

## PRESENTACIÓN

---

Es con gran satisfacción que presentamos este libro "Actualización de Neuropatología y Neurotoxicología de rumiantes" el cual constituye un buen aporte al conocimiento de esta temática e incluye en sus páginas la experiencia e interacción de profesionales, docentes e investigadores de nuestro país y la colaboración de investigadores de reconocida trayectoria en la región.

Es así que este libro es un ejemplo de integración multidisciplinaria entre los autores del mismo, que esperamos sea de gran utilidad tanto para los egresados como para los estudiantes de nuestra Facultad.

Dr. Roberto Kremer  
Decano  
Facultad de Veterinaria

El material presentado es el resultado de la actualización en este tema en el marco de las actividades de Educación Permanente en el que participaron especialistas nacionales y extranjeros transmitiendo a los participantes del curso los conocimientos más recientes relativos a las enfermedades que cursan con sintomatología a nivel del Sistema Nervioso Central.

Dra. Teresita S. Alonso  
Encargada  
Programa Educación Continua

## PRÓLOGO

---

Pese a la existencia de registros de enfermedades neurológicas en los animales domésticos desde hace siglos, ha sido recién en los últimos 20 años cuando su estudio sistemático comenzó a desarrollarse de forma creciente. En ellos, ha tenido gran

uencia el interés científico y social surgido a partir de la aparición de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en Europa y su rápida dispersión a otras regiones del mundo. Esta enfermedad fue vinculada epidemiológicamente con el desarrollo de una enfermedad semejante en humanos jóvenes, siendo conocida como una nueva variante de Creutzfeldt-Jakob. Hasta hoy se supone que esta variante proviene del consumo de carne bovina contaminada con el prión causante de EEB. Esto ha determinado grandes cambios a diferentes niveles de la sociedad, desde modificaciones de los hábitos alimenticios de los consumidores, hasta cambios en las prácticas de manejo de los productores agropecuarios, y uno para nada menos importante a los previos, la revalorización social del veterinario como interlocutor en estas temáticas de interés público, afectando aquí sus tres principales ramas de especialización (Salud Animal, Producción y Tecnología de los Alimentos). Parece claro que estos nuevos retos exigen al veterinario, capacitación específica y actualizada en temas vinculados a las enfermedades que afectan el sistema nervioso de los animales, y en casos como el mencionado antes, tener también conceptos claros sobre las enfermedades que afectan el sistema nervioso de los rumiantes en nuestro país y en el mundo, así como sus posibles

---

implicancias en la Salud Animal y por qué no, como éstas podrían llegar a afectar a la Salud Pública.

Esperamos que el contenido de este libro resulte valioso para actualizar los conocimientos del egresado, presentándose aquí algunas de las enfermedades que han sido diagnosticadas recientemente o sobre las que se viene investigando en nuestro país, contando también con la colaboración de prestigiosos investigadores de Argentina y Brasil que aportan una visión panorámica de lo que ocurre en la región.

Dr. José Manuel Verdes  
Coordinador

# PRINCIPIOS DE NEUROCITOLOGÍA Y CONCEPTOS GENERALES DE NEUROPATOLOGÍA

**Antonio Moraña<sup>1</sup> y José Manuel Verdes<sup>2</sup>**

Área Patología, Departamento de Patología.

E-mail: jantoniomorana@gmail.com

Área Biofísica, Departamento de Biología Molecular y Celular.

E-mail: jmverdes@fvet.edu.uy

Facultad de Veterinaria. Universidad de la República.

Av. Alberto Lasplaces 1620. CP 11600.

Montevideo. Uruguay.

## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso es quizás el más complejo de los sistemas biológicos. Está constituido por miles de redes interconectadas entre grupos celulares muy heterogéneos. La neurona, constituye la unidad básica de todos estos grupos, existiendo grandes diferencias entre diversos grupos de neuronas, tanto en su citoarquitectura, como en su metabolismo y su función. Estas diferencias individuales, son las que determinarán las distintas respuestas que será capaz de dar el sistema nervioso frente a un determinado estímulo o agresión (Chang, 1994). La agresión del sistema nervioso por diferentes agentes (físicos, químicos o biológicos) provocará la aparición de desordenes neurológicos en el paciente humano o animal expuesto al daño. Para el caso de la Medicina Veterinaria, existen registros sobre desordenes neurológicos en animales domésticos desde el siglo XVII, pero pese a ello, su estudio sistemático ha sido dejado de lado por mucho tiempo (Summers et al., 1995). Recién en los últimos 60

años se ha sistematizado el estudio de las enfermedades neurológicas de los animales domésticos, habiéndose alcanzado en el caso de las especies productivas un punto alto en las últimas dos décadas, a partir de la aparición de la Encefalopatía Espongiforme Bovina. Esta enfermedad ha ido determinando grandes cambios a diferentes niveles de la sociedad, desde modificaciones de los hábitos alimenticios de los consumidores, hasta cambios en las prácticas de manejo de los productores agropecuarios, y uno para nada menos importante a los previos, la revalorización social del veterinario como interlocutor en estas temáticas de interés público, afectando aquí sus tres principales ramas de especialización (Salud Animal, Producción y Tecnología de los Alimentos). Parece claro que estos nuevos retos exigen al profesional veterinario, capacitación específica y actualizada en temas vinculados a las enfermedades que afectan el sistema nervioso de los animales, y en casos como el mencionado antes, tener también conceptos claros sobre las enfermedades que afectan el sistema nervioso de las especies productivas en nuestro país y en el mundo, así como sus posibles implicancias en la Salud Animal y por qué no, como éstas podrían llegar a afectar a la Salud Pública. El objetivo de este capítulo es establecer algunos conceptos básicos de Neurocitología y Neuropatología que faciliten la comprensión de los términos utilizados a lo largo del resto de la obra.

