

# Mixomatosi: aspetti eziopatogenetici, clinici e di profilassi

**A. Lavazza<sup>1\*</sup>, G. Grilli<sup>2</sup>, R. Brivio<sup>3</sup>**



<sup>1</sup>Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna – Brescia

\*Centro di Referenza Nazionale per le Malattie Virali dei Lagomorfi (CReMaViLa) e  
Laboratorio di Riferimento OIE per le Malattie Emorragiche dei lagomorfi

<sup>2</sup>Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria, Sezione di  
Anatomia Patologica Veterinaria e Patologia Aviaria, Università di Milano

<sup>3</sup>Servizio S.A.T.A. Regione Lombardia

- ✓ Malattia virale altamente contagiosa e diffusiva del coniglio domestico e selvatico
- ✓ Il coniglio europeo (*Oryctolagus cuniculus*) è la specie maggiormente colpita, mentre le specie americane (*Sylvilagus spp.* o "minilepre") sono più resistenti.
- ✓ La lepre, colpita occasionalmente si può infettare ma non si ammala

- ✓ 1896 SANARELLI Uruguay
- ✓ 1927 ARAGAO
- ✓ 1930 Epidemia in California
- ✓ 1950 Australia
- ✓ 1952 Francia
- ✓ 1953 Belgio, Spagna, Lussemburgo, Olanda, Germania, Inghilterra.
- ✓ 1954 Italia



Malattia denunciabile (O.ACIS 15/9/1955)  
"Norme per la profilassi della Mixomatosi"

# Leporipoxvirus dei lagomorfi

Virus	Reservoir	Lagomorfi che sviluppano lesioni infettanti	Lagomorfi che sviluppano lesioni non infettanti	Lagomorfi non recettivi	Area geografica
Virus del mixoma (Brasile)	<i>Sylvilagus brasiliensis</i>	<i>S. audobonii</i>	<i>S. bachmani</i> <i>S. floridanus</i> <i>S. nuttallii</i> <i>O. cuniculus</i> <i>L. europaeus</i> *	<i>L. californicus</i>	Centro e Sud America
Virus del Mixoma (California)	<i>S. bachmani</i>	<i>O. cuniculus</i>	<i>S. idahoensis</i> <i>S. floridanus</i> <i>S. nuttallii</i> <i>S. audobonii</i> <i>L. europaeus</i>	<i>S. brasiliensis</i> <i>L. californicus</i>	Ovest USA
Virus del Fibroma del coniglio	<i>S. floridanus</i>		<i>O. cuniculus</i>	<i>S. bachmanii</i> <i>S. audobonii</i> <i>S. nuttallii</i> <i>L. europaeus</i>	Est USA
Virus del Fibroma della Lepre	<i>L. europaeus</i>	<i>L. californicus</i>			Europa
Virus del fibroma della lepre africana**	<i>L. europaeus</i>	?	?	?	Kenya

Legenda: \* lesioni estremamente rare; \*\* non è stato dimostrato che sia un *Leporipoxvirus*.



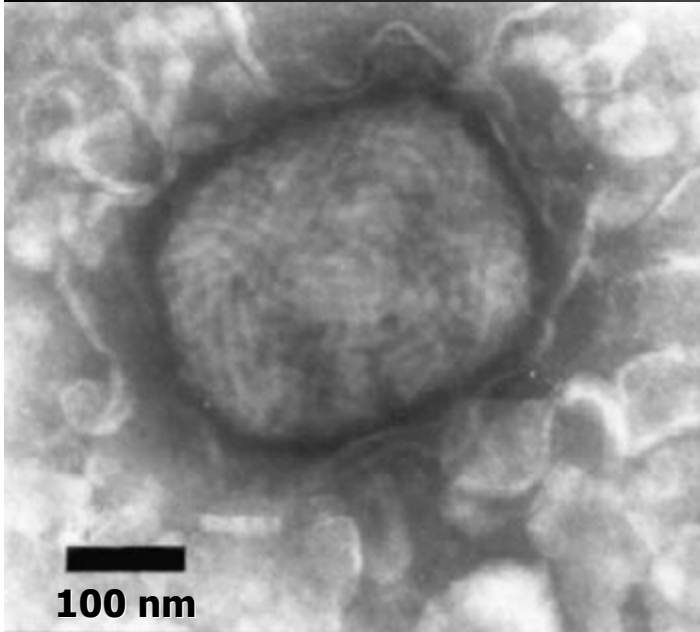
# Proprietà biologiche dei poxvirus dei lagomorfi

Proprietà	Genere Leporipoxvirus			Genere Orthopoxvirus
	Virus del Mixoma	Virus del Fibroma del coniglio	Virus del Fibroma della lepre	Virus del vaiolo del coniglio
<b>Spettro d'ospite</b>	Stretto	Stretto	Stretto	Ampio
<b>Lesioni nel coniglio domestico</b>	Malattia generalizzata grave, con tumori cutanei mixoidi	Fibromi localizzati	Piccoli fibromi localizzati	Malattia generalizzata con presenza di rash cutanei
<b>Lesioni nella lepre europea</b>	Di solito assenti, raramente fibromi generalizzati	Nessuna	Fibromi di dimensioni medio-grandi	?
<b>Pocks sulla membrana corion-allantoidea</b>	Piccoli, opachi, bianchi, di dimensioni variabili in base al ceppo	Assenti	Assenti	piccole dimensioni, emorragiche
<b>Placche su fibroblasti di embrione di pollo</b>	Chiare, di dimensioni variabili in base al ceppo	Assenti	Assenti	Chiare, di grandi dimensioni
<b>Placche su cellule renali di coniglio</b>	Chiare a margini poco definiti, di dimensioni variabili in base al ceppo	Piccole e proliferanti	Focolai piccoli e confluenti	Chiare, di grandi dimensioni
<b>Dimensioni del genoma (kbp)</b>	163	160	?	190



# Diffusione della mixomatosi in Italia





- ✓ Poxviridae, è un virus a DNA di circa 162 kb.
- ✓ Le regioni periferiche (11 kb) codificano per i fattori di patogenicità (implicati nella modulazione della risposta dell'ospite infettato).
- ✓ Le caratteristiche principali del virus di Sanarelli è la notevole resistenza agli agenti chimico-fisici soprattutto se inglobato in materiale organico essiccato (es. 30gg a T° di laboratorio; 220 gg sul pelo di conigli morti; 10 mesi su pelli essicate)

**Segni clinici variano con:** ceppo virale, virulenza, attenuazione naturale (mutazioni) o per passaggi in laboratorio

**Ceppi Californiani:** forma iperacuta, SNC, diatesi emorragica, rari segni cutanei

**Ceppi SudAmericani:** (Losanne e Moses) forma cutanea (noduli orecchie, testa e genitali), respiratoria, blefarocongiuntiviti)

**Attenuati:** (derivati dai Sud Americani) meno virulenti

**Laboratorio:** Neuromixoma (dal Moses, 1937), MSD/B (dal California, 1970), Losanna derivato (1980)

**Virulenza:** Ceppi lentogeni e velogeni



# Patogenicità dei ceppi europei della mixomatosi

Esiste un solo sierotipo virale, ma si diversificano diversi ceppi con differente potere patogeno.

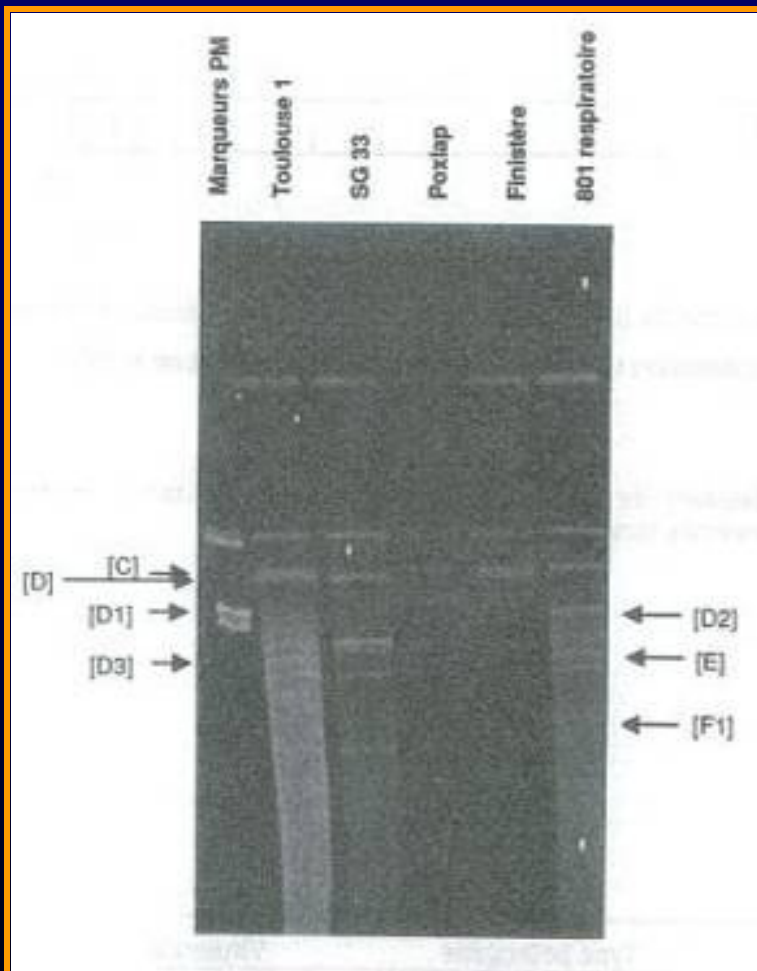
Carattere	Velogeni		Mesogeni	Lentogeni	
	I	II	III	IV	V
<b>Comparsa lesioni</b>	3 gg	3 gg	3 gg	3 gg	5 gg
<b>Forma lesioni primarie</b>	convesse ed ulcerate, regolari, non delimitate		convesse, ± regolari, ± delimitate	± piatte, irregolari ± delimitate	piatte, irregolari ± delimitate
<b>Essudazione</b>	++++	++++	+++	++	+
<b>Cute</b>	Ulcerata	Ulcerata	Necrotica	Necrotica	Necrotica
<b>Generalizz. Cutanea</b>	++++	++++	++	++	+
<b>Generalizz. Occhio</b>	4° giorno	5° giorno	10° giorno	18° giorno	±
<b>Tasso mortalità %</b>	99	95	90	65	23
<b>Tempo medio sopravvivenza(gg)</b>	<12,5	12,6-16,5	20	33	40

da Fenner & Ratcliffe, 1965



# Profilo elettroforetico di ceppi di mixomatosi

Profili di restrizione del DNA di Mixo con enzima Pst1 (elettroforesi in campo pulsato)  
(da Boucraut-Baralon et al., 1994)



