



L'encefalitozoonosi nel coniglio da compagnia

Dr. Massimo D'Acerno



L'Encefalitozoonosi nel coniglio è una malattia parassitaria causata da *Encephalitozoon cuniculi*, un parassita endocellulare obbligato che si diffonde tramite la produzione di spore. E' attualmente una patologia probabilmente sottodiagnosticata in considerazione del suo decorso spesso in assenza di sintomi evidenti, della oggettiva difficoltà nel porre una diagnosi di certezza in vita e dell'elevata sieroprevalenza (cioè il numero di conigli positivi al test sierologico all'interno di una determinata popolazione) nei conigli da compagnia.

L'infezione solitamente ha luogo tramite l'ingestione di cibo contaminato con urine o feci contenenti spore; è stata indicata anche la trasmissione verticale (dalla mamma ai piccoli) anche se quest'ultima via appare ancora dibattuta. Occorre ancora tuttavia fare luce su numerose zone d'ombra riguardanti le vie di eliminazione del parassita e sulla durata dell'escrezione delle spore nell'ambiente da parte di conigli naturalmente infetti. In corso di infezione primaria sono comunemente colpiti il piccolo intestino, i polmoni e placenta. Durante la fase di disseminazione del parassita diversi sono gli organi colpiti e le lesioni causate: sono interessati il cuore, i vasi, le radici dei nervi spinali, l'encefalo, i polmoni, il fegato, i reni, la milza, la lente e il feto. La rottura delle cellule in seguito alle fasi di moltiplicazione del parassita al loro interno è associata ad una risposta infiammatoria. L'infiammazione cronica è responsabile dello sviluppo di lesioni granulomatose negli organi bersaglio, principalmente reni ed encefalo, e, seppure con minore frequenza fegato.

Si possono così riscontrare miocarditi (infiammazioni del cuore), vasculiti (infiammazioni dei vasi sanguigni), mieliti (infiammazioni dei nervi), meningoencefaliti granulomatose (infiammazioni delle meningi e cerebrali), polmoniti, epatiti, nefriti interstiziali granulomatose, spleniti (infiammazioni della milza), cataratte, uveiti facoclastiche con rottura della lente, aborto e mortalità neonatale.

La sintomatologia in corso di encefalitozoonosi può variare dalle forme più lievi, con sintomi rilevabili solo da proprietari particolarmente attenti, alle forme più gravi, con morte improvvisa dovuta a crisi convulsive o a lesioni miocardiche. Frequentemente il decorso della malattia ha luogo in forma subclinica, con sintomatologia lieve o assente; questo poiché di solito l'infezione viene "tenuta a bada" dalle normali difese immunitarie del coniglio: un abbassamento di queste ultime può alterare l'equilibrio ospiteparassita causando la comparsa di encefalitozoonosi clinicamente manifesta.

Le manifestazioni cliniche possono essere suddivise in tre grandi gruppi, in ordine decrescente di incidenza percentuale tra i conigli sieropositivi:

- 1) Manifestazioni neurologiche (che interessano dal 45 al 56% dei conigli sieropositivi): possono riscontrarsi semplici cambiamenti comportamentali fino ad arrivare a paralisi motorie, testa ruotata, nistagmo (rapido movimento degli occhi), incoordinazione nel movimento, rotolamento, convulsioni e "stargazing" (testa ruotata verso l'alto, letteralmente "che guarda le stelle").
- 2) Manifestazioni renali (che interessano dal 28 al 31 % dei conigli sieropositivi): sono rappresentate dai segni tipici dell'insufficienza renale quali perdita di peso, aumento della quantità di urine e della sete,



Sito internet www.amiconiglio.it
Indirizzo e-mail info@amiconiglio.it
Cell. 393 9504883
393 9116925
393 9143758

disidratazione; in alcuni casi può essere presente incontinenza urinaria che potrebbe però essere correlata anche a disfunzioni neurologiche concomitanti dovute alle lesioni al sistema nervoso centrale presenti in corso di encefalitozoonosi.

3) Manifestazioni oculari (che interessano dal 10 al 13% dei conigli sieropositivi): le alterazioni a carico del cristallino sono quasi sempre monolaterali e sono rappresentate da cataratta e gravi infezioni e infiammazioni dell'occhio (uveite facoclastica). L'uveite facoclastica colpisce in prevalenza i conigli nani, con un'incidenza maggiore nei soggetti più giovani (in media 18,6 mesi).

