

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLE ABIOTROFIE DEL CAVALLO

CORRADI A., CANTONI A.M., DI LECCE R.,
PERILLO A., CABASSI E.

Istituto di Anatomia Patologica Veterinaria, Parma

INTRODUZIONE

Le abiotrofie sono malattie neurodegenerative a carattere progressivo ad eziologia endogena, legate a difetti congeniti del metabolismo e/o dello sviluppo cellulare che provocano, con lenta progressione ipotrofia o atrofia simmetrica o bilaterale di un sistema.

In campo medico veterinario sono descritte e conosciute soprattutto nel cane (6, 7, 8) e nei ruminanti (13, 16, 21) mentre meno frequenti sono nelle specie equina e felina (9, 20). Si possono classificare essenzialmente in quattro gruppi come proposto da de Lahunta (9) e specificamente in: 1) degenerazioni del motoneurone; 2) degenerazioni multisistemiche; 3) degenerazioni cerebellari; 4) degenerazioni composite (astrociti, cellule di schwann, gangli spinali, assoni distali). Le degenerazioni multistemiche sono ulteriormente suddivise in forme che interessano specificamente: a) neurone; b) processi neuronali, coinvolgenti sia l'assone che la mielina; c) mielina; d) neuroassone; e) neurofilamenti.

Nella specie equina sono descritti casi di degenerazione multisistemica dei processi neuronali e neuroassonali rispettivamente nelle razze Appaloosa (17) e Morgan (1) e casi di degenerazione cerebellare nelle razze Araba e suoi incroci (4,5,18) nel Gotland pony (2) e nell'Oldenburger (4,15).

Nel presente lavoro verranno presentati tre casi di abiotrofia nell'equino, di cui due in forma cerebellare ed uno in forma multisistemica dei processi neuronali (spinocerebellare) che sono stati studiati e descritti nell'Istituto (3,10,11).

ABIOTROFIA CEREBELLARE

Quadro clinico

Le indagini sono state condotte su due puledri di razza Quarter horse, un maschio di 8 mesi ed una femmina di 16 mesi d'età della stessa scuderia e della stessa genia paterna. Gli animali, fin dal primo mese di vita, hanno presentato sintomi di atassia locomotoria progressiva non legata ad eventi traumatici o neurotossici (11). La visita neurologica ha permesso di formulare una diagnosi in sede di lesione a livello cerebellare e/o al midollo spinale cervicale. L'esame radiologico intra-vitam, con mezzo di contrasto, e post-mortem a nudo sul rachide cervicale ha permesso di escludere una patologia spinale Wobbler statica e/o funzionale ed ha consentito di rilevare una normale conformazione cerebellare (11). Gli accertamenti batteriologici, biochimici, citologici e sierologici hanno escluso inoltre una eventuale eziologia di origine microbiologica, neoplastica o metabolica (11).

ABIOTROFIA SPINO-CEREBELLARE

Quadro clinico

Lo studio è stato condotto su un puledro meticcio, femmina di 18 mesi d'età che ha mostrato segni di atassia. L'animale è nato in un allevamento della Sardegna in cui erano stati introdotti numerosi cavalli di diversa provenienza poco prima del parto; quasi contemporaneamente a questa introduzione è stata osservata la comparsa di una patologia respiratoria in tutti gli animali. (10). Il quadro di atassia è stato rilevato in più puledri e detta alterazione neurologica si è ripresentata nei 3 anni successivi terminando dopo intervento immunoprofilattico contro EHV.

L'esame dell'andatura in linea retta sul piano ed al passo ha permesso di appurare che il puledro procedeva con qualche limitazione dell'ampiezza e dell'energia dei movimenti degli arti. I movimenti, infatti, apparivano incerti, con andatura saltellante ed irrigidimento degli arti durante l'appoggio e diminuzione dell'ampiezza del passo e della levata del piede.