Ceppo	Patogenicità	Virulenza
<b>SG33</b> (Francia)	apatogeno (vaccinale)	<5% mortalità
<b>PoxLap</b> (Spagna)	apatogeno (vaccinale)	<5% mortalità
<b>Hongroise</b> (Ungheria)	apatogeno (vaccinale)	<5% mortalità
<b>Finistere</b> (Francia)	Classico	50% di mortalità
<b>Saint Benoist</b> (Francia)	Oculorespiratorio	50-70% mortalità
<b>801 Respiratorio</b> (Francia)	Oculorespiratorio	90-100% mortalità
<b>Toulouse 1</b> (Francia)	Classico (di referenza)	100% mortalità

[C] frammento di 25kb assente in SG33

[D] frammento di 23.5kb assente su Poxlap e 801

[E] frammento assente in SG33

## Metodi di trasmissione e fonti di contagio

### DIFFUSIONE

- DIRETTA            contatto animale malato/sano
- INDIRETTA        insetti ematofagi

### FONTE DI CONTAGIO

- animali malati
- animali portatori
  - *guariti X 2-3 settimane*
  - *incubazione*

### MATERIALI CONTAMINATI

- secrezioni oculo-nasali
- essudato ulcere mixomatose
- sangue
- urine



## Diffusione indiretta

**INSETTI EMATOFAGI:** solo vettori passivi, no trasmissione transovarica, no replicazione virale

- ✓ **zanzare** (*Culex, Aedes, Anopheles*) (**Australia, Europa**)
  - si infettano dopo un pasto e restano infettanti anche x 220gg
  - 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 durante l'inverno
  - capace di spostamenti direzionali alla ricerca dell'ospite
- ✓ **simulidi** (**Francia**)
- ✓ **pidocchio del coniglio**
- ✓ **zecche ed acari**



## Gioca 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, lasciate sulle concimaie
- iatrogena, con siringhe infette
- trasporto passivo da parte di animali (faine, volpi), uomo e mezzi di trasporto per contaminazione ambientale



## TRASMISSIONE INDIRECTA PER VETTORI

- ✓ Mixo delle tane → invernale (pulci)
- ✓ Mixo delle conigliere → estate/autunno (zanzare)

## EVOLUZIONE CICLICA ANNUALE

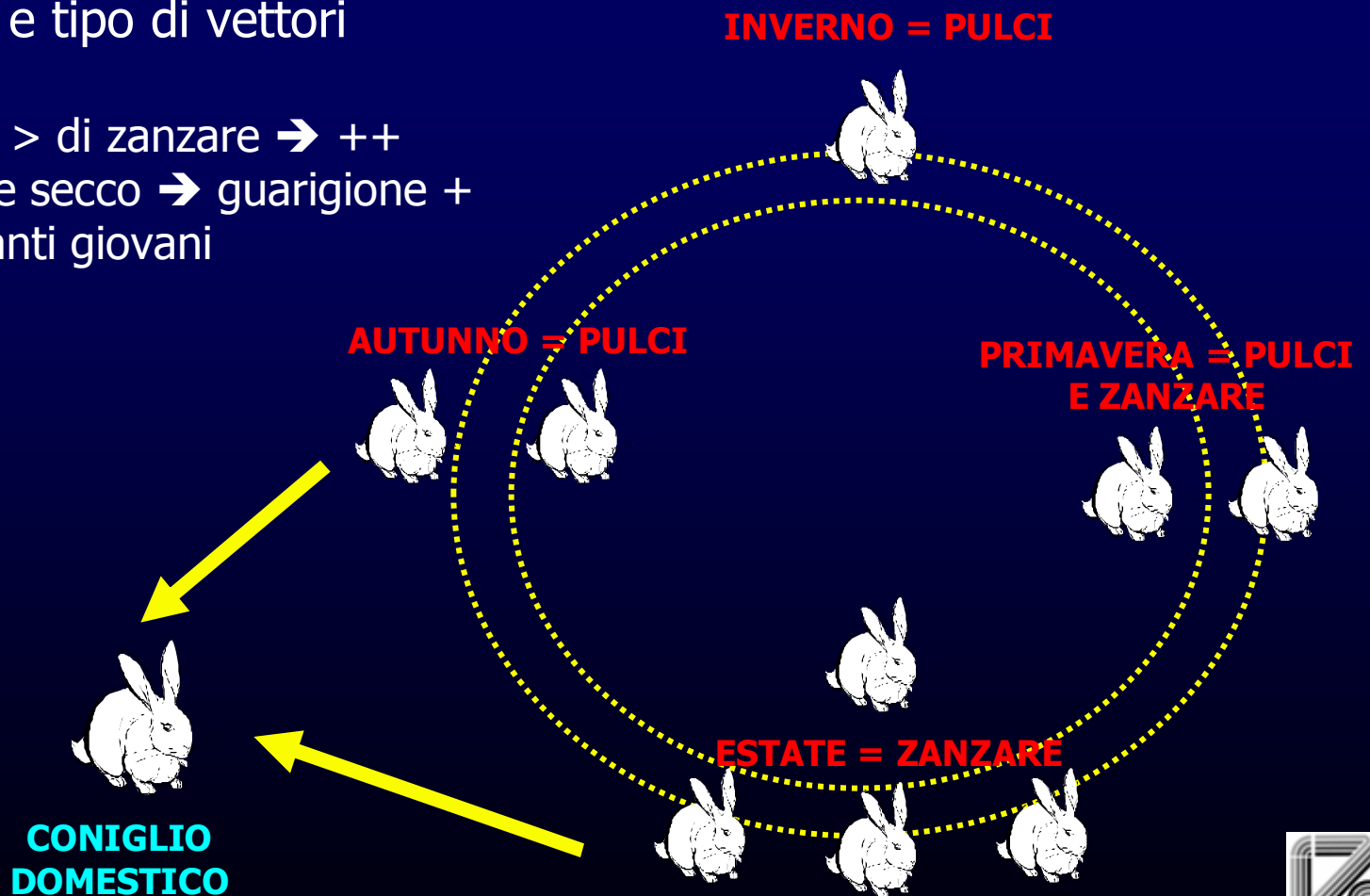
- ✓ Autunno/Inverno → adulti → f.respiratoria, corizza, cronica (pulce + contatto diretto)
- ✓ Primavera → piccoli → blefarocongiuntivite (pulce, abbondanza di animali, immunità)
- ✓ Estate/autunno → giovani, adulti → mixomi cute orecchie, genitali (zanzare)



# Epidemiologia - IN NATURA

## Variazioni annuali stagionali legate a:

- ✓ Abbondanza di conigli
- ✓ Stato immunologico
- ✓ Abbondanza e tipo di vettori
- ✓ Clima
  - se umido > di zanzare → ++
  - se caldo e secco → guarigione + rapida, tanti giovani
- ✓ Ceppi virali



# Epidemiologia - **IN ALLEVAMENTO**

## RURALE

### TRASMISSIONE INDIRETTA PER VETTORI

- ✓ Forma classica nodulare
- ✓ Epizootie estive (vedi evoluzione in natura)

## INTENSIVO

### TRASMISSIONE INDIRETTA E DIRETTA

- ✓ Forma amixomatosa (respiratoria)
- ✓ Persistenza tutto l'anno
  - Passaggio adulti/coniglietti
  - Ceppi virali attenuati
  - Infezione latente





**INGRESSO:**

inoculazione

mucose



**REPLICAZIONE:**

massiva nei linfonodi regionali



**VIREMIA:**

cellulo associata (linfociti)



**LOCALIZZAZIONE:**

genitali, cute

cav. nasali,  
congiuntiva,  
genitali, cute

## Due forme cliniche della malattia

### Classica

- ✓ lesioni nodulari su orecchie, cute, congiuntiva, naso, mucosa genitale
- ✓ colpiti soprattutto gli all. rurali
- ✓ trasmissione indiretta (insetti)
- ✓ serbatoio nei selvatici
- ✓ tarda estate
- ✓ incubazione breve
- ✓ alta mortalità
- ✓ facile da diagnosticare

### Atipica (Respiratoria)

- ✓ a partire dagli anni '80, ceppi attenuati
- ✓ all. 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



# FORMA CLASSICA: Sintomatologia ed evoluzione

Forma **IPERACUTA** (*ceppi californiani*)

SNC, Diatesi emorragica

Forma **ACUTA** (*ceppi sudamericani*)

✓ **Periodo di incubazione** da 3 a 10 giorni.

✓ **Localizzazione cutanea** delle lesioni

- Fase di debutto
- Fase di stato
- Fase terminale

Forma **SUBACUTA** mortale in 20-30gg

Forma **CRONICA** guarigione (cicatrici)



# FORMA CLASSICA: Sintomatologia ed evoluzione

La forma **ACUTA** si manifesta con:

✓ **Fase di debutto (3-9gg)**

- comparsa di **mixomi primari** (tumefazioni cutanee) nel punto di inoculo del virus, generalmente localizzato alle zone glabre e alle mucose apparenti
- nella **regione palpebrale** reazioni infiammatorie evidenti con edema dei tessuti (blefarocongiuntivite acuta) → le palpebre divengono tumefatte con abbondante essudazione catarrale-purulenta che in poco tempo impedisce l'apertura delle rime oculari.



