

UN EPISODIO DI INTOSSICAZIONE DA IONOFORI (MADURAMICINA E SALINOMICINA) IN RIPRODUTTORI IN GRAVIDANZA E LATTAZIONE

AN EPISODE OF IONOPHORES (MADURAMICIN AND SALINOMICYN) TOXICOSIS IN PREGNANT AND LACTATING BREEDERS.

POZZI P.¹, BRITZI M.¹, SHIMSHONI J.¹, EDERY N.¹, BOUZNACH A.¹, CUNEAH O.¹,
SOBACK S.¹, BELLAICHE M.¹, JOUNIS A.², BLECH E.¹, OREN P.¹, PERL S.¹

¹The Veterinary Services and Kimron Veterinary Institute, Ministry of Agriculture,
Bet Dagan, Israel. ²Veterinarian, Kibutz Lahav, Israel

Parole chiave: ionofori, gravidanza, lattazione, intossicazione, miocardio, CPK
Key words: ionophores, pregnancy, lactation, toxicosis, myocardium, CPK

Riassunto: Tra Marzo ed Aprile 2013, in un'azienda di 1150 scrofe, si sono verificati due distinti episodi di elevata mortalità che hanno coinvolto 98 scrofe in lattazione su 180 (mortalità 54,4%) e 17 tra scrofette e scrofe gravide e due verretti, su 26 soggetti in totale (mortalità 65%). Le scrofe in lattazione erano state alimentate per 8 giorni con 3 lotti differenti di mangime da lattazione. Le scrofette e scrofe gravide ed i verretti erano stati alimentati per 5 giorni con un lotto di mangime da gravidanza. I segni clinici includevano parziale rifiuto del mangime (fase finale di intossicazione), anoressia, stress respiratorio, letargia, atassia, decubito, mortalità improvvisa. I 3 lotti di mangime da lattazione rivelavano livelli di maduramicina e salinomicina tra i 7-25 ed i 2-42 mg/kg rispettivamente. Il lotto di mangime da gravidanza rivelava maduramicina tra i 17 ed i 20 mg/kg. Una fonte non intenzionale di ionofori nei mangimi animali può essere rappresentata da contaminazione crociata nel passaggio tra una produzione di mangime ad un'altra o erronea incorporazione in mangime per animali non destinati al trattamento. Gli animali sono vulnerabili ai possibili danni da ionofori a causa della loro bassa soglia di sicurezza. Gli organi più vulnerabili a danni da ionofori sono rappresentati da cuore e muscolo scheletrico in tutte le specie studiate. Le segnalazioni di intossicazioni da ionofori nel suino sono scarse in comparazione a quelle nel pollo e nel bovino.

Abstract: March to April, 2013, in two different episodes, two high mortality cases occurred in a 1150 sows unit, affecting 98 lactating sows out of 180 (54,4% mortality) and a group of 17 pregnant gilts, sows and 2 boars out of 26 (65% mortality). The sows were fed with 3 different batches of a "lactation" feed over 8 days. The pregnant gilts, sows and boars were fed with 1 batch of a "pregnancy" feed over 5 days. Observed clinical signs included partial feed refusal (final stage of intoxication), anorexia, respiratory distress, lethargy, ataxia, recumbency, sudden death. The 3 "lactation" feed batches, revealed maduramicin and salinomycin levels between 7-25 and 2-42 mg/kg respectively. The "pregnancy" feed revealed maduramicin levels between 17-20 mg/kg. Unintentional sources of ionophores in animal feed may result from cross-contamination from one feed production to another or incorporation into non-target animal feed. Animal becomes vulnerable towards toxic effects of ionophores, due to their low safety margin. The most vulnerable organs susceptible to ionophores injury are the heart and skeletal muscles in all species studied. Reports on ionophores toxicosis in pigs are scarce compared to poultry and cattle.

