

DISMIELINIZZAZIONE SPINALE DEL BOVINO (SDM). SU DI UN CASO IN UN VITELLO DI RAZZA BRUNA

TESTONI S., GENTILE A.*

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Padova, Italia

**Dipartimento Clinico Veterinario, sezione di Medicina Interna, Bologna, Italia*

RIASSUNTO

Gli autori descrivono gli aspetti clinici, diagnostico-collaterali ed isto-patologici di un caso di Dismielinizzazione Spinale Bovina (SDM) in un vitello di razza Bruna italiana, di cinque giorni di età, sottoposto alla nostra attenzione a causa di una grave forma di tetraparesi congenita.

Alla visita clinica, nonostante lo stato sensoriale normale e l'appetito conservato, erano presenti decubito laterale, incapacità ad alzarsi e mantenere la stazione quadrupedale, tetraparesi, iperestensione degli arti posteriori, leggero opistotono, riflesso flessorio aumentato. Gli esami emato-biochimici routinari, le indagini radiografiche della colonna vertebrale e la mielografia non evidenziavano nulla di anomalo.

Dallo studio del certificato genealogico emergeva la presenza di soggetti già conosciuti portatori di SDM, sia in linea materna che paterna.

L'esame istologico del midollo spinale, determinante per la diagnosi definitiva, mostrava una grave forma di ipomielinizzazione bilaterale simmetrica del fascicolo Gracile, del tratto Spinocerebellare e del tratto Solcomarginale.

Sulla base della visita clinica, del certificato genealogico e dell'esame istologico del midollo spinale era emessa diagnosi di Dismielinizzazione Spinale.

PAROLE CHIAVE: Dismielinizzazione Spinale, razza Bruna, malattie genetiche

SUMMARY

The authors describe the clinical, diagnostic-collateral and histo-pathologic findings of a case of Bovine Spinal Dysmyelination (SDM) in a five-day old Brown calves submitted due to congenital tetraparesis.

The calf was alert and showed physiological appetite. The animal was lying in lateral position and was unable to stand up or support itself; furthermore there were extension of the limbs and opisthotonos. The calf responded by kicking on pressuring the interdigital skin.

Haematological and biochemical parameters, radiographies of the vertebral column and mielography were normal.

Pedigree information showed ancestors carrier of SDM.

Histological examination of the spinal cord revealed a severe bilateral symmetric hypomyelination at the level of the Gracile funiculus, Spinocerebellar tract and Sulcomarginal tract.

Clinical examination, pedigree information but especially the histological examination supported the clinical suspect of Bovine Spinal Dysmyelination.

KEY WORDS: Spinal Dysmyelination, Brown breed, hereditary diseases

INTRODUZIONE

Nella collezione delle malattie genetiche che negli ultimi decenni hanno preoccupato il mondo allevatorio della razza Bruna, posizione dominante è stata assegnata alla Mieloencefalopatia Progressiva Degenerativa Bovina (BPDME o sindrome Weaver) ed alla Atrofia Muscolo Spinale (SMA), alle quali, in termini più contenuti, può essere aggiunta la c.d. Aracnomelia. Seppure già descritta, invece, scarsa attenzione è stata riservata alla Dismielinizzazione Spinale (SDM, Bovine Spinal Dysmyelination), per la quale, in effetti, si trovano rare segnalazioni in letteratura.

Quanto sopra ha valso anche in Italia, dove accanto a evidenze di sindrome Weaver (Baldrighi M. *et al.*, 1992), Atrofia Muscolo Spinale (Testoni *et al.*, 2002) ed Aracnomelia (Testoni e Gentile, 2004), nessuna segnalazione è giunta fino ad oggi in riferimento alla Dismielinizzazione Spinale.

Quanto sopra motiva questa nota che intende fare menzione proprio di un caso di SDM recentemente sottoposto alla nostra attenzione, evenienza per la quale dobbiamo dare merito al rapporto di collaborazione instaurato negli ultimi anni con i veterinari operanti sul campo.

