



LE MALATTIE VIRALI DEL CONIGLIO



MIXOMATOSI

**MALATTIA
EMORRAGICA
VIRALE**

MIXOMATOSI

Malattia infettiva altamente contagiosa ad andamento acuto, subacuto o cronico dei conigli selvatici e domestici che raramente colpisce la lepre

- *Il coniglio europeo (*Oryctolagus cuniculus*) è la specie maggiormente colpita, mentre le specie americane (*Sylvilagus* sp. o "minilepre") si ammalano con minor frequenza*
- *La lepre, colpita occasionalmente, si può infettare ma non si ammala*

STORIA

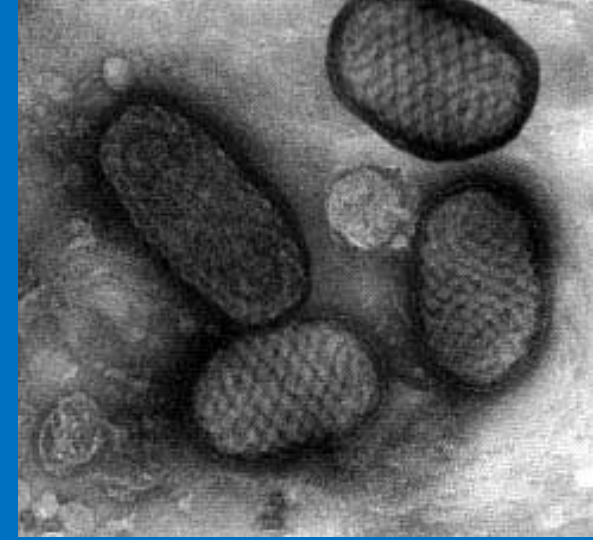
- ❖ 1896: prima epidemia in Uruguay
- ❖ 1930: California
- ❖ 1950: introduzione volontaria in Australia
- ❖ 1952: prima comparsa in Europa (Francia)
- ❖ 1953: Belgio, Spagna, Lussemburgo, Olanda, Germania, Inghilterra
- ❖ 1954: Italia

Eziologia

Famiglia: Poxviride

Genere: Leporipoxvirus

- Virus del mixoma del coniglio (MYXV)
- Virus del fibroma del coniglio (RFV)
- Virus del fibroma della lepre (FIBV)
- Virus del fibroma dello scoiattolo (SQFV)



- ✓ \emptyset 250-300 x 250-200nm
- ✓ DNA bicatenario di circa 162 kd
- ✓ Forma a mattone con proiezioni esterne filamentose e tubulari
- ✓ *Envelope*
- ✓ *Core* - disco biconcavo
- ✓ Corpi laterali

Spettro d'ospite *in vitro*:

- ❑ Uova embrionate di pollo : semina su m.c.a di uova di 10-12 giorni



48-96 h p.i. comparsa di pocks di circa 0,5-2 mm Ø

- ❑ Cellule renali di coniglio RK13

Inattivato da:

- calore 30 minuti a 50°C
- Putrefazione
- pH inferiori a 4,6

Resistente a:

- agli agenti chimico-fisici soprattutto se inglobato in materiale organico essiccato
- 220 gg sul pelo di conigli morti
- 10 mesi su pelli essiccate
- fenolo 2%, acido bórico 3%, permanganato di potassio 1x1000

Epidemiologia

Trasmissione:

- DIRETTA contatto animale malato/sano
- INDIRETTA alimenti contaminati
 gabbie
 via iatrogena
 INSETTI EMATOFAGI

Fonte di contagio

- Animali malati
- Animali portatori (guariti da 2-3 settimane o in incubazione)

Materiali contaminati

- Secrezioni oculo-nasali
- Essudato ulcere mixomatose
- Sangue
- Urine e feci

TRASMISSIONE INDIRECTA

INSETTI EMATOFAGI:

solo vettori passivi
no trasmissione transovarica
no replicazione virale

Veicolano il virus anche a distanze notevoli



Andamento stagionale :
> incidenza dalla tarda primavera fino ad autunno inoltrato

