

# Primo caso italiano di micobatteriosi in un coniglio domestico



Le micobatteriosi sono patologie zoonotiche, è dunque importante per il medico veterinario conoscere i rischi ad esse associati. Un coniglio di recupero di 3 anni è stato portato in visita per rinite acuta. Dopo 10 giorni di terapia antibiotica non sono stati riportati miglioramenti, il quadro clinico è stato aggravato da diarrea intermittente, disoressia e perdita di peso. Il paziente è stato ospedalizzato e sono stati eseguiti esami del sangue e delle feci. Successivamente, l'esame ecografico addominale ha rilevato la presenza di una subocclusione intestinale. Durante laparotomia esplorativa sono stati trovati numerosi noduli disseminati sulla parete intestinale. È stata effettuata eutanasia intraoperatoria. L'esame necroscopico ha rilevato altri noduli a livello polmonare e un aumento di volume dei linfonodi mesenterici. Gli esami citologici ed istologici hanno dimostrato la presenza di batteri acido-resistenti, identificati come *Mycobacterium avium*. Le micobatteriosi sono estremamente rare nei conigli pet ma il loro potenziale rischio dovrebbe inserirle tra le diagnosi differenziali per patologie respiratorie e gastroenteriche.

Emanuele Lubian  
MedVet,  
GPCert(ExAP)<sup>1,4,7</sup>

Serena Famà  
MedVet<sup>2</sup>

Roberta Peradotto  
MedVet<sup>3</sup>

Matteo Lodi  
MedVet, PhD<sup>5</sup>

Lucia Rita Gibelli  
MedVet<sup>6</sup>

Edoardo Bardi  
MedVet,  
GPCert(ExAP)<sup>1,4</sup>

## CASE REPORT INTRODUZIONE

Le micobatteriosi costituiscono importanti patologie zoonotiche e i veterinari devono essere consapevoli dei potenziali rischi da esse derivanti. I batteri appartenenti al genere *Mycobacterium* sono bacilli pleomorfi intracellulari Gram positivi aerobi, acido-resistenti, immobili, non sporigeni e dotati di elevata resistenza alle condizioni ambientali.<sup>1</sup>

I micobatteri tubercolari (in particolare *M. tuberculosis*) costituiscono ancora oggi una grave minaccia sanitaria a livello globale:<sup>2</sup> si calcola che circa un terzo della popolazione mondiale risulti infetto e nel 2010 l'Organizzazione Mondiale per la Sanità (WHO) ha riportato 8.8 milioni di nuovi casi nel mondo.<sup>3,4</sup> In medicina umana

**Quelle da micobatteri costituiscono importanti patologie zoonotiche, e i veterinari devono essere consapevoli dei potenziali rischi da esse derivanti. I micobatteri tubercolari (in particolare *M. tuberculosis*) costituiscono ancora oggi una grave minaccia sanitaria a livello globale. Le micobatteriosi causate da micobatteri non tubercolari sono causa di crescente preoccupazione in pazienti umani immunocompetenti.**

*M. tuberculosis* è normalmente associato a patologie polmonari, spinali e muscoloscheletriche.<sup>5,6</sup>

Per quanto riguarda le micobatteriosi nel coniglio, la maggior parte delle conoscenze deriva dal fatto che questa specie è stata ampiamente utilizzata come modello sperimentale riguardo protocolli terapeutici, risposte immunitarie e biomarker immunitari e immunità vaccinale.<sup>2,5,7</sup>

<sup>1</sup> MyPetClinic, Milano, Italy

<sup>2</sup> Ambulatorio veterinario Dr.ssa Famà, Vidigulfo, Pavia, Italy

<sup>3</sup> Petlife, Basiglio, Milano, Italy

<sup>4</sup> Ospedale Veterinario Universitario Piccoli Animali, Università degli Studi di Milano, Italy

<sup>5</sup> Ecografia Veterinaria Città Studi, Milano, Italy

<sup>6</sup> Histology Laboratory, Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia Romagna, Milano, Italy

<sup>7</sup> Facoltà di Medicina Veterinaria di Messina, Italy

\*Corresponding Author (emanuele.lubian@hotmail.com)

Ricevuto: 08/11/2018 - Accettato: 05/11/2019

Lavoro già presentato come poster al Congresso Internazionale SCIVAC Rimini 2018 e ad ExoticsCon 2018.