Nonostante la prima segnalazione di questa malattia risalga al 1922 non è ancora pratica comune testare i conigli asintomatici in giovane età (così come è d'uso ad esempio nel gatto per malattie quali la Leucemia Felina FELVo l'Immunodeficienza Felina FIV) per stabilire se sono stati infettati o meno. E' possibile sapere se il proprio coniglio è venuto in contatto con il parassita effettuando un piccolo prelievo di sangue. La sieroprevalenza può raggiungere in alcune aree il 50%.

Sieropositività non vuol dire malattia. Vuole dire che il sistema immunitario è venuto in contatto con il parassita. La positività sierologica utilizzata come screening per la malattia è un elemento sensibile anche se non sufficiente per porre una diagnosi di certezza di encefalitozoonosi. Attualmente, la diagnosi presuntiva di encefalitozoonosi è posta sulla base dei segni clinici di patologia neurologica insieme alla dimostrazione di alti livelli di anticorpi nel sangue o tramite la dimostrazione di spore nei tessuti colpiti. La diagnosi definitiva di encefalitozoonosi solitamente 2/4/2015 L'Encefalitozoonosi nel coniglio da compagnia richiede un esame istopatologico (da una biopsia o in seguito ad autopsia).

E' stata comunque dimostrata una correlazione significativa tra il livello di anticorpi e i segni di malattia neurologica nel coniglio. Più dell'80% degli animali positivi al test sierologico presentano lesioni in corso di autopsia da E. cuniculi (a carico di reni e SNC). Nel 1991 Greenstein et al riportano che il 100% dei conigli sieropositivi per E. cuniculi presentava lesioni renali caratteristiche della malattia.

La prole di coniglie sieropositive presenta anticorpi fino a 4 settimane d'età: dopo tale periodo decrescono per poi aumentare nuovamente dalle 8 alle 10 settimane di età fino a raggiungere il picco a 14 settimane. Harcourt-Brown (2004) ha riscontrato che il 28 % di conigli clinicamente sani è sieropositivo a fronte di un 66% di positività in conigli che convivevano con soggetti con segni riferibili ad Encefalitozoonosi. Questo vuol dire che un coniglio che convive con un altro soggetto sieropositivo ha un elevato rischio di contrarre la patologia.

E' importante eseguire sempre uno screening sierologico per la malattia, sia nei conigli sintomatici sia in quelli asintomatici. In caso di sieropositività, in considerazione degli scarsi o nulli effetti indesiderati dei farmaci impiegati e per ridurre la disseminazione di spore nell'ambiente, è sempre opportuno impostare una terapia specifica. Essendo ad oggi ancora problematico porre una diagnosi di certezza di Encefalitozoonosi in vita, appare fondamentale, nell'approccio a questa patologia del coniglio, avere sempre ben presente le possibili altre malattie a seconda dei sintomi osservati, come qui di seguito brevemente riassunto.

In presenza di sintomi riferibili ad Encefalomieliti, quali testa ruotata, Atassia, nistagmo, movimenti di maneggio (deambulazione in circolo), rotolamento:

- otite interna (pasteurella o altri batteri), causa meno frequente di questa sintomatologia; viene valutata mediante otoscopia tradizionale (per valutare il condotto uditivo esterno ed eventuali rotture del timpano), esame radiografico delle bolle timpaniche, TC (Tomografia Computerizzata) e RNM (Risonanza Magnetica Nucleare);
- larva migrans cerebrale (infezione da *Balysascaris procyonis*, presente nel nord America);
- toxoplasmosi (causa non comune): viene differenziata mediante test sierologico;
- virus quali rabbia (rara) e herpes simplex I (pochissime segnalazioni in letteratura);
- ischemie e trauma, anamnesi: test sierologici;
- masse occupanti spazio nell' encefalo (tumori, ascessi, emorragie legate a traumi recenti), esame neurologico, ematologia, RNM, TC.



Sito internet www.amiconiglio.it
Indirizzo e-mail info@amiconiglio.it
Cell. 393 9504883
393 9116925
393 9143758

In presenza di sintomi riferibili a paralisi posteriore e /o paraplegia acuta:

- fratture o lussazioni vertebrali (in genere lombariL7), evidenziabili tramite anamnesi, esame neurologico, esame radiografico;
- estrusioni discali: anamnesi, esame neurologico, esame radiografico, mielografia, TC,RNM;
- Splay leg (impossibilità di addurre gli arti, può colpire tutti e quattro gli arti); esame clinico;
- spondilosi, cifosi, lordosi (molto comuni nel coniglio), deformazione arti (fratture bilaterali, artriti settiche): esame clinico, esame radiografico;
- pododermatite ulcerativa: anamnesi (riluttanza al movimento), visita clinica.