La prova di Romberg (bendaggio degli occhi) aggravava i disturbi dell'andatura e provocava allargamento della base di appoggio dell'animale in stazione.

Nel movimento in circolo stretto, l'incoordinazione degli arti appariva aumentata, anche se non provocava la caduta del soggetto. In queste prove, in particolare l'arto pelvico esterno al cerchio veniva iperflesso ed iperabdotto durante la propulsione, mentre quello interno appariva più lento

e tendente a fare da perno sul terreno e ad incespicare con il controlaterale protratto. Gli arti anteriori tendevano ad incrociarsi.

L'esecuzione del test di oscillazione era da considerarsi positivo, poichè la resistenza a tale manualità appariva notevolmente diminuita, con eccessiva oscillazione del tronco ed incrociamiento degli arti. Anche pressioni esercitate manualmente sul garrese e sul dorso provocavano eccessivi abbassamenti del tronco o cadute.

Se lasciato libero di correre nei recinti, il puledro manifestava un marcato aumento dell'atassia e della paresi durante i cambiamenti di direzione rispetto al deficit locomotorio in linea retta.

L'esame oftalmologico non ha evidenziato lesioni o disfunzioni oculari.

In sede autoptica sono stati prelevati frammenti di bulbo olfattivo e del ganglio del trigemino per indagini di isolamento virale con esito negativo, mentre test di sieroneutralizzazione per EHV1 (Equine Herpesvirus 1 - ceppo Army) e EAV (Equine Arteritis Virus) hanno mostrato titoli sieroneutralizzanti piuttosto bassi e per EHV1 mai superiori a 1/32 (10).

ESAME NECROSCOPICO

Gli animali sono stati sacrificati mediante iniezione endovenosa di 30 ml di Tanax e successivamente sottoposti ad indagine necroscopica ed istopatologica. All'esame autoptico, in tutti i puledri, non sono state rilevate alterazioni a carico di organi, apparati e sistemi contenuti nelle grandi cavità splanchniche. L'esame anatomopatologico del S.N.C. non ha evidenziato alterazioni morfostrutturali al cervello, al cervelletto nonchè al midollo spinale. Il midollo spinale cervicale si è presentato allongato nello speco vertebrale in corretto rapporto anatomico con la pachimeninge ed il canale vertebrale (10, 11).

Sono stati effettuati prelievi del S.N.C e S.N.P. e dei gangli del trigemino per indagini istologiche, previa fissazione in formalina al 10% a pH 7.4, e inclusione in paraffina. Sono poi state approntate sezioni di 5 μ di spessore colorate secondo le tecniche routinarie per il sistema nervoso (10, 11).

ISTOPATOLOGIA

Abiotrofia cerebellare

L'esame istologico del cervello, del midollo spinale cervicale, dei gangli paravertebrali e del ganglio del trigemino, non ha permesso di rilevare alterazioni morfostrutturali a carico di tali distretti anatomici. A livello

cerebellare si è osservata ipotrofia delle folia cerebellari, persistenza di numerosi nidi cellulari dello strato granulare esterno, diminuzione numerica delle cellule di Purkinje e dello strato granulare interno. In entrambi gli animali la diminuzione delle cellule del Purkinje ha interessato lunghi tratti di corteccia, spesso in modo non uniforme ed in loro corrispondenza si è rilevata ipoplasia dello strato granulare interno.