- ✓ Zanzare (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Phlebotomum*, *Simulium*) (Australia, Europa)
 - si infettano dopo un pasto e restano infettanti anche per diversi giorni
 - diffondono la malattia da primavera ad autunno
 - possibile conservazione del virus anche d'inverno
- ✓ Pulci (*Spilopsillus*, *Ctenocephalides*) (GB)
 - mantiene l'infezione nel coniglio selvatico anche d'inverno
- ✓ Pidocchi del coniglio (*Haemodipsus ventricosus*)
- ✓ Zecche (*Ixodes*) ed acari (*Cheyletiella parasativorax*, *Psoroptes cuniculi* e *Sarcoptes scabiei*)

TRASMISSIONE DIRETTA

ruolo essenziale nella "forma atipica respiratoria":

□ PORTA D'INGRESSO

- cute lesa
- mucosa oculo-congiuntivale
- mucose ano-genitali
- via respiratoria
- via digerente

□ FONTE D'INFEZIONE

- animali ammalati o portatori da allevamenti non controllati o senza quarantena
- ricoveri contaminati
- contaminazione alimentare con pelli o carcasse di conigli morti non distrutte
- trasporto passivo da parte di animali (faine, volpi), uomo e mezzi di trasporto per contaminazione ambientale
- iatrogena, con siringhe infette

PATOGENESI



Sintomatologia

Forma CLASSICA

- lesioni nodulari su orecchie, cute, congiuntiva, naso, mucosa genitale
- allevamenti rurali
- trasmissione indiretta
- serbatoio nei selvatici
- tarda estate
- incubazione breve
- facile da diagnosticare

Forma Atipica (Respiratoria)

- a partire dagli anni '80, ceppi attenuati
- allevamento industriale
- contatto diretto
- durante tutto l'anno
- latenza (infezioni sub-cliniche)
- periodo d'incubazione più lungo
- aborti, mortalità neonatale
- infezioni secondarie (*Pasteurella* spp.)
- diagnosi più difficile

Sintomatologia

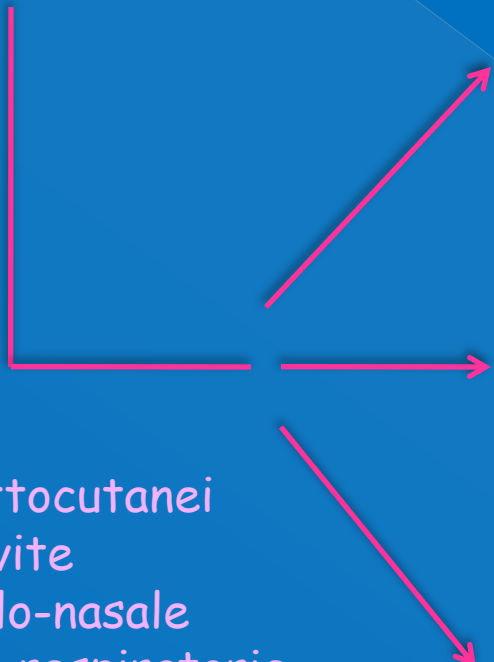
FORMA CLASSICA:

- **IPERACUTA** (SNC, diatesi emorragica): ipertermia e morte entro poche ore
- **ACUTA** (localizzazione cutanea delle lesioni)
- **SUBACUTA**(mortale in 20-30 giorni)
- **CRONICA** : la sopravvivenza in alcuni soggetti è possibile ed in questi permarrà un elevato tasso anticorpale, presenza di cicatrici successive alla scomparsa di lesioni mixomatose e spesso infecondità

Sintomatologia

FORMA ACUTA

Incubazione: 3-10 giorni



FASE DI DEBUTTO (3-9 giorni)

- comparsa di **MIXOMI PRIMARI** nelle zone glabre e mucose apparenti
- BLEFARCONGIUNTIVITE ACUTA**: le palpebre diventano tumefatte con essudazione catarrale-purulenta che in poco tempo impedirà l'apertura delle rime oculari

FASE DI STATO

- Dopo 2-3 giorni localizzazione delle lesioni a livello **Ano-Genitale** (tessuti edematosi, caldi, doloranti, di colore variabile dal rosa al rosso violaceo)

FASE TERMINALE

- comparsa di **MIXOMI SECONDARI** sul dorso e sul muso (*facies leonina*), freddi ed elastici al tatto, non dolenti, isolati oppure confluenti
- Morte in 8-15 giorni in stato cachetizzante