## **PRINCIPIOS BÁSICOS DE NEUROCITOLOGÍA**

### ***1. Estructura y función de las neuronas***

#### 1. 1. Morfología básica de las neuronas

Pese a existir una gran diversidad de formas y funciones de las neuronas (Figura 1), si las analizamos individualmente todas ellas se comportan de manera similar, mostrando algunas características funcionales comunes pese a sus diferencias morfológicas (Figura 2). Desde el punto de vista estructural, también existen varias similitudes, siendo éstas: presencia de un núcleo prominente, procesos neuronales (axón y dendritas), sinapsis, elementos de citoesqueleto (filamentos de actina, neurofilamentos y microtúbulos), sustancia de Nissl y organelos citoplásmicos (Figura 3).

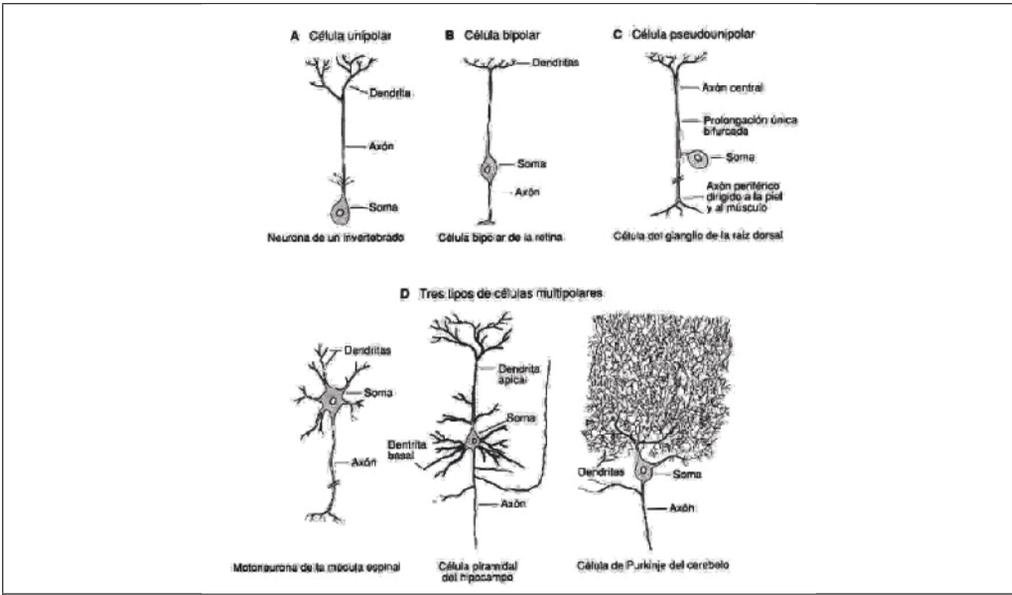


Figura 1. Las neuronas pueden clasificarse como unipolares, bipolares o multipolares en función del número de prolongaciones que se originan desde su soma o pericario (tomado de Kandel et al., 1997).

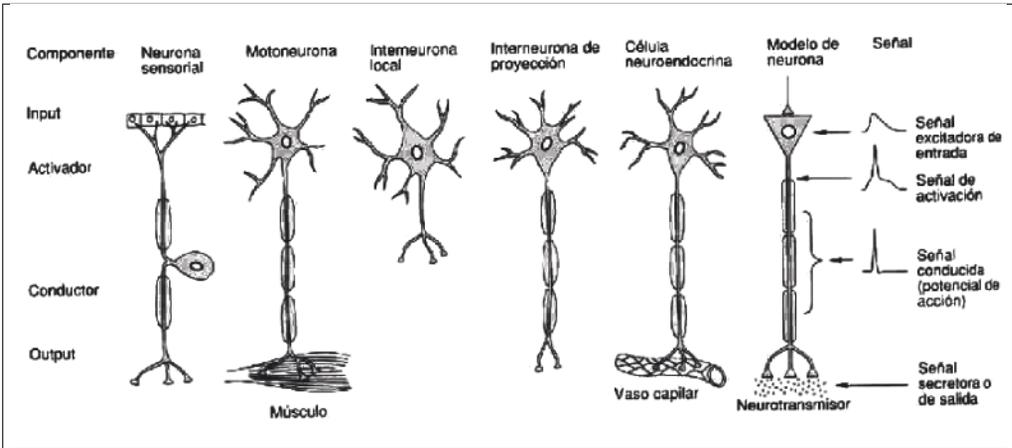


Figura 2. La mayoría de las neuronas, independientemente de su tipo, poseen en común cuatro regiones funcionales: un elemento de recepción o entrada (input), un elemento de activación, un componente conductor, y un elemento emisor (output) (tomado de Kandel et al., 1997).

La mayoría de las neuronas presentan un gran núcleo (también llamado cario) con un nucleolo prominente. El área citoplásmica (tam-

bién denominada soma o pericario) es el principal lugar metabólico de la neurona. Las neuronas más grandes contienen masas de material cromofílico (basófilo cuando se usa la tinción de Hematoxilina y Eosina) denominadas conjuntamente sustancia o cuerpos de Nissl (Figura 3). Esta sustancia cuando se observa al microscopio electrónico, se corresponde con áreas de retículo endoplásmico rugoso (RER) y racimos de polirribosomas. Los ribosomas y polirribosomas asociados al RