

DISORDINI RIPRODUTTIVI DI ORIGINE VIRALE NELLA SCROFA

HANS NAUWYNCK

*Laboratory of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University
Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium
Email: hans.nauwynck@ugent.be / tel. + 32 9 264 73 73*

La gestazione può essere portata avanti solo mediante (i) un corretto equilibrio ormonale (alta concentrazione di progesterone), (ii) uno scambio di citochine e fattore di crescita locali tra leucociti uterini (soprattutto cellule della linea dei macrofagi e cellule NK), cellule endometriali e macrofagi embrionali / fetali e cellule corioniche, e (iii) una forte soppressione dell'immunità a livello di regione di impianto nell'utero (Arck et al, 2007; Wessels et al, 2007). Al termine della gestazione, quando il feto è pronto per la nascita, inizia a produrre corticosteroidi che a loro volta inducono la produzione di prostaglandine nella placenta (Silver e Fowden, 1989; Burchard et al, 1992). Queste prostaglandine innescano la regressione del corpo luteo inducendo una drastica diminuzione della concentrazione di progesterone. Di conseguenza, i tessuti fibrosi del tratto riproduttivo si ammorbidiscono e la motilità dell'utero viene attivata. Si ritiene che la soppressione immunitaria non venga sostenuta a lungo, con una conseguente risposta nei confronti degli antigeni ereditati dal padre sui tessuti del feto e che la reazione infiammatoria consenta un lento rilascio delle membrane fetali placentari dall'endometrio. Tutti questi cambiamenti terminano con la nascita del suinetto. Ogni deviazione da questa situazione normale può comportare l'interruzione della gravidanza e la morte dell'embrione/feto (Tayade et al., 2007, Wessels et al., 2007).

Le infezioni virali nella scrofa durante la gestazione sono spesso la causa di problemi riproduttivi, caratterizzati da morte embrionale e fetale, ritorno in estro, aborto, parto prematuro o tardivo e nascita di suinetti mummificati, deboli e nati morti. Come i virus inducano questi problemi riproduttivi appare complesso e molto diverso a seconda del virus. Dal momento che molte delle informazioni sulla normale fisiologia / immunologia della gestazione sono ancora mancanti, non è sempre facile trovare spiegazioni adeguate alle patologie riproduttive.

Verrà qui riesaminata la patogenesi dei disordini riproduttivi durante le infezioni virali.

I virus possono influenzare la gestazione in due modi. Possono causare insufficienza riproduttiva in modo indiretto, quando si replicano in aree lontane, ma influenzano la gestazione attraverso fattori legati all'ospite, oppure in modo diretto replicando nel tratto genitale e / o nei tessuti embrionali / fetali.

Insufficienza riproduttiva indiretta - Un tipico virus che induce problemi riproduttivi in modo indiretto è il virus dell'influenza suina (SIV). Questo virus si replica a titoli elevati nel tratto respiratorio superiore e innesca una cascata acuta di citochine (Van Reeth et al., 1998). In particolare le citochine pro-infiammatorie interferone-alfa, tumor necrosis factor-alfa e interleuchina 1 raggiungono livelli elevati, inducendo gravi sintomi clinici generali come inattività, anoressia e febbre alta. Durante questa fase, può verificarsi aborto. I feti abortiti non presentano alterazioni cadaveriche ed i tessuti mantengono una consistenza compatta. È generalmente accettato che l'alta concentrazione di citochine pro-infiammatorie causi un veloce crollo del già fragile equilibrio di tolleranza tra madre ed embrione / feto.