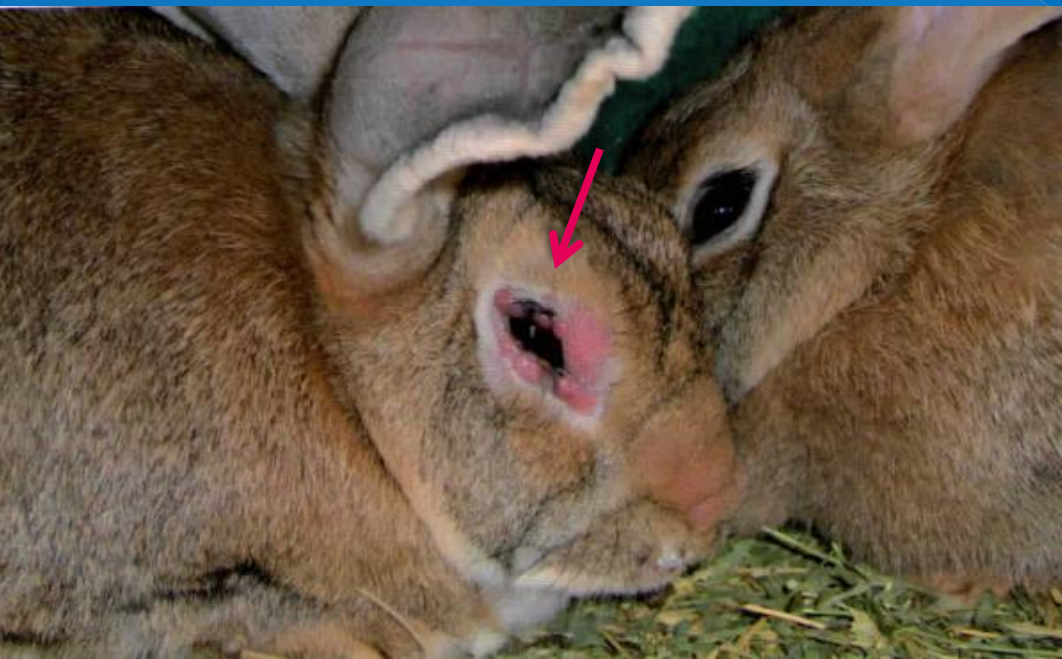
- Edemi sottocutanei
- Congiuntivite
- Scolo oculo-nasale
- Difficoltà respiratorie
- Anoressia
- Depressione
- Rialzo febbrile solo iniziale



Mixomi nel padiglione auricolare

Mixomi nella regione della testa





Mixomi in regione periorbitale

Forma Atipica: Sintomatologia

Evoluzione **ACUTA, SUBACUTA, CRONICA**

FORMA ACUTA (ceppi attenuati-respiratori)

Incubazione: 1-3 settimane

- ❖ Sintomi respiratori e lesioni a carico degli occhi con tumefazione delle palpebre, congiuntivite e scolo nasale muco-purulento
- ❖ I noduli fibrotici possono essere poco presenti o del tutto assenti
- ❖ Lesioni a carico dei genitali patognomoniche
- ❖ Può determinare la morte dell'animale colpito

FORMA SUBACUTA E CRONICA

- ❖ Possono concludersi con la guarigione dell'animale a condizione che non intervengano le infezioni batteriche secondarie che sono comunque abbastanza frequenti

Lesioni anatomico-patologiche

Testa, tronco, regione anogenitale, porzione distali arti

Tumefazioni mixomatose

Nodulari:

Orecchie, dorso, anca, attacco della coda, zampe

Diffuse:

Naso, labbra e palpebre

Le lesioni si trovano nella cute!!!

- Le sedi cutanee colpite presentano un edema di aspetto gelatinoso mentre nelle forme più attenuate la consistenza è maggiore
- Milza e linfonodi regionali ipertrofici e iperplastici
- Edema scrotale e perineale
- Essendo il virus epiteliotropo colpisce anche l'endometrio e le linee seminali maschili: infertilità e aborti

Istologicamente.....