INTRODUZIONE

Gli Ionofori, polietteri carbosilici, sono largamente utilizzati su scala mondiale per il controllo delle coccidiosi e come promotori di crescita negli animali d'allevamento (1). Contrariamente all'Unione Europea in cui gli Ionofori sono autorizzati esclusivamente nel pollo (ad esclusione della salinomocina anche usata nel coniglio), negli Stati Uniti gli Ionofori lasalocid, laidlomocina, monensin e semduramicina sono anche approvati per l'uso nei bovini da carne quali miglioratori dell'efficienza alimentare e della crescita (1). In Israele alcuni Ionofori sono autorizzati all'uso nei polli (maduramicina, salinomocina, monensin, lasalocid, narasin), nei tacchini (maduramicina, monensin, lasalocid), nei bovini (monensin, lasalocid) e negli ovini (lasalocid) (2). Il bersaglio principale degli Ionofori, ai dosaggi raccomandati, e' rappresentato da parassiti protozoari, tuttavia a piu' elevati dosaggi l'animale, alimentato con mangimi medicati, diviene altamente vulnerabile nei confronti di diversi effetti collaterali degli Ionofori sulla muscolatura del cuore e dei muscoli scheletrici (3,4,5,6,7,8). Cio' e' dovuto allo stretto margine di sicurezza di alcuni Ionofori in alcune specie animali (1). In letteratura sono scarsi i rapporti di intossicazione da ionofori nel suino (9, 10). Questo lavoro descrive un doppio episodio di intossicazione da Ionofori in due gruppi distinti di riproduttori in un'azienda a ciclo chiuso di 1150 scrofe, localizzata nel Sud di Israele.

MATERIALI E METODI

Descrizione dell'azienda: trattasi di un'azienda a ciclo chiuso di 1150 scrofe, localizzata nella Regione Sud di Israele, a 19 km in direzione nord-est da Beer Sheva, capoluogo della Regione. L'azienda e' provvista di un proprio macello e nel 2013 ha prodotto circa 24,300 capi, con peso medio vivo alla macellazione di circa 90-95 kg. Integrato all'azienda e' un Centro di Ricerche Pre-Cliniche (*Lahav C.R.O.*) che utilizza il suino quale modello sperimentale in test farmacologici, chirurgici, endocrinologici, xenotrapianti (apparato circolatorio), nonche' "banca della pelle" per "grandi ustionati". L'azienda e' sierologicamente negativa (95% confidenza, 5% prevalenza; 0 campioni positivi) a Malattia d'Aujeszky (AD), Sindrome Respiratoria e Riproduttiva del Suino (PRRS), *Leptospira spp.* (8 sierovarianti); positiva al Tipo A di Influenza Suina (SI) ma sierologicamente negativa (95% confidenza, 5% prevalenza; 0 campioni positivi) ai sottotipi influenzali H1N1, H1N2, H3N2; Quanto sopra, sulla base di test routinariamente effettuati presso la Sezione Diagnostica di Brescia dello Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lombardia -Emilia Romagna (IZS-LER). L'azienda e' inoltre clinicamente ed anatomo-patologicamente negativa a Rinite Atrofica (RA). Antecedentemente la prima inseminazione artificiale, i giovani riproduttori sono sottoposti ad un piano vaccinale verso Parvovirus Suino (PPV), *Erysipelothrix rhusiopathiae* (MR), *Escherichia coli* (E coli), e ad un richiamo vaccinale verso Circovirus Suino (PCV2) e *Mycoplasma hyopneumoniae* (M hyo). Le scrofe subiscono ulteriori richiami vaccinali: verso E coli; M hyo; PCV2 prima del parto; MR, PPV durante la lattazione. I verri sono richiamati due volte l'anno verso MR, PPV, M hyo, PCV2. L'azienda e' totalmente dipendente per quanto riguarda l'approvvigionamento di mangime: dall'estero (Italia, Francia, Belgio) per il mangime finito per suinetti; da due o piu' mangimifici locali per la fornitura di mangime finito per tutte le altre categorie di suini.

