



---

## Breve excursus sulla scrapie: la malattia - A short excursus on scrapie: The disease

*Morelli A., Biagetti M., Scoccia E., Maresca C.*

---

**Abstract.** The scrapie, belongs to the group of TSEs - Transmissible Spongiform Encephalopathies and affects sheep and goats. Development of scrapie is based on the accumulation, in the central nervous system, of pathological prion protein (PrPsc) with infective capacity, and on the presence of different polymorphisms in the gene (PNRP) encoding the cellular prion protein (PrPc), and in numerous breeds of sheep these are associated to a greater or lesser extent to the disease. From a clinical point of view, scrapie has a chronic course. Symptoms are characterized by tremors, ataxia, particularly the hind legs, behavioral changes, itching, drooling. The main routes of transmission of the disease are: from sick to healthy animal and from mother to fetus. The infected placentas represent an important source of contamination. The lesions consist of spongiosis of the gray matter caused by swelling and vacuolation of neurons, degeneration and astrocytic gliosis and neuronal loss

**Riassunto.** La scrapie appartiene al gruppo delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili e colpisce le pecore e le capre. Lo sviluppo della scrapie si basa sull'accumulo nel sistema nervoso centrale della proteina prionica patologica (PrPsc) con potere infettante e sulla presenza di diversi polimorfismi nel gene (Pnpr) codificante la proteina prionica cellulare (PrPc) che in numerose razze ovine sono associati ad una maggiore o minore suscettibilità genetica alla malattia. Da un punto di vista clinico la scrapie ha un decorso cronico e i sintomi sono caratterizzati da tremori, atassia in particolare agli arti posteriori, alterazioni del comportamento, prurito, scialorrea. Le vie principali di trasmissione sono quella orizzontale da animale malato ad animale sano e quella verticale da madre a feto. Le placente infette rappresentano una importante fonte di contaminazione. Le lesioni consistono nella spongiosi della sostanza grigia causata dal rigonfiamento e vacuolizzazione dei neuroni, degenerazione e perdita neuronale e gliosi astrocitaria

---

### Introduzione

La scrapie è una malattia neurodegenerativa cronica a progressione inesorabilmente letale degli ovini e dei caprini (Marcato P.S., 2008). Appartiene al gruppo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) insieme alla BSE, alla malattia del dimagrimento cronico del cervo e dell'alce, all'encefalopatia trasmissibile del visone e all'encefalopatia spongiforme felina; nell'uomo fanno parte di questo gruppo il morbo di Creutzfeldt-Jakob, la sua variante (vCJD) derivante dalla BSE, l'insonnia fatale familiare, la sindrome Gerstmann Straussler Scheinker (GSS) e la kuru (Pozzato N, 2002).

Le EST sono patologie caratterizzate da un lungo periodo d'incubazione, da un decorso clinico progressivo con sintomatologia neurologica centrale data dalla presenza di lesioni di tipo regressivo a carico del sistema nervoso centrale (SNC), dall'assenza di reazioni infiammatorie o immunitarie ed infine da un esito costantemente mortale (Marcato P. S., 2008).

Le lesioni del sistema nervoso centrale che caratterizzano tali patologie sono: spongiosi della sostanza grigia cerebrale causata da rigonfiamento e vacuolizzazione dei neuroni e degli astrociti; degenerazione e scomparsa dei neuroni; iperplasia e ipertrofia astrociataria; deposito della proteina prionica scrapie associata (PrPsc) intracellulare, in particolare endoneuronale, oppure extracellulare

sottoforma di placche o come depositi perivasali, ma questi sono meno frequenti. Proprio per il deposito di questa particolare proteina amiloidea tali patologie sono anche definite come amiloidosi cerebrali trasmissibili (Marcato P. S., 2008).

La scrapie è considerata il prototipo delle EST, poiché è descritta nelle greggi del Regno Unito sin dal 1732; nel 1750 è segnalata in Francia ed è indicata come "tremblant", mentre in Germania come "traberkrankheit", ovvero "malattia del trotto", tutte queste denominazioni fanno riferimento alla sintomatologia clinica neurologica caratterizzata da atassia e incoordinazione dei movimenti (Pozzato N., 2002).

Il nome della malattia, coniato in Scozia nel 1800, prende origine da "scratchie", a sua volta derivante dal verbo inglese "to scratch", per il caratteristico ed eccessivo grattamento delle pecore contagiate; in Italia è descritta per la prima volta in Piemonte nel 1977 (Pozzato N., 2002).

### **Eziologia**

Inizialmente circa l'eziologia della scrapie e quindi circa l'accumulo di sostanza amiloide nel SNC sono state elaborate tre teorie:

- nella teoria prionica l'agente causale della malattia coincide con una struttura proteica priva di acidi nucleici in grado di moltiplicarsi e provocare malattia, tale struttura è la PrP<sup>Sc</sup>;
- nella teoria virale l'agente eziologico della scrapie è un piccolo acido nucleico associato a proteine da esso codificate, spiegando così l'esistenza di più ceppi dell'agente eziologico, tutti caratterizzati dal punto di vista clinico, istopatologico, biochimico; e la PrP<sup>Sc</sup>, un prodotto patologico derivante dall'infezione;
- nella teoria del virino l'agente eziologico è un acido nucleico associato a una proteina codificata dall'ospite, questo giustifica l'assenza di una reazione immunitaria (Marcato P.S., 2008).