MIXOMA

Sostanza fondamentale: ricca in mucina e cellule mesenchimali

Cellule mixomatose: derivano da trasformazione dei fibroblasti del derma che diventano grandi cellule fusiformi o ramificate irregolari con nuclei e nucleoli pallidi e ipertrofici

Eritrociti e polimorfonucleati: espressione di danno vascolare

DIAGNOSI

➤ **Clinica** : anamnesi, sintomi e lesioni

➤ **Campioni da inviare:**

- tamponi o raschiati congiuntivali da animale vivo
- intera carcassa degli animali morti o porzioni di tessuti con lesioni
- polmoni nelle forme amixomatose
- siero per screening o in forme subacute: si positivizzano dopo 8-13 giorni dall'infezione e la sieropositività permane fino ad un massimo di 6-8 mesi

➤ **Diagnosi diretta:**

- Immunofluorescenza diretta (campioni di tessuto e raschiati congiuntivali)
- Isolamento virale (uovo embrionato MCA, cellule Vero o RK13)
- Microscopia Elettronica
- PCR (possibile ≠ ceppi campo/vaccinali)

➤ **Diagnosi Indiretta:**

- ELISA (test più sensibile e specifico)
- FdC
- AGID
- IFI

POLIZIA VETERINARIA

Basi normative

- Artt. 1, 2, 9, 10 e seguenti del RPV: norme in materia di notifica delle malattie e di provvedimenti consecutivi
- (Ordinanza dell'Alto Commissariato per l'Igiene e Sanità)
O.A.C.I.S. 15/9/1955: Norme per la profilassi della mixomatosi del coniglio
modificata da O.A.C.I.S. 1/12/1957

Art.1 Obbligo denuncia

Art.2 Se conigli domestici ZONA INFETTA

- cartelli
- sequestro allevamento
- divieto spostamenti
- abbattimento/distruzione infetti
- sequestro animali
- disinfezioni

Art.3 Se conigli selvatici ZONA PROTEZIONE

- no spostamenti - vigilanza sanitaria
- battute di caccia - distruzione infetti

Art.4 Revoca artt. 2 e 3

- dopo 6 mesi dall'ultimo caso
- dopo 15gg da stamping out

Profilassi diretta

Misure atte a prevenire l'infezione (allevamenti indenni):

- ubicazione degli allevamenti
- miglioramento delle condizioni ambientali
- eliminazione dei fattori stressanti
- corretta gestione
- disinfezioni e disinfestazioni

Misure atte a prevenire la diffusione (allevamenti infetti):

Rigida applicazione di alcune delle norme previste dal Regolamento di Polizia Veterinaria:

- smaltimento controllato delle carcasse
- isolamento o soppressione dei sospetti infetti
- disinfezioni ripetute dei ricoveri e delle gabbie
- vuoto sanitario di 20-30 giorni in caso di *stamping out*

Profilassi indiretta

- ✓ La protezione nei confronti del virus è di tipo sia umorale sia cellulo mediata
- ✓ Il virus è in grado di stimolare la formazione di anticorpi neutralizzanti che da soli non garantiscono la piena protezione nei confronti della malattia
- ✓ per essere efficaci i vaccini devono quindi stimolare anche l'immunità cellulare e replicarsi nell'organismo



~~Non sono efficaci i vaccini INATTIVATI~~

Profilassi indiretta

VACCINI VIVI ATTENUATI

2 TIPI

ETEROLOGO: contenente il virus del fibroma di Shope

- innocuo
- induce nell'80% immunità soddisfacente in tempi brevi
- durata dell'immunità è limitata
- deve essere somministrato per via intradermica a soggetti di età >3 settimane
- non va somministrato a conigli con malattia in incubazione o in atto
- inattivato da antisettici e disinfettanti

OMOLOGO: ceppi di campo attenuati su uova o colture cellulari fino alla perdita di patogenicità (SG33, Borghi, MSD, MXT)

- maggiori efficacia e durata
- inducono immunità pronta e costante negli adulti e nei giovani >1 mese nati da madri vaccinate
- sufficiente vaccinare i riproduttori 2 volte l'anno e l'ingrasso allo svezzamento

Profilassi indiretta

Piani vaccinali

differenziati a seconda della tipologia aziendale e della situazione epidemiologica

.....in linea generale

- 1° vaccinazione: a 4-5 settimane (evitare di vaccinare prima di tre settimane dalla nascita)
- Una vaccinazione di richiamo dopo 40-50 giorni garantisce una stimolazione immunitaria più efficace, in considerazione della possibile interferenza degli anticorpi materni al primo intervento vaccinale
- I riproduttori devono essere successivamente vaccinati ogni 6 mesi
- Nelle aziende rurali o comunque soggette al contagio per la presenza di zanzare e di malattia nel selvatico, dopo la prima vaccinazione/richiamo vengono vaccinati tutti i capi due volte l'anno, in genere a marzo e settembre