Descrizione dell'evento clinico: Dal primo Marzo 2013, 180 scrofe in sala parto avevano ricevuto 3 differenti lotti di un medesimo mangime da lattazione, prodotto da un locale mangimificio. L'8 Marzo, 8 scrofe furono trovate morte senza apprezzabili precedenti clinici; altre scrofe evidenziavano difficolta' respiratoria, atassia, decubito laterale. L'indomani altre

5 scrofe venivano trovate morte e in 20 giorni la mortalità raggiungeva 98 soggetti sui 180 presenti (54%). I suinetti non mostravano alcun segno clinico particolare durante queste tre settimane. Al ricevimento dei primi risultati delle analisi effettuate sul mangime, questo veniva sospeso e cambiato con una nuova produzione. Per ulteriori 70 soggetti, in ogni caso, la situazione clinica non migliorava e, su indicazione dei Servizi Veterinari, venivano inoltrati al macello, annesso all'azienda, per eutanasia e distruzione.

Immediatamente in seguito al descritto episodio, il 9 Aprile 2013, in un gruppo di 22 scrofette e 2 scrofe gravide al primo mese di gestazione, e due verretti di circa un anno, 10 scrofette ed i due verretti vennero trovati morti senza apprezzabili precedenti clinici. All'indomani ulteriori 5 scrofette venivano trovate morte (totale mortalità 65%), mentre nei rimanenti soggetti si apprezzavano segni clinici riferibili a stress respiratorio, difficoltà alla deambulazione, decubito laterale, rifiuto del mangime. Sulla base del precedente episodio in sala parto, anche in questo caso il mangime veniva immediatamente sostituito ed inviato al laboratorio per analisi. In seguito al cambio di mangime, mentre la situazione delle due scrofe migliorava (e queste arrivavano al parto senza ulteriori segni clinici particolari) la situazione di di altre 7 scrofette deteriorava nei 3-4 giorni successive, ed anche queste venivano inoltrate al macello per eutanasia e scarto.

I dati complessivi relativi a incidenza clinica, mortalità ed eutanasia sono riassunti in Tabella 1.

Tabella 1: episodi, categorie dei soggetti coinvolti, mortalità ed eutanasie tra i soggetti coinvolti.

Table 1: episodes, categories of involved animals, mortality and euthanized animals.

Episodio	Categoria	Soggetti coinvolti	Mortalità				Eutanasia		Totale perdite
			Improvvisa	Successiva	Totale	Percentuale	Numero	Percentuale	
Marzo 2013	Scrofe, sala parto	180	8	90	98	54%	70	39%	93%
Aprile 2013	Scrofette e scrofe gravide; 2 verretti	26	12	5	17	65%	7	27%	92%

Indagini di laboratorio:

Mangime: in occasione di entrambi gli episodi, venivano raccolti campioni di mangime da tutti i lotti utilizzati sia in sala parto che in gestazione ed inviati al Kimron Laboratory Institute, Servizi Veterinari e Sanità Animale, Ministero dell'Agricoltura e Sviluppo Rurale, Bet Dagan, Israele. I mangimi venivano sottoposti ad analisi relativamente alla presenza di:

- antibiotici (doxiciclina, clortetraciclina, ossitetraciclina) e Ionofori (monensin, lasalocid, maduramicina, semduramicina, narasin) tramite cromatografia liquida e spettrometria di massa. L'analisi relativa agli Ionofori veniva suggerita dalla cronologia delle produzioni di mangime antecedenti le forniture all'azienda, le quali evidenziavano immediatamente precedenti produzioni di mangimi per polli e tacchini addizionati, appunto, di Ionofori.

- elementi e metalli (As, Cd, Co, Zn, Cu, Fe, Pb, Mn, Hg, Mo, Se, Tl), tramite esame spettroscopico

- pesticidi (organofosfati, carbammati, piretroidi, organocloridati) tramite gas cromatografia e spettrometria di massa.

Campioni biologici: durante i due episodi venivano prelevati in totale 12 campioni di sangue, da 12 soggetti: il sangue intero veniva testato per conta eritrocitaria (RBC), volume corpuscolare (CPV), concentrazione di emoglobina (Hb), conta leucocitaria (WBC) e formula leucocitaria. I sieri di sangue venivano testati relativamente agli enzimi Creatina Fosfo Kinasi (CPK), Alanina Amino Transferasi (ALT), Alcalino Fosfatasi (ALP), Aspartato Amino Transferasi (AST), oltre che per la concentrazione di Creatinina ed Urea. Venivano effettuate 7 necroscopie e prelevati campioni d'organo (cuore, fegato, muscolo scheletrico, polmone, rene, milza, intestino, cervello). Campioni di polmone, fegato, milza e rene venivano sottoposti ad esame microbiologico e virologico; cuore e muscolo scheletrico (da diverse sezioni anatomiche) ad esame istopatologico. Campioni di fegato ad esame tossicologico per la presenza di ionofori tramite cromatografia liquida-spettrometria di massa.