Abiotrofia spino-cerebellare

Midollo spinale

a) *Bianco spinale*: nei cordoni bianchi spinali sono state rilevate lesioni simmetriche di degenerazione mielinica in corrispondenza dei transiti dei fasci spino-cerebellari dorsali (o di *Flechsing*), dei fasci piramidali crociati ed in minor misura dei fasci piramidali diretti e del gracile (o di *Goll*). In particolar modo sono risultati maggiormente colpiti dalla degenerazione, con fenomeni d'ipotrofia, le porzioni metameriche spinali mediotoraciche (T5-T12) dei fasci di *Flechsing*. Associati alla lesione degenerativa della mielina sono stati rilevati quadri di astrogliosi più o meno pronunciati. Di notevole rilievo è apparsa la presenza di neuroni fra gli assoni lungo l'intero decorso dei fasci spinocerebellari dorsali;

b) *Grigio spinale*: di rilievo è apparso il notevole spopolamento neuronale, simmetrico, delle colonne di *Clarke*, in cui erano pure rilevabili quadri di astrogliosi e d'accumulo di materiale metacromatico, lipofusina, nei neuroni ancora presenti;

c) *Radici dei nervi spinali*: si è registrato pallore mielinico delle radici spinali dorsali con andamento corrispondente alla mielinolisi dei fasci di *Flechsing* dei metameri medio toracici;

d) *Gangli spinali*: le strutture ganglionari sono apparse popolate da elementi cellulari rigonfi talvolta contenenti materiale finemente granuloso riferibile a lipofusina.

Tronco cerebrale

I nuclei di *Goll* hanno presentato modesti quadri di spopolamento neuronale ed astrogliosi.

Centri sovrasiali centrali

a) *Cervelletto*: a livello delle folia cerebellari del paleocerebello si è osservata la presenza di piccoli nidi cellulari, sottoleptomeningei, popolati da elementi persistenti dello strato granulare esterno embrionale. Continuando

nelle folia cerebellari, in corrispondenza di tali nidi di persistenza d'elementi cellulari embrionali, si è rilevata una lieve riduzione numerica di cellule del *Purkinje* e dello strato dei granuli interno. A livello di nucleo dentato si è rilevata una diminuzione delle cellule, per morte neuronale, contemporaneamente alla presenza di neuroni con alterazioni morfofunzionali riferibili a tigrolisi.

b) *Encefalo*: sono state osservate degenerazioni mieliniche a livello delle porzioni più laterali del braccio posteriore della capsula interna e quadri regressivi neuronali nella corteccia motoria.

Ganglio di Gasser

Gli elementi ganglionari sono apparsi in numero normale e normostrutturati.

S.N.P.

L'esame dei nervi ha permesso di rilevare una corretta mielinizzazione e disposizione degli assoni.

DISCUSSIONE

Abiotrofia cerebellare

Sulla base dei rilievi clinici e radiologici, è stata esclusa la sindrome Wobbler e, dalle indagini di laboratorio sui liquidi organici di entrambi i puledri, anche la presenza di anticorpi contro l'EHV-1 e di batteri. In letteratura, i casi di abiotrofia cerebellare in cavalli di razza Araba e loro incroci, sono descritti come quadri neuropatologici con diminuzione numerica dei neuroni e mineralizzazione neuronale in sede talamica (4,5,18). E' evidente che i quadri anatomopatologici cerebellari da noi osservati nei due puledri Quarter horse differiscono sostanzialmente da quelli descritti nei cavalli di razza Araba, soprattutto per la persistenza di cellule nello strato granulare cerebellare esterno. E' noto che nell'ontogenesi del S.N.C. si riconoscono tre fasi distinte e fondamentali. La prima fase prevede la proliferazione delle cellule germinali, la loro differenziazione e la successiva migrazione nelle sedi definitive. La seconda fase, caratterizzata dalla formazione degli assoni e dei dendriti, è influenzata da fattori di crescita quale il "nerve growth factor", che controlla la sopravvivenza e la crescita dei neuroni, nonché il loro sviluppo assono-dendritico. Nella terza fase si assiste alla sinaptogenesi. Anche nel cervelletto queste tre fasi si riconoscono perfettamente; iniziano