La scrapie è considerata una patologia infettiva il cui agente eziologico, il prione privo di acido nucleico, è definito di natura non convenzionale per l'elevata resistenza dimostrata nei confronti di un'ampia gamma di fattori chimico-fisici quali calore e radiazioni ultraviolette. L'inattivazione richiede l'impiego di temperature elevate o l'utilizzo di soluzioni disinfettanti clorate o di acido formico (Ryou C., 2007; Marcato P.S., 2008).

Un altro aspetto legato alla complessità dell'agente eziologico della scrapie riguarda la trasmissibilità interspecifica sia in condizioni naturali che sperimentali, mettendo in risalto le possibili implicazioni in salute pubblica e mettendo in discussione il concetto di barriera di specie (Marcato P.S., 2008). Pur essendo considerata una malattia infettiva il periodo d'incubazione e la suscettibilità sono geneticamente determinate.

Quindi lo sviluppo della malattia si basa su due aspetti: un fattore trasmissibile esogeno, avente potere infettante, che è la proteina prionica, la cui patogenicità risiede nella sua struttura secondaria;

e la componente genetica che vede, nella regione orf del terzo esone del gene codificante la proteina prionica cellulare (PrP<sup>c</sup>), una serie di polimorfismi genetici; questi in numerose razze ovine sono stati correlati con un'accresciuta o ridotta suscettibilità genetica nei confronti della scrapie (Marcato P.S., 2008).

La PrP<sup>c</sup> è prodotta normalmente dalle cellule neuronali, è priva di potere patogeno per l'ospite e non è in grado di trasmettere la malattia ad altri animali; la sua localizzazione sulla superficie cellulare ha consentito di ipotizzare che tale proteina sia coinvolta in segnali di adesione cellulare, trasporto e trasduzione del segnale, che abbia funzione antiossidante per la capacità di chelare ioni rame e antiapoptotica (Marcato P.S., 2008).

La PrP<sup>sc</sup> è in grado di autocatalizzare una reazione di polimerizzazione fibrillare offrendo la propria struttura quale centro di nucleazione e stampo a partire dalla PrP<sup>c</sup>, così la PrP<sup>c</sup> si scinde per via proteolitica e polimerizza, modificandosi in una configurazione insolubile che cristallizza e precipita in beta fibrille di amiloide (Marcato P.S., 2008), (Figura 1).

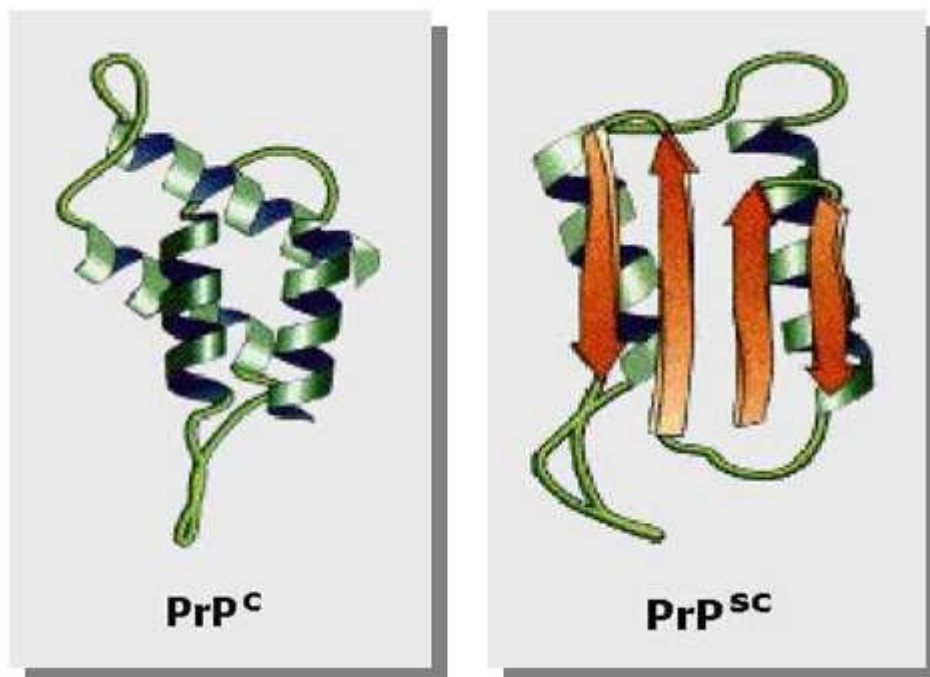


Figura 1. Struttura secondaria della proteina prionica cellulare e di quella patologica.