RISULTATI

Clinica; anatomopatologia: Durante entrambi gli eventi clinici, la temperatura corporea media dei soggetti in vita si e' rivelata normale (38,2 – 38,4°C). I segni clinici includevano parziale rifiuto del mangime (fase finale di intossicazione), anoressia, stress respiratorio, letargia, atassia, decubito o posizione a "cane seduto", tremori muscolari intensi del treno posteriore. L'esame necroscopico, sia in azienda che presso il Laboratorio non rivelava lesioni macroscopicamente apprezzabili. Alcuni reni apparivano mediamente congesti, ma ritenevano la normale architettura senza apparenti anomalie'.

Ematologia: Relativamente a RBC, WBC, CPV, hB non si sono evidenziate deviazioni da valori medi di riferimento (11) ed i risultati sono riassunti in Tabella 2.

Tabella 2: risultati dell' esame ematologico

Table 2: results from hematologic examination.

Parametro	Media (Range) unita' di mis.
WBC	20.6 (11.3-22.8) (x10.e3/µl)
RBC	5.9 (5.9-8.8) (x10.e6/µl)
HGB	11.8 (10.1-15.1) g/dL
HCT	29.3 (31.3-45.9) %
MCV	49.7 (44.2-60.9) fL
MCH	19.5 (14.4-20.1) pg
MCHC	39.3 (30.6-34.9) g/dL
CHCM	38.5 (30.3-34.2) g/dL
CH	18.1 (14.4-20.1) pg
RDW	20.5 (14.8-19.8) %
Calcio	9.2 (8.1-10.5) mg/dL
Potassio	17.7 (5.5-25) mmol/L
Sodio	120.3 (100.1-140.3) mmol/L
Fosforo	34.7 (14.2-45.2) mg/dL

Relativamente a CPK, ALT, ALP, Creatinina ed Urea, alcuni valori hanno evidenziato differenze statisticamente significative ($p < 0,05$) rispetto a livelli ematici fisiologici medi (Tabella 2).

Tabella 2: risultati degli esami enzimatici e comparazione con valori fisiologici.
Table 2: results from enzymatic examination and comparison with physiological levels.

Marker	Livelli ematici fisiologici medi ¹	Livelli ematici nell'evento clinico \pm SE ²
biochimico	(range)	(range)
CPK	47 U/L (0-130)	86348.17 \pm 19933.2 U/L* (1890-215315)
ALT	45 U/L (15-52)	292.2 \pm 76.8 U/L* (25-1018)
ALP	65 U/L (20-70)	82.0 \pm 8.5 U/L (28-140)
Creatinina	0.4-1.2 mg/dL	2.0 \pm 0.2 mg/dL (1.4-3.3)
Urea	15-30 mg/dL	35.4 \pm 1.9 mg/dL (23-48)

¹ valori d'archivio, Centro Ricerche Pre-Cliniche Lahav, dati non pubblicati
² SE: errore standard
* differenza statisticamente significativa (student t-test) ($p < 0,05$) rispetto a livelli fisiologici

Istopatologia: in preparati conservati in formalina 10% e sezionati a 5 μ m di spessore, il muscolo scheletrico evidenziava variazioni nella sezione delle miofibre; pronunciate alterazioni degenerative delle miofibre, con rigonfiamento, vacuoli citoplasmatici, ipereosinofilia. Altre miofibre evidenziavano frammentazione, ipereosinofilia, perdita della struttura striata, necrosi (rabdomiolisi), frammentazione e formazione di zone retratte (Figura 1). Il muscolo miocardico evidenziava diffuso pallore del muscolo atriale, presenza di miofibre necrotiche (soprattutto nel miocardio ventricolare sinistro e setto interventricolare), eosinofilia, infiltrazione macrofagitaria e necrosi miocitaria (Figura 2). Non si sono osservate mineralizzazione o infiltrati infiammatori.