Insufficienza riproduttiva diretta - Parecchi virus sono in grado di replicare nel tratto riproduttivo e / o nei tessuti embrionali / fetali. I virus a RNA più importanti sono: virus della sindrome riproduttiva e respiratoria del suino (PRRSV), virus della peste suina classica (PSC), enterovirus suino (PEV) e virus dell'encefalomiocardite suina (EMCV), mentre i principali virus a DNA sono: parvovirus suino (PPV), circovirus suino tipo 2 (PCV2) e virus

della malattia di Aujeszky (ADV). Questi virus possono raggiungere gli embrioni e i feti in due modi: (i) attraverso lo sperma contaminato, durante la monta naturale o l'inseminazione artificiale e / o (ii) attraverso il sangue. I virus che sono escreti attraverso il seme sono: PRRSV, PSC, PPV, PCV2 e ADV (Maes et al, 2008). Il seme contaminato con questi virus può portare all'infezione degli embrioni, provocando morte embrionale e ritorno in estro della scrofa, fatta eccezione per PRRSV. Mateusen et al. (2007) ha dimostrato che lo stato refrattario degli embrioni all'infezione da PRRSV può essere spiegata dall'assenza del recettore sialoadesina. Tutti i virus menzionati provocano viremia e possono attraversare la placenta (Pensaert et al., 2004). A causa della presenza di una solida barriera placentare che non consente a grandi proteine, come gli anticorpi, di attraversarla, è difficile credere che strutture più grandi, come le particelle virali possano farlo. Pertanto, vengono ipotizzati due modalità di attraversamento della placenta: (i) attraverso i leucociti circolanti infetti, che dopo l'adesione alle cellule endoteliali uterine migrano attraverso gli strati della placenta o consentono la diffusione virale da cellula a cellula fino ai tessuti fetali (ADV, PSC, PCV2) o (ii) tramite leucociti circolanti che vengono infettati da particelle virali cell-free nel momento in cui aderiscono alle cellule endoteliali della placenta e, successivamente, migrano attraverso gli strati placentari (PRRSV, PPV, PEV, EMCV). Il risultato clinico del passaggio transplacentare del virus per il feto e la scrofa varia notevolmente in relazione a: tipo di virus e titolo virale, stadio dell'infezione e numero di feti che vengono infettati contemporaneamente. La diffusione transplacentare di ADV e di ceppi virulenti di PSC porta ad una rapida diffusione del virus nell'endometrio, nella porzione fetale della placenta e in diversi organi dei feti (Nauwynck et al, 1992; Dewulf et al, 2001). Questo frequentemente porta ad un aborto durante l'intero periodo di gestazione, anche dopo i 70 giorni. I feti non presentano alterazioni apparenti o sono parzialmente mummificati (colorazione marrone). Si possono verificare anche le ulteriori fasi di mummificazione (colorazione nera). I ceppi di CSFV a bassa virulenza possono portare a immunotolleranza nei feti, quando l'infezione si verifica prima dei 70 giorni di gestazione, e ad effetti teratogeni.

Durante la diffusione transplacentare, PCV2, PPV, PEV e EMCV non replicano in misura elevata nel tessuto endometriale e non danneggiano la placenta. Inoltre, i virus si diffondono lentamente ai diversi feti. Questo è il motivo principale per cui questi virus, in generale, non causano aborto nelle scrofe, a meno che il virus non infetti diversi feti contemporaneamente. Il risultato clinico dell'infezione di questi virus nel feto dipende dalla fase di gestazione (Pensaert et al, 2004; Prozeszky et al, 1980; Dunne et al, 1965; Koenen et al, 1994). Prima che il feto possa reagire con una risposta immunitaria (\pm 70 giorni di gestazione; \pm 17cm), le infezioni sono già generalizzate e il feto muore. Superato questo periodo, il feto può difendersi contro il virus. Maggiore è l'età del feto al momento del contagio, migliore è il tasso di sopravvivenza. I problemi si osservano alla nascita: feti mummificati di varie dimensioni, suinetti nati morti e nati deboli. Oltre a questi suinetti, possono nascere anche suinetti normali (non infetti o infetti ma con immunità). Tipiche per PCV2 e EMCV sono la notevole replicazione del virus nei cardiomiociti e le lesioni cardiache (miocardite).