Si forma così un nuovo centro di nucleazione che dà origine a una reazione a catena in cui ogni molecola appena trasformata in PrP<sup>sc</sup> ne trasforma un'altra normale nell'isoforma patologica, propagando il processo con accumulo crescente nel citosol di amiloide fibrillare, fibrille scrapie associate (SAF) (Marcato P.S., 2008). Occorre molto tempo affinché si formi un quantitativo di amiloide sufficiente a produrre uno stato di malattia e comunque questo fenomeno di accumulo

precede la degenerazione vacuolare e la conseguente lisi delle cellule nervose (Marcato P.S., 2008). Oltre che nel sistema nervoso centrale, si registrano elevati livelli di PrPsc negli organi e nei tessuti linfatici, questo aspetto potrebbe essere molto importante per la diagnosi precoce, considerando che in corso di scrapie e di altre EST la comparsa d'infettività e il successivo accumulo di PrPsc in alcuni distretti linfatici dell'organismo precede l'insorgenza dei sintomi (Marcato P.S., 2008).

Un'altra importante sede di localizzazione precoce della PrPsc, complementare o alternativa, rispetto al tessuto linfoide delle placche di Peyer, tonsillare e associato alla terza palpebra, è identificata nei plessi nervosi associati all'intestino: plesso mioenterico di Aurbach e sottomucoso di Meissner (Marcato P.S., 2008).

La scrapie colpisce molte razze ovine ma in maniera differente in base alla razza, alla famiglia ed agli individui, questo perché nonostante si tratti di una patologia ad eziologia infettiva, la suscettibilità alla malattia nella pecora è fortemente influenzata dai genotipi del gene codificante la PrPc (Acutis et al., 2005).

La base genetica della scrapie risiede nell'esistenza del genoma di tutti i vertebrati del gene Prnp, ogni codone presente nel gene codifica per uno specifico dei 254 amminoacidi che compongono la proteina prionica cellulare. La suscettibilità a sviluppare la malattia è strettamente legata ai polimorfismi presenti sui codoni 136, 154 e 171 del gene Prnp (Acutis et al., 2005). Nel codone 136 vi possono essere due alleli: alanina (A) o valina (V). L'allele con la valina è associato alla sensibilità di molte razze, invece quello in cui è presente l'alanina è associato alla resistenza (Farina R., 2008), (Tabella 1).

Sul codone 154 coesistono: arginina (R), associato alla resistenza, e istidina (H) alla suscettibilità, mentre sul codone 171 vi sono arginina (A), associata alla resistenza, glutammina (Q) e talvolta istidina (H) legate alla suscettibilità alla malattia. (Farina R., 2008), (Tabella 1).

<b>Tabella 1. Variazioni genetiche presenti nel genoma ovino e che influenzano la suscettibilità alla scrapie</b>			
<b>codone</b>	<b>amminoacido</b>	<b>amminoacido</b>	<b>amminoacido</b>
136	A (ALANINA)	V (VALINA)	-
154	R (ARGININA)	H (ISTIDINA)	-
171	R (ARGININA)	Q (GLUTAMMINA)	H (ISTIDINA)

Numerose sono le combinazioni alleliche possibili, ma solo cinque sono quelle che mostrano un'effettiva relazione tra il genoma della PrP e la suscettibilità alla scrapie: ARQ, VRQ, AHQ, ARH, ARR; l'allele VRQ è associato ad alta suscettibilità per la scrapie, mentre l'allele ARR conferisce resistenza alla malattia. I genotipi ovini possono essere scritti in due modi:

1. lettere maiuscole indicanti gli amminoacidi il cui ordine rispecchia quello numerico dei codoni (ARQ/ARR);
2. numero del codone seguito dalla lettera indicante l'amminoacido corrispondente (171QR).

Si deve considerare inoltre, che il patrimonio genetico è doppio in quanto deriva sia dal padre che dalla madre, di conseguenza si ottengono soggetti omozigoti o eterozigoti per un certo gene, così il genotipo ARR/ARR degli ovini è quello che conferisce resistenza alla scrapie, mentre VRQ/VRQ è quello che in alcune razze ovine in particolare conferisce maggiore suscettibilità alla malattia; negli eterozigoti ARR si ha buona resistenza alla scrapie, negli eterozigoti VRQ e ARQ si ha decisa sensibilità alla scrapie (Radostits et al., 2007), (Tabella 2).

<b>Tabella 2. Genotipi resistenti e genotipi suscettibili alla scrapie</b>			
<b>Alleli pecora</b>	<b>Alleli montone</b>		
	VRQ	ARQ	ARR
VRQ	VRQ/VRQ	ARQ/VRQ	ARR/VRQ
ARQ	VRQ/ARQ	ARQ/ARQ	ARR/ARQ
ARR	VRQ/ARR	ARQ/ARR	ARR/ARR

Con il rosso vengono indicati i genotipi suscettibili allo sviluppo della scrapie, mentre con il blu il genotipo resistenti, gli altri sono i genotipi semi-resistenti. La combinazione dei genotipi e della suscettibilità alla scrapie permette di suddividere gli ovini in classi di resistenza. Sulla base della resistenza alla scrapie i riproduttori sono ripartiti in tre classi. I riproduttori di prima classe sono quelli che presentano resistenza fortissima, quelli di seconda classe sono i semi resistenti e quelli di terza classe sono a suscettibilità elevata (Tabella 3).