Le micobatteriosi causate da micobatteri non tubercolari sono causa di crescente preoccupazione in pazienti umani immuno-competenti e non, ma sono state riportate

anche in numerose specie animali in cui causano lesioni dermiche focali o infezioni sistemiche.<sup>8</sup> Le varie sottospecie di *M. avium* risultano estremamente diffuse a livello ambientale, in cui possono entrare in contatto con ospiti umani ed animali; l'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo tramite cibo contaminato o per contatto diretto.<sup>9</sup>

Le segnalazioni di micobatteriosi nei conigli da compagnia sono poche e riguardano esclusivamente micobatteri non tubercolari (in particolare il complesso *M. avium*); i segni clinici riportati in questi casi sono eterogenei e consistono in rinite cronica, deperimento e tumefazioni articolari.<sup>10,11</sup>

Le lesioni anatomopatologiche descritte comprendono lesioni infiammatorie nodulari a carico di polmoni, fegato, reni, intestino, linfonodi e articolazioni.<sup>10-11</sup> *Mycobacterium avium* è stato isolato come patogeno sia in animali adulti sia in soggetti giovani, e la sospetta fonte di infezione è rappresentata dal contatto con deiezioni aviari.<sup>11,12</sup> La diagnosi è conseguibile tramite coltura, istologia o polymerase chain reaction (PCR).<sup>1</sup>

**Un coniglio di recupero (maschio castrato di 3 anni dal peso di 2.5 kg) è stato portato in visita per rinite acuta. Successivamente ha manifestato diarrea intermittente, disoressia e perdita di peso. L'esame ecografico ha rilevato subocclusione intestinale.**

## CASO CLINICO

Un coniglio di recupero (maschio castrato di 3 anni dal peso di 2.5 kg) è stato portato in visita per rinite acuta. Il paziente viveva li-

bero in appartamento con accesso al balcone; il proprietario possedeva anche due cavie ed un criceto clinicamente sani, che non avevano contatti diretti con il coniglio. Alla visita clinica l'unico rilievo era costituito da una rinite mucosa bilaterale. È stata impostata una terapia con enrofloxacin 10 mg/kg q24h *per os* [Baytril compresse 50 mg – Bayer S.p.A.].<sup>13,14</sup> Una seconda visita clinica è stata eseguita a distanza di 10 giorni, in cui all'assenza di miglioramenti si erano associati saltuaria diarrea, disoressia e perdita di peso. Il paziente è stato quindi ospedalizzato e la terapia integrata con metoclopramide 2 mg/kg q12h SC [Vomend soluzione iniettabile 5 mg/ml – Eurovet Animal Health B.V.],<sup>15</sup> meloxicam 0.5 mg/kg q24h SC [Metacam soluzione iniettabile 5 mg/ml – Boehringer Ingelheim S.p.A.],<sup>16</sup> fluidoterapia sottocutanea con soluzione fisiologica [Sodio Cloruro 0,9% – B. Braun Milano S.p.A.] corrispondente al 2% del peso vivo q24h e terapia dietetica (aumento della quota di fibra - aumentando la quantità di fieno - e diminuzione della quota di carboidrati). Durante il ricovero sono stati eseguiti esami ematologici, emato-

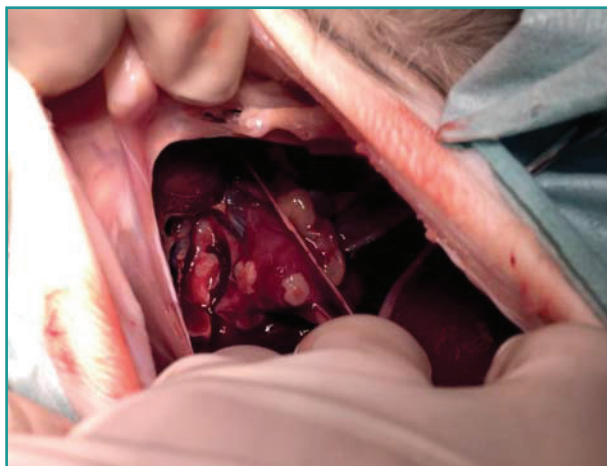


**Figura 1** - Numerosi segmenti di piccolo intestino si presentano ispessiti e pieni di materiale liquido e con alterazione della normale ecostruttura parietale.

