendono, in seguito, l'evoluzione e l'andamento clinico del cimurro

nella sua forma più nota, meglio conosciuta come “forma classica”.

Dopo la individuazione dell'agente eziologico e dei momenti più significativi della patogenesi del cimurro nella sua “forma classica”, ciò che sicuramente ha incuriosito ed interessato di più i ricercatori è stata la scoperta che il cimurro potesse esprimersi anche con una sintomatologia nervosa. La diagnosi clinica di cimurro nervoso resta, in molti casi, ancora una sfida anche per i neurologi più esperti, e i tentativi di risolvere la malattia farmacologicamente risultano purtroppo, spesso, frustranti.

Cimurro Nervoso: aspetti clinici

Attualmente le conoscenze acquisite circa gli aspetti clinici del cimurro nervoso sono ancora piuttosto incomplete. Oggi si è concordi nel ritenere che l'infezione da virus del cimurro sviluppi negli animali primariamente una malattia sistemica con febbre, disturbi respiratori e gastroenterostinali, a cui segue la malattia neurologica due o tre settimane più tardi².

La manifestazione neurologica del cimurro non rientra tra i quadri sintomatologici della “forma classica” con cui si esprime primariamente la malattia. Infatti, il coinvolgimento del SNC in casi di cimurro non è un riscontro costante. Inoltre, quand'anche esso sia presente, non è sempre possibile metterlo in relazione temporale con un preciso momento patogenetico della malattia sistemica. In alcuni casi, infatti, la sintomatologia nervosa può presentarsi due o tre settimane dopo, in altri dopo mesi o anni come “*Encefalite Post-Infettiva*”, sempre che l'animale sia sopravvissuto alla precedente forma sistemica. È possibile altresì che l'anamnesi non riporti precedenti episodi respiratori e/o gastroenterici di cimurro².

Sebbene il cimurro nervoso colpisca generalmente i cani adulti, non è infrequente la sua comparsa in soggetti di meno di un anno di età e, addirittura, di meno di quattro mesi². Questa singolare forma clinica di cimurro può avere un'evoluzione acuta o cronica e, in ogni caso, un andamento monofasico. La durata della malattia può variare da pochi giorni a più di un mese.

La forma neurologica del cimurro si esprime con quadri clinici non sempre sovrapponibili. Sulla base delle disfunzioni neurologiche maggiormente rilevabili all'esame clini-

co, il cimurro nervoso tende ad esprimersi come Malattia Spinale, Malattia Vestibolare, Malattia Cerebellare, cecità, mioclono e convulsioni². Come accade per qualsiasi malattia del SNC, anche per il cimurro i sintomi clinici dovrebbero essere l'espressione della localizzazione delle lesioni indotte dal virus nel parenchima nervoso. Tuttavia, nel cimurro nervoso è alquanto difficile riuscire a stabilire una esatta correlazione tra i sintomi e la distribuzione delle lesioni. Infatti, se i sintomi neurologici, nella maggior parte dei casi, sono espressione di una sola lesione focale ben localizzata, l'esame istologico riporta spesso lesioni multifocali.

Lesioni elementari e quadri istomorfologici del Cimurro Nervoso

Lo studio dei rapporti patogenetici esistenti tra la “forma nervosa” e la “forma classica” di cimurro ha portato alla osservazione di un'estrema variabilità di quadri morfologici di cimurro nervoso con cui esso, pur se riferibile ad un solo agente eziologico e ad una stessa specie animale recettiva, si esprime e sulla cui spiegazione patogenetica ancora oggi si discute. All'esame neuropatologico il cimurro nervoso è caratterizzato da alcune lesioni elementari che, insieme alla loro precisa localizzazione, guidano verso una diagnosi morfologica di certezza (Tab. 1).

Tra queste la *demielinizzazione* è sicuramente quella più caratteristica, costantemente presente, contraddistinta da una perdita più o meno evidente, da parte della sostanza bianca, di affinità per l'eosina e/o da una sua marcata vacuolizzazione (Foto 1).

Sebbene la demielinizzazione compaia piuttosto diffusamente, essa si osserva più frequentemente e con maggiore gravità nella sostanza bianca cerebrale, nella capsula interna, nel mesencefalo, nei tratti ottici e peduncoli cerebrali, nella sostanza bianca cerebellare e peduncoli cerebellari, nei veli cerebellari, nonché nel tronco cerebrale e nel midollo spinale. Generalmente essa non interessa uniformemente il parenchima, ma mostra una distribuzione prevalentemente multifocale ben circoscritta. La demielinizzazione predilige i distretti subependimali e subpiali, confe-

Tabella 1

Localizzazione delle lesioni in corso di Cimurro Nervoso

Sostanza bianca

- S.b. cerebrale
- Tratti ottici
- Peduncoli cerebrali e cerebellari
- S.b. cerebellare
- Veli cerebellari
- Tronco cerebrale
- Midollo spinale

Sostanza grigia

- Corteccia cerebrale
- Nuclei della base
- Nuclei talamici e cerebellari

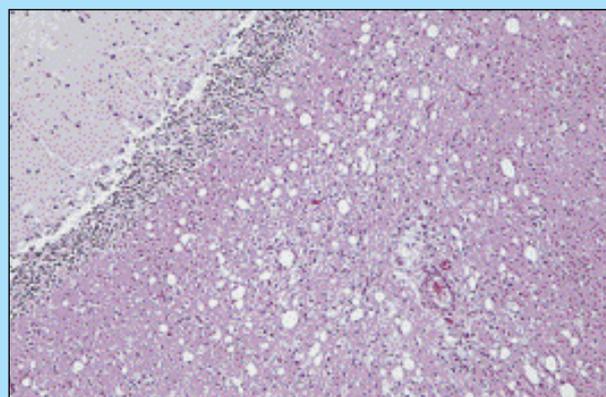


FOTO 1 - Aree di grave demielinizzazione nella sostanza bianca cerebellare, con marcata vacuolizzazione ed intensa reattività astrocitaria. (E-e. 10x)