# FORMA CLASSICA: Sintomatologia ed evoluzione

La forma **ACUTA** si manifesta con:

## ✓ Fase di stato

- Dopo 2-3 giorni dall'inizio della sintomatologia, localizzazione delle lesioni a **livello ano-genitale**.
- In questi distretti i tessuti si presentano edematosi, caldi, doloranti e di colore che varia dal rosa al rosso-violaceo.

## ✓ Fase terminale

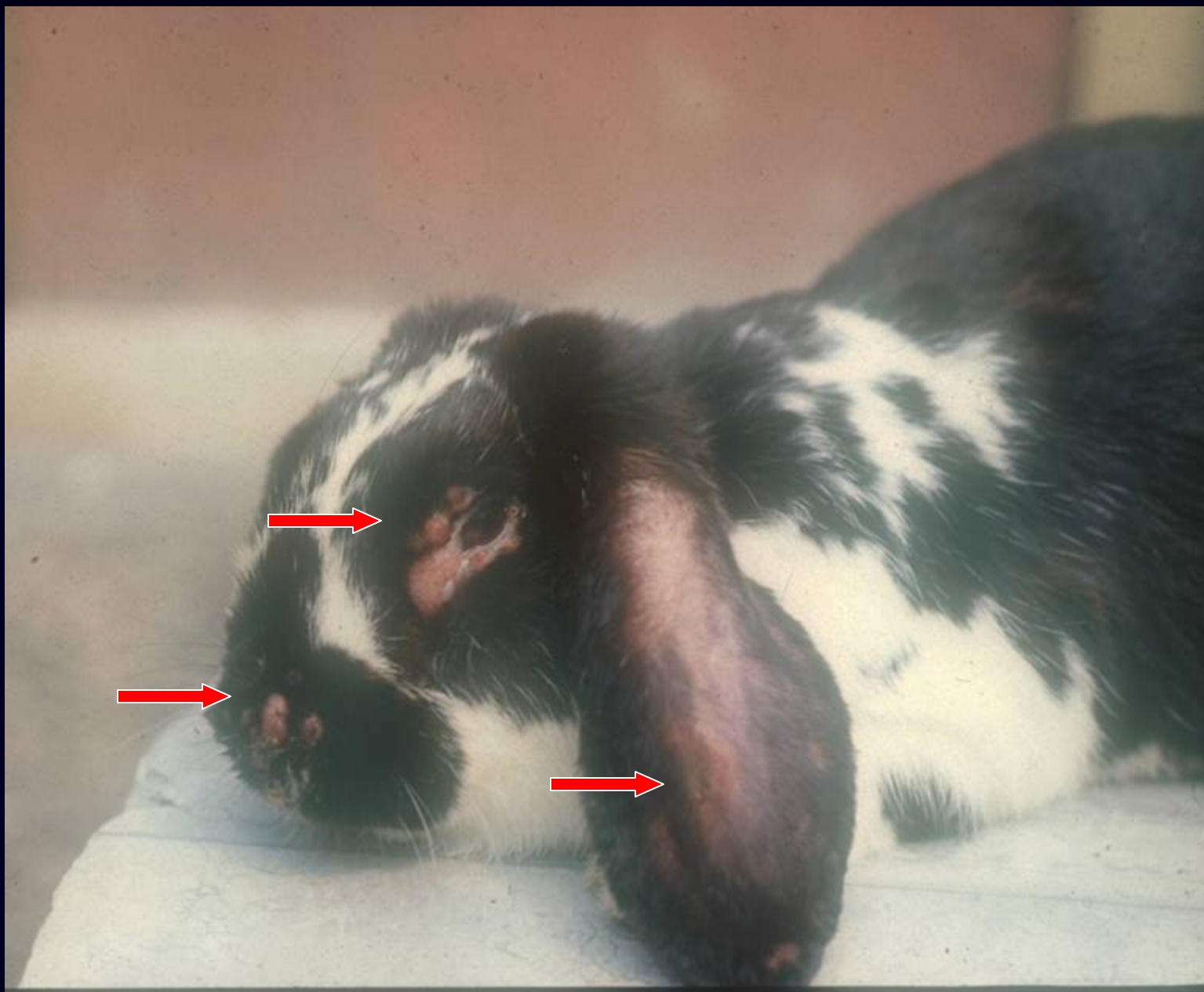
- In ultimo si ha la comparsa di **mixomi secondari** sul dorso e sul muso, facendo assumere all'animale un aspetto classico da "facies leonina".
- I mixomi secondari sono freddi ed elastici al tatto, sono indolori e si possono trovare isolati oppure confluenti
- Morte in 8-15gg



# FORMA CLASSICA: Lesioni anatomo-patologiche

- ✓ Le **sedi cutanee** colpite presentano un edema di aspetto gelatinoso mentre nelle forme più attenuate la consistenza è maggiore
- ✓ Costante è l'interessamento dei **linfonodi regionali** e della **milza** che si presentano aumentati di volume.
- ✓ Il virus, essendo epiteliotropo, colpisce oltre che i **genitali esterni** anche **l'endometrio** e **le linee seminali maschili** che giustificano l'infertilità e gli aborti riscontrati negli allevamenti infetti.





Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZSLER Brescia). [La riproduzione è vietata](#) IZSLER









Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZSLER Brescia). [La riproduzione è vietata](#) IZSLER







# MIXOMATOSI - La malattia

## Due forme cliniche della malattia

### ✓ Classica

- ✓ lesioni nodulari su orecchie, cute, congiuntiva, naso, mucosa genitale
- ✓ colpiti soprattutto gli all. rurali
- ✓ trasmissione indiretta (insetti)
- ✓ serbatoio nei selvatici
- ✓ tarda estate
- ✓ incubazione breve
- ✓ alta mortalità
- ✓ facile da diagnosticare

### Atipica (Respiratoria)

- ✓ a partire dagli anni '80, ceppi attenuati
- ✓ all. 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



# FORMA ATIPICA: Sintomatologia ed evoluzione

## Forma ACUTA (ceppi attenuati-respiratori)

### ✓ Periodo di incubazione 1-3 sett.

- No localizzazione cutanea delle lesioni, no mixomi

### ✓ Fase di debutto e di stato

- Essenzialmente oculare (tumefazioni) genitale e nasale

### ✓ Fase terminale

- complicanze respiratorie

## Forma SUBACUTA/CRONICA

- chiazze congestizie orecchie (non noduli) → croste → cicatrici



# FORMA ATIPICA: Sintomatologia ed evoluzione

- ✓ Si manifesta principalmente con **sintomi respiratori** e con lesioni a carico dei **genitali** e degli **occhi** con tumefazioni delle palpebre, congiuntivite e scolo **nasale** muco-purulento.
- ✓ I **noduli fibrotici**, tipici della forma classica, possono essere scarsamente presenti o del tutto assenti.
- ✓ L'interessamento dei **genitali** è patognomonico, anche se spesso l'esame clinico a tale livello viene trascurato.



# FORMA ATIPICA: Sintomatologia ed evoluzione

Risultati degli esami eseguiti in funzione delle lesioni patologiche (Marlier *et al.*, 1999)

<b>Lesione anatomo-patologica</b>	<b>Polmonite acuta/emorragica</b>	<b>Bronco-polmonite acuta essudativa</b>	<b>Pleuro-polmonite</b>	<b>Totale positivi</b>
<b>Esame virologico positivo</b>	20%	4,3%	5,5%	10,6%
<b>Esame sierologico positivo</b>	40%	43,5%	44,4%	42,4%
<b>Esame batteriologico positivo</b>	32%	82%	94,4%	56%



# FORMA ATIPICA: Sintomatologia ed evoluzione

Isolamento virale in 25 conigli infettati sperimentalmente con 5 ceppi a tropismo respiratorio (Marlier *et al.*, 1998)

Ceppo	Fegato	Rene	Milza	Polmone	Palpebre	Testicolo	Totale
MYX 217/95	3	1	0	1	2	1	8
MYX 254/95	2	1	1	3	2	3	12
MYX 555/94	1	1	2	2	3	0	9
Saint Benoist	3	1	2	2	4	2	14
801	3	1	5	5	5	3	19
<b>Totali</b>	<b>48%</b>	<b>20%</b>	<b>28%</b>	<b>48%</b>	<b>64%</b>	<b>36%</b>	<b>41%</b>





# FORMA ATIPICA: Sintomatologia ed evoluzione

- ✓ Evoluzione (**acuta, subacuta o cronica**) in funzione del grado di virulenza del ceppo.
  - La **forma acuta** si conclude sempre con la morte dell'animale colpito, mentre
  - Le **forme sub-acuta e cronica** possono concludersi con la guarigione dell'animale, sempre se non intervengono infezioni batteriche secondarie che sono comunque molto frequenti.



# FORMA ATIPICA: Sintomatologia ed evoluzione

Godard, 1987



## Prima Viremia

- Mixomatosi clinica.
- Corizza, lesioni congestizie alle orecchie, aborti, natimortalità, abbandono delle nidiate.
- Mixomatosi nei coniglietti (blefarocongiuntivite).