DESCRIZIONE DEL CASO

Si tratta di un vitello, di razza Bruna Italiana, femmina, di 5 giorni di vita.

Anamnesi. Fin dalla nascita la vitella, nonostante la vivacità e l'appetito conservato non si era mai alzata, passando la maggior parte del tempo completamente sdraiata, e solo se aiutata poteva mantenere per alcuni minuti la posizione di decubito sternale. A nulla erano valsi i rimedi terapeutici a base di specialità polivitaminiche.

Dal certificato genealogico, come vedremo nel dettaglio in seguito, risultava che, tra gli antenati, erano presenti portatori sia di Atrofia Muscolo Spinale che di Dismielinizzazione Spinale.

Visita. A dispetto di uno stato del sensorio normale ed un appetito buono, si potevano notare: stato di nutrizione scadente, decubito laterale permanente, opistotono, iperestensione degli arti, coda sollevata. Nonostante la scomoda posizione del corpo la testa, le orecchie e gli occhi venivano mossi in modo del tutto normale dimostrando un vivace interesse nei confronti dell'ambiente circostante. Il passaggio dal decubito laterale a quello sternale avveniva solo con un aiuto e questa posizione poteva essere mantenuta per poco tempo. In decubito sternale, il collo e gli arti non manifestavano nessuno degli atteggiamenti anomali precedentemente descritti. La stazione quadrupedale non poteva essere in alcun modo assunta.

La risposta del bipede posteriore al riflesso flessorio era esagerata, estrinsecandosi in un continuo scalcciare; lo stesso atteggiamento compariva anche evocando i riflessi perianale e pannicolare (nella porzione posteriore del corpo).

A completamento della visita clinica era udibile, all'ascoltazione del torace, un leggero rinforzo del murmure vescicolare.

Approfondimenti diagnostici. Nulla di significativo ai fini diagnostici emergeva dalle indagini emato-biochimiche routinarie (esame emocromocitometrico; determinazione di proteine totali, ALT, AST, ALP, CK, GGT, creatinina, urea) così come negativa risultava la ricerca di anticorpi per *Neospora* e BVDV.

Anche gli esami radiografici, sia in bianco che contrasto, della colonna vertebrale risultavano nella norma.

Esame dei certificati genealogici. Dallo studio dei certificati genealogici emergeva quanto segue:

- il nonno materno (**A**) era portatore sia di SDM che SMA, ed era fratello, per parte di padre (**B**), della nonna paterna;
- **B**, libero da tare genetiche, era però figlio di un toro (**C**) portatore di SDM;
- **C** era figlio di un toro (**D**) anch'esso portatore di SDM.

Il toro **D** era White Cloud Jason Elengatn. Come vedremo in seguito questo toro viene considerato il responsabile della diffusione della SDM in Europa (Agerholm and Anderson, 1995; Nissen *et al.*, 2001).

Diagnosi differenziale. Da quanto sopra il nostro ragionamento differenziale prendeva in considerazione: malattie infettive (BVDV o *Neospora* durante la gravidanza), malattie ereditarie del sistema nervoso (SMA e SDM), miopatie congenite, malformazioni della colonna vertebrale e/o del midollo spinale (emivertebre, siringo-idromielia) potevano essere citate nel nostro ragionamento diagnostico differenziale.

Sulla base degli esami eseguiti, però, potevamo già escludere infezioni da BVDV e *Neospora*, nonché patologie compressive o malformative della colonna vertebrale e del midollo spinale, mentre lo studio dei certificati genealogici sempre più concretizzava il sospetto di una malattia ereditaria; in particolare una forma di Dismielinizzazione Spinale o, seppure con minor probabilità, una forma precoce di Atrofia Muscolo Spinale.