<b>Tabella 3. Classi di riproduttori in base alla suscettibilità di sviluppare la scrapie</b>		
<b>Classe riproduttori</b>	<b>Genotipi</b>	<b>Note</b>
I Classe	ARR/ARR	Genotipo resistente
II Classe	ARR/AHQ ARR/ARQ ARR/ARH	Genotipo semiresistente
III Classe	ARQ/ARQ ARQ/AHQ ARQ/ARH ARH/AHQ AHQ/AHQ ARH/ARH	Genotipi sensibili o rari
Divieto d'impiego	VRQ/ARQ VRQ/AHQ VRQ/ARH ARR/VRQ VRQ/VRQ	Portatori allele VRQ

L'individuazione di genotipi resistenti è importante poiché permette l'elaborazione di un piano di selezione genetica che tende ad aumentare la resistenza alla scrapie, aumentando la frequenza dell'allele ARR e riducendo quella degli alleli suscettibili ARQ e VRQ.

Quanto finora elaborato per la scrapie ovina non rispecchia la situazione dei caprini per i quali sono descritti numerosi polimorfismi nella regione codificante del gene Pnpr, quali I142M, H143R, N146S/D, R154H, R211Q, Q222K, associati comunque ad un basso rischio di sviluppare la scrapie (Colussi et al., 2009) Nel 1998, in Norvegia, negli ovini è descritta per la prima volta una forma atipica di scrapie denominata Nor98 che differisce da quella finora descritta, detta appunto scrapie classica, sia per la localizzazione delle lesioni istopatologiche che per i fattori genetici coinvolti nel modulare la suscettibilità o la resistenza alla malattia.

Infatti sembrano maggiormente associati a suscettibilità al ceppo atipico della scrapie l'allele AHQ e il polimorfismo Leucina/Fenilalanina del codone 141 (Colussi et al., 2009).

L'allele AHQ risulta essere un fattore di rischio per la scrapie atipica anche nei caprini.

A differenza della scrapie classica, è possibile fare un parallelismo su base genetica tra ovini e caprini, poiché in entrambe aumenta il rischio di scrapie atipica in presenza di questo allele, facendo supporre che alla base vi sia un analogo meccanismo di iterazione tra ospite e patogeno pur

trattandosi di due specie differenti (Colussi et al., 2009).

Un'ulteriore peculiarità delle forme atipiche dal punto di vista genetico è quella di colpire anche animali con genotipo resistente o semiresistente alla scrapie classica (Colussi et al., 2009).

### **Modalità di trasmissione**

La scrapie colpisce ovini e caprini adulti di età compresa tra 2 e 5 anni, indipendentemente dal sesso e dalla razza; mentre quella atipica coinvolge soggetti di età maggiore. La via più frequente di trasmissione della malattia è quella orizzontale come conseguenza dell'introduzione nel gregge di soggetti infetti; altre modalità di diffusione coinvolgono il latte e la placenta da pecora ad agnello e ad altri agnelli che vivono in stretto contatto tra loro (Radostits et al., 2007).

La PrPsc a livello della placenta si ritrova nelle cellule trofoblastiche dei placentomi ma non nell'endometrio, nel miometrio, nei nervi del plesso e neppure nel feto; la presenza di PrPsc nella placenta è determinata dal gene Prnp fetale ed infatti non è presente nella placenta di feti eterozigoti o omozigoti per l'allele ARR (Radostits et al., 2007). Il latte materno contiene elevati livelli di agente eziologico determinando così precocemente la diffusione della malattia tra pecora, agnello e gli altri componenti del gregge contribuendo alla diffusione orizzontale (Gough et al., 2010).

Data la lunga fase preclinica e la supposta importanza dello stato subclinico tale via di diffusione potrebbe avere significative implicazioni sulla diffusione della scrapie sia in ambito di salute umana che animale, ma considerando il latte di pecora e i suoi prodotti, la scrapie non risulta essere trasmissibile all'uomo (Maddison et al., 2009).

L'agente eziologico si ritrova anche in feci, saliva, urina e a livello della cute, ma in questi siti i livelli del prione sono bassi (Gough et al., 2010).

Negli ovini il tessuto linfoide associato all'apparato gastroenterico (GALT) e il sistema nervoso enterico non sono solo implicati nell'assorbimento e nella replicazione precoce del prione in seguito ad ingestione, ma sono anche il luogo di produzione e accumulo di PrPsc durante la lenta progressione della malattia. L'accumulo di PrPsc nel GALT potrebbe portare al passaggio del prione nel lume intestinale e all'escrezione con le feci durante le fasi preclinica e clinica (Gough et al., 2010).

La cute è coinvolta per il fatto che è dimostrata la presenza di PrPsc in piccole fibre nervose cutanee, per cui, nel caso della pecora, lesioni cutanee e abrasioni possono essere considerate nel meccanismo di diffusione della scrapie (Gough et al., 2010). Si ritiene inoltre che la possibilità di contatto con ambienti contaminati da tessuti e da liquidi corporei di animali infetti contribuisca alla

diffusione dell'infezione (Radostits et al., 2007; Gough et al., 2010).