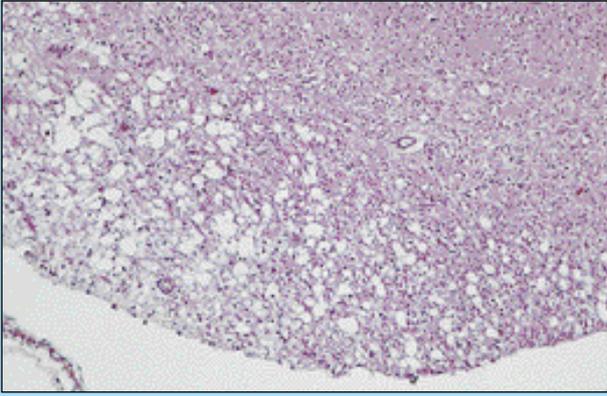


FOTO 2 - Demyelinizzazione subpiale nel tronco cerebrale. Aspetto "a merletto". (E-e. 10x)

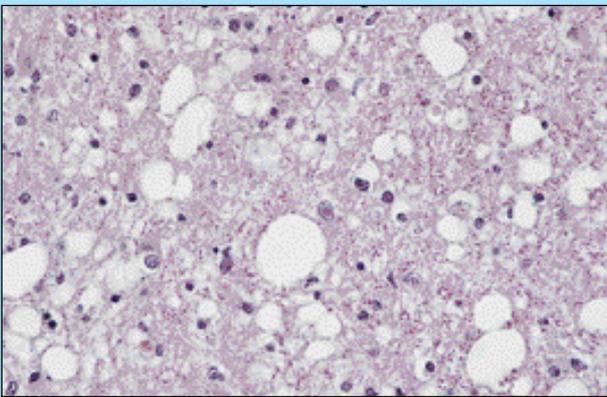


FOTO 3 - Area di demielinizzazione con astrocitosi. Alcuni astrociti presentano inclusi virali acidofili intranucleari. (E-e. 40x)

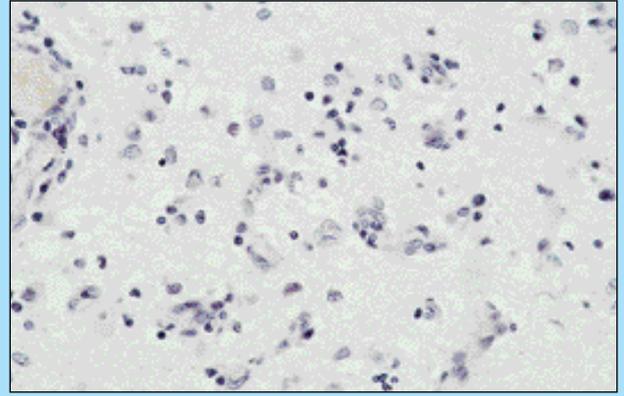


FOTO 4 - Sostanza grigia corticale. Grave perdita di neuroni associata ad intensa reazione astrocitaria. (E-e. 40x)

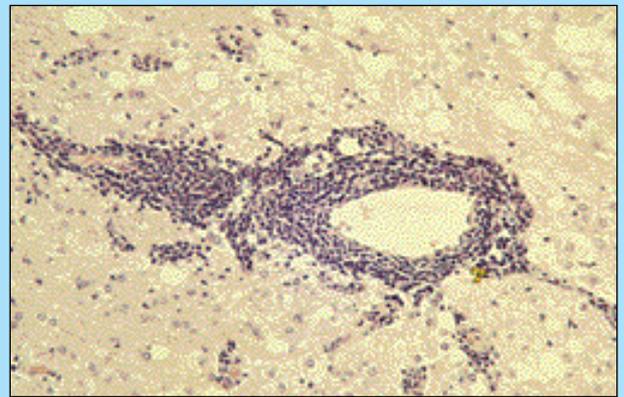


FOTO 5 - Manicotto perivascolare linfoplasmacellulare di notevoli dimensioni. Nelle immediate vicinanze sono presenti altri manicotti appena percettibili. (E-e. 25x)

rendo il cosiddetto aspetto a "merletto" (Foto 2).

Un altro reperto caratteristico costantemente associato alla demielinizzazione è la intensa *reattività astrocitaria*. Gli astrociti iperplastici si distribuiscono tra le fibre demielinizzate o tra la sostanza bianca danneggiata e quella intatta, come a delimitarne l'area lesionata. In molti altri casi, gli astrociti appaiono ipertrofici e prendono il nome di "astrociti gemistocitici", considerati come gli effettivi "astrociti reattivi". Frequentemente negli astrociti si possono osservare i tipici inclusi eosinofili, citoplasmatici e nucleari del paramixovirus (Foto 3).

In alcuni focolai di demielinizzazione appare evidente un'iperplasia sia degli elementi astrocitari che di quelli microgliali. Cellule ad attività macrofagica si evidenziano soprattutto in aree di grave demielinizzazione, dove assumono i caratteri di "cellule schiumose", rotonde, dal nucleo eccentrico e dal citoplasma voluminoso e ricco di materiale schiumoso.

Nel cimurro nervoso, accanto alle lesioni demielinizzanti della sostanza bianca encefalica e midollare, non di rado si osserva un *coinvolgimento della sostanza grigia*. In questi casi i neuroni appaiono colpiti da fenomeni degenerati-

vi, a volte così accentuati da conferire loro l'aspetto di "ghost cells". I neuroni più colpiti sono generalmente quelli della corteccia cerebrale, dei nuclei della base, dei nuclei talamici e cerebellari e, in alcuni casi, quelli cerebellari del Purkinje. Nella sostanza grigia, come in quella bianca, è presente, oltre ad una intensa reattività astrocitaria, una iperplasia microgliale, espressione di neuronofagia (Foto 4). A questo proposito, è interessante sottolineare che in cuccioli di pochissimi giorni di vita il cimurro nervoso, seppur raramente, può colpire esclusivamente la sostanza grigia³. Il danno alla sostanza grigia in corso di cimurro nervoso resta, comunque, una lesione del tutto aspecifica.