ESAME POST MORTEM

Macroscopicamente erano presenti i segni di una polmonite apicale ed un leggero idrocefalo del ventricolo laterale sinistro.

L'esame PCR per *Neospora*, eseguito su campioni di encefalo, fegato e cuore, escludeva in maniera definitiva il possibile ruolo di questo agente biologico.

L'esame istologico evidenziava lesioni in tutti i tratti del midollo spinale: a livello delle corna ventrali, si osservavano motoneuroni ipercondensati e cellule della microglia. Nel fascicolo Gracile, nei segmenti dorsale e ventrale del tratto spinocerebellare e nel tratto solcomarginale erano presenti aree di ipomielinizzazione (colorazione Luxol Fast Blu) con singole guaine mieliniche dilatate e macrofagi intramurari.

I reperti istologici compatibili con un quadro di SDM confermavano i nostri sospetti e fugavano qualsiasi dubbio su una forma precoce di Atrofia Muscolo Spinale (Troyer *et al.*, 1993).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La Dismielinizzazione Spinale è stata descritta in Germania (Hafner *et al.*, 1993), e successivamente in Danimarca (Agerholm *et al.*, 1994) e Svizzera (Stocker *et al.*, 1996), e, sulla base delle segnalazioni citate, può essere considerata una malattia ereditaria del sistema nervoso centrale, a carattere autosomico recessivo, tipica dei bovini di razza Bruna.

La responsabilità della diffusione della patologia viene attribuita ad un toro americano utilizzato negli anni '60, White Cloud Jason's Elegant -US148551. A tale proposito non può sfuggire che, ancora una volta, come già visto per l'Atrofia Muscolo

Spinale e la sindrome Weaver, un toro di oltreoceano viene incriminato come responsabile della comparsa di una malattia genetica.

I vitelli ammalati, fin dalla nascita, non si alzano e stanno in decubito laterale; si possono osservare tremori e debolezza muscolare. Lo stato mentale, l'appetito e le grandi funzioni organiche sono normali.

Istologicamente le lesioni sono localizzate nella sostanza bianca del midollo spinale: aree simmetriche e bilaterali di dismielinizzazione nel tratto ascendente del funicolo gracile, nel tratto ascendente dorsale spinocerebellare e nel tratto discendente solcomarginale, a livello di intumescenze cervicale e lombare.

Altre malattie possono provocare quadri di ipomielinizzazione, comunque differenziabili da quelli che si osservano in corso di SDM:

- il virus BVD, responsabile oltre che di disturbi di crescita ed aborto fetale di disturbi neurologici, annovera fra le malformazioni a carico del sistema nervoso centrale l'ipomielinizzazione (Binkhorst *et al.*, 1983);
- nella razza australiana Murray Grey è stata descritta una forma ereditaria di ipomielinizzazione; le lesioni a carico della sostanza bianca sono localizzate nelle aree marginali dei funicoli ventrale e laterale ma in forma meno grave che nella SDM (Richards and Edwards, 1986);
- altri due difetti ereditari di mielinizzazione sono stati descritti nei vitelli di razza Limousine (Harper *et al.*, 1990) e Charolais. Nel primo caso si tratta di lesioni focali di demielinizzazione a carico del cervelletto; nel secondo caso di placche eosinofile formate da oligodendrociti ipertrofici e guaine mieliniche in alcune regioni dell'encefalo e del midollo spinale (Blakemore *et al.*, 1974).

Recenti studi localizzano il gene della SDM sul cromosoma 11 (BTA 11) (Nissen *et al.*, 2001) e tra i geni candidati ha suscitato un particolare interesse EGR4 (early growth response 4 gene). EGR4 fa parte di un gruppo di geni con funzioni molto simili tra loro e nell'uomo mutazioni di EGR2 determinano difetti a carico della mielina. Recentemente però lo stesso autore ha smentito una possibile responsabilità di EGR4 nella SDM (Nissen *et al.*, 2003) ed altri autori hanno dimostrato che topi deficienti di EGR4 si sviluppavano normalmente (Tourtellotte *et al.*, 1999).