biochimici e parassitologico fecale. L'esame emocromocitometrico e parassitologico non riportavano alterazioni, mentre all'esame ematobiochimico sono stati registrati ipofosfatemia (1 mmol/L) e ipotrigliceridemia (109 mg/dL).<sup>17</sup> Dopo un iniziale miglioramento e nonostante l'appetito fosse conservato, dopo pochi giorni il coniglio ha ricominciato a perdere peso. È stato quindi effettuato un esame ecografico addominale, durante il quale sono stati rilevati presenza di versamento addominale, abbondante meteorismo di cieco e colon e inspessimento della parete del piccolo intestino con perdita della normale ecostruttura, con sospetta subocclusione; fegato, cistifellea e reni non mostravano alterazioni (Fig. 1). Per confermare il sospetto diagnostico è stata eseguita una laparotomia esplorativa: il paziente è stato premedicato con dexmedetomidina (0.05 mg/kg) [Sedastart soluzione iniettabile 1 mg/ml – Esteve SpA], butorfanolo (0,1 mg/kg) [Dolorex flacone iniettabile 10 mg/ml – MSD Animal Health S.R.L.] e ketamina (5 mg/kg) [Imalgene soluzione iniettabile 100 mg/ml – Merial Italia SpA] per via intramuscolare;<sup>13</sup> l'induzione è stata ottenuta tramite somministrazione in maschera di isoflurano [Vetflurano flacone 100 mg/g – Virbac S.R.L.], il coniglio è stato quindi intubato con catetere orotracheale da 2,5 mm e il piano anestesiológico chirurgico è stato mantenuto per via inalatoria con isoflurano a 1,5% in O<sub>2</sub> 100%. All'apertura della cavità addominale sono state subito individuate numerose lesioni nodulari di aspetto caseoso (diametro da 1 a 10



**Figura 2** - Lesioni caseose nodulari disseminate sulla superficie intestinale esterna.



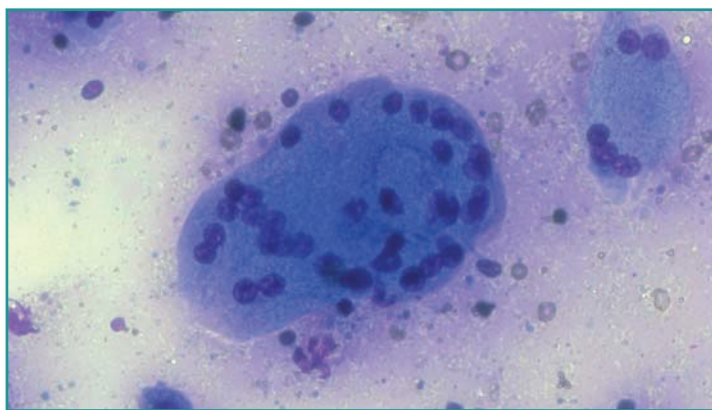
**Figura 3** - Numerose lesioni nodulari sui polmoni.

**L'esame autoptico ha diagnosticato una micobatteriosi causata da *Mycobacterium avium*. L'importanza del presente caso risiede nel fatto che il paziente era stato inizialmente portato in visita e poi trattato per sintomi comuni a diverse patologie notevolmente più frequenti in questa specie.**

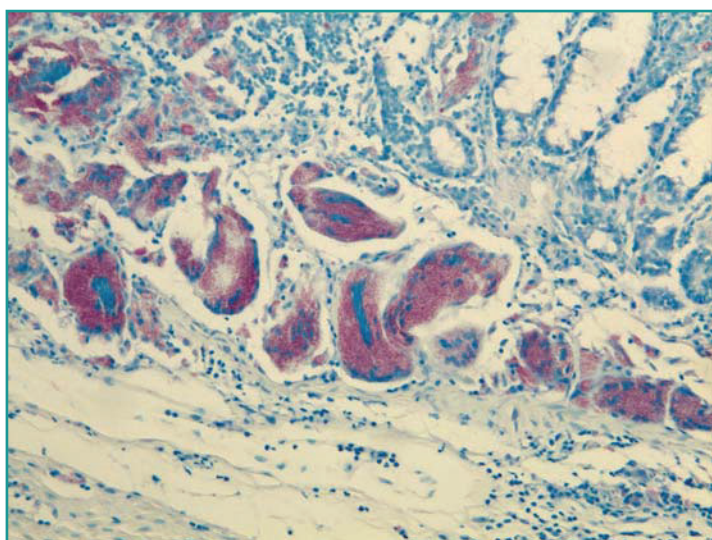
mm) a carico della sierosa e della parete intestinale (Fig. 2). Dal momento che tali lesioni erano responsabili della subocclusione intestinale, è stata effettuata eutanasia intraoperatoria tramite somministrazione endovenosa di una miscela commerciale [Tanax soluzione iniettabile – MSD Animal Health S.R.L.] ed è stata effettuata subito la necropsia. L'esame autoptico ha evidenziato la presenza di numerosi noduli a carico di intestino (alcuni a tutto spessore e responsabili della subocclusione) e polmoni (Fig. 3) e linfadenomegalia mesenterica (5-8 mm di diametro). L'esame citologico delle lesioni e dei linfonodi ha rivelato la presenza di numerosi macrofagi e cellule giganti multinucleate con abbondante citoplasma basofilo e contenenti diverse vacuolizzazioni con morfologia bastoncellare ed otticamente vuote compatibili con presenza di *Mycobacterium* sp.