Accanto ai fenomeni degenerativi fin qui riportati, il cimurro nervoso si esprime anche *con eventi più specificatamente di natura infiammatoria* caratterizzati dai cosiddetti "manicotti perivascolari" di cellule prevalentemente linfo monocitarie e plasmacellule, disposte più o meno uniformemente intorno al vaso (Foto 5). A seconda della gravità della lesione e del suo decorso evolutivo, i manicotti appaiono costituiti da pochissime cellule (3-4) o da numerose cellule disposte in 5-10 e più strati intorno al vaso, con

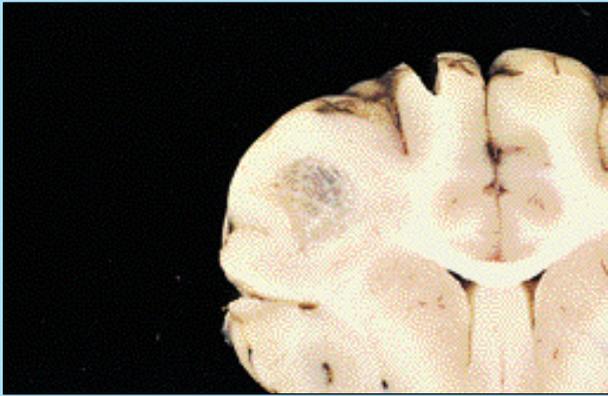


FOTO 6 - Encefalo. Grave leucomalacia corticale apprezzabile come ciste malacica all'esame macroscopico.

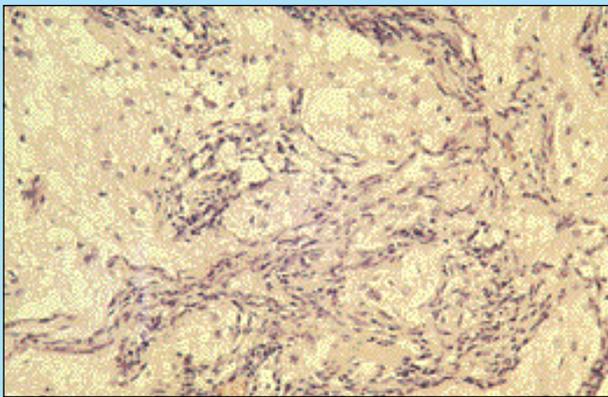


FOTO 7 - Fibrosi astrocitaria. Iperplasia degli astrociti fibrillari i cui processi citoplasmatici tendono a disporsi in fasci paralleli. (E-e. 25x)

una distribuzione simmetrica. In alcuni casi le cellule infiammatorie mostrano una netta tendenza ad infiltrare il parenchima circostante. Il processo infiammatorio può esprimersi anche con una meningite linfoplasmacellulare a focolai, quasi sempre associata ad aree di demielinizzazione nella sottostante sostanza bianca corticale.

In prossimità di aree con marcata infiltrazione infiammatoria, è comune il riscontro di focolai di necrosi. L'evento necrotico può essere, a sua volta, di tale gravità da produrre una marcata perdita di sostanza che si esprime con una completa disarchitettura del parenchima e con la comparsa di microcavitazioni, dette "cisti malaciche" (Foto 6). In alcuni casi la leucomalacia rappresenta un evento necrotico puro, non associato ad alcun fenomeno infiammatorio.

Può verificarsi anche che il tessuto necrotico venga sostituito da una attiva reazione astrocitaria di tipo fibroso che trattiene i detriti necrotici e le molteplici cellule infiammatorie dei manicotti perivascolari. Nelle aree di sclerosi così caratterizzate, le pareti vasali sono fortemente ispessite per ipertrofia ed iperplasia dei fibroblasti perivascolari. La componente astrocitaria che sostituisce il tessu-

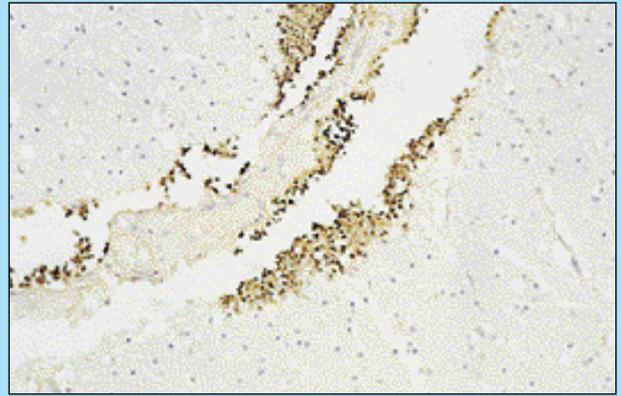


FOTO 8 - IV ventricolo. Intensa immunoreattività subependimale con iniziale tendenza del virus ad infiltrare il parenchima adiacente. (Mab anti-CDV. PAP 1:1000, 25x)

to necrotico, insieme alla componente connettivale fibrosa, porta, in ultimo, alla formazione di vere e proprie "placche sclerotiche" (Foto 7).

Le lesioni morfologiche elementari fin qui descritte, la loro diversa combinazione e la loro esatta localizzazione sono punti cardine nella diagnosi istologica del cimurro nervoso. In ogni caso, questa risulta di assoluta certezza solo quando vengono individuati i corpi inclusi o l'agente virale incriminato mediante tecniche di immunostochimica e/o ibridazione in situ⁴.