Quindi la contaminazione dei pascoli con placente e carcasse in decomposizione di animali affetti da patologie prioniche è un problema e la scoperta che i prioni possano aderire ai minerali del suolo mantenendo la capacità di infettare conferma il ruolo del terreno come serbatoio d'infettività (Gough et al., 2010; Porcario et al., 2010). Tutto ciò facilita l'esposizione delle greggi a bassi livelli d'infettività per molti anni e la diffusione orizzontale della malattia sia per contatto diretto tra gli animali sia per il contributo alla riserva d'infettività ambientale (Gough et al., 2010).

La trasmissione per via verticale si ha attraverso l'assunzione di colostro da parte di agnelli nati da madri infette, attraverso l'infezione diretta dell'oocellula oppure per via diaplacentare, inoltre la presenza del prione non è riscontrata nel seme dei maschi (Farina R., 2008). Nel 1930 la scrapie si è diffusa in Italia in seguito alla somministrazione del vaccino contro il Loupin III, preparato a partire dal cervello di pecore infette, e successivamente attraverso la somministrazione di quello contro l'agalassia contagiosa (Radostits et al., 2007).

### **Patogenesi**

Per quanto riguarda il meccanismo patogenetico l'agente eziologico della scrapie penetra per via orale o topica resistendo agli enzimi proteolitici, passa la mucosa intestinale e attraverso la via linfematogena, si localizza negli organi e tessuti linfoidi dove replica per periodi di tempo più o meno lunghi. (Farina R., 2008).

La replicazione inizia a livello delle tonsille e delle placche di Peyer che sono la prima porta d'ingresso e la più precoce sede di replicazione, poi nel tessuto linfoide associato all'intestino fino agli altri linfonodi e alla milza. Trascorre un considerevole periodo di tempo prima che l'infezione coinvolga il SNC e lo raggiunga colonizzando per primi i terminali nervosi autonomi (Radostits et al., 2007). Probabilmente la vicinanza dei linfonodi gastrointestinali delle placche di Peyer alle fibre nervose fa sì che questi siano il sito d'inizio della neuroinvasione, dal momento che l'agente eziologico della scrapie si ritrova in tali linfonodi a 5 mesi circa dall'infezione orale (Radostits et al., 2007).

Il sistema olfattivo potrebbe rappresentare un'ulteriore possibile via di risalita verso l'encefalo dell'agente eziologico della scrapie (Porcario et al., 2010). Infatti il senso dell'olfatto che è alla base di molti dei comportamenti etologici degli ovini come l'approvvigionamento del cibo, l'esplorazione dell'ambiente, il corteggiamento e il riconoscimento della prole, offre la possibilità alla PrPsc di penetrare nell'organismo e successivamente diffondersi dopo il contatto con materiale infetto da prioni. Comunque la diffusione centripeta dell'agente eziologico di scrapie è dimostrata



sperimentalmente mediante infezione di cavie con un ceppo determinante l'encefalopatia del visone e l'infezione di pecore con l'agente eziologico di scrapie, confermando inoltre la possibilità che l'agente eziologico della BSE, presente nella polvere di farine animale contaminate, sia in grado di raggiungere il SNC degli animali in questo modo (Porcario et al., 2010).

L'infezione nel SNC delle pecore arriva attraverso un trasporto assoplasmatico lento ed inizia dal diencefalo e dal midollo allungato con conseguente diffusione e replicazione in altre aree del cervello (Radostits et al., 2007).

La scrapie atipica differisce dalla classica oltre che per i fattori genetici anche per la differente distribuzione della PrPsc a livello del sistema nervoso centrale, infatti presenta una localizzazione preferenziale a livello del cervelletto e corteccia cerebrale (Colussi et al., 2009). L'obex in corso di scrapie atipica può risultare non affetto oppure vi si possono trovare deboli accumuli di PrPsc. Altre strutture non coinvolte durante l'infezione con la scrapie atipica sono il nucleo motore dorsale del vago, il nucleo ipoglosso, il nucleo oculomotore, il nucleo rosso e la sostanza grigia del mesencefalo, che sono anche i siti di accumulo di PrPsc in pecore affette dalla scrapie classica (Konold et al., 2007; Mazza et al., 2009; Wemheuer et al., 2011).

La scrapie atipica, così come la classica, può trasmettersi in seguito ad esposizione orale agli agenti di EST, con diffusione periferica al tessuto linfoide, prima della neuroinvasione (Andreoletti et al., 2011).

### **Sintomi clinici**

La scrapie ha un periodo d'incubazione molto variabile, va da mesi ad anni, non ha un andamento febbrile e lo sviluppo è insidioso fino a che non compaiono i segni clinici della malattia (Farina R., 2008). Gli animali affetti mostrano di solito alterazioni comportamentali, tremori, prurito e disordini locomotori, un decadimento progressivo delle condizioni generali (Radostits et al., 2007).

Le prime manifestazioni cliniche riguardano le alterazioni comportamentali, strettamente dipendenti dal lento e progressivo coinvolgimento del sistema nervoso centrale, si presentano inizialmente in maniera transitoria intervallate di qualche settimana o in relazione a periodi particolarmente stressanti quali il parto, la stagione produttiva o una diversa alimentazione (Farina R., 2008).