Figura 1: muscolo scheletrico: necrosi delle miofibre; sezioni trasversali e longitudinali .
Picture 1: skeletal muscle: miofibers necrosis; longitudinal and cross sections

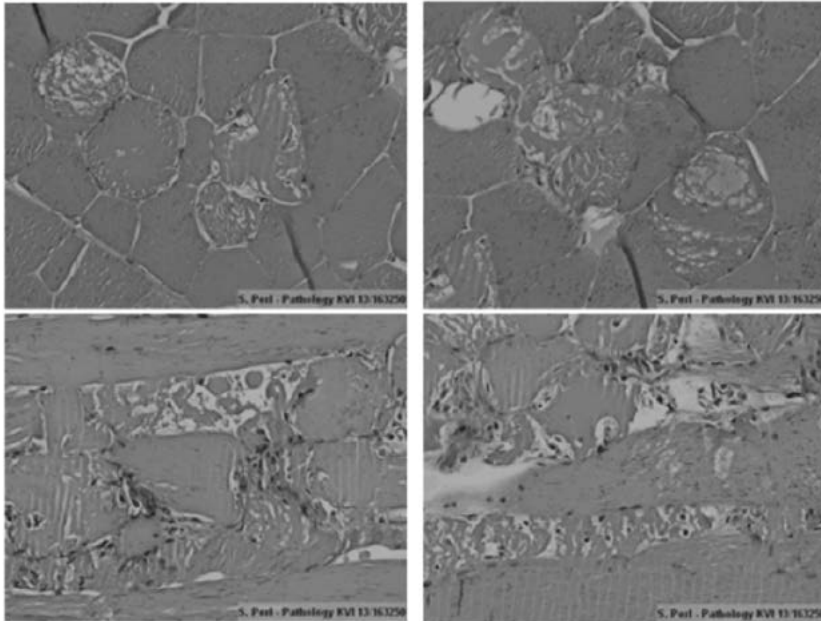
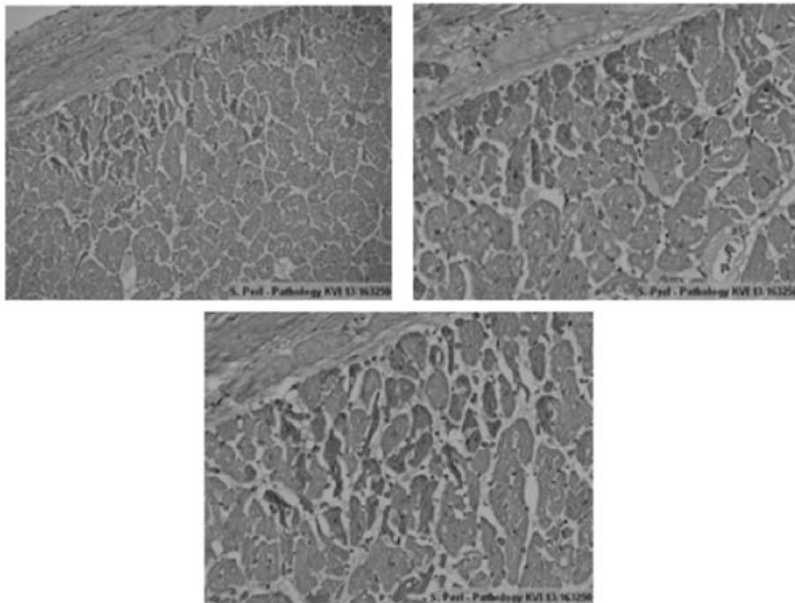


Figura 2: cuore: necrosi multifocali delle miofibre.
Picture 2: heart: multifocal miofibers necrosis.



Batteriologia e virologia: campioni di polmone, fegato, milza e rene da 7 soggetti non hanno evidenziato presenza di organismi patogeni con rilevanza epidemiologica.