Le lesioni elementari riscontrabili nel SNC di cane con cimurro nervoso non sono sempre contemporaneamente presenti, ma, nella loro diversa associazione, costituiscono quadri istopatologici estremamente polimorfi che oggi siamo in grado di raggruppare in 6 forme, ben identificate e distinte anche da un punto di vista patogenetico:

- **Encefalite Demielinizzante Acuta**
- **Encefalite Demielinizzante Post-Vaccinale**
- **Encefalite Demielinizzante Multifocale Cronica**
- **Encefalite Demielinizzante Multifocale Cronica Recidivante**
- **Encefalite Multifocale Cronica**
- **Encefalite del Cane Vecchio.**

La *Encefalite Demielinizzante Acuta* è caratterizzata da focolai multipli, ben circoscritti, di demielinizzazione pura, associata ad una intensa reazione astrocitaria. Dove è possibile osservare astrociti con inclusi virali, questi appaiono all'interno della lesione. La demielinizzazione, in questa fase, ha una distribuzione limitata e si localizza prevalentemente nei tratti ottici, nei peduncoli cerebrali e cerebellari, nella sostanza bianca cerebellare, nei veli cerebellari e nel tronco cerebrale. Queste sedi sono punti di riferimento essenziali nella diagnosi di encefalite demielinizzante acuta, così come le aree subpiali e subependimali.

In questa forma la reattività infiammatoria, quando presente, si esprime con manicotti perivascolari, a volte anche numerosi, costituiti però sempre da poche cellule infiammatorie e non sempre in associazione stretta alle aree di demielinizzazione e/o con focolai di meningite e di corioidite linfoplasmacellulare. Nella encefalite demielinizzante

acuta il fenomeno necrotico generalmente manca. Nei casi in cui esso è presente, sembra poter essere correlato all'azione diretta del virus piuttosto che all'evento infiammatorio⁵. L'antigene virale, morfologicamente e/o immunologicamente evidenziabile, si localizza preferenzialmente in sede periependimale e perivasale (Foto 8).

L'Encefalite Demielinizzante post-vaccinale è morfologicamente una encefalite demielinizzante acuta legata, anamnesticamente, ad una recente vaccinazione che si giustifica con la presenza di varianti patogene del virus del cimurro nel lotto di vaccino, o con uno stato di immunodeficienza dei cuccioli vaccinati, o ancora con una concomitante infezione da parvovirus e/o con la presenza di una infezione da virus del cimurro in incubazione. L'encefalite demielinizzante post-vaccinale è caratterizzata da una gravissima demielinizzazione della sostanza bianca cerebellare, dei tratti ottici, del tratto spinale del nervo trigemino, dei peduncoli cerebrali e cerebellari caudali. In essa mancano quasi del tutto i manicotti perivascolari e non si osservano corpi inclusi. Ciononostante, l'antigene virale è evidenziabile negli astrociti della sostanza bianca cerebellare. Alcuni casi di encefalite demielinizzante post-vaccinale sono contraddistinti prevalentemente da necrosi dei neuroni e inclusi neuronali e, raramente, da manicotti perivascolari⁶.

Nell'Encefalite Demielinizzante Multifocale Cronica le lesioni demielinizzanti sono più gravi e più estese delle precedenti e mostrano una distribuzione ad andamento centrifugo rispetto ad un centro, costituito per lo più da manicotti perivascolari e a volte da necrosi. Il fenomeno infiammatorio è molto intenso e si esprime con manicotti perivascolari di 6, 7 e più strati di cellule.

Rispetto all'encefalite demielinizzante acuta, la distribuzione delle lesioni è più ampia. È però importante osservare che, nonostante la maggior diffusione delle lesioni nel SNC, che ne conferisce il caratteristico aspetto multifocale, le aree più gravemente colpite sono proprio quelle che primariamente sono interessate dalla fase acuta della malattia. Nella forma cronica è più raro evidenziare la presenza del virus; quando ciò è possibile, esso si osserva alla periferia delle lesioni⁷.

L'Encefalite Demielinizzante Multifocale Cronica Recidivante si distingue dalla encefalite demielinizzante multifocale cronica in quanto, oltre alle lesioni croniche, si osservano, in sedi distinte, lesioni demielinizzanti acute. In questa forma, i corpi inclusi si osservano quasi esclusivamente negli astrociti reattivi presenti nelle lesioni acute.

L'Encefalite Multifocale Cronica, nota anche come *Leucoencefalite sclerosante cronica*, è caratterizzata da un intenso fenomeno infiammatorio, associato ad aree di demielinizzazione di media gravità nella sostanza bianca corticale, nella capsula interna, nei tratti ottici, nella sostanza bianca cerebellare e nel tronco cerebrale. In ogni caso, il carattere più rappresentativo è costituito dalla necrosi nella sostanza bianca corticale, del mesencefalo e del tronco cerebrale, associata ad aree di sclerosi piuttosto estese. La demielinizzazione, pertanto, è di secondaria importanza in questa forma ai fini della diagnosi, in quanto può essere anche del tutto assente. L'antigene virale difficilmente è rilevabile.

Anche *nell'Encefalite del Cane Vecchio*, dove sono presenti sia la demielinizzazione che i manicotti perivascolari,

il carattere morfologico più rappresentativo è la presenza di placche sclerotiche nella sostanza bianca e in quella grigia corticale, nei nuclei della base, nel talamo e nel mesencefalo. Queste, però, al contrario dell'encefalite multifocale cronica, risparmiano il cervelletto e non si associano a necrosi. Nella sostanza grigia, accanto alla sclerosi, si osservano fenomeni di degenerazione neuronale e focolai di neuronofagia⁸.

Cimurro Nervoso e patogenesi

La patogenesi del cimurro nervoso è ancora oggi tra gli argomenti più affascinanti e vivaci della neuropatologia veterinaria, e negli ultimi anni si è arricchita di sempre nuovi e stimolanti elementi interpretativi.

Sembra ormai acquisito che il virus del cimurro, una volta penetrato nell'organismo, giunga nel SNC all'incirca una settimana dopo l'infezione, attraverso i linfociti, i monociti e le piastrine⁹. A questo punto, il corso dell'infezione nel SNC dipende da diversi fattori, quali l'età e lo stato immunitario dell'ospite, la costituzione genetica dell'animale e, non ultimo, la virulenza dello stipite responsabile dell'infezione³. Qualora all'infezione segua la malattia, questa può manifestarsi in forma acuta o subacuta, la quale, a sua volta, evolve o verso la guarigione o verso una forma cronica progressiva, istologicamente distinta dalla precedente.