Con l'avanzare della malattia gli animali colpiti possono apparire irrequieti, eccitabili, tendono a rimanere indietro rispetto agli altri nel gregge, pur conservando l'appetito e assenza di febbre. Manifestano nervosismo e aggressività generalizzata sia tra gli stessi animali, che contro oggetti inanimati, che nei confronti degli allevatori rendendo più difficili anche le mansioni, quali la mungitura (Radostits et al., 2007).

L'aggressione di tipo difensivo è un'alterazione del comportamento che può manifestarsi in corso di malattia, così come la risposta esagerata a stimoli esterni. Talvolta l'animale può mostrarsi apprensivo attraverso comportamenti abnormi quali digrignare i denti, fughe a testa alta incurante degli ostacoli e vocalizzazioni ripetute. Inoltre animali bloccati o limitati fisicamente per essere sottoposti a qualsiasi operazione possono manifestare tremori, scosse del capo e timore (Di Marco et al., 1999).

Un altro sintomo presente soprattutto nelle fasi iniziali è la pica, per cui gli animali iniziano ad alimentarsi di erbe che normalmente al pascolo scartavano (Di Marco et al., 1999). Con il progredire della malattia si può arrivare a notare una condizione d'ipocinesi accompagnata da lunghi periodi di ozio con l'animale in stato stuporoso che può perdurare fino alla morte con il soggetto prostrato, in decubito permanente e la testa abbassata.

Il prurito e il grattamento, che nelle prime fasi possono passare inosservati per la sporadicità nel manifestarsi, successivamente diventano persistenti ed evidenti per le lesioni provocate dal continuo grattarsi con il muso, con le corna, con gli arti posteriori ed anteriori o addirittura sfregandosi sugli oggetti più svariati.

Le lesioni cutanee da leccamento, grattamento e mordicchiamento formano aree arrossate, crostose e senza vello; le sedi di tali lesioni riguardano soprattutto il dorso della coda, la linea dorso-lombare, la regione della spalla, gli arti anteriori e la testa (Di Marco et al., 1999, OIE terrestrial manual 2009) (Figure 2 e 3).



Figura 2. Lesioni cutanee da mordicchiamento, grattamento e leccamento in una pecora affetta dalla scrapie (Fonte: CREV)



Figura 3. Grattamento e mordicchiamento in capre affette dalla scrapie (Fonte: CREV)

La perdita della lana è da imputarsi all'azione di sfregamento per il prurito ed anche ad una fragilità intrinseca della lana stessa; inoltre risulta priva di lucentezza, arruffata, sbiadita, secca al tatto e nelle zone soggette a frizione infeltrita con perdita di fibra.

Nei soggetti affetti dalla scrapie è possibile osservare il riflesso del mordicchiamento spontaneo o provocato che consiste nel sollevamento del collo e della testa accompagnato da digrignamento dei denti, movimenti rapidi e ritmici del labbro superiore e della lingua, il "nibbling". Tale riflesso si ottiene grattando l'animale a livello del garrese, o nelle fasi avanzate, grattando le zone posteriori del dorso, sempre che non sia compromessa la sensibilità del midollo spinale (Di Marco et al., 1999; D'Angelo et al., 2006; Radostits et al., 2007). Quando iniziano ad essere interessati i neuroni motori il sintomo più caratteristico è l'incoordinazione dei movimenti, che si manifesta con posture alterate e anormali movimenti muscolari. L'atassia degli arti posteriori è la caratteristica più comune, spesso accompagnata da una fase del passo anteriore abbreviata che si traduce in un marcato sbandamento laterale o in una andatura ondeggiante; tutto ciò si accentua quando l'animale è costretto a correre (Di Marco et al., 1999).

Un certo grado di atassia porta l'animale ad incespicare facilmente e cadere a terra a causa di movimenti scoordinati, ipermetrici, e della difficoltà di equilibrio con progressiva incapacità a mantenere la stazione quadrupedale (Di Marco et al., 1999).

Le convulsioni, solitamente transitorie, possono essere ripetute e fatali, si hanno crisi ipotoniche, scialorrea, disfagia, rigurgito alimentare, inoltre nella fase finale della malattia, i tremori diventano sempre più frequenti e interessano tutto il corpo, si aggravano i sintomi neurologici per estensione delle lesioni nervose con notevole difficoltà a mantenere la stazione eretta (Di Marco et al., 1999).

Gli animali colpiti da scrapie inizialmente mantengono dei normali tempi di ruminazione e un discreto interesse nell'alimentarsi, solo negli stadi avanzati compaiono difficoltà di prensione,

masticazione e ridotta ruminazione (Di Marco et al., 1999).

I segni clinici di scrapie nei caprini coincidono con quelli degli ovini e possono includere irritabilità, perdita di curiosità, inusuale stato di allerta, irrequietezza, disturbi della vista, iperestesia, incoordinazione, postura abnorme, digrignamento dei denti, salivazione abbondante, rigurgito di materiale ruminale (Imran et al., 2011), (Figura 4).



Figura 4. Anormale postura in una pecora affetta da scrapie (Fonte: CREV)

In caso di scrapie atipica la sintomatologia clinica è caratterizzata soprattutto da atassia, incoordinazione dei movimenti e da assenza di prurito (Colussi et al., 2009; Konold et al., 2007, OIE terrestrial manual 2009).