## Nessun sintomo di mixomatosi

Qualche raro caso nel reparto ingrasso

## Mixomatosi clinica

nei conigli all'ingrasso, a partire dalla 7-8<sup>a</sup> settimana di vita. Preludio di un nuovo episodio

## Nuova viremia

nelle fattrici



# FORMA ATIPICA: Lesioni anatomo-patologiche

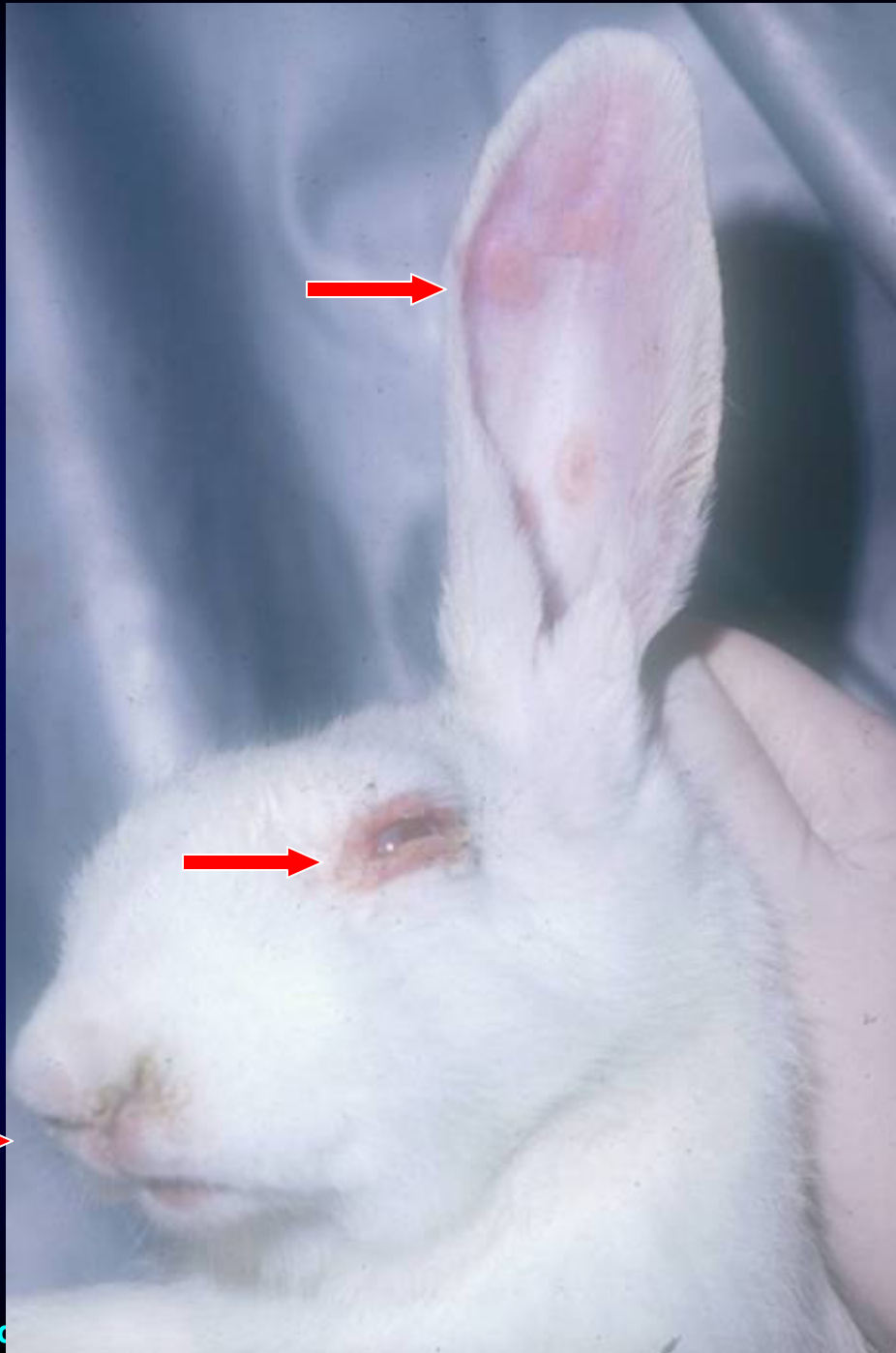
FORMA CLASSICA	FORMA AMIXOMATOSA
Mixomi prominenti (testa)	Mixomi ridotti o assenti
Lesioni auricolari (ptosi)	Poche lesioni alle orecchie (macchie)
Tumefazione palpebre e <i>variabile</i> congiuntivite	Tumefazione palpebre e <i>sempre</i> congiuntivite p.
Difficoltà respiratorie <i>tardive</i>	Corizza mucopurulenta <i>grave</i>
Edema genitale <i>tardivo</i>	Edema genitale <i>costante</i>





Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZSLER Brescia). [La riproduzione è vietata](#) IZSLER







Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZSLER Brescia). [La riproduzione è vietata](#) IZSLER