Tossicologia: i campioni di fegato di tutti 7 i soggetti esaminati hanno evidenziato livelli medi di maduramicina pari a 0,5 mg/kg (range 0,05 – 1,15 mg/kg); 1 campione ha evidenziato tracce di lasalocid a 2 µg/kg. I campioni sono inoltre risultati negativi a sulfamidici.

Analisi dei mangimi: i campioni dei 3 lotti di mangime destinati alle scrofe in sala parto hanno evidenziato elevati livelli di maduramicina (7-25,2 mg/kg) e di salinomicina (2-42,1 mg/kg), oltre a livelli elevati di monensin (14,3 mg/kg) in uno solo dei 3 lotti. Il lotto di mangime destinato alle scrofette e scrofe in gravidanza e verretti, ha evidenziato elevati livelli di maduramicina (17 - 20 mg/kg) (*sono stati effettuati prelievi di mangime da punti diversi da silos e mangiatoie; cio' puo' spiegare le lievi differenze di concentrazione all'analisi*), e livelli minori e non significativi clinicamente di salinomicina (3,0 mg/kg) (Tabella 3). Doxiciiclina, clortetraciclina ed ossitetraciclina sono risultati al di sotto dei limiti di rilevamento (0,2 – 0,3 mg/kg) in tutti i lotti esaminati. Gli elementi e metalli esaminati sono risultati in linea con valori normali di riferimento (12)

Tabella 3: concentrazioni di Ionofori rilevate nei diversi lotti di mangime in comparazione con i livelli massimi di concentrazioni tollerabili in corso di contaminazione crociata in mangimi destinati a specie animali non target – non destinate al trattamento, secondo le indicazioni EFSA.

Table3: *Ionophores concentrations detected in the different feed batches compared with highest tolerable level as result of cross-contamination in feed for not target animals – animals not destined to treatment, according to EFSA.*

Lotto	Categoria	Sostanza rilevata	Concentrazione	Contaminazioni crociate
				massime tollerabili (EFSA, 2008)
1	Scrofe, sala parto	Maduramicina	7 mg/kg	0,5 mg/kg
		Salinomicina	2 mg/kg	
		Salinomicina	42,1 mg/kg	
2		Salinomicina	42,1 mg/kg	7 mg/kg
		Maduramicina	25,2 mg/kg	0,5 mg/kg
3		Salinomicina	6 mg/kg	5 - 6,25 mg/kg
		Monensin	14,3 mg/kg	
		Maduramicina	17 - 20 mg/kg	
1	Scrofette e scrofe gravide, 2 verretti	Maduramicina	17 - 20 mg/kg	0,5 mg/kg
		Salinomicina	3,0 mg/kg	

DISCUSSIONE

Esistono pochi report in letteratura sulle intossicazioni da Ionofori nel suino e nei mammiferi in generale, cio' in considerazione del fatto che gli Ionofori sono prevalentemente autorizzati all'uso nei volatili, per cui eventuali casi di intossicazione possono essere il risultato di contaminazione crociata in sede di produzione del mangime o erronea incorporazione (9). L'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha pubblicato diverse Opinioni Scientifiche (3,4,5,6,7,8) in merito ai livelli massimi tollerabili di Ionofori derivanti da contaminazioni crociate (*cross contamination*) in mangimi destinati a specie animali "non target" – ovvero "non destinati" al trattamento con gli Ionofori in oggetto. Tali contaminazioni avvengono perlopiu' nel passaggio tra diverse produzioni di mangime destinate a specie diverse. Sia pure con lievi differenze tra molecola e molecola,

tali massimi livelli tollerabili sono quantificabili al 5% o 10% della dose terapeutica nella specie “target” (volatili, in genere). Tale quantificazione e’ calcolata in base alla “massima dose giornaliera” assumibile dalla specie “non target” e “senza effetti avversi osservabili”. La Tabella 4 riassume: le dosi massime terapeutiche (nelle specie target) dei due Ionofori coinvolti principalmente nel caso di intossicazione descritta, Maduramicina e Salinomicina; la massima dose assumibile, in mg/kg di peso vivo in seguito ad assunzione da contaminazione crociata; la massima dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL) cosi’ come indicate dall’EFSA; i livelli effettivamente assunti durante l’episodio clinico.

