

Choroba chwiejnego chodu kotów

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Katedry Epizootologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie

Często z chwilą pojawienia się nowej choroby zakaźnej początkowo uwaga klinicystów skupia się na charakterze objawów i zmian chorobowych oraz opracowaniu i wdrożeniu metod terapii, podczas gdy głównym celem badań epidemiologów jest ustalenie etiologii i dróg szerzenia się choroby zakaźnej oraz poznanie wektorów i źródeł zakażenia. Zarówno klinicyści, jak i epidemiolodzy prowadzą przy tym badania nad opracowaniem czułych, swoistych i szybkich testów diagnostycznych oraz nad sposobami przerwania łańcucha epidemiologicznego (epizootycznego) uwzględniającego metody bioasekuracji.

W pewnym sensie nową chorobą jest choroba chwiejnego chodu (staggering disease, SD) kotów. Choć pierwsze przypadki choroby opisano u kotów domowych (*Felis catus*) przed ponad 50 laty, to nadal istnieją rozbieżności w poglądach zarówno co do etiologii choroby, jak i zasięgu jej geograficznego występowania, rezerwuarów, szerokości widma zakaźnego i zoonotycznego charakteru (1). Podejrzewa się, że przyczyną choroby są m.in. skażenie środowiska, opryski preparatami owadobójczymi i chwastobójczymi, obecność toksyn w pokarmie i zakażenia wirusowe, szczególnie wirusem choroby bornaskiej oraz wirusem Rustrela.

Epidemiologia

Chorobę po raz pierwszy stwierdzono w 1970 r. u kotów w okolicy jeziora Melar, które jest usytuowane pomiędzy Sztokholmem a Uppsalą, opisano jako nieropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o nieustalonej etiologii. Chorobę cechowała niezborność ruchów i porażenie kończyn miednicznych, niemożność cofania pazurów, zaburzenie behawioru, utrata łaknienia, ślinotok, nadwrażliwość na bodźce świetlne i głosowe, przeczulica, zaburzenie widzenia i drgawki. Badanie histopatologiczne wykazało okołonaczyniowy naciek komórek jednojądrzastych, rozrost gleju w mózgu i rdzeniu kręgowym oraz nieropne zapalenie opon mózgowych, mózgu i rdzenia kręgowego. Pomimo stosowania leków przeciwbakteryjnych i kortykosteroidów stan zdrowia większości kotów się pogarszał, koty umierały lub istniała konieczność eutanazji po 1–4 tygodniach trwania choroby (2, 3). Do dzisiaj okolica jeziora pozostaje ogniskiem tej choroby (2). W 1990 r. choroba kotów o identycznych objawach wystąpiła w Austrii, w okolicach Wiednia (4). Następnie w wielu krajach europejskich opisano choroby kotów domowych o objawach neurologicznych podobnych do występujących w tej chorobie. Zmiany w postaci nieropnego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia istoty szarej mózgu i rdzenia lub zapalenia istoty szarej rdzenia przemawiały za zakażeniem

Staggering disease in cats

Gliński Z., Żmuda A., Department of Epizootiology and Clinic of Infectious Animal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Frequently, the origin of encephalitis in the animal remains unrecognized, thus clinician, owners of the affected pet and patient itself, are left with considerable uncertainty about treatment options and, hence, prognosis. Staggering disease (SD), is a neurological disease entity, is considered as a threat to European domestic cats (*Felis catus*). Its causative agent has remained undetermined for almost five decades. Rustrela virus (RusV) genomic RNA and RusV antigen detected by employing independent diagnostic assays, including RT-qPCR, genome sequencing, immunochemistry and *in situ* hybridization, were consistently found in majority of diseased cats. RusV, family *Matonaviridae*, genus *Rubivirus* is a close relative of Rubella virus in humans. RusV was detected in brain of domestic cats showing clinical signs of SD in Sweden, Germany, Austria, and other European countries. The most prototypic clinical sign of staggering disease is hind limbs legs ataxia with a generally increased muscle tone, resulting in a specific, staggering gait. In addition, a broad range of other neurologic signs may occur, as the inability to retract the claws, hyperesthesia and occasionally tremors and seizures. Behavioral alterations may include enhanced vocalization, depression, becoming more affectionate, and rarely, aggressive. The brain histopathology has showed non-suppurative, predominantly lymphohistiocytic meningoencephalomyelitis with angiocentric immune cell infiltration and perivascular cuffing, predominantly in the grey matter. Molecular based procedures have strongly supported the identification of RusV as an agent of staggering disease, however, Borna virus is also considered as possible co-responsible in feline neurologic disorders. In this article, current knowledge on SD was presented.