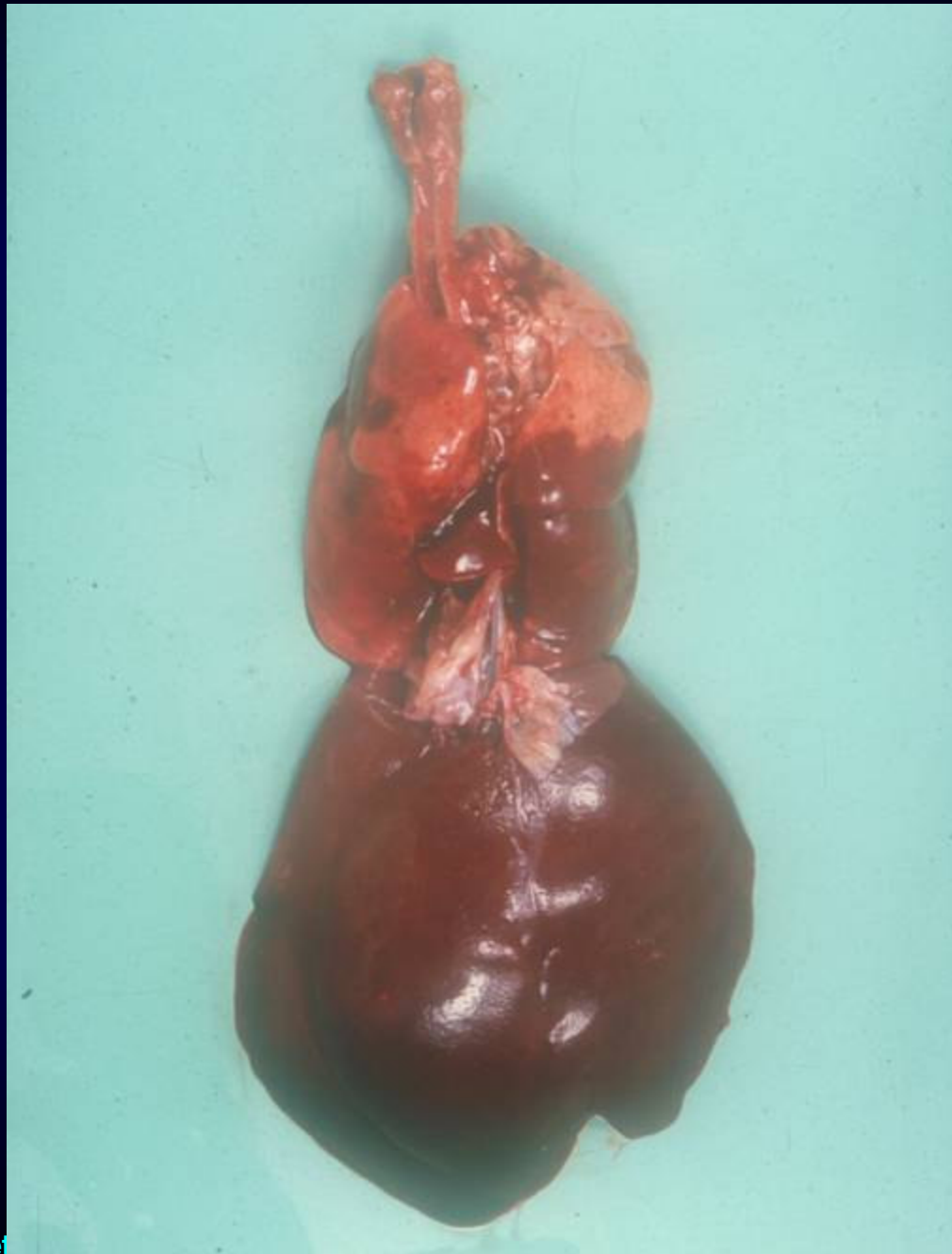


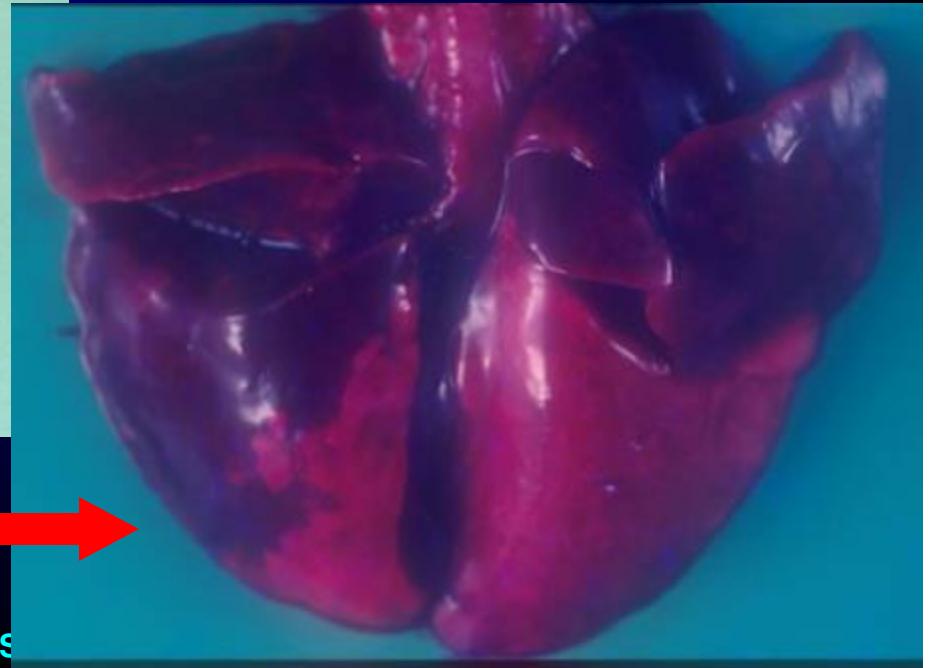
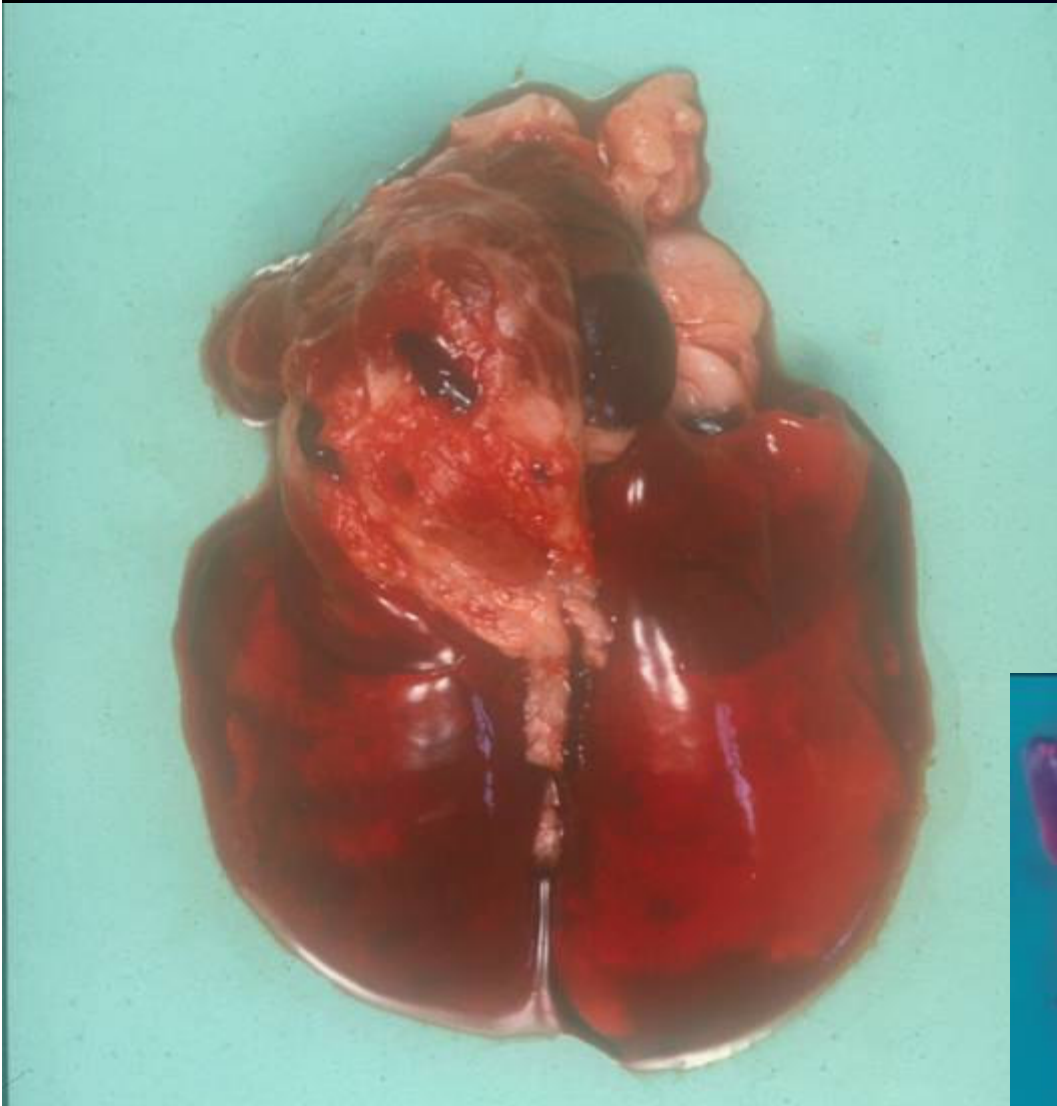
Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZSLER Brescia). [La riproduzione è vietata](#) IZSLER











Polmonite fibrinosa da  
*Pasteurella multocida*

Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZS)



Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZSLER Brescia). [La riproduzione è vietata](#) IZSLER





Orchite da *P. multocida*

## FORMA CUTANEA



Nel coniglio d'Angora "malattia dai bottoni rossi" solo interessamento cutaneo generalizzato

Materiale didattico di proprietà degli Autori (A. Lavazza e coll.-IZSLER Brescia). [La riproduzione è vietata](#) IZSLER



## Forma cutanea: "malattia dai bottoni rossi"



## Riassumendo.....

- ✓ **PATOGENICITA'**: legata al grado di virulenza (+ virulenti = + diffusibili)
- ✓ **DIFFUSIBILITA'**: legata alla virulenza e tropismo
- ✓ **RECETTIVITA'**: legata alla razza (linee geneticamente resistenti)
- ✓ **INSORGENZA**: in un territorio è condizionata dalla densità di allevamenti e dal n° di animali recettivi (giovani)
- ✓ **EVOLUZIONE**: legata all'ambiente inteso come: condizioni stagionali, clima, tasso igrometrico e piovosità
- ✓ **INFETTIVITA'**: dei diversi sierotipi è legata anche alla temperatura ambientale (in allevamento resiste + a lungo)



# Risposta immunitaria

- ✓ E' di tipo prevalentemente **cellulo-mediato** con manifestazioni di ipersensibilità ritardata.
- ✓ Ampia **variabilità individuale** in termini di entità e durata
- ✓ Nei guariti **anticorpi** Fc e N (che proteggono da reinfezioni)
- ✓ Nei neonati **immunità passiva** (non totale → forme blande, breve durata → 30 gg)
- ✓ **VIRUS LATENTE** = equilibrio dinamico tra risposta immune e replicazione virale





- ✓ **Clinica** (anamnesi+sintomi+lesioni)
- ✓ **Ricerca antigene**
  - Microscopia Elettronica
  - Immunofluorescenza, DIF-ET (Eye test)
  - Immunoperossidasi
  - AGID, ELISA, FdC, Isolamento (uovo embrionato MCA, cellule Vero o RK13)
  - PCR (possibile ≠ ceppi campo/vaccinali)
- ✓ **Esame sierologico**
  - AGID
  - FdC
  - IFI
  - ELISA

# Controllo e Profilassi

- ✓ **Vaccinazione sistematica** di tutti i soggetti presenti in azienda, coadiuvata nel contempo da interventi protettivi di tipo igienico-sanitario.
- ✓ Questa pratica preventiva dovrebbe essere osservata anche negli **allevamenti rurali**.
- ✓ In **caso di focolaio**, molto difficile da controllare a causa di:
  - ✉ *immunità cellulare, risposta individuale, elevata variabilità in termini di livello e durata della protezione*
  - ✉ *variabilità dei sintomi clinici e degli aspetti epidemiologici*
  - ✉ *utilizzo dei vaccini disponibili (patogenicità residua, difficoltà di distinguere i ceppi di campo, necessità di inoculazioni ripetute)*
- ✓ Spesso lo **stamping out** è l'unico metodo veramente efficace per estinguere un focolaio



# Profilassi diretta: allevamenti indenni

## Misure atte a prevenire l'infezione:

- ✓ **ubicazione dei capannoni:** lontano da acque stagnanti, da altri allevamenti, da zone ad elevata densità di selvatici
- ✓ **struttura allevamento:** meglio più unità di 80-100 conigliere
- ✓ **rimonta di allevamento:** con soggetti interni o con conigli acquistati dopo opportuna quarantena in isolamento
- ✓ **eliminazione fattori stressanti:** svezzamenti precoci, cattiva ventilazione, coccidiosi, verminosi, climatizzazione
- ✓ **miglioramento delle condizioni ambientali** per ridurre l'incidenza delle patologie condizionate (pasteurellosi, stafilococchi, colibacillosi ecc.) che possono stressare e predisporre gli animali alla mixomatosi
- ✓ **separare i capannoni** da un eventuale macello presente in azienda
- ✓ **trasporto al macello:** in contenitori sterilizzabili



# Profilassi diretta: allevamenti indenni

## Misure atte a prevenire l'infezione:

- ✓ **isolamento** o destinazione al macello di conigli esposti a fiere o condotti fuori allevamento
- ✓ **corretta gestione:** limitazione all'ingresso di estranei, controllo dei mezzi, dell'acqua, del mangime, doppie porte, zanzariere metalliche alle finestre ed ai bocchettoni dell'aria
- ✓ **evitare l'ingresso** a cani e gatti
- ✓ **disinfezioni e disinfestazioni:** all'esterno ed all'interno verso artropodi vettori, per aspersione nei nidi e sui conigli per ectoparassiti, lotta ai predatori e conigli selvatici
- ✓ **utilizzare cateteri monouso** per le operazioni di inseminazione artificiale e disinfettare accuratamente la vagina artificiale dopo ogni prelievo.
- ✓ **utilizzare aghi e siringhe monouso**



# Profilassi diretta: allevamenti infetti

Misure atte a prevenire la diffusione ed a favorire il risanamento

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

- ✓ smaltimento controllato delle carcasse o, in alternativa, distruzione col fuoco e infossatura a 1mt con calce viva
- ✓ soppressione ed uguale trattamento dei clinicamente infetti
- ✓ isolamento o soppressione dei sospetti infetti
- ✓ disinfezioni ripetute di gabbie e ricoveri
- ✓ vuoto sanitario di 20-30gg in caso di stamping-out
- ✓ interrompere le operazioni di fecondazione, sia naturale che artificiale per 1-2 cicli