Patogenesi delle lesioni acute

Le vie di accesso del virus del cimurro al SNC sono considerate essenzialmente due: il liquido cefalorachidiano e la barriera ematoencefalica¹⁰. Una volta giunto in questa sede, esso è in grado di infettare, seppur in maniera alquanto diversa, tutti gli elementi cellulari del tessuto nervoso. L'infezione degli astrociti è molto comune e addirittura nella sostanza bianca queste cellule sembrano essere i principali bersagli del virus, anticipando le prime lesioni demielinizzanti¹⁰. Per contro, l'infezione degli oligodendrociti, le cellule deputate alla sintesi della mielina nel SNC, appare piuttosto scarsa se paragonata a quella che si osserva negli astrociti, macrofagi, ependimociti e neuroni¹¹.

La demielinizzazione che contraddistingue le lesioni acute di cimurro nervoso è contemporanea alla presenza del virus nel tessuto, ma ancora oggi rimangono dei dubbi circa il meccanismo patogenetico che la produce. Innanzitutto, è interessante segnalare che la perdita di mielina non riguarda tutto il decorso dell'assone, ma solo alcuni suoi internodi (demielinizzazione internodale). Questo modello di demielinizzazione segnalerebbe dunque un danno selettivo degli oligodendrociti da parte del virus che, nelle aree di sostanza bianca colpite, appaiono chiaramente degenerati e ridotti di numero⁵. Tuttavia, sebbene gli oligodendrociti subiscano un reale danno morfofunzionale, le indagini ultrastrutturali ed immunocitochimiche non hanno fino ad oggi messo in evidenza la presenza di particelle virali complete in queste cellule¹¹. Negli oligodendrociti, pertanto, la degenerazione non trova giustificazione in una infezione produttiva⁴ (Fig. 1).

Considerata insufficiente l'ipotesi patogenetica di una origine oligodendrocitica della demielinizzazione acuta, è stato più volte chiamato in causa un meccanismo patoge-

netico immunomediato. In realtà, in questa fase della malattia esiste un'intensa immunosoppressione indotta dal virus, cosa che rende fortemente improbabile l'esistenza di un'efficiente risposta immunitaria in grado di produrre la demielinizzazione. Infatti, in corso di encefalite demielinizzante acuta la sierconversione mostra livelli anticorpali contro il virus del cimurro, così come livelli anticorpali anti-proteina basilica mielinica (MBP) nel siero e nel liquido cerebrospinale, troppo bassi per essere compatibili con reazioni patologiche di tipo immunitario. Inoltre, la quasi totale assenza di manicotti perivascolari nelle primissime fasi del cimurro nervoso non sostiene l'ipotesi che la demielinizzazione sia dovuta ad un danno della mielina per ipersensibilità cellulo mediata, ma piuttosto che essa sia il risultato di un'azione diretta del virus¹².

Di fondamentale interesse nella comprensione della patogenesi del fenomeno della demielinizzazione è sembrata, per contro, l'osservazione di una contemporanea comparsa di sincizi astrocitari. Ciò ha portato ad ipotizzare che la fusione delle membrane plasmatiche astrocitarie, che si verifica durante la formazione dei sincizi, potesse coinvolgere anche le guaine mieliniche e che la successiva attivazione della funzione macrofagica propria degli astrociti, con produzione di proteasi neutre, potesse danneggiare la mielina e indurne così la fagocitosi¹³.

Nelle primissime fasi dell'infezione appaiono infetti anche gli astrociti disposti intorno ai nodi del Ranvier.

Questo evento, che si verifica in corrispondenza delle giunzioni paranodali, potrebbe avviare il processo di demielinizzazione in quanto gli astrociti infetti perderebbero la funzione trofica che, in condizioni fisiologiche, svolgono nei confronti degli oligodendrociti. Questi ultimi, pertanto, andrebbero incontro a degenerazione e a morte⁵. Non si esclude che gli astrociti infetti possano causare la degenerazione degli oligodendrociti anche per un'attiva produzione di metaboliti tossici⁴.

Nella patogenesi del fenomeno demielinizzante acuto non sembra poter escludere neanche i macrofagi, poiché molto numerosi sono quelli infetti che circondano gli assoni denudati. In realtà, il modello di una "demielinizzazione internodale selettiva" mal si concilia con la liberazione, nello spazio extracellulare, di proteasi mielinolitiche da parte dei macrofagi danneggiati, notoriamente sparsi in modo casuale nel neuropilo¹³.

In conclusione, nel tentativo di individuare il reale meccanismo patogenetico alla base della demielinizzazione della fase acuta del cimurro nervoso, oggi si tende a ripartire dall'oligodendrocita, quale principale artefice del fenomeno. A questo proposito le ricerche più recenti hanno confermato che negli oligodendrociti si realizza un'infezione defettiva o comunque incompleta da parte del virus del cimurro. Infatti, mediante tecniche combinate di immunistochemica e di ibridazione in situ, è stato possibile individuare in essi solo sequenze di acidi nucleici virali piuttosto che particelle com-