La diffusione transplacentare di PRRSV si verifica principalmente dopo i 70 giorni di gestazione (Christianson et al, 1993; Terpstra et al, 1991), ma il motivo di questo fenomeno non è chiaro. Karniychuk et al. (2009) hanno quantificato i macrofagi che presentavano il recettore sialoadesina di PRRSV e il mediatore di entrata CD163. Entrambe le proteine sono estremamente importanti per la sensibilità del macrofago a PRRSV. A livello della mucosa uterina, è stata rilevata un'elevata concentrazione di cellule doppiamente positive per sialoadesina/CD163 durante l'intero periodo di gestazione. A livello di placenta fetale, sono stati rilevati macrofagi con doppia positività all'inizio e alla fine della gestazione. Tuttavia, nella fase centrale della gestazione i macrofagi presentavano CD163 ma non sialoadesina. Questo tipo di macrofagi è noto per essere refrattario all'infezione, il che spiegherebbe la

manca di una diffusione transplacentare durante la fase centrale della gravidanza. La replicazione di PRRSV è selettiva nei macrofagi di endometrio, placenta fetale e organi del feto, e quindi non porta ad una rapida morte fetale. Poiché si ritiene che i macrofagi uterini rivestano un ruolo nella tolleranza agli antigeni paterni ereditati, è molto probabile che la distruzione di queste cellule possa portare al rigetto del feto. Tale aspetto patogenetico (in corso di studio nel nostro laboratorio) concorda con i sintomi nelle scrofe: aborto tardivo / parto precoce. Si rinvenivano feti parzialmente mummificati e suinetti nati morti con edema.

Di seguito viene riportato un approccio schematico che può essere utilizzato per la diagnosi differenziale dei problemi riproduttivi di origine virale. Dato che, in generale, non tutti i feti sono infetti, è importante analizzare le nidiate intere di diverse scrofe.

A. Principale sintomo rilevato: aborto in diverse fasi della gestazione. Quando i feti sono tutti di aspetto “fresco” e presentano consistenza compatta (rigor mortis), si dovrebbe pensare a quegli agenti patogeni che causano malattie generali, come SIV. La diagnosi deve essere effettuata sulla scrofa (isolamento del virus / PCR su tampone nasale, sierconversione). Quando la maggior parte dei feti presentazioni alterazioni post mortali e alcuni feti sono parzialmente mummificati (marrone), si dovrebbe sospettare ADV o PSC. In molti paesi Europei entrambi i virus sono eradicati, quindi la sorveglianza è estremamente importante. Quando è coinvolto ADV sono tipici i focolai necrotici sulla superficie del fegato fetale. La diagnosi dovrebbe essere effettuata in istituti diagnostici veterinari (immunofluorescenza / isolamento del virus / PCR- su polmoni e milza dei feti). È impossibile dimostrare una sierconversione perché la scrofa ha già sierconvertito al momento dell'aborto.

B. Principale sintomo rilevato: SMEDI - natimortalità, mummificazione alla nascita, morte embrionale e infertilità. Questa sindrome è indicativa di PPV, PCV2 e PEV. Con EMCV il sintomo principale è la natimortalità. In aziende con scrofette e scrofe correttamente vaccinate contro PPV, questo può essere escluso. PCV2 dà problemi solo quando le scrofette provengono da un allevamento con un livello sanitario elevato (sieronegative). Pertanto, devono essere previsti regolari test sierologici delle scrofette. PEV non rappresenta un problema nelle regioni enzootiche. EMCV è molto raro ed è normalmente associato a infestazioni di roditori. La diagnosi può essere fatta mediante (i) isolamento del virus / PCR- su cuore / milza / polmoni da feti mummificati o suinetti nati morti (<17cm) o (ii) determinazione degli anticorpi nei liquidi corporei / siero (> 17cm). Anche per questi virus non è possibile dimostrare una sierconversione della scrofa perché è già avvenuta prima del parto.

C. Principale sintomo rilevato: aborto tardivo / parto precoce. Questo è un quadro tipico da PRRSV. PRRS può essere diagnosticata mediante isolamento del virus / PCR- da placenta / cordone ombelicale / polmoni / milza di feti parzialmente mummificati / nati morti. Gli anticorpi sono per lo più assenti nei feti e nei suinetti nati morti. I suinetti che sono normali alla nascita possono essere viremici.