In presenza di crisi convulsive:

- emorragia cerebrale da malattia emorragica virale (mortale): esame anatomopatologico;
- epilessia (idiopatica o conseguente a trauma): diagnosi difficile, per esclusione delle altre cause;
- lesioni occupanti spazio (ascessi, tumori): visita neurologica, ematologia, analisi del liquido cefalorachidiano, RNM e TC;
- malattie metaboliche (stadio finale lipidosi epatica): anamnesi di inappetenza; essendo quasi sempre mortale: esame anatomopatologico;
- ipossia (mortale): esame anatomopatologico;
- malattie cardiovascolari (es. arteriosclerosi): esame radiografico, ECG, esame anatomopatologico;
- ingestione sostanze tossiche: anamnesi, diagnosi difficile in vita.

In presenza di sintomi riferibili a Floppy Rabbit Syndrome (debolezza muscolare generalizzata):

- ipocaliemia: potassio sierico (<3.0 mmol/l - nb l'anestesia abbassa i valori del potassio sierico), alterazioni ECG (battiti ectopici sopraventricolari o ventricolari, riduzione ampiezza onda T, riduzione tratto ST, aumento intervallo QT e aumento onda U);
- malattia terminale (es. malattia emorragica virale, setticemia, insufficienza epatica dovuta a lipidosi, insufficienza renale, linfoma, ostruzione intestinale, attacco di un predatore, inanizione): diagnosi tramite esame anatomopatologico;
- tossine vegetali (tiazine): diagnosi non facilmente confermabile;
- splay leg: esame clinico;
- distrofia muscolare nutrizionale: aumento creatinasi e AST; biopsia muscolare;
- miastenia gravis: risponde a edrofonio iv;
- malattia cardiovascolare: esame clinico, esame radiografico del torace, ECG;
- idiopatica.

In presenza di sintomi riferibili ad uveite facoclastica:

- trauma non penetrante: anamnesi, visita clinica;
- ascesso irideo con uveite settica (*Pasteurella* spp.): quadro clinico, esame batteriologico;



Sito internet www.amiconiglio.it
Indirizzo e-mail info@amiconiglio.it
Cell. 393 9504883
393 9116925
393 9143758

- neoplasia iridea (esame istopatologico).

In presenza di sintomi riferibili ad insufficienza renale:

- infezioni vie urinarie: esame urine, esame batteriologico;
- fango vescicale: esame urine; esame radiografico, esame ecografico;
- urolitiasi: esame urine; esame radiografico, esame ecografico;
- incapacità di sollevare arti posteriori (dolore ai garretti, patologie spinali, obesità, artriti): visita clinica, visita neurologica, esame radiografico.

Terapie



La letteratura è carente di dati sull'efficacia dei diversi farmaci e protocolli terapeutici in vivo: la maggior parte delle segnalazioni si riferiscono a studi di efficacia in vitro o nell'uomo estrapolati poi per l'uso nel coniglio. Inoltre non esistono farmaci registrati per il trattamento di *E. cuniculi* nel coniglio da compagnia in Italia. E' importante considerare che i farmaci attivi contro *E. cuniculi* possono essere in grado di eliminare il parassita ma NON le lesioni da esso causate (es. esiti di meningoencefalite granulomatosa o di nefrite interstiziale granulomatosa). Fondamentale appare quindi intervenire il più precocemente possibile onde prevenire l'insorgenza di tali lesioni irreversibili.

Il titolo anticorpale è stato utilizzato come ausilio nel monitoraggio della progressione della malattia ma sono necessari studi di controllo per valutare la sua valenza come indicatore prognostico (Harcourt-Brown 2002). Possiamo distinguere due "fronti terapeutici": da un lato la lotta contro il parassita nel tentativo di bloccarne la replicazione o di eliminarlo completamente; dall'altra parte il tentativo di contrastare i segni associati alla risposta infiammatoria dovuta alla rottura delle cellule parassitate e correlati alle lesioni agli organi bersaglio.

I farmaci segnalati in letteratura ed efficaci contro *E. cuniculi* sono: i benzimidazoli quali albendazolo (Valbazen), tiabendazolo (assente in Italia), oxfendazolo (Doltene) e fenbendazolo (Panacur), la fumigallina e l'ossitettraciclina (anche se di dubbia efficacia).