nell'ultimo terzo della vita fetale dell'animale con la migrazione delle cellule germinali paraventricolari (IV ventricolo) in sedi anatomiche intermedie (strato esterno delle folia cerebellari), in cui esse proliferano; si differenziano in microneuroni e poi migrano nelle sedi anatomiche definitive. Successivamente iniziano le fasi dell'assonodendrogenesi e della sinaptogenesi che si esauriscono nelle prime settimane di vita post-natale. La diminuzione numerica dei neuroni del Purkinje e dei microneuroni dello strato dei granuli ha impedito lo sviluppo degli stessi in un preordinato disegno genetico assonale, teledendritico e successivamente sinaptico. La mancata o la scarsa stimolazione elettrica di un neurone, causata da un ridotto numero di contatti sinaptici sul perikarion, lo porta a morte ed innesca una reazione neurodegenerativa retrograda a catena, dimostrando che l'ontogenesi cerebellare incompleta non è un fenomeno neuropatologico statico, ma evolve e progredisce internamente al sistema.

Nel cervelletto dei puledri da noi esaminati è stata riscontrata la persistenza di cellule germinali nello strato granulare esterno; ciò dimostra che le cellule germinali hanno migrato correttamente dalla loro sede originale paraventricolare alla sede intermedia (strato esterno delle folia cerebellari); parte di esse, però, non hanno completato la colonizzazione nelle sedi anatomiche definitive (strato delle cellule del Purkinje e strato dei granuli).

La causa è verosimilmente correlabile ad una mancata differenziazione delle cellule dello strato granulare esterno in microneuroni, per una probabile carenza genetica di qualche fattore di crescita non ancora conosciuto, che ne ha impedito la migrazione e le successive fasi evolutive.

L'eredofamiliarità dell'atassia cerebellare è stata presupposta nel cavallo di razza Araba e suoi incroci (4,5,18), nell'Oldenburger (15) e nei pony Gotland (2), dimostrata nei cani di razza Kerry Blue Terrier (6,7), nel Setter Gordon (8) e nel Collie (14), nel bovino di razza Aberdeen Angus (12) e nell'ovino (13, 16).

I nostri risultati, in rapporto alla riconosciuta paternità comune dei due puledri e dai rilievi anamnestici e clinici raccolti, che hanno escluso l'intervento di "noxae" esogene, lasciano, quindi, presupporre un'eziologia eredofamiliare da carenza di fattori ontogenetici.

Abiotrofia spino-cerebellare

Dai quadri anatomo-clinici è possibile identificare il quadro nosologico principalmente come una atassia spino-cerebellare, su base non infettiva che ha coinvolto in modo lieve ed indiretto anche sistemi motori piramidali. Il

quadro clinico è caratterizzato da disfunzioni propriocettive e motorie, soprattutto del tronco e degli arti posteriori. Gli impulsi propriocettivi del tronco e degli arti non possono raggiungere il paleocerebello e tantomeno essere elaborati in questa sede e riproiettati in risposta ai muscoli specifici, causa la presenza di alterazioni specifiche del midollo spinale e del cervelletto. Le alterazioni del mielencefalo sono state registrate a carico sia dei sistemi grigi spinali afferenti (morte dei neuroni e del nucleo di *Clarke*) che a carico delle vie bianche spinali adibite al trasporto di tali impulsi nervosi ai territori paleocerebellari (degenerazione dei fasci spino-cerebellari dorsali). Le alterazioni cerebellari sono risultate a carico dei nuclei cerebellari e delle lamine del lobo paleocerebellare che rispettivamente si sono manifestate con diminuzione numerica dei neuroni del nucleo dentato e persistenza, a livello di lamine paleocerebellari, d'elementi dello strato granulare esterno d'origine embrionale, chiara espressione di abiotrofia cerebellare da noi già documentata (3, 11). Nel paleocerebello si concretizzano soprattutto funzioni di controllo del tono di posizione dei muscoli striati, ma anche funzioni di mantenimento del tono muscolare necessario per l'equilibrio dell'animale tramite le vie vestibolo-spinali ai motoneuroni dei muscoli estensori, via rubro-spinale ai motoneuroni dei muscoli flessori omolaterali; nonchè all'organizzazione e modulazione del movimento di interi gruppi muscolari attraverso la via cerebello (nucleo dentato) - talamo- corticale. Dette lesioni cerebellari hanno poi coinvolto secondariamente il telencefalo, per mancata relazione neuroelettrochimica tra cervelletto e regioni cerebrocorticali tramite la via cerebello (nucleo dentato) - talamo - corticale, pertanto le disfunzioni motorie oltre riconoscere la loro primitiva origine nel paleocerebello, sono pure da attribuire ad alterazioni telencefaliche. Infatti sono state rilevate lesioni nella corteccia cortico motoria e nel braccio posteriore della capsula interna, sede di transito delle vie piramidali .

Dall'analisi completa del complesso quadro di questa atassia, riteniamo che un ruolo determinante nella sua patogenesi sia stato giocato dall'alterata neurobiotassi dei neuroni spinali e cerebellari. La mancata migrazione di questi neuroni dalle loro sedi embrionali alle sedi definitive nel midollo spinale (colonna grigia di *Clarke*) e nel cervelletto (strato delle cellule del *Purkinje* e strato granulare interno) ha impedito il loro sviluppo in un preordinato disegno genetico assonale, teledendritico e successivamente sinaptico. E' risaputo che la mancata o la ridotta stimolazione elettrochimica di un neurone lo porta a morte e che la sua morte inizia una reazione degenerativa retrograda a catena che progredisce ed evolve all'interno di un

sistema, che nel nostro caso specifico è quello spino-cerebellare.

La causa, purtroppo, non è identificabile con certezza, ma è possibile ipotizzarne alcune:

a) carenza di fattori del differenziamento cellulare come ad esempio il *Nerve Growth Factor* od altri;

b) anomalie dell'attività di enzimi mitocondriali come la piruvatodeidrogenasi e l'ossiglutarato deidrogenasi, come ipotizzato per l'ataxia di Friederich;

c) meno probabile e di più difficile dimostrazione, comunque da tenere in seria considerazione, è l'ipotetica azione di virus sul DNA cellulare, che possa aver provocato o una diminuzione o una alterazione della sintesi di proteine, di mediatori neuro biochimici, ecc.

CONCLUSIONI

In conclusione possiamo affermare che le patologie descritte sono malattie neurodegenerative cerebellari e del sistema spino cerebellare ed hanno carattere abiotrofico in quanto soddisfano tutti i postulati di *Spatz* (19), ossia: 1) atrofia o ipotrofia del cervelletto e dei fasci spinocerebellari dorsali); 2) lento progredire; 3) appartenenza ad un sistema (cervelletto e sistema spino-cerebellare); 4) simmetria o bilateralità della lesione (cervelletto e fasci spino-cerebellari dorsali, fasci piramidali, fascio di Goll); 5) presenza di un'eziologia endogena (alterata neurobiotassi dei neuroni dello strato granulare esterno nell'abiotrofia cerebellare ed alterata neurobiotassi dei neuroni dello strato granulare esterno cerebellare e dei neuroni spinali nell'abiotrofia spinocerebellare).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Beech J. (1984) *Neuroaxonal dystrophy of the accessory cuneate nucleus in horse*. Vet. Pathol., 21,384-393.
- 2) Bjork G., Everz K.E., Hansen H.J., Henricson B. (1973) *Congenital cerebellar ataxia in the Gotland pony breed*. Zbl. Vet. Med. Ass., 20,341-354.
- 3) Corradi A., Di Lecce R., Gnudi G., Cacchioli A., Gianelli P. (1992) *Cerebellar abiotrophic ataxia in two quarter horse: pathological findings*. Proc. Eur. Soc. Vet. Pathol., Med. Vet., 9,9,120.
- 4) De Bowes R.M., Leipold H.W., Turner-Beatty M. (1987) *Cerebellar abiotrophy*. Vet. Clin. North Am. (Equine practice), 3,345.
- 5) De Bowes R.M., Gift L. (1992) *Common malformation and congenital abnormalities of the Central Nervous System*. In Robinson N.E. edition: Current therapy in Equine Medicine 3. Philadelphia, W.B. Saunders, 530-535.