Ci sono comunque variazioni nella sintomatologia clinica tra i singoli animali o tra animali appartenenti a razze diverse e queste variazioni sono sempre influenzate dal ceppo di appartenenza dell'agente eziologico e dal genotipo dell'animale (Radostits et al., 2007).

La diagnosi clinica di scrapie può essere difficoltosa perché le manifestazioni cliniche, soprattutto nella prima fase, possono coincidere con altre condizioni patologiche delle pecore adulte quali ectoparassitosi, ipomagnesiemia, tossiemia gravidica, Visna-Maedi, listeriosi, intossicazioni da piante e da agenti chimici, psuedorabbia e rabbia (Radostits et al., 2007; Pozzato [www.crev.it](http://www.crev.it); OIE terrestrial manual 2009).

### **Lesioni**

All'esame necroscopico l'animale colpito da scrapie presenta deperimento organico, abrasioni

cutanee causate dal grattamento, possibili lesioni a carattere degenerativo muscolari solitamente bilaterali e simmetriche. Non si rileva, a livello del SNC, la presenza di lesioni macroscopiche, se non un eventuale aumento del volume del liquido cefalorachidiano (LCR), associato ad ectasia ventricolare (Marcato P.S., 2008).

Le lesioni istologiche si presentano variabili per intensità e distribuzione, ma comunque confinate al SNC, in particolare ai nuclei telencefalici, alla corteccia cerebrale, ai nuclei diencefalici ipotalamici e talamici, al cervelletto, al corpo striato, al peduncolo, al midollo allungato e soprattutto a livello del nucleo dorsale del vago (Marcato P.S., 2008, Wemheuer et al., 2011; Mazza et al., 2010).

Le lesioni sono bilaterali, simmetriche e consistono nella spongiosi della sostanza grigia e della sostanza bianca, degenerazione e perdita neuronale e gliosi astrocitaria.

Il rinvenimento di vacuolizzazioni neuronali è importante dal punto di vista diagnostico. In corso di scrapie, infatti, i vacuoli mostrano una caratteristica distribuzione e conformazione, sono piuttosto ampi, con margini netti, unici o multipli oppure eccentrici; sono numerosi nella sostanza reticolare, nei nuclei vestibolare mediale, cuneato laterale e papilliforme.

La spongiosi della sostanza grigia presenta una distribuzione e un'intensità variabili, queste caratteristiche sono strettamente legate al ceppo d'appartenenza dell'agente eziologico, al genotipo dell'animale e alla durata del periodo d'incubazione. Infatti tali fattori sono in grado di influenzare in maniera più o meno significativa anche l'entità dell'astrocitosi oltre che la topografia, le modalità di deposito e il successivo accumulo della PrPsc nel neuroparenchima.

L'astrocitosi risulta molto pronunciata nelle zone sede di lesione e in generale viene considerata una reazione secondaria, ciò non toglie la possibilità che sia prodotta dall'agente patogeno stesso (Marcato P.S., 2008).

La spongiosi della sostanza bianca è trascurabile all'osservazione istologica, ma risulta evidente a quella ultrastrutturale poiché è data dalla dilatazione palloniforme dei dendriti neuronali in seguito alla vacuolizzazione degli assoni centrali dotati di guaina mielinica. Quando i vacuoli si formano sia nell'assoplasma che nella guaina mielinica si tratta di edema intramielinico, altrimenti si possono notare distrofie neuroassonali costituite da formazioni "a bulbo di cipolla".

Queste formazioni sono costituite da membrane proliferanti nel pericario neuronale e da strutture tubulo vescicolari inglobanti i mitocondri sia negli assoni che nei dendriti. Inoltre, si ricorda la presenza di depositi di amiloide extracellulare sottoforma di placche o depositi perivasali e l'assenza degli aspetti reattivi propri dell'infiammazione, in particolare infiltrazioni cellulari a livello delle meningi o degli spazi perivasali (Marcato P.S., 2008).

Gli aggregati di PrPsc trovati nella sostanza bianca di pecore affette da scrapie atipica sono granuli

ben definiti, di diverse dimensioni e occasionalmente si presentano sottoforma di perle o di strisce, mentre i depositi nella sostanza grigia appaiono con un aspetto finemente granulare. Solo in qualche caso gli aggregati di PrP<sup>Sc</sup> possono presentarsi simili a placche a livello di sostanza nigra, gangli basali e nuclei talamici (Wemheuer et al., 2011; Mazza et al., 2010). In corso di scrapie atipica le vacuolizzazioni si ritrovano a livello della corteccia cerebellare, cerebrale e dei gangli basali (Marcato P.S., 2008).