Dato il sospetto di micobatteriosi, l'intero corpo è stato inviato all'Istituto Zooprofilattico Sperimentale (IZS) di Brescia per eseguire la necropsia che ha rivelato la presenza di enterite granulomatosa, linfadenite e polmonite caratterizzate dalla presenza di numerose cellule multinucleate. La colorazione di Ziehl-Neelsen ha rivelato una miriade di bacilli intracellulari alcool-acido resistenti nel citoplasma delle cellule giganti multinucleate. Tramite PCR è stata successivamente raggiunta la diagnosi definitiva di micobatteriosi causata da *M. avium* (Fig. 4, Fig. 5).





**Figura 4** - Cellula multinucleata contenente profili bastoncellari otticamente vuoti compatibili con batteri, tali batteri sono anche extracellulari, 40X



**Figura 5** - Intestino, numerosi bacilli alcool-acido resistenti nel citoplasma dei macrofagi e delle cellule giganti multinucleate. Ziehl-Neelsen, 40X

## DISCUSSIONE

Le micobatteriosi sono tutt'ora malattie scarsamente descritte nei conigli domestici e, a conoscenza degli autori, il presente lavoro costituisce la prima segnalazione a carico di un coniglio pet in Italia.<sup>1</sup>

Nella maggior parte degli animali, la micobatteriosi appare come una malattia a decorso lento e progressivo. Il *Mycobacterium avium* complex è stato isolato in uccelli, uomini, bovidi, cani, gatti, roditori e conigli. In queste specie i principali segni clinici riportati sono sovrapponibili al caso clinico in questione e risultano essere letargia e perdita di peso. I sintomi riportati sono: vomito, anoressia, diarrea, ematochezia, febbre ma possono assumere un andamento intermittente; più raramente si evidenziano anche: zoppia, paresi, iperestesia, rigonfiamenti sottocutanei, uveite anteriore, dispnea. Considerando la condizione clinica del paziente, esso manifestava sintomi già noti per poter essere compatibili con una micobatteriosi.<sup>18</sup> L'importanza del presente caso risiede nel fatto che il paziente era stato inizialmente portato in visita e trattato per sintomi comuni a diverse patologie epidemiologicamente più frequenti in questa specie, e che la diagnosi definitiva è stata raggiunta solo *post mortem* affidandosi ad un centro di riferimento.

I patogeni che si diffondono attraverso l'ambiente, la fauna selvatica, il bestiame e gli spostamenti umani sono una delle principali sfide per la salvaguardia della salute umana, per la tutela degli animali domestici, per la gestione agricola e per la conservazione della fauna selvatica. Considerando che vi sono poche segnalazioni di micobatteriosi nel coniglio selvatico, il ruolo epidemiologico di questa specie, non è ancora stato chiarito.<sup>1</sup>

Dal momento che quelle da micobatteri rappresentano importanti infezioni zoonotiche e una concreta minaccia per la salute pubblica, è dovere del veterinario clinico includerle nelle diagnosi differenziali in caso di soggetti selvatici, di recupero o con storia clinica ignota.

## PUNTI CHIAVE

- La micobatteriosi è una importante patologia zoonosica.
- Le micobatteriosi causate da micobatteri non tubercolari sono causa di crescente preoccupazione in medicina umana.
- Un coniglio è stato visitato per rinite, diarrea intermittente, disoressia e perdita di peso e trattato per una subocclusione.
- Le micobatteriosi sono tutt'ora malattie scarsamente descritte nei conigli domestici e, a conoscenza degli autori, il presente lavoro costituisce la prima segnalazione a carico di un coniglio pet in Italia.