- 6) De Forest M.E., Eger C.E., Basbur P.K. (1978) *Hereditary cerebellar neuronal abiotrophy in a Kerry blue terrier dog*. Can. Vet. Jour., 19, 198-202.
- 7) de Lahunta A., Averill D.R. (1976) *Hereditary cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy in Kerry blue terriers*. Jour. Am. Vet. Med. Ass., 168, 1119-1124.
- 8) de Lahunta A., Fenner W.R., Indrieri R.J., Mellick P.W., Gardner S., Bell J.S. (1980) *Hereditary cerebellar cortical abiotrophy in the Gordon setter*. Jour. Am. Vet. Med. Ass., 177, 538-541.
- 9) de Lahunta (1990) *Abiotrophy in domestic animals: a review*. Can. J. Vet. Res. 54, 65-76.
- 10) Dondi M., Corradi A., Cavarani S., Garau D., Cantoni A.M., Kramer L., Crafa P., Zannetti G. (1994) *A case of equine enzootic spino-cerebellar abiotrophic disease*. Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria di Parma, vol. XIV, in stampa.
- 11) Gnudi G. Corradi A., Bertoni G., Cantoni A.M., Cabassi E. (1993) *Atassia da abiotrofia cerebellare in Puledri di razza Quarter horse: aspetti clinici ed anatomopatologici*. Atti XI Congresso Nazionale della Società Italiana di Ippologia, Bergamo 19-21 maggio 1993, 159-170.
- 12) Gould D.H., Lecouteur R.A., Bertone J.J., Knight A.P. (1985) *Cerebellar cortical atrophy in Angus calves*. Proc. Am. Coll. Vet. Pathol., 239.
- 13) Harper P., Duncan D.W., Plant J.W., Smeal M.J. (1986) *Cerebellar abiotrophy and segmental axonopathy (two syndromes of progressive ataxia of merino sheep)*. Aus. Vet. Jour., 63, 18-21.
- 14) Hartley W.J., Burker J.S.F., Wanner R.A., Farrow B.R.H. (1978) *Inherited cerebellar degeneration in the Rough Coated Collie*. Aus. Vet. Jour., 8, 1-7.
- 15) Koch P., Fischer H. (1950) *Die Oldenburger fohlenataxie als erbkrankheit Tieraerzt. Umsch.*, 5, 317-320.
- 16) Innes J.R.M., Rowlands W.T., Parry H.B. (1949) *An inherited form of cortical cerebellar atrophy in ("daft") lambs in Great Britain*. Vet. Rec., 61, 225-228.
- 17) Mayhew I.G., De Lahunta A., Withlock R.H., Geary J.C. (1977) *Equine degenerative mieloencephalopathy*. Jour. Am. Vet. Med. Ass., 170, 195-201.
- 18) Palmer A.C., Blakemore W.F., Cook W.R., Platt H., Whitewell K.E. (1973) *Cerebellar hypoplasia and degeneration in the young Arab horse: clinical and neuropathological features*. Vet. Rec., 93, 62-66.
- 19) Raso M. (1986) *Abiotrofia eredo-familiare*. In Anatomia Patologica Clinica, Piccin ed., Padova, 3, 459-457.
- 20) Schut J.W. (1946) *Olivopontocerebellar atrophy in a cat*. Jour. Neuropathol. Exp. Neurol., 5, 77-81.
- 21) White M., Whitlock R.H., De Lahunta A. (1975) *A cerebellar abiotrophy of calves*. Cornell Vet., 65, 476-491.