## Bibliografia

- Acutis P.L., Peletto S., Sbaiz L., Riina M.V., Maniaci M.G., Ru G., Moda G., Caramelli M.G., (2005). Analisi dei polimorfismi del gene della proteina prionica in razze ovine autoctone del piemonte. *Large animal review*, n.3, 39-43.
- Andreani E., Buonavoglia C., Compagnucci M., Contini A., Farina R., Hammini C., Gentile G., Gualandi G., Mandelli G., Panina G., Papparella V., Pascucci S., Poli G., Radaelli G., Ruffo G., Scatozza F., Sidoli L., a cura di Farina R. e Scatozza F., (2006). *Trattato di malattie infettive degli animali domestici*. Utet, Torino, 907-911.
- Colussi S., Vaccari G., Maurella C., Bona C., Lorenzetti R., Troiano P., Casalnuovo F., Di Sarno A., Maniaci M.G., Zuccon F., Nonno R., Casalone C., Mazza M., Ru G., Caramelli M., Agrimi U., Acutis P.L., (2009). L'allele AHQ quale fattore di rischio per la scrapie atipica Nor98 nella capra. *Large animal review*, n.15, 61-64.
- D'Angelo A., Maurella C., Bona C., Borrelli A., Caramelli M., Careddu M.E., Jaggy A., Ru G., (2007). Assessment of clinical criteria to diagnose scrapie in Italy. *The veterinary journal*, n 174, pag 106-112.
- Di Marco V., Guarda F., Capucchio M.T., Fiasconaro M., Cannata A., Nifosi D., (1999). Quadro clinico della scrapie negli ovicapri. *Large animal review*, n. 2, 79-86.
- Gough K.C., Maddison B.C., (2010). Prions transmission prions excretion and occurrence in the environment. *Landes bioscience Oct-Dec*. 4(4), 275-285.
- Imran M., Mahmood S., (2011). An overview of animal prion diseases. *Virology journal*, Nov. 1;8:493. Review.
- Konold T., Davis A., Bone G., Bracegirdle J., Everitt S., Chaplin M., Saunders G.C., Cawthraw S., Simmons M.M., (2007). Clinical findings in two cases of atypical scrapie in sheep: a case report. *Veterinary research Feb*. 13;3:2.
- Maddison B.C., Baker C.A., Rees H.C., Terry L.A., Thorne L., Bellworthy S.J., Whitlam G.C., Gough K.C., (2009). Prions are secreted in milk from clinically normal scrapie exposed sheep. *Journal of virology Vol*. 83, No 16, 8293-8296.
- Marcato P.S., (2008). *Patologia sistematica veterinaria*. Edagricole, Milano, 1302-1309.
- Mazza M., Iulini B., Vaccari G., Acutis P.L., Martucci F., Esposito E., Peletto S., Barocci S., Chiappini B., Corona C., Barbieri I., Caramelli M., Agrimi U., Casalone C., Nonno R., (2009). Co-existence of classical scrapie and Nor98 in a sheep from an Italian out break. *Research in veterinary science*, n. 88, 478-485.
- OIE terrestrial manual, (2009). *Manual of diagnostic test and vaccines for terrestrial animals 2009*.
- Porcario C., Martucci F., Iulini B., Vallino Costassa E., Corbellini D., Chieppa M.N., Pintore M.D., Mazza M., Acutis P.L., Casalone C., Corona C., (2010). Coinvolgimento del sistema olfattivo in scrapie naturale. *Large animal review*, n.16, 21-32.
- Pozzato N. (2002). Scrapie nella pecora e nella capra, descrizione della malattia. Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, <http://www.crev.it/bse/presentazioni/scrapie%20clinica.pdf>.
- Radostits O.M., Gay C.C., Blood (2007). *A textbook of the disease of cattle, sheep, pigs, goats and horses Veterinary Medicine*, Saunders Elsevier, 1440-1446.

Ryou Chongsuk, (2007). Prions and prion disease: fundamentals and mechanistic details. Journal of microbiology and biotechnology, n 17, 1059-1070.

Wemheuer W.M., Benestad S.L., Wrede A., Wemhereur W.E., Brenig B., Bratberg B., Schulz-Schaeffer W.J., (2011). PrPsc spreading patterns in brain of sheep linked to different prion types. Veterinary Research, Feb. 15;42(1):32.

*Tratto dalla Tesi di Laurea in Medicina Veterinaria di Alessandra Morelli (2012). "Distribuzione della Scrapie nel tempo e nello spazio: analisi dei dati di sorveglianza nel mondo, in Italia ed in Umbria dal 2002 al 2011".*



Breve excursus sulla scrapie by Morelli A., et al., 2012 is licensed under a Creative Commons Attribution - Non commerciale 3.0 Italia License. Permissions beyond the scope of this license may be available at <http://indice.spvet.it/adv.html>.

	<b>Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche, Via G. Salvemini 1. 06126, Perugia - Italy</b>
<b>Centralino Istituto</b>	Tel. +39 075 3431 - Fax. +39 075 35047
<b>Biblioteca</b>	Tel. / Fax +39 075 343217 e-mail: <a href="mailto:bie@izsum.it">bie@izsum.it</a>
<b>Rivista SPVet.it</b> ISSN 1592-1581	Tel. +39 075 343207 e-mail: <a href="mailto:editoria@izsum.it">editoria@izsum.it</a> ; <a href="mailto:redazione-spvet@izsum.it">redazione-spvet@izsum.it</a> <a href="http://spvet.it">http://spvet.it</a> ; <a href="http://indice.spvet.it">http://indice.spvet.it</a>
<b>U. R. P.</b>	Tel. +39 075 343223; Fax: +39 075 343289 e-mail: <a href="mailto:URP@izsum.it">URP@izsum.it</a>
	