La strada per l'identificazione genetica è ancora lunga ed al momento non si dispone neanche di un marker genetico per l'identificazione dei soggetti portatori; l'unico modo per individuare animale portatori è attraverso la segnalazione di vitelli ammalati, motivo per il quale risulta fondamentale la segnalazione di casi clinici.

BIBLIOGRAFIA

Baldrighi M., Scanziani E. e Perotti G. "La mieloencefalopatia progressiva degenerativa bovina (sindrome weaver) della razza Bruna" *Obiettivi e documenti veterinari*, **4**: 73-75, 1992

Blakemore W. F., Palmer A. C. and Barlow R. M.: "Progressive ataxia of Charolais cattle associated with disordered myelin". *Acta neuropathol*, **29**: 127-139, 1974

- Binkhorst G. J., Tournee D. L. H., Wouda W., Straver P. J. and Vos J. H.: "Neurological disorders, virus persistence and hypomyelination in calves due to intrauterine infections with bovine virus diarrhoea virus. I. Clinical symptoms and morphological lesions". *Vet Q*, **5**: 145-155, 1983
- Hafner A., dahme E., Obermaier G., Schmidt P. e Dirksen G. "Spinal dysmyelination in New-Born Brown Swiss x Braunvieh Calves" *J. Vet. Med. B*, **40**: 413-422, 1993
- Harper P. A. W., Fraser G. C., Boulton J. G. and Brown N. R.: "Multifocal encephalopathy in Limousin calves". *Austr Vet J*, **67**: 111-112, 1990
- Agerholm J.S., Hafner A., Olsen S. e Dhane E. "Spinal Dysmyelination in Cross-Bred Brown Swiss Calves". *J. Vet. Med. A*, **41**: 180-188, 1994
- Agerholm J.S. e Anderson O. "Inheritance of Spinal Dysmyelination in Calves". *J. Vet. Med. A*, **42**: 9-12, 1995
- Nissen P.H., Shukri N.M., Agerholm J.S., Fredholm M. e Bendixen C. "Genetic mapping of spinal dysmyelination in cross-bred American Brown Swiss cattle to bovine Chromosome 11". *Mammalian Genome*, **12**: 180-182, 2001
- Nissen P.H., Thomsen B., Offenbergh H., Thomsen P.D. e Bendixen C. "Cloning and characterization of the bovine *EGR4* gene and evaluation as candidate gene for bovine spinal dysmyelination". *Animal Genetics*, **34** (2): 124-131, 2003
- Richards R. B. and Edwards J. R.: "A progressive spinal myelinopathy in beef cattle". *Vet Pathol*, **23**: 35-41, 1986
- Stocker H., Pusterla J.B., Lutz H. e Ossent P. "A new hereditary disease in Braunvieh in Switzerland: Spinal Dysmyelination (SDM) in newborn calves". , 1996
- Testoni S., Gentile A., Castagnaro M. e Lugli M. "Atrofia Muscolo Spinale del bovino. Su di un caso in un vitello di razza Bruna". *Obiettivi e Documenti Veterinari*, **3**: 25-29, 2002
- Testoni S. e Gentile A. "Arachnomelia in four Italian Brown calves". *Veterinary Record*, **155**: 372, 2004
- Tourtellotte W.G., Nagarajan R., Auyeung A., Mueller C. e Milbrandt J. "Infertility associated with incomplete spermatogenic arrest and oligozoospermia in *Egr4*-deficient mice". *Development*, **126**: 5061-71, 1999
- Troyer D., Cash W.C., Vestweber J., Hiraga T. e Leipold H.W. "Review of spinal muscular atrophy (SMA) in Brown Swiss cattle". *J Vet Diagn Invest*, **5**: 303-306, 1993