L'albendazolo è bene assorbito in seguito a somministrazione per bocca ed è il farmaco di scelta per il trattamento dell'encefalito zoonosi nei pazienti umani. E' una molecola apparentemente sicura anche se il suo impiego in animali gravidi richiede un'attenta valutazione per i suoi potenziali effetti teratogeni ed embriotossici; è stato usato per il trattamento di casi clinici di *E. cuniculi* nel coniglio con apparente miglioramento della sintomatologia.

Va ricordato che sia l'albendazolo sia il fenbendazolo sono bene assorbiti e rapidamente metabolizzati ad oxfendazolo. Anche se non si conosce la permeabilità degli antielmintici benzimidazolici attraverso la



Sito internet www.amiconiglio.it
Indirizzo e-mail info@amiconiglio.it
Cell. 393 9504883
393 9116925
393 9143758

barriera ematoencefalica (barriera che divide la circolazione sanguigna dal cervello), la risposta clinica indicherebbe che essi siano in grado di raggiungere l'encefalo.

In presenza di una sintomatologia neurologica acuta può essere utile l'uso di corticosteroidi per sopprimere la risposta infiammatoria conseguente alla rottura delle cellule dovuta alla moltiplicazione del parassita all'interno delle cellule. L'impiego dei corticosteroidi appare ancora controverso e sono controindicate terapie prolungate a causa dei potenziali effetti di abbassamento delle difese immunitarie.

In alternativa possono essere impiegati anche fans quali flunixin meglumine e anti Cox2 (carprofene). Il desametazone ha dimostrato di aumentare i livelli plasmatici dell'albendazolo del 50%.

In corso di Sindrome Vestibolare è segnalato l'utilizzo di proclorperazina (un antichinetosico umano) e, soprattutto in presenza di convulsioni, di benzodiazepine quali diazepam o midazolam.

In presenza di insufficienza renale cronica è necessario instaurare una terapia sintomatica assicurando un adeguato apporto idrico, eventualmente anche tramite fluidoterapia e una dieta a basso contenuto di calcio per scongiurare il rischio di calcificazioni dei tessuti dovuto ad una sua ridotta eliminazione tramite le urine: sono pertanto indicati fieno ed erba (non di medica), frutta e vegetali freschi (per l'alto contenuto in acqua); sono invece da evitare o somministrare con cautela carote, mele e cavolo per il loro contenuto di calcio.

Il trattamento dell'incontinenza urinaria prevede una accurata rasatura della regione perineale, un trattamento analgesico non steroideo in associazione con antibiotici locali e per via generale. L'Encefalitozoonosi prevede una terapia chirurgica solo per l'uveite facoclastica, meglio se dopo aver risolto la fase infiammatoria acuta. E' possibile instaurare anche una terapia locale anche se risulta essere poco efficace.

E' opportuno trattare, a scopo profilattico, i conigli conviventi con soggetti sieropositivi: questi ultimi andrebbero isolati e, anche se non ancora segnalato in letteratura, potrebbe essere indicato somministrare loro farmaci attivi contro *E. cuniculi* anche in assenza di manifestazioni cliniche evidenti. E' inoltre possibile trattare i conigli sieropositivi e asintomatici: il 90% dei soggetti trattati riduce il titolo (la quantità) degli anticorpi e il 30% si sieronegativizza cioè risulta negativo al test sierologico.

Numerosi disinfettanti si sono dimostrati capaci di inattivare le spore di *E. cuniculi* ed è sempre opportuno un loro impiego in presenza di conigli sieropositivi (onde ridurre il rischio di reinfezione o di contagio di animali conviventi e la disseminazione di spore nell'ambiente); qui di seguito è riportato un loro breve elenco: composti dell'ammonio quaternario, surfactanti anfoterici, derivati fenolici, alcoli, iodofori, perossido di idrogeno (acqua ossigenata) e cloro (candaggina).

Encefalitozoonosi nell'uomo

E. cuniculi è stato da tempo identificato come un patogeno opportunista in pazienti umani affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

Questo potenziale zoonosico (cioè di trasmissione all'uomo) richiede una valutazione attenta e responsabile di tale patologia in considerazione del crescente successo di questo animale come pet e delle sempre più diffuse terapie assistite con animali (pet therapy) che spesso hanno proprio come soggetti persone con compromissioni del sistema immunitario.

Anche se il rischio di contrarre la malattia è basso ed avviene tramite ingestione di spore, è comunque prudente avvisare i clienti che i conigli possono essere un potenziale pericolo per persone immunocompromesse.