Keywords: staggering disease, Rustrela virus, domestic cat.

wirusowym (5, 6, 7). Objawy przypominające chorobę chwiejnego chodu stwierdzono też u innych gatunków kotowatych. U żyjącego na wolności rysia (*Lynx lynx*) badanie histopatologiczne wykazało nieropne zapalenie mózgu i rdzenia, zaś hybrydyzacją *in situ*, badaniem immunohistochemicznym i testem PCR stwierdzono zakażenie wirusem choroby bornaskiej (8). U trzech lwów z parku safari z objawami ostrego zapalenia mózgu i rdzenia badaniem histopatologicznym wykazano nieropne zapalenie mózgu i rdzenia z demielinizacją w rdzeniu kręgowym. Z migdałków jednego lwa wyizolowano herpeswirusa kotów typ 1 (FHV-1; 9). Lundgren i Ludwig (10) stwierdzili u kotów z objawami choroby chwiejnego chodu przeciwciała przeciwko wirusowi choroby bornaskiej. Wirus choroby bornaskiej typu 1 (BoDV-1, *Bornaviridae*) jest przyczyną zaburzeń neurologicznych u wielu gatunków ssaków. U doświadczalnie zakażonych kotów wystąpiła serokonwersja, antygen BDV i kwas nukleinowy wirusa identyfikowano w mózgu kotów

(11). BoDV spowodował też nieropne zapalenie opon i mózgu u kota z postępującymi zaburzeniami ruchu i zaburzeniami neurologicznymi w Belgii (12).

Rola wirusa Rustrela w etiologii choroby chwiejnego chodu (SD)

Nowe dane o etiologii SD wniosły badania z użyciem technik RT-PCR i RT-qPCR, hybrydyzacji *in situ*, testy immunohistochemiczne i analiza metagenomiczna wirusów izolowanych z ośrodkowego układu nerwowego kotów oraz innych gatunków zwierząt z klinicznymi objawami choroby. Wskazują one na udział wirusa Rustrela (RusV, *Rubivirus strelense*, *Matonaviridae*) w SD kotów. RNA oraz antygeny RusV zidentyfikowano technikami molekularnymi i sekwencjonowaniem metagenomicznym w mózgu kotów z nieropnym zapaleniem opon, mózgu i rdzenia kręgowego oraz klinicznymi objawami SD u kotów w Szwecji, Austrii i Niemczech. Nie stwierdzono RusV w mózgu zdrowych kotów na terenach, na których występowały chore, RusV pozytywne, koty z objawami choroby chwiejnego chodu (1). Genom i antygen RusV stwierdzano głównie w neuronach kory mózgowej, hipokampie, mózdzku, pniu mózgu i w rdzeniu kręgowym. Często zakażenie dotyczyło kory mózdzku i jądra stropu mózdzku, a więc struktur, które odpowiadają za pozapiramidalną koordynację chodu i postawy zwierząt (14). RusV izolowano też od innych gatunków zwierząt. W latach 1970–1980 wyizolowano go od lwów (*Panthera leo*), tygrysów (*Panthera tigris*), kangurów krwawoszyich (*Macropus rufogriseus*) z zoo w Niemczech z nieropnym zapaleniem opon i mózgu (15, 16), a także od osła (*Equus asinus*) i kapibary (*Hydrochoeris hydrochaeris*; 13, 17). Wśród objawów klinicznych zakażenia dominowały otępienie, gorączka, ataksja, wypadanie języka (9). Ponadto RusV izolowano z mózgu ostrosona południowo-amerykańskiego (*Nasua nasua*) i wydry euroazjatyckiej (*Lutra lutra*) w ogrodzie zoologicznym, u których występowały objawy neurologiczne związane z limfocytarno-histiocytarnym zapaleniem mózgu (15). Prawdopodobnie rezerwuarem RusV na tym terenie jest żółtoszyja mysz polna (*Apodemus flavicollis*; 13).

Charakterystyka wirusa Rustrela (RusV)

Wirus Rustrela (RusV, *Rubivirus strelense*) występujący u kotów, gryzoni i niektórych gatunków ssaków wraz z wirusem różyczki (RuV, *Rubivirus rubellae*) chorobotwórczym dla człowieka i wirusem ruhugu (RuhV, *Rubivirus ruteetense*) zakażającym nietoperze, należą do jedyne go rodzaju *Rubivirus* w rodzinie *Matonaviridae*. Są to małe wirusy z otoczką o wirionach pleomorfniczych, sferycznych lub rurkowatym, o średnicy 50–90 nm, o jednym białku kapsydu (C) i dwóch glikoproteinach osłonki (E1 i E2). Genom wirusa (9,6–10 kb) tworzy jednopasmowy RNA o polaryzacji dodatniej. Wirusy replikują się w cytoplazmie neuronów. Białka niestrukturalne wirusa są tłumaczone z genomowego RNA, a białka strukturalne z subgenomowego RNA jako prekursor poliprotein (18). Genomy RusV i RuhV kodują poliproteinę p110, białko p150,

RNA-zależną polimerazę (p90), trzy białka strukturalne: białko kapsydu C oraz glikoproteiny E1 i E2 (13). Analiza filogenetyczna izolatów kocich i mysich wykazała istnienie trzech kładów RusV. Pierwszy kład tworzą izolaty ze Szwecji, drugi z Austrii i trzeci izolaty z Niemiec Północno-Wschodnich, przy czym duże podobieństwa występują pomiędzy kładem ze Szwecji i Austrii. W kładzie ze Szwecji wyróżniono trzy subklady RusV (13). U kotów, zwierząt zakażonych z zoo i u leśnych myszy narządem docelowym wirusa jest wyłącznie ośrodkowy układ nerwowy, bardzo rzadko stwierdza się RNA wirusa w nerwach obwodowych (15).

Nie jest także znany potencjał zoonotyczny RusV i RuhV. Jednak zarówno gryzoni, jak i nietoperze cechują się właściwościami biologicznymi, które dysponują je do przenoszenia wielu wirusów zwierzęcych na człowieka (19, 20). Ponadto RusV i RutV cechują się identyczną strukturą genomu jak wirus różyczki (RuV; 21), sekwencje aminokwasowe czterech epitopów białka fuzyjnego (glikoproteina E1) tych wirusów dla komórek B są wysoce konserwatywne (22). Zdolność RusV do zakażenia zarówno gryzoni, jak i kilku gatunków innych ssaków oraz wywołania objawów chorobowych przypominających ciężkie postaci różyczki mózgowej u ludzi nie wyklucza możliwości transferu RusV i wywołania choroby u ludzi (23).

Wirus Rustrela, podobnie jak wirus różyczki, jest wrażliwy na działanie rozpuszczalników organicznych oraz 1% podchloryn sodu i 70% etanol. Ulega inaktywacji w ponad 56°C po 20 min, 37°C po 48 godz. i w –20°C, pod wpływem UV i przy pH 6,8–8,0 oraz poza organizmem w 37°C po godzinie (24).

Objawy

Nie ustalono sposobów transmisji RusV z domniemanych rezerwuarów, jak również pomiędzy gospodarzami wirusa. Obecność RusV w wymazach z jamy ustnej wskazuje na jamę ustną jako wrota zakażenia, natomiast wydalanie wirusa z kałem przemawia za udziałem drogi oralno-fekalnej w transmisji choroby. Prawdopodobnie koty zakażają się, zjadając zakażone przez RusV myszy.

U kotów domowych chorobie towarzyszy zespół objawów neurologicznych. Głównym objawem jest niezdolność ruchów kończyn, zwłaszcza miednicznych ze zwiększonym napięciem mięśniowym, czego efektem jest sztywny chwiejny chód (staggering). Do tych objawów dołącza się przeczulica skóry w odcinku grzbietowym i lędźwiowo-ogonowym, niezdolność chowania wysuniętych pazurów, niekiedy występują drżenia i drgawki. Zaburzenia behawioralne obejmują zwiększoną wokalizację, otępienie i większą łagodność. Natomiast rzadko chore koty są agresywne. Choroba zwykle trwa od kilku dni do kilku tygodni, może jednak trwać ponad rok. Z reguły prowadzi do takiego pogorszenia stanu zdrowia, że ze względu na dobrostan zwierząt wskazana jest eutanazja. Ponadto część zwierząt gorączkuje, ulegają osłabieniu odruchy rdzeniowe, dochodzi do zaburzeń działania nerwów czaszkowych (3, 25). U ostrosona

południowoamerykańskiego (*Nasua nasua*) i u wydry (*Lutra lutra*) zakażonych na drodze naturalnej przez RusV rozwija się zapalenie mózgu, któremu towarzyszą osłabienie kończyn miedniczych, drgawki i ogólne osłabienie (15).

Zmiany histopatologiczne

Najważniejszą zmianą histopatologiczną w SD jest nieropne, limfocytarne-histiocytarne zapalenie opon mózgowych, mózgu i rdzenia z okołonaczyniowym naciekiem komórek odpornościowych, głównie w postaci szarej ośrodkowego układu nerwowego (26). Czasem tym zmianom towarzyszą ogniska astrogleju i proliferacja mikrogleju, zwrodnienie neuronów i guzki neurofagiczne. Najbardziej nasilone jest zapalenie parenchymy pnia mózgu, kory mózgowej i rdzenia kręgowego. Nacieki limfocytarne-histiocytarne i komórek plazmatycznych występują w oponach miękkich (25). W mózgu osła, walabii i kapibary z zoo z potwierdzonym *in situ* zakażeniem RusV występowało nieropne zapalenie opon i mózgu z okołonaczyniowym naciekiem oraz naciekiem opon mózgowych i obecnością guzków gliowych. Nacieki tworzyły głównie limfocyty T CD3+, komórki mikrogleju IBA-1+, makrofagi i limfocyty B CD79a+. Zwrodnienie i martwica neuronów z satelitozą występowała tylko w pniu mózgu osła (13).

Na podstawie zaprezentowanych wyników badań uzasadniony wydaje się pogląd o udziale RusV w etiologii choroby chwiejnego chodu kotów. Jednak przy ograniczonej liczbie obserwacji klinicznych i badań wirusologicznych udział RusV jako czynnika etiologicznego tej choroby w nie jest całkowicie pewny. Z pewnością indukcja choroby po sztucznym zakażeniu kotów izolatami wirusa z przypadków terenowych i dane odnośnie do transmisji choroby, a także nad pochodzeniem RusV wzbogacają wiedzę odnośnie do jej patogenezы. Otwartym zagadnieniem pozostaje możliwość przeniesienia RusV na inne gatunki zwierząt oraz na człowieka. To, czy wirus będzie w stanie replikować się w organizmie nowego gatunku, zależy ściśle od jego genetyki. Aby doszło do trwałej transmisji, zwykle musi dojść do mutacji w materiale genetycznym wirusa. Mutacje takie są niebezpieczne, ponieważ mogą zachodzić samorzutnie w naturalnym rezerwuarze wirusa. Przeniesienie wirusa może również nastąpić za pośrednictwem gatunków pośrednich, jakimi są wektory, które przenoszą patogen bez zachorowania. Wektorami często są owady i pajęczaki żywiące się krwią kręgowców.

Piśmiennictwo

- Matiaszek K., Pfaff F., Weissenböck H., Wylezich C., Kolodziejek J., Tengstrand S., Ecker F., Nippert S., Starcky P., Litz B., Nessler J., Wohlsein P., Baumbach C., Mundhenk L., Aebischer A., Reiche S., Weidinger P., Olofsson K.M., Rohdin C., Weisenbacher-Lang C., Matt J., Rosati M., Flegel T., Hörnfeldt B., Rubbenstroth D.: Mystery of fatal "staggering disease" unraveled: Novel *Rustrela* virus causes severe meningoencephalomyelitis in domestic cats, *Nat. Commun.* 2023, 14, 624, <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36204-w>
- Kronevi T., Nordström M., Moreno W., Nilsson P.O.: Feline ataxia due to nonsuppurative meningoencephalomyelitis of unknown aetiology, *Nord. Vet. Med.* 1974, 26, 720–725.
- Ström B., Andren B., Lundgren A.L.: Idiopathic nonsuppurative meningoencephalomyelitis (Staggering disease) in the Swedish cat: A study of 33 cases, *Europ. J. Compan. Anim. Practice* 1992, 3, 9–13.
- Nowotny N., Weissenböck H.: Description of feline nonsuppurative meningoencephalomyelitis („staggering disease”) and studies of its etiology, *J. Clin. Microbiol.* 1995, 33, 1668–1669.
- Hoff E.J., Vandeveld M.: Nonsuppurative encephalomyelitis in cats suggestive of a viral origin, *Vet. Pathol.* 1981, 18, 170–180.
- De Bosschere H., Roels S., Vanopdenbosch E., Bode L., Ludwig H.: The first case of Borna disease virus infection in a Belgian cat, *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2004, 2, 189–194.
- Wensman J.J., Jaderlund K.H., Holst B.S., Berg M.: Borna disease virus infection in cats, *Vet. J.* 2014, 201, 142–149.
- DeGiorgis M.P., Berg A.L., Segarstad C.H.A., Mörner T., Johansson M., Berg M.: Borna disease in a free ranging lynx (*Lynx lynx*), *J. Clin. Microbiol.* 2000, 38, 3087–3091.
- Truyen U., Stockhofe-Zurwieden N., Kaaden O.R., Pohlenz J.: A case report: encephalitis in lions: Pathological and virological findings, *Dtsch. Tierarz. Wochenschr.* 1990, 97, 89–91.
- Lundgren A.L., Ludwig H.: Clinically diseased cats with nonsuppurative meningoencephalomyelitis have Borna disease virus-specific antibodies, *Acta Vet. Scand.* 1993, 34, 101–103.
- Lundgren, A.L., Johannisson A., Zimmermann W., Bode L., Rozell B., Muluneh A., Lindberg R., Ludwig H.: Neurological disease and encephalitis in cats experimentally infected with Borna disease virus, *Acta Neuropathol.* 1997, 93, 391–401.
- De Bosschere H., Roels S., Vanopdenbosch E., Bode L.L., Ludwig H.: Staggering disease in a cat: The first case of Borna disease virus infection in a Belgian cat, *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2004, 2, 189–194.
- Bennett A.J., Paskey A.C., Ebinger A., Pfaff F., Priemer G., Höper D., Breithaupt A., Heuser E., Ulrich R.G., Kuhn J.H., Bishop-Lilly K.A., Beer M., Goldberg T.L.: Relatives of rubella virus in diverse mammals, *Nature* 2020, 586, 424–428.
- Wylezich C., Papa A., Beer M., Höper D.: A versatile sample processing workflow for metagenomic pathogen detection, *Sci. Rep.* 2018, 8, 13108, DOI: 10.1038/s41598-018-31496-1.
- Pfaff F., Breithaupt A., Rubbenstroth D., Nippert S., Baumbach C., Gerst S., Langner C., Wylezich C., Ebinger A., Höper D., Ulrich R.G.: Revisiting *Rustrela* virus: new cases of encephalitis and a solution to the capsid enigma, *Microbiol. Spectr.* 2022, 10, e0010322.
- Voss A., Schlieben P., Gerst S., Wylezich C., Pfaff F., Langner C., Niesler M., Schad P., Beer M., Rubbenstroth D., Breithaupt A., Mundhenk L.: *Rustrela* virus infection: An emerging neuropathogen of red necked wallabies (*Macropus rufogriseus*), *Transb. Emerg. Dis.* 2022, 69, 4016–4021.
- Bennett A.J., Paskey A.C., Ebinger A., Pfaff F., Priemer G., Höper D., Breithaupt A., Heuser E., Ulrich R.G., Kuhn J.H., Bishop-Lilly K.A., Beer M., Goldberg T.L.: Author correction: relatives of rubella virus in diverse mammals, *Nature* 2020, 588, E2, DOI: 10.1038/s41586-020-2897-1.
- Mankertz A., Chen M.H., Goldberg T.L., Hübschen J.M., Pfaff F., Ulrich R.G.: CTV Virus Taxonomy Profile: Matonaviridae 2022, *J. Gen. Virol.* 2022, 103, DOI: 10.1099/jgv.0.001817.
- Guy C., Thiagave, J., Mideo N., Ratcliffe J.M.: Phylogeny matters: Revisiting a comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses, *R. Soc. Open Sci.* 2018, 6, 181182, DOI: 10.1098/rsos.181182.
- Olival, K.J., Hosseini P.R., Zambrana-Torrel C., Ross N., Bogich T.L., Daszak P.: Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals, *Nature* 2017, 546, 646–650.
- Zhou Y., Ushijima H., Frey T.K.: Genomic analysis of diverse rubella virus genotypes, *J. Gen. Virol.* 2007, 88, 932–941.
- DuBois, R. M., Vaney M.C., Tortorici M.A., Al. Kurdi R., Barba-Speth G., Krey T., Rey F.A.: Functional and evolutionary insight from the crystal structure of rubella virus protein E1, *Nature* 2013, 493, 552–556.
- Bharadwaj, S.D., Sahay R.R., Yadov P.D., Dhanawade S., Basu A., Meena V.K., Geore S., Damle R., Sapkal G.N.: Acute encephalitis with atypical presentation of rubella in family cluster, India, *Emerg. Infect. Dis.* 2018, 24, 1923–1925.
- Walther B.A., Ewald P. W.: Pathogen survival in the external environment and the evolution of virulence, *Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc.* 2004, 79, 849–869.
- Lundgren A.L.: Feline nonsuppurative meningoencephalomyelitis. A clinical and pathological study, *J. Comp. Pathol.* 1992, 107, 411–425.
- Lundgren A.L., Lindberg R., Ludwig H., Gosztonyi G.: Immunoreactivity of the central nervous system in cats with a Borna disease-like meningoencephalomyelitis (staggering disease), *Acta Neuropathol.* 1995, 90, 184–193.

Prof. zw. dr hab. mgr mikrobiol. Z. Gliński, e-mail: zgliński@o2.pl