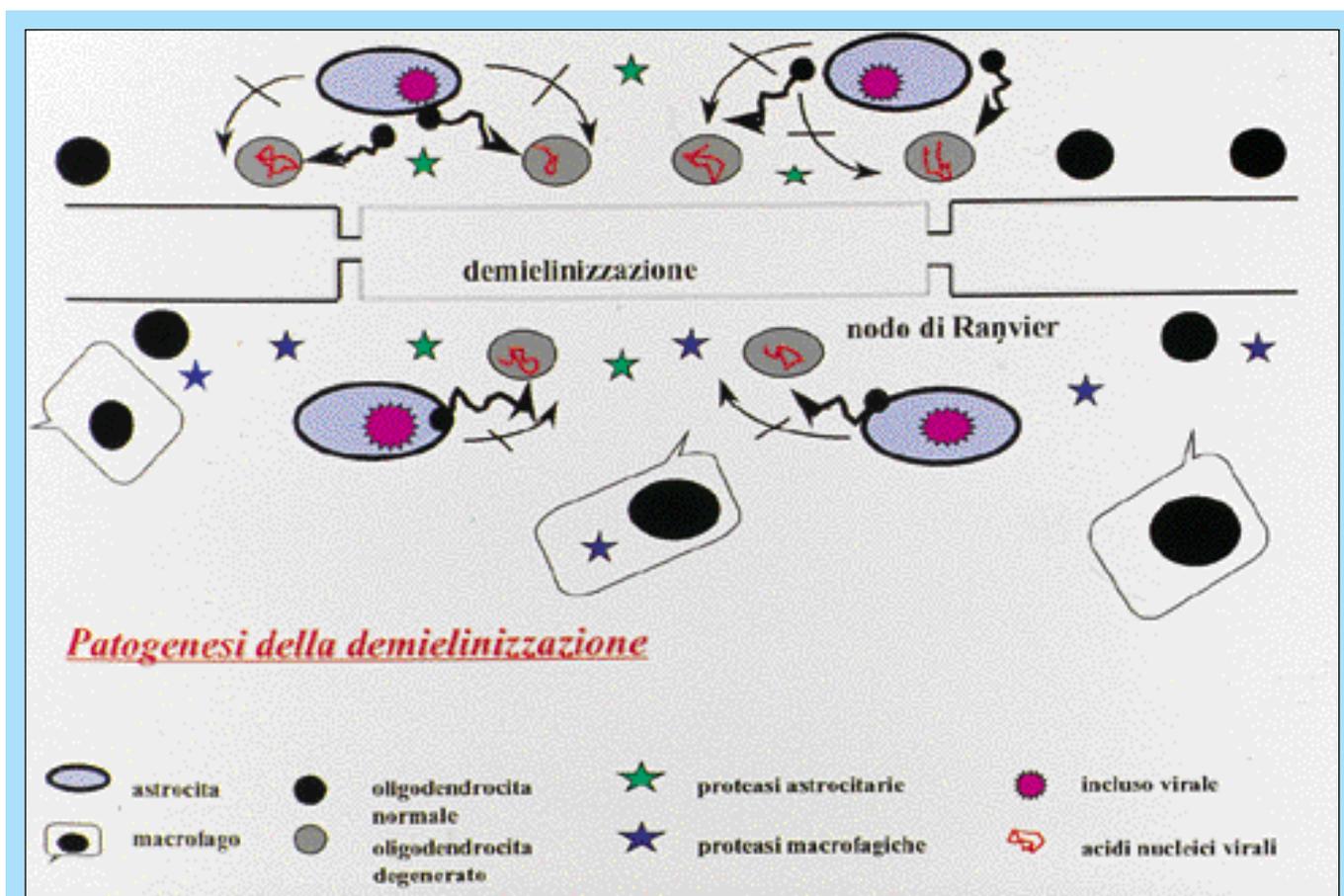


FIGURA 1 - Patogenesi della demielinizzazione. Gli astrociti perinodali infetti attivati rilasciano proteasi mielinolitiche e metaboliti tossici per gli oligodendrociti. Gli oligodendrociti degenerano per infezione incompleta da parte del virus e/o per perdita del sostegno trofico da parte degli astrociti infetti.

plete di paramixovirus⁴. È quindi possibile affermare che solo un'infezione "restrittiva" degli oligodendrociti produce la loro degenerazione e una conseguente demielinizzazione del tessuto nervoso (Fig. 1).

Patogenesi delle lesioni croniche

Nei soggetti che sopravvivono all'encefalite demielinizzante acuta il cimurro progredisce in una forma cronica. Questa è caratterizzata da eventi di natura infiammatoria che vengono a sommarsi alle preesistenti lesioni indotte dal virus. Il processo infiammatorio che viene ad instaurarsi in questo momento dell'infezione nel SNC è di gran lunga più intenso di quello che si riscontra nelle primissime fasi della malattia: i linfociti, le plasmacellule, i monociti e i macrofagi si dispongono nuovamente intorno ai vasi a formare i tipici "manicotti perivascolari" e successivamente invadono il parenchima¹⁰.

In questa fase della malattia, come si è visto, si riscontrano anche nuove e più estese aree di demielinizzazione, insieme ad aree di necrosi. Poiché la gravità del fenomeno di demielinizzazione è maggiore nelle lesioni infiammatorie piuttosto che in quelle non infiammatorie, essa sembra essere strettamente correlata all'intensità stessa del fenomeno infiammatorio instauratosi. Quest'ultimo, in particolare, trova giustificazione sia nella ripresa attività del sistema immunitario¹², sia nella ormai conclamata alterazione della permeabilità della barriera ematoencefalica. Infatti, accanto ai linfociti T, le uniche cellule in grado di attraversare tale barriera in condizioni normali, adesso sono presenti anche altre cellule infiammatorie del sangue che, insieme alla immunità locale, definita "immunità intratecale", contribuirebbero ad aggravare il processo di demielinizzazione. In questa fase della malattia, le lesioni potrebbero quindi essere l'esito dell'azione combinata di una citotossicità umorale e di una reazione immunitaria contro le cellule infettate dal virus. La presenza di elevate concentrazioni di immunoglobuline nelle lesioni croniche e la significativa sierconversione nei confronti del virus e della proteina basica mielinica sembrano rafforzare questa ipotesi. Infatti, se il considerevole aumento del titolo anticorpale nei confronti della proteina basica mielinica nel liquido cefalorachidiano rafforza la possibilità che ci sia una correlazione tra la demielinizzazione cronica e la reazione immunitaria locale, il reperimento di immunoglobuline legate ad una mielina ormai distrutta avvalorava l'ipotesi che la demielinizzazione sia dovuta anche ad una citotossicità umorale complemento dipendente¹².