## First Italian case of mycobacteriosis in a pet rabbit

### Summary

*Mycobacteriosis are important zoonoses and clinicians should be aware of their potential risks. A rescued 3-year-old rabbit was presented for acute rhinitis. After 10 days of antibiotic therapy, no improvement was noted and intermittent diarrhea, disorexia and weight loss arose. The patient was hospitalized and hematological and fecal examinations were performed. Later ultrasound examination showed intestinal subocclusion. After stabilization, an explorative laparotomy was performed and several caseous nodules were found on the small intestine walls. The rabbit was euthanized and necropsy showed other nodules in the lungs, along with swelling of mesenteric lymph nodes. Cytological and histological examination revealed the presence of acid-fast-resistant bacteria, which were identified as *Mycobacterium avium*. Mycobacterial infections are uncommon in pet rabbits, but their potential impact on human health and the unspecific clinical signs should suggest to include them in the differential diagnosis for respiratory and gastro-enteric conditions.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Arrazuria R, Juste RA, Elguezal N. Mycobacterial Infections in Rabbits: From the Wild to the Laboratory. *Transboundary and emerging diseases* 64: 1045-1058. 2017.
2. Chen H, Liu X, Ma1 X et al. A New Rabbit-Skin Model to Evaluate Protective Efficacy of Tuberculosis Vaccines. *Frontiers in Microbiology* 8:842. 2017.
3. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *The lancet* 375: 1814-1829. 2010.
4. Ramsay A, Steingart KR, Cunningham J et al. Translating tuberculosis research into global policies: the example of an international collaboration on diagnostics. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 15: 1283-1293. 2011.
5. Guo XH, Bai Z, Qiang B et al. Roles of monocyte chemotactic protein 1 and nuclear factor- $\kappa$ B in immune response to spinal tuberculosis in a New Zealand white rabbit model. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 50(3): e5625. 2017.
6. Dehnad A, Ravindran R, Subbian S et al. Development of immune-biomarkers of pulmonary tuberculosis in a rabbit model. *Tuberculosis (Edinb)* 101:1-7. 2016 .
7. Lanoix JP, Tasneen R, O'Brien P et al. High Systemic Exposure of Pyrazinoic Acid Has Limited Antituberculosis Activity in Murine and Rabbit Models of Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 20; 60(7):4197-4205. 2016.
8. Pekkarinen H, Airas N, Savolainen LE et al. Non-tuberculous Mycobacteria can Cause Disseminated Mycobacteriosis in Cats. *Journal of Comparative Pathology* 160:1-9. 2018.
9. Arrazuria R, Sevilla IA, Molina E et al. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies in the gut associated lymphoid tissue of slaughtered rabbits. *BMC Veterinary research* 11-130: 1-11. 2015.
10. Kelleher SA. Rabbit respiratory diseases. *Proceedings of the 80th Western Veterinary Conference, Las Vegas, 2008*. pp. v471.
11. Lehmbecker A, Pfeifer F, Moser I et al. Kaninchen, Arthritis, Tuberkulose, *Mycobacterium avium* ssp. *avium*-Spontane enzootische aviäre Tuberkulose bei Hauskaninchen (*Oryctolagus cuniculus*). *Kleintier Praxis* 55: 21. 2010.
12. Kriz, P, Slana I, Kralik P et al. Outbreak of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* infection in one flock of domestic pigeons. *Avian Disease* 55: 503-508. 2011.
13. Carpenter JW. *Exotic animals formulary*, fourth edition. 2013. 519.
14. Elmas M, Uney K, Yazar E et al. Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in Angora rabbits. *Research in Veterinary science*. 82(2): 242-245. 2007.
15. Schuhmann B, Cope I. Medical treatment of 145 cases of gastric dilatation in rabbits. *Veterinary records*175(19): 484. 2014.
16. Delk KW, Carpenter JW, KuKanich B et al. Pharmacokinetics of meloxicam administered orally to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) for 29 days. *American Journal of Veterinary Research*. 75(2):195-199. 2014.
17. Di Girolamo N, Nardini G. Patologia clinica dei piccoli mammiferi esotici. *Veterinaria*. 31(4):189-196. 2017.
18. Greene CE, Gunn-Moore GA. *Mycobacterial Infections*. In: *Infectious disease of dog and cat*. Fourth edition. St. Louis (Missouri): Elsevier. 2012. 500.