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

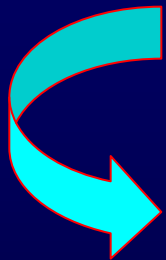
**Art.4** Revoca artt. 2 e 3

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



# Profilassi indiretta

- ✓ **Vaccino inattivato:** non induce immunità
- ✓ **Vaccino attenuato:**



2 tipi

eterologo / paraspecifico

omologo / specifico



**Vaccino eterologo:** induce immunità paraspecifica ed è preparato con virus del Fibroma di Shope

**Vaccino omologo:** ceppi di campo attenuati su uova o colture cellulari fino alla perdita di patogenicità (es. SG33, Borghi, BTK84, MSD, MXT)



# Vaccino eterologo

- ✓ è innocuo, non dà reazioni indesiderate, anche nelle femmine gravide, non causa immunosoppressione
- ✓ induce nell'80% immunità soddisfacente in tempi brevi
- ✓ durata dell'immunità è limitata (es da svezzamento a macellazione)
- ✓ la caduta di protezione è rapida con ampia variabilità individuale
- ✓ deve essere conservato a 4°C protetto dalla luce e somministrato, meglio per via intracutanea a soggetti di età > 3 settimane,
- ✓ non va somministrato a conigli con malattia in incubazione
- ✓ vaccinando soggetti con malattia in atto, questa non si arresta nel suo decorso
- ✓ viene inattivato da antisettici e disinfettanti





# Vaccino omologo

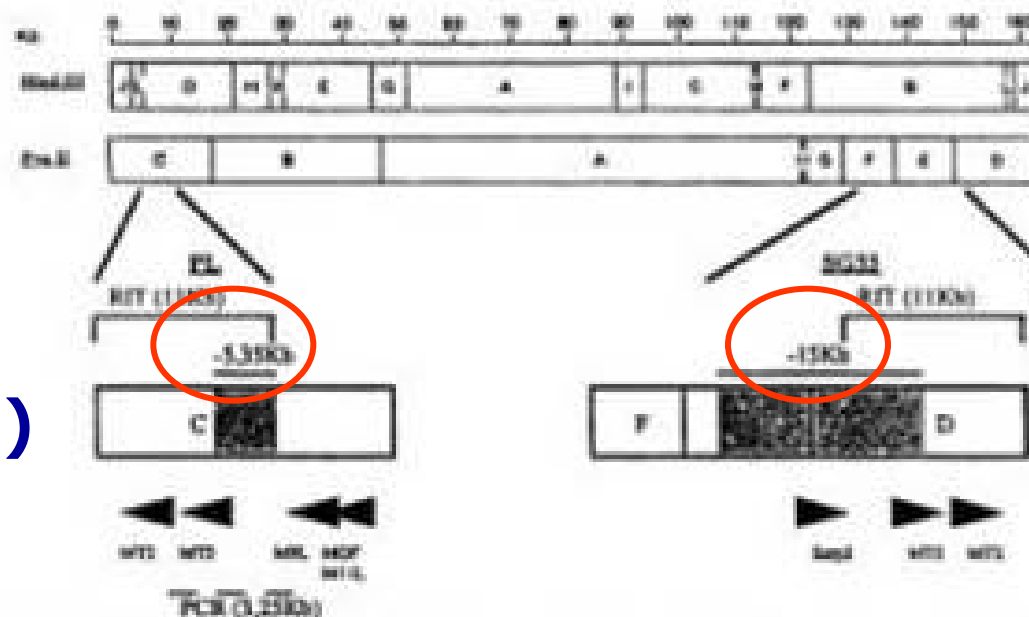
- ✓ è stato sviluppato per indurre immunità più duratura e solida
- ✓ inducono immunità pronta, costante e più duratura negli adulti e nei giovani di età >1 mese nati da madri vaccinate
- ✓ sufficiente vaccinare riproduttori almeno 2 volte all'anno e l'ingrasso allo svezzamento
- ✓ esistono ancora perplessità, da parte di alcuni tecnici ed allevatori, sull'utilizzo di tale vaccino in allevamento con condizioni igieniche non ottimali (innocuità, efficacia in presenza di forme cliniche)



# Vaccino omologo

Figure 1B. Cartographie des délétions mises en évidence sur les souches SG33 à droite et Poxlap à gauche. Le gène *serp2* a été mis en évidence dans la région en amont de la RIT.

**Poxlap  
(Spagna)**



**SG 33  
(Francia)**

Figure 1A. Profils de restriction d'ADN viral en électrophorèse classique (Pwa II) ou en champs pulvés (Hind III). Sur le profil Hind III, noter la modification du fragment B, correspondant à la délétion sur le génome de SG33. Sur le profil Pwa II, la délétion concerne le fragment C.

Figure 1B. Cartographie des délétions mises en évidence sur les souches SG33 à droite et Poxlap à gauche. Le gène *serp2* a été mis en évidence dans la région en amont de la RIT.

Guerin et al., 1998



# 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)



La scelta del piano vaccinale deve essere valutata in rapporto a:

- **condizioni ambientali**
- **tipo di allevamento**
- **situazione sanitaria**

ed eventualmente concordata in ambito territoriale

# Schemi di vaccinazione

## ALLEVAMENTI RURALI (Forma classica nodulare)

### ✓ Indenni:

- vaccinazione (marzo) di tutti i soggetti
- vaccinazione dei giovani a 4-5 settimane, richiamo dopo 3 mesi per la rimonta
- rivaccinazione dopo 6 mesi (settembre) di tutto l'effettivo

### ✓ Sospetti:

- meglio ricorrere, almeno alla 1° vaccinazione al vaccino eterologo

### ✓ Colpiti:

- eliminazione soggetti ammalati e doppia vaccinazione con virus omologo



# Schemi di vaccinazione (secondo Brivio)

## ALLEVAMENTI INTENSIVI (Forma atipica)

### a) Allevamento indenne

- 1° vaccinazione: con omologo/eterologo a 28gg  
2° vaccinazione: con omologo a 70-80gg  
3° vaccinazione: ogni 4-6 mesi
- solo riproduttori

### b) Allevamento in zona endemica ("a rischio")

- Riproduttori: Uguale  
All'ingrasso: 1° vacc: con eterologo a 28gg  
2° vacc: con omologo dopo 4-6 sett.

### c) Allevamento infetto (valutare ogni singolo caso !)

- 1° vaccinazione: con omologo a 28gg  
2° vaccinazione: con omologo dopo 4-6 sett.  
3° vaccinazione: a 100 gg e poi all'accoppiamento  
Vaccinazioni periodiche di tutto l'effettivo ogni 4-6 mesi



# Schemi di vaccinazione (Godard, 1987)

## d) Allevamento con mixomatosi latente (maternità-ingrasso)

- nel **primo periodo**, *quando si manifesta clinicamente nel reparto maternità*, vaccinare d'urgenza (meglio con eterologo), ma solo in soggetti che non presentano alcuna sintomatologia.
- nel **secondo periodo**, *quando si attenua nelle fattrici ma compaiono casi sporadici all'ingrasso*, occorre procedere con cautela, testando il vaccino su un numero limitato (n.40) di soggetti allo svezzamento:
  - se la mixomatosi si manifesta entro 8-10 giorni dalla vaccinazione, attendere almeno 1-2 mesi. Trascorso tale periodo rifare l'intervento vaccinale verificando sempre che non provochi la malattia.
  - se non si anno casi, vaccinazione a 28-30gg e richiamo a 55-65gg (tutti), femmine subito e poi ogni 3 mesi
- Nel **terzo periodo** *quando la malattia si manifesta soprattutto nei soggetti all'ingrasso-finissaggio*, rifare il test vaccinale sui 40 soggetti e, se l'esito è fausto, generalizzare l'intervento a tutti i conigli dell'allevamento.
- **In seguito** sarebbe utile praticare dei richiami con un ceppo omologo nei riproduttori (ogni 2-3 mesi) e con un ceppo eterologo all'ingrasso.



# Schemi di vaccinazione (secondo Facchin)

## ALLEVAMENTI INTENSIVI (Forma amixomatosa)

TIPOLOGIA ALLEVAMENTO (IN BASE AL RISCHIO)	CATEGORIE ANIMALI (TRATTATI)	ETA' PER 1° INTERVENTO + RICHIAMO	FREQUENZA RICHIAMI SUCCESSIVI
INDENNE (A BASSO RISCHIO)	RIPRODUTTORI RIMONTE	6 SETTIMANE + RICHIAMO DOPO 6 SETTIMANE	SEMESTRALE
A RISCHIO	RIPRODUTTORI RIMONTE INGRASSO	5-6 SETTIMANE + RICHIAMO DOPO 4-5 SETT. SOLO X RIMONTE	TRIMESTRALE (*)
INFETTO	RIPRODUTTORI RIMONTE INGRASSO	4 SETTIMANE + RICHIAMO DOPO 4-5 SETTIMANE	MENSILE (**)

Passare eventualmente e gradualmente al programma \*per gli allevamenti a basso rischio dopo 6 mesi o \*\*per gli allevamenti a rischio dopo 4 mesi di applicazione del protocollo senza casi clinici di malattia.





# Buone pratiche di vaccinazione

## ✓ Modalità di vaccinazione

- Per impedire il passaggio del virus da un soggetto all'altro durante l'intervento vaccinale, è opportuno cambiare ago ogni volta o utilizzare delle siringhe ad aria compressa (Dermojet) capaci di inoculare nel derma dei conigli il vaccino senza venire a contatto con la cute degli animali stessi.