Tabella 4: dosi massime terapeutiche di Maduramicina e Salinomicina nelle specie target; massima contaminazione crociata tollerabile; massima dose assumibile in seguito a contaminazione crociata; massima dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL); livelli effettivamente assunti durante l’episodio clinico.

Table 4: maximal therapeutic dosage of maduramicin and salinomycin in target species; maximal tolerable cross-contamination; maximal assumable dosage in course of cross-contamination; maximal dosage with non observable adverse effects level (NOAEL); actual dosages during the clinical episodes

Ionoforo	Dosaggi nel mangime, mg/kg:		Assunzioni giornaliere, mg/kg/peso vivo:		
	terapeutici per specie bersaglio	contaminazione tollerata	in corso di contaminazione tollerata	NOAEL ¹	nel caso clinico e per categoria
Maduramicina	5	0.5	0.025		
scrofe sala parto				0.16	0.20 - 0.73
scrofette, scrofe gravide verretti					0.37 - 0.44
Salinomicina	< 70	7	0.35		
scrofe sala parto				0.5	1.22
scrofette, scrofe gravide verretti					0.07

¹ NOAEL : non observable adverse effects level - livello senza effetti avversi osservabili

Relativamente alla maduramicina nel suino, l’EFSA riporta livelli di 5mg/kg nel mangime senza effetti collaterali (8) mentre richiama l’episodio di intossicazione di massa avvenuto nel 1991 (9) con dosaggi di 37,5mg/kg. L’episodio di intossicazione qui descritto e’ stato causato da dosaggi intermedi, rispetto a quelli citati (17 – 25,2 mg/kg) ma con sintomatologia clinica, lesioni istopatologiche ed alterazione dei profili enzimatici ematici sovrapponibili a (9) e descritti dall’EFSA (8). In questo episodio la massima dose assunta si e’ rivelata superiore tra le 2,75 volte (nel gruppo scrofette, scrofe gravide e verretti) ed 1,25 volte (nel gruppo scrofe in sala parto) rispetto al NOAEL indicato dall’EFSA.

Relativamente alla salinomicina nel suino, l’EFSA riporta livelli sino a 137 mg/kg nel mangime (5 mg/kg/peso vivo); inoltre cita livelli di 60 mg/kg nel mangime per scrofe *in gravidanza* (pari a circa 1,16 - 1,0 mg/kg/peso vivo, assumendo una ingestione giornaliera di 3,5 kg) senza effetti indesiderati (5). Nell’episodio di intossicazione qui descritto i livelli di salinomicina massimi riscontrati sono stati di 42,1 mg/kg nel mangime da *sala parto*, e quindi corrispondenti ad un’assunzione giornaliera sino a circa 1,15 – 1,22 mg/kg peso vivo (assumendo una ingestione giornaliera di 6 – 6,5 kg). Tale livello sembrerebbe nettamente inferiore a quelli riportati da EFSA (5) ma non puo’ essere sottovalutata la contemporanea presenza di diversi contaminanti Ionofori nei diversi lotti, il probabile

mescolamento in rapida successione tra diversi lotti e con diversi contaminanti e quindi, in sintesi, un probabile effetto sommatorio: il lotto 3 di mangime da sala parto presentava una concentrazione totale di Ionofori pari a 45,5 mg/kg, di cui perlomeno due (maduramicina e monensin) (8,6) a stretto margine di sicurezza. Anche in questo caso le lesioni istopatologiche riscontrate nell' episodio clinico descritto sono in linea con quelle riportate in letteratura (5,6), ad esclusione delle lesioni renali ed epatiche riportate da (10) probabilmente legate all'effetto potenziatore da tiamulina (13) che e' mancato nel caso descritto.

Benessere animale: le scrofe in sala parto e le scrofette che non mostravano segni di remissione clinica sono state inviate all'annesso macello, sottoposte a stordimento elettrico e jugulazione. Cio' in linea con le vigenti disposizioni sull'allevamento dei suini (14). Retrospectivamente la correttezza della decisione e' stata confermata dai riscontri istopatologici in sede muscolare e, in particolare, cardiaca.