Malattia Emorragica Virale-MEV (Rabbit Haemorrhagic Disease:RHD)

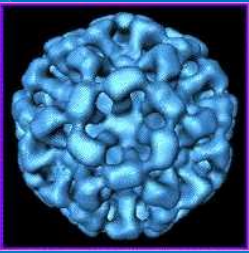
❖ Malattia altamente contagiosa caratterizzata da elevata letalità che colpisce i conigli domestici e selvatici europei (*Oryctolagus cuniculus*)

❖ Appartiene al complesso delle malattie emorragiche dei lagomorfi insieme alla sindrome della lepre bruna europea (*European brown hare syndrome:*

EBHS)

STORIA

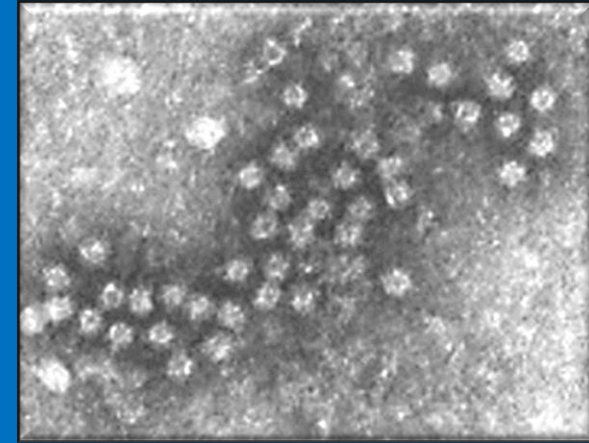
- ❖ 1984 Segnalata per la prima volta in Cina, nota come "Malattia X", causò la morte di 14 milioni di conigli domestici
- ❖ 1986-1988 Messico, Europa (gravi epidemie anche in Nord Italia), Africa
- ❖ 1994-1995 Cuba, Oceania
- ❖ 2000 e 2005 quattro distinti focolai sono stati segnalati negli USA
- ❖ Attualmente presente in forma endemica nell'est asiatico, in Nord America, in Europa ed Oceania



EZIOLOGIA

Rabbit Haemorrhagic Disease Virus: RHDV

Fam. Caliciviridae, Gen. Lagovirus



- ◉ RNA monocatenario a polarit  positiva
- ◉ Sprovvisto di *envelope*
- ◉ \varnothing 32-35 nm
- ◉ > parte dei ceppi mostra attivit  emoagglutinante nei confronti dei globuli rossi umani tipo O (ma varianti HA-negative o HA-temperatura dipendente)
- ◉ Sierotipo unico
- ◉ Nel 1996 in Italia e in Germania identificata una variante antigenica altamente virulenta denominata RHDVa, considerata un sottotipo del ceppo originale

EZIOLOGIA

In condizioni naturali l'unica specie recettiva all'infezione sostenuta da RHDV è rappresentata dal coniglio domestico e selvatico (*Oryctolagus cuniculus*)

Nonostante i numerosi tentativi, il virus non risulta in grado di replicare né su colture cellulari, né in uova embrionate.

Estremamente resistente:

- nell'ambiente , in presenza di materia organica
- variazioni di acidità , pH 3-12
- numerosi cicli di congelamento e scongelamento
- 225 giorni a temperature di 4 °C
- temperature di 60 °C per almeno 2 giorni
- all'azione dell'etere e cloroformio

Inattivato da:

- Idrossido di sodio all'1%
- Formaldeide e glutaraldeide alla concentrazione di 1-1,4%
- Fenoli sintetici
- Ipoclorito di sodio 0.5%

Epidemiologia

TRASMISSIONE

DIRETTA contatto animale sano/malato (via digerente, respiratoria o congiuntivale)

INDIRETTA alimenti o acqua contaminati
attrezzature
gabbie
veicoli
insetti
uccelli, roditori, uomo e cani

→ **VETTORI ANIMATI
PASSIVI????**

FONTE DI CONTAGIO

- Animali malati in fase acuta di malattia
- Animali che hanno superato la malattia ma che risultano ancora eliminatori convalescenti