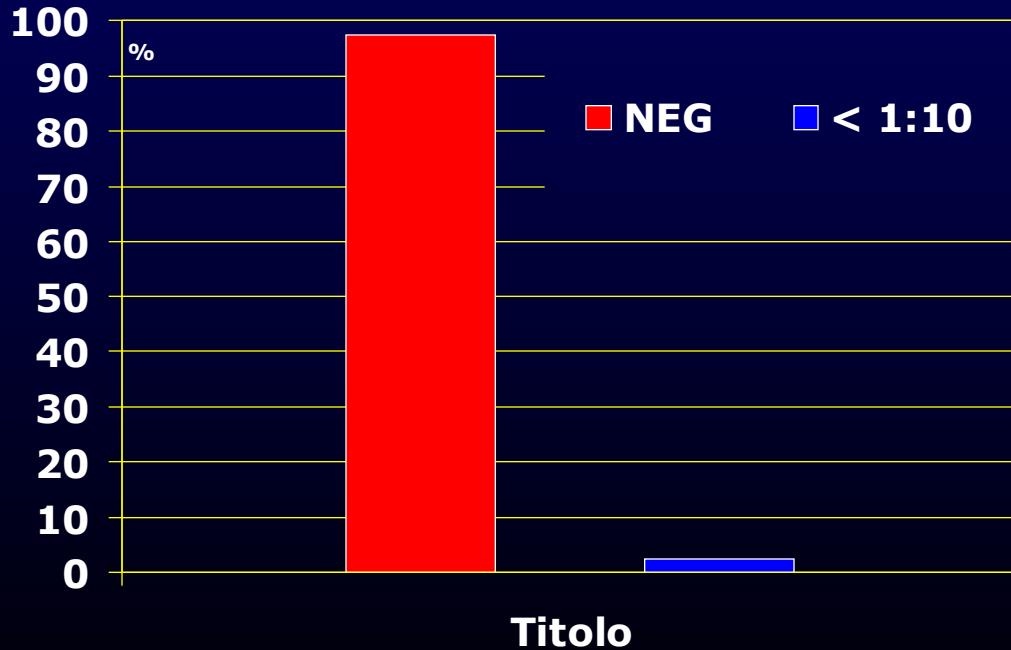
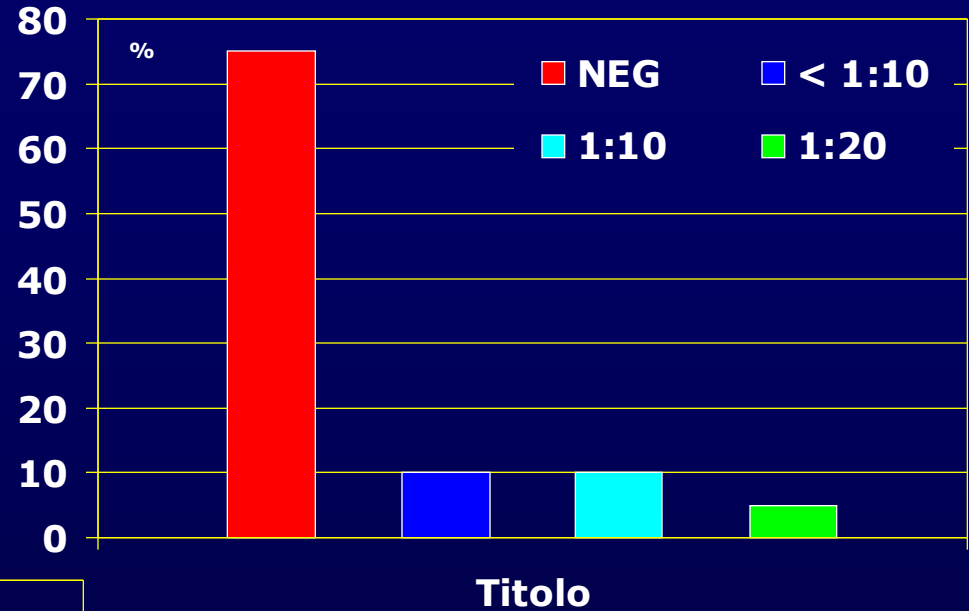
## ✓ Età di vaccinazione

- Non vaccinare i conigli sotto tre settimane d'età, perché l'organismo non ha ancora acquistato la capacità di produrre anticorpi, in quantità sufficiente, per avere una buona protezione. Esiste, infatti, la possibilità che gli anticorpi anti-mixomatosi trasmessi dalla madre possano non solo neutralizzare il virus vaccinale, ma addirittura sensibilizzare l'organismo dei soggetti e quindi dare luogo ad imponenti reazioni vaccinali nei giovani (Titoli, 1980).