Oggi si tende ad ipotizzare più semplicemente che la progressione della demielinizzazione negli stadi cronici della encefalite demielinizzante possa essere il risultato di un intenso fenomeno infiammatorio attivato contro la continua presenza del virus. Infatti, è verosimile che l'attivazione dei macrofagi in corso di flogosi, e di conseguenza la liberazione nello spazio interstiziale di radicali tossici dell'ossigeno, contribuiscano direttamente alla distruzione della mielina. Questi metaboliti tossici risultano estremamente dannosi per gli stessi oligodendrociti i cui prolungamenti citoplasmatici sono particolarmente ricchi di lipidi e di ferro, importante catalizzatore della reazione chimica che trasforma gli anioni superossido nei radicali idrossilici¹⁴.

A questo proposito, l'"encefalite demielinizzante cronica recidivante", in cui, accanto alle lesioni croniche, sono presenti focolai di demielinizzazione acuta pura, si spiegherebbe

nel modo seguente. Quando, in seguito al danno tissutale determinato dall'azione del virus, i macrofagi avviano la risposta immunitaria tendente a liberare il tessuto dal virus, è ormai troppo tardi in quanto il virus ha già colonizzato altri distretti. Così, una volta che il virus ha infettato un numero piuttosto consistente di cellule, la risposta immunitaria, per quanto intensa, è ancora insufficiente a frenare la sua diffusione e la malattia diventa implacabilmente progressiva⁴. La ragione per la quale il decorso della malattia tende a progredire piuttosto che ad arrestarsi va quindi ricercata nella capacità del paramixovirus di persistere nel SNC anche durante un'attiva risposta immunitaria, e di sollecitare per lungo tempo il sistema immunitario, evento questo che, come si è detto, determina la progressione del danno tissutale⁴.

Se la "clearance" del virus appare quindi l'evento biologico principale dell'infezione da cimurro durante la forma cronica della malattia neurologica, essa, però, non si realizza in tutto il tessuto nervoso ma, generalmente, alla periferia delle lesioni o addirittura in sedi più lontane, a dimostrazione del fatto che il virus possiede una elevata capacità di resistere alla risposta immunitaria⁷. È proprio nella comprensione dei meccanismi che permettono al virus di persistere nel SNC che va ricercata la definitiva spiegazione della patogenesi della forma cronica del cimurro nervoso. Il virus potrebbe essere in grado di modificare la sua espressione antigenica in modo da eludere il sistema immunocompetente o di dare luogo ad una infezione defettiva che ne impedisca la sua completa manifestazione antigenica⁴. Infatti, l'incapacità di mettere in evidenza gli antigeni virali nelle lesioni croniche ha fatto pensare alla possibilità da parte del virus di attuare un'incompleta replicazione del genoma, tale da impedirne la sua manifestazione antigenica. Gli studi di ibridazione in situ dimostrano, invece, che il virus, tranne nelle lesioni croniche dove è completamente assente, è presente nel tessuto nervoso con il suo genoma perfettamente integro, in grado quindi di replicare correttamente e di esprimere tutti i suoi antigeni¹⁵. Secondo un'altra ipotesi, la persistenza del virus del cimurro nel tessuto nervoso è da attribuire al fatto che anche gli stipiti virulenti, così come quelli attenuati, non sono in grado di determinare un'infezione citolitica, verosimilmente poiché le proteine virali avviano un diverso meccanismo di maturazione e vanno a costituire molecole strutturali diverse. Mancando la citolisi, il virus può diffondere e permanere nel SNC per lungo tempo, prima che venga riconosciuto dal sistema immunocompetente⁴.

Se tutte le forme di cimurro nervoso individuate fino a questo momento vanno considerate come fasi progressive di un unico evento morboso, l'"encefalite del cane vecchio", ben nota sindrome neurologica canina, viene ritenuta a tutt'oggi una rara manifestazione di cimurro nervoso del tutto a sé stante dalle forme precedentemente riportate⁸. Inizialmente ci si asteneva dal credere che il virus del cimurro fosse l'agente eziologico di questa malattia, non essendo stata individuata alcuna correlazione tra questa sindrome nervosa e precedenti forme sistemiche di cimurro. Più tardi, la microscopia elettronica, le indagini sierologiche e le prove di immunofluorescenza hanno permesso di individuare la reale presenza del virus, pur non essendo stato ancora mai isolato in vitro⁸. Tuttavia, le notevoli differenze clinicopatologiche tra l'encefalite multifocale cronica e l'encefalite del cane vecchio sembrano alludere ad altrettanto ampie differenze patogenetiche. Nella seconda, infatti, sono completa-

mente assenti le lesioni necrotiche e il coinvolgimento del cervelletto, elementi questi che caratterizzano l'encefalite multifocale cronica⁸. Da un punto di vista clinico, invece, se entrambe le forme neurologiche mostrano un decorso progressivo, la encefalite multifocale cronica tende ad avere una durata decisamente più lunga e si differenzia chiaramente dalla encefalite del cane vecchio in quanto si esprime con segni clinici relativi a lesioni nel midollo spinale e tronco cerebrale caudale, piuttosto che con segni corticali o subcorticali. Ancora insufficienti appaiono quindi gli elementi in grado di provare una possibile evoluzione della encefalite multifocale cronica in encefalite del cane vecchio, ma piuttosto suggestiva resta l'ipotesi secondo cui ne sia causa una infezione virale lenta⁸.

La patogenesi dell'encefalite del cane vecchio avanza dunque delle teorie verificabili solo in seguito alla riproduzione sperimentale della malattia, evento questo che solo oggi appare realizzabile¹⁶. La rarità con cui questa malattia si manifesta ed il difficile approccio clinico alle sindromi neurologiche in medicina veterinaria, rendono purtroppo minime le osservazioni ricavabili dalla patologia spontanea.

Considerazioni conclusive

Il cimurro nervoso è una encefalite non suppurativa in cui l'evento fondamentale resta la demielinizzazione, associata o meno a processi infiammatori, a necrosi e a sclerosi. Per quanto ci si impegni a tracciarne il quadro più caratteristico, appare evidente l'estremo polimorfismo.