Conclusioni

In letteratura non sono frequenti i report di intossicazione da Ionofori nei mammiferi in generale e nel suino in particolare. Questo e' il primo riscontro di intossicazione da Ionofori nel suino in Israele. La totale dipendenza degli allevatori locali da mangimifici (mancano i mangimifici "aziendali") puo' porre il suino ed altri mammiferi (bovini, piccoli ruminanti) a rischio intossicazione da Ionofori quale risultato di cross-contaminazioni a livelli elevati od erronea incorporazione nel mangime. Tale livello di rischio e' relativamente elevato in un Paese quale Israele ad elevatissima produzione di pollo e tacchino (oltre 260 milioni di capi macellati nel 2012) con quindi predominante produzione di mangime dedicato. La locale Legislazione, relativamente agli Ionofori, ed altri possibili contaminanti, si rapporta a livelli massimi da contaminazione crociata per animali target e non target, in linea con i valori EFSA (15).

BIBLIOGRAFIA

1. Dorne J., Fernández-Cruz, M., Bertelsen, U., Renshaw D., Peltonen K., Anadon A., Feil A., Sanders P., Wester P., Fink-Gremmels J., (2013) "Risk assessment of coccidostatics during feed cross-contamination: animal and human health aspects." *Toxicol. App. Pharmacol.* 270, 196-208.
2. Israel Drug Registry (2013), www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index
3. EFSA (European Food Safety Authority), (2007) "Cross-contamination of non-target feeding stuffs by narasin authorised for use as a feed additive." *Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain*. EFSA J. 552, 1–35.
4. EFSA (European Food Safety Authority), (2007) "Cross-contamination of non-target feeding stuffs by lasalocid authorised for use as a feed additive." *Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain*. EFSA J. 553, 1–46.
5. EFSA (European Food Safety Authority), (2008) "Cross-contamination of non-target feeding stuffs by salinomycin authorised for use as a feed additive". *Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain*. EFSA J. 591, 1–38.
6. EFSA (European Food Safety Authority), (2008) "Cross-contamination of non-target feeding stuffs by monensin authorised for use as a feed additive." *Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain*. EFSA J. 592, 1–40.
7. EFSA (European Food Safety Authority), (2008) "Cross-contamination of non-target feeding stuffs by semduramicin authorised for use as a feed additive." *Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain*. EFSA J. 593, 1–27.

8. EFSA (European Food Safety Authority), (2008) "Cross-contamination of non-target feeding stuffs by maduramicin authorised for use as a feed additive." Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. EFSA J. 594, 1–30.
9. Sanford, S., McNaughton, C., (1991) "Ionophore (maduramicin) toxicity in pigs." *Can. Vet. J.* 32, 567.
10. Pecorelli, I., Manuali, E., Sensi, M., Mazzone, P., Moscati, L., (2003) "Intossicazione da salinomicina e tiamulina in un allevamento di suini all'ingrasso: reperti istopatologici", *Atti XXIX SIPAS*, 303-308, Salsomaggiore Terme (PR)
11. Loynachan A., (2012) "Cardiovascular and hematopoietic systems" in Zimmerman J., Karriker L., Ramirez A., Schwartz K., Stevenson G., "Diseases of swine" 10th Ediz., Wiley Blackwell, 189-198, IOWA, USA
12. Puls R., (1994) "Mineral levels in animal health: diagnostic data", 2nd ed., 83, 135, 283. Sherpa International, Aldergrove, British Columbia, Canada
13. Van Vleet J., Runnels L., Cook J.Jr, Scheidt A., (1987) "Monensin toxicosis in swine: potentiation by tiamulin administration and ameliorative effect of treatment with selenium and/or vitamin E." *Am. Journal Vet. Res.*, 48(10):1520-24
14. Guidelines for Swine Keeping (2012), www.vetserveng.moag.gov.il
15. Animal Feed Inspection Division requirements for issue/renewal of permit to manufacture, market and trade in animal feed products, based on the Israeli Commodity and Services Control Order (Production and Trade of Feed), 5731 – 1971 ("Feed Order") (2014), www.vetserv.moag.gov.il