# Anticorpi passivi

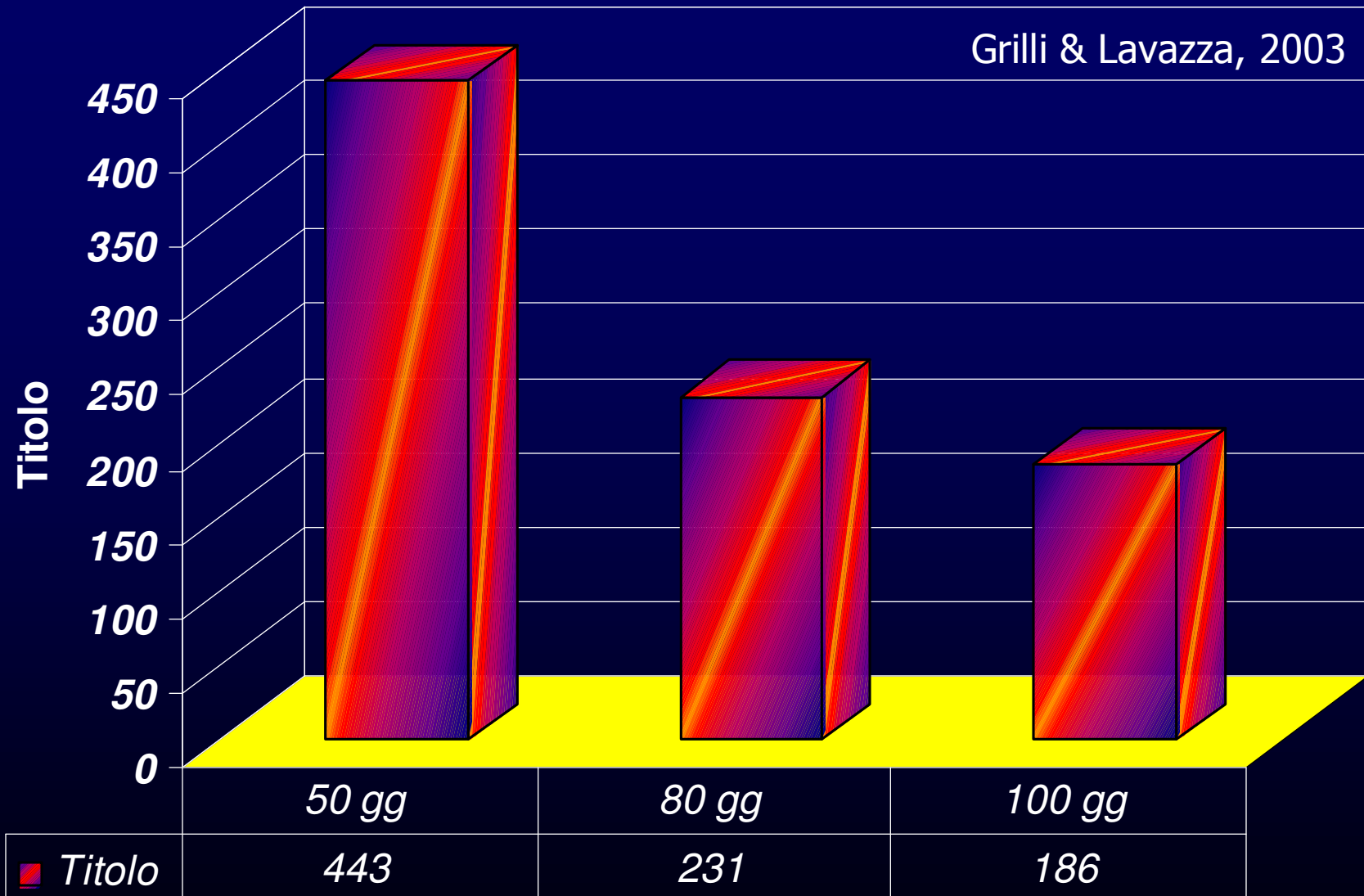
30gg



60gg



# Livello anticorpale in conigli vaccinati a 30 gg

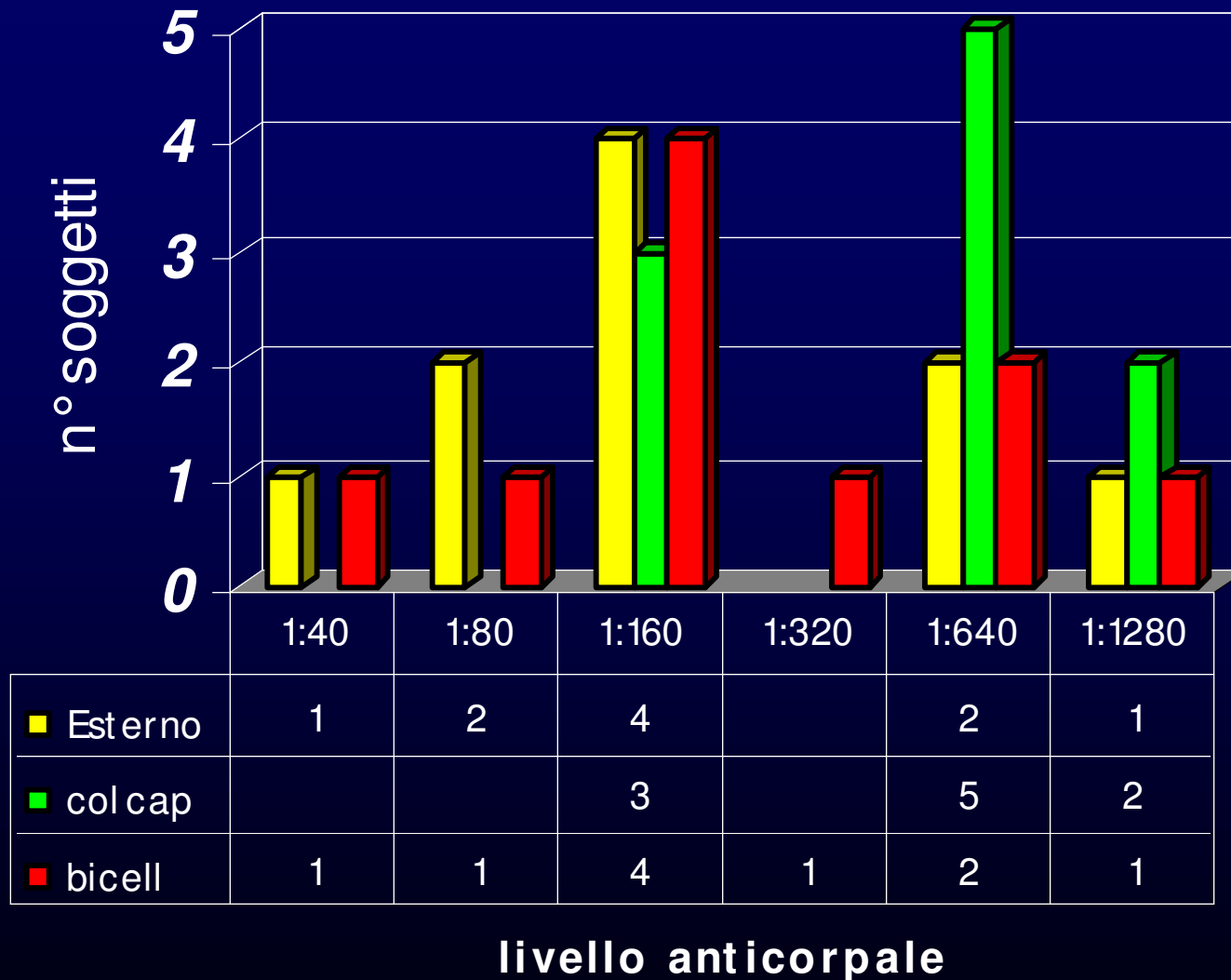


# % di anticorpi in conigli vaccinati a 30gg



# Livello di anticorpi in conigli di 50gg

Grilli & Lavazza, 2003



- ✓ Pochi studi recenti
  - CAB 1992-2001 = 7 lavori
  - Medline 1991-2001 = 2 lavori
- ✓ Va considerata una malattia "fuori moda"
- ✓ E' ancora causa di "grossi" problemi in allevamenti industriali, in cui si hanno gravi perdite economiche, ed è ampiamente diffusa nelle popolazioni selvatiche
- ✓ L'efficacia della vaccinazione è probabilmente sovrastimata

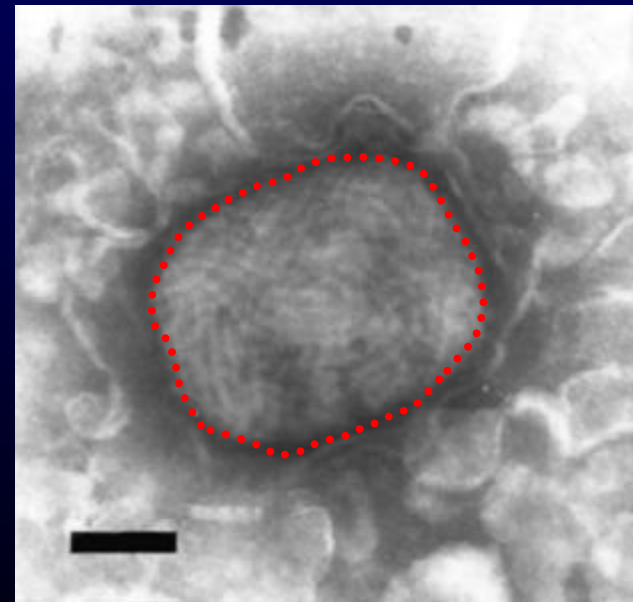
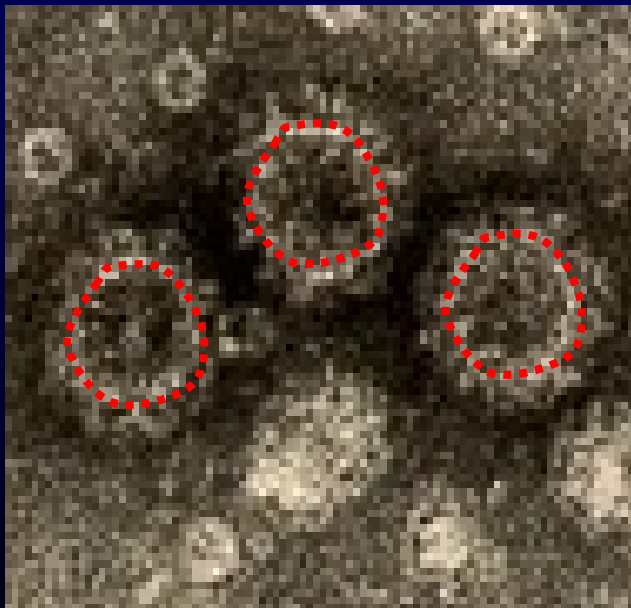


- ✓ Definizione di criteri per determinare i patotipi
- ✓ Fattori di virulenza
  - ✉ M-T2 = recettore TNF e inibitore apoptosi linfociti
  - ✉ M-T5 = antiapoptosi, causa disseminazione virale
  - ✉ M11L = antiapoptosi macrofagi/monociti
- ✓ Analisi antigenica
- ✓ Nuovi vaccini (marcati)
- ✓ Reagenti e metodi per distinguere gli anticorpi naturali da quelli vaccinali
- ✓ Corretta definizione della protezione post-vaccinale
- ✓ Meccanismi di resistenza genetica
- ✓ Revisione norme Polizia Veterinaria

# Vaccini, prospettive future

## VACCINO RICOMBINATO

- ✓ Mixovirus che esprime la proteina capsidica di RHDV
- ✓ Attenuato, diffonde orizzontalmente, stabile
- ✓ Registrazione in corso





# Vaccino Ricombinato: protezione contro mixomatosi (modificato da Bertagnoli *et al.*, 1998)

<b>Vaccino</b>	<b>Via inoculazione vaccino</b>	<b>Lesioni dopo infezione*</b>	<b>% mortalità</b>
<b>SG 33</b>	<b>i. d.</b>	<b>42%</b>	<b>14%</b>
<b>Ricomb.</b>	<b>i. d.</b>	<b>47%</b>	<b>27%</b>
<b>Ricomb.</b>	<b>orale</b>	<b>33%</b>	<b>11%</b>
<b>Controllo</b>	<b>-</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

\*Infezione sperimentale a 44 e 70 gg post-vacc. per via i.d.



# Vaccino Ricombinato: protezione contro MEV

(modificato da Bertagnoli *et al.*, 1998)

<b>Vaccino</b>	<b>Via inoculazione vaccino</b>	<b>% mortalità dopo 5 giorni dalla vacc.*</b>	<b>% mortalità dopo 15 giorni dalla vacc.*</b>
<b>SG 33</b>	<b>orale</b>	<b>/</b>	<b>90%</b>
<b>Ricomb.</b>	<b>orale</b>	<b>/</b>	<b>8%</b>
<b>Ricomb.</b>	<b>I. d.</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>Lapinjet</b>	<b>Sotto cute</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>Controllo</b>	<b>-</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

\*Infezione sperimentale a 5 e 15 gg *post*-vacc. per via i.m.



# Revisione Norme Polizia Veterinaria

L'esigenza di modificare la disciplina sanitaria scaturisce da tre considerazioni:

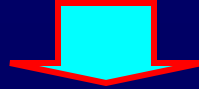
- ✓ l'adeguamento all'attuale tipologia dell'allevamento cunicolo
- ✓ l'adeguamento alle nuove cognizioni scientifiche sulle caratteristiche, sulla natura e sul modo di trasmissione della malattia
- ✓ l'armonizzazione con la normativa comunitaria che regola il settore

E' Necessario rivedere il Regolamento di Polizia Veterinaria

- ✓ per rendere le norme realmente applicabili ed efficaci
- ✓ ripristinare una griglia di controllo ufficiale della sanità degli allevamenti cunicoli
- ✓ mirare nel contempo alla raccolta indispensabile di dati statistici sulla frequenza, morbilità, mortalità ed evoluzione epidemiologica dell'infezione da virus della mixomatosi



# Revisione Norme Polizia Veterinaria



Ferma restando la denuncia obbligatoria della mixomatosi si ritiene che:

- ✓ si possano adottare **misure restrittive variabili** in considerazione delle caratteristiche, della natura e delle modalità di trasmissione della malattia stessa dell'attuale tipologia di allevamento cunicolo
- ✓ di demandare all'Autorità Sanitaria (USSL - IZS - Servizi Regionali) il compito di stabilire **caso per caso** quali dei provvedimenti previsti dall'articolo 10 del R.P.V. debbano esseri adottati, anche in ordine alle eventuali procedure di abbattimento e di profilassi vaccinale (anche vaccinazione accerchiante ?)
- ✓ sia opportuna una riduzione dell'intervallo di tempo intercorrente fra l'ultimo caso clinico e la revoca delle misure di Polizia Veterinaria (attualmente sono previsti 6 mesi).



# Revisione Norme Polizia Veterinaria

## Le Autorità Sanitarie dovrebbero stabilite LINEE GUIDA relativamente a:

- ✓ criteri per l'identificazione dei soggetti infetti e sospetti che debbono essere abbattuti ed eliminati
- ✓ misure di profilassi e management igienico (sospensione temporanea della riproduzione ed ottenimento di gruppi di animali maggiormente controllabili)
- ✓ programmi di profilassi vaccinale
- ✓ gestione tecnica di allevamento, raccolta e schedatura dei dati produttivi e sanitari
- ✓ procedure di avvio alla macellazione dei gruppi di animali clinicamente sani presenti in allevamenti sottoposti a denuncia



*Grazie per  
l'attenzione*