MATERIALI CONTAMINATI

- Escreti e secreti
- Urine e feci
- Carni
- Sangue di animali morti

PATOGENESI

Penetrazione
(via orale, nasale o congiuntivale)



Distretti linfatici locali
(Prima replicazione)



VIREMIA I



localizzazione del virus nelle cellule epatiche
(Fegato principale sito di replicazione)



VIREMIA II

Diffusione in altri organi e tessuti che precede
di alcune ore la morte

PATOGENESI

COAGULAZIONE INTRAVASALE DISSEMINATA (CID)

- ✓ Danno vascolare virus-indotto con attivazione del sistema intrinseco della coagulazione
- ✓ Danno epatico con liberazione di tromboplastina tessutale ed attivazione del sistema estrinseco della coagulazione



La trombocitopenia e la deplezione di fattori plasmatici della coagulazione in corso di CID determinano una grave tendenza alle emorragie



Coagulopatia secondaria alla ridotta sintesi di fattori della coagulazione da parte degli epatociti danneggiati aggraverebbe il quadro del deficit emocoagulativo

Sintomatologia

- La morbilità può raggiungere il 100%,
- La letalità può variare dal 40 al 90%
- L'infezione può colpire animali di tutte le età, tuttavia il quadro clinico si osserva solo in soggetti adulti o comunque di età superiore ai 40-50 giorni
- Il periodo d'incubazione è molto breve e può variare da poche ore a 1-3 giorni

IPERACUTA : -gli animali colpiti muoiono improvvisamente senza mostrare alcuna sintomatologia

ACUTA: -febbre ($> 40\text{ }^{\circ}\text{C}$), anoressia, letargia, depressione, dispnea
contrazioni muscolari, spasmi, paralisi e cianosi delle mucose
- gli animali muoiono in 1-2 giorni

SUBACUTA: -i sintomi sono simili a quelli riscontrati nella forma acuta ma più attenuati

CRONICA: -in un numero limitato di soggetti (5-10%)
-ittero, perdita di peso e letargia
-morte una o due settimane dopo l'insorgenza dei sintomi per sopraggiungere di gravi lesioni epatiche



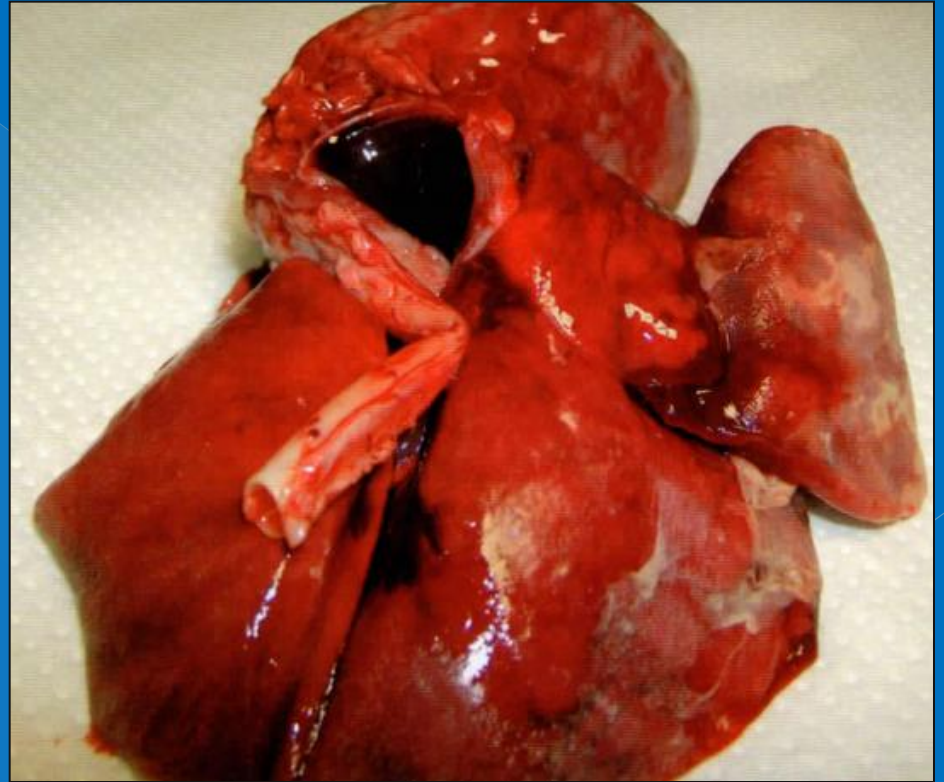
Lesioni anatomo-patologiche

- Versamenti siero-emorragici in cavità addominale, emorragie congiuntivali, erosione della mucosa gastrica ed enterite catarrale o emorragica.
- Il fegato può apparire pallido giallastro oppure può presentare fenomeni congestizio-emorragici diffusi.
- I polmoni appaiono congesti ed edematosi, talvolta con focolai emorragici, e la trachea mostra una mucosa congesta e con emorragie.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

- Cause di setticemia (es. pasteurellosi)
- Avvelenamenti con anticoagulanti
- Colpo di calore

Lesioni anatomo-patologiche



DIAGNOSI

➤ **Clinica** : anamnesi, sintomi e lesioni

➤ **Campioni da inviare:**

- intera carcassa dei capi morti o campioni d'organo e tessuto
- FEGATO (bersaglio primario)
- Milza (da preferire nelle forme subacute o croniche)
- Sangue
- i campioni sierologici si positivizzano dopo 6-8 giorni dall'infezione

➤ **Diagnosi diretta:**

- Emoagglutinazione (EA)
- ELISA, WB
- Microscopia Elettronica
- RT-PCR

➤ **Diagnosi Indiretta:**

- Inibizione dell'Emoagglutinazione (IEA)
- ELISA indiretta, tipo competizione

POLIZIA VETERINARIA

La RHD è una malattia a denuncia obbligatoria : il Regolamento di Polizia Veterinaria prevede l'abbattimento dei conigli infetti e la distruzione delle carcasse

O.M. 8/9/1990: norme per la profilassi della malattia virale emorragica del coniglio



"nei casi di malattia virale emorragica del coniglio si adottano, in quanto applicabili e limitatamente agli animali delle specie cunicole, le norme previste dal vigente regolamento di polizia veterinaria"

PROFILASSI

SANITARIA

- ✓ evitare l'introduzione di animali da altri allevamenti
- ✓ introduzione graduale preceduta da un periodo di quarantena di almeno 15 giorni
- ✓ evitare fiere e mercati
- ✓ ridurre quanto più possibile la circolazione di persone, animali e automezzi all'interno dell'allevamento
- ✓ monitoraggio costante della salute degli animali e l'esecuzione periodica di controlli sierologici potrebbero ridurre ulteriormente il verificarsi di eventuali focolai di RHD
- ✓ corretta e regolare disinfezione delle gabbie, vestiti ed automezzi attraverso una corretta procedura di detersione seguita dall'impiego di un disinfettante di cui sia noto l'effetto virucida nei confronti di RHDV
- ✓ lotta a mosche, zanzare, ectoparassiti e topi.

PROFILASSI

Aree endemiche:
Profilassi vaccinale!!!

VACCINO INATTIVATO E ADIUVATO

Riproduttori:

- 1° vaccinazione a 50-60 giorni di età, 2° intervento non meno di due settimane dopo;
- richiami semestrali

Ingrasso:

- come nei riproduttori nelle aeree dove è nota la presenza della malattia

VACCINI OMOLOGHI BIVALENTI

Derivano da ceppi di virus della mixomatosi attenuati liofilizzati (SG 33) da preparare al momento dell'utilizzo con un vaccino contenente un ceppo virale spento di Calicivirus della Malattia Emorragica Virale (MEV)



Nobivac® **Myxo-RHD**



LIOFILIZZATO E SOLVENTE PER SOSPENSIONE
INIETTABILE PER CONIGLI



Virus vivo della Mixomatosi vettore del virus RHD, ceppo 009:
 $\geq 10^{3,0}$ e $\leq 10^{6,1}$ UFF*

* Unità Formanti Foci

MONODOSE:

Scatola contenente 5 fiale x 1 dose di vaccino e 5 fiale da 1 ml di solvente.

Scatola contenente 25 fiale x 1 dose di vaccino e 25 fiale di solvente.

Multidose:

Scatola contenente 10 fiale x 50 dose di vaccino.

2 scatole contenenti 1 fiala x 50 ml di solvente.

Scatola contenente 10 fiale da 10 ml di solvente.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