La distinzione istologica tra forme acute e forme croniche resta spesso una pura classificazione morfologica in quanto non sempre trova riscontro nella indagine clinica a motivo, forse, della difficoltà con cui si riesce a cogliere la comparsa dei primi sintomi neurologici. Il polimorfismo del cimurro nervoso, dal canto suo, ben si giustifica con la complessità dei meccanismi patogenetici che entrano in gioco nella determinazione delle varie fasi della malattia. A tutt'oggi, pur se molte teorie patogenetiche sono state del tutto escluse, a fronte di altre che restano, invece, confermate, rimangono ancora molti interrogativi. In particolare, resta da chiarire perché e con quale meccanismo il virus determini nelle fasi acute della malattia un'infezione "restrittiva" negli oligodendrociti, responsabile della demielinizzazione selettiva, e quali siano le proprietà molecolari del virus che ne garantiscono la sua persistenza nel SNC, causa prima della progressione delle lesioni verso le forme croniche.

In più, è importante sottolineare che in alcuni casi il quadro morfologico di cimurro nervoso pone il problema della diagnosi differenziale nel corso dell'esame istologico e, spesso, già prima, nella diagnostica per immagine. Questa difficoltà interpretativa si riscontra soprattutto nelle forme croniche. Lì dove esse sono contraddistinte da un'intensa reazione istiocitaria perivasale, per esempio, si impone una diagnosi differenziale nei confronti della meningoencefalite granulomatosa. In quest'ultima, però, la reazione è decisamente più intensa, tende a sviluppare una vera e propria "patologia da ingombro" e mostra una costante diffusione ascendente a partire dal midollo allungato. Lì dove invece la necrosi rappresenta l'evento più devastante, come nell'encefalite multifocale cronica, occorre poter distinguere il cimurro nervoso da altre encefaliti necrotizzanti del cane, quali l'encefalite del

Carlino, l'encefalite necrotizzante dello Yorkshire, del Maltese e dello Shih Tzu e l'encefalite herpetica dei cuccioli neonati. Indagini immunoistochimiche e, se necessario, di ibridazione in situ per il cimurro danno in ogni caso esito negativo. L'esame morfologico con colorazioni specifiche esclude, in ultimo, batteri, funghi e protozoi causa di lesioni necrotizzanti nel SNC del cane.

Per quanto riguarda le lesioni sclerotizzanti che spesso si associano a quadri di cimurro nervoso cronico, non dobbiamo dimenticare il ruolo fondamentale che il loro studio svolge, quale possibile modello animale, nella comprensione della patogenesi della Sclerosi Multipla dell'uomo.

Parole chiave

Cimurro, encefalite demielinizzante, encefalite necrotizzante, cane.

Key words

Distemper, demyelinating encephalitis, necrotizing encephalitis, dog.

Bibliografia

1. Timoney J.F., Gillespie J.H., Scott F.W., Barlough J.E.: Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals. Grasso, Bologna, 1995.
2. Tipold A., Vandeveld M., Jaggy A.: Neurological Manifestations of Canine Distemper Virus Infection, *Journal of Small Animal Practice*, 33, 466-470, 1992.
3. Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta A.: *Veterinary Neuropathology*. Mosby, St. Louis, 1995.
4. Zurbriggen A., Vandeveld M.: The pathogenesis of Nervous Distemper. *Progress in Veterinary Neurology*, 5, 109-116, 1994.
5. Higgins R.J., Krakowka S.G., Metzler A.E., Koestner A.: Primary Demyelination in Experimental Canine Distemper Virus Induced Encephalomyelitis in Gnotobiotic Dogs. *Acta Neuropathologica*, 58, 1-8, 1982.
6. Hartley W. J.: A Post-Vaccinal Inclusion Body Encephalitis in Dogs. *Vet. Pathol.*, 11, 301-312, 1974.
7. Bollo E., Zurbriggen A., Vandeveld M., Fankhauser R.: Canine Distemper Virus clearance in chronic inflammatory demyelination. *Acta Neuropathologica*, 72, 69-73, 1986.
8. Vandeveld M., Kristensen B., Braund K.G., Greene C.E., Swango L.J., Horlein B.F.: Chronic Canine Distemper Virus Encephalitis in Mature Dogs. *Vet Pathol*, 17, 17-29, 1980.
9. Summers B.A., Greisen H.A., Appel M.J.G.: Possible initiation of viral encephalomyelitis in dogs by migrating lymphocytes infected with distemper virus. *Lancet*, 2, 187-189, 1978.
10. Vandeveld M., Zurbriggen A., Higgins R.J., Palmer D.: Spread and distribution of viral antigen in Nervous Canine Distemper. *Acta Neuropathologica*, 67, 211-218, 1985.
11. Blakemore W.F., Summers B.A., Appel M.J.G.: Evidence of oligodendrocyte infection and degeneration in canine distemper encephalomyelitis. *Acta Neuropathologica*, 77, 550-553, 1989.
12. Vandeveld V., Kristensen B., Kristensen B., Steck A.J., Kihm U.: Immunological and pathological findings in Demyelinating Encephalitis associated with Canine Distemper Virus infection. *Acta Neuropathologica*, 56, 1-8, 1982.
13. Cammer W., Bloom B.R., Norton W.T., Gordon S.: Degradation of basic protein in myelin by neutral proteases secreted by stimulated macrophages. A possible mechanism of inflammatory demyelination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 1554-1558, 1978.
14. Griot C., Vandeveld M., Richard A., Paterhans E.: Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species. *Free Radic Res Commun*, 11, 181-193, 1990.
15. Muller C.F., Fatzler R., Beck K., Vandeveld M., et al: Studies on Canine Distemper virus persistence in vitro and in vivo. *Acta Neuropathologica*, 89, 438-445, 1995.
16. Axthelm M.K. and Krakowka S.: Experimental Old Dog Encephalitis (ODE) in a Gnotobiotic Dog. *Vet. Pathol.* 35, 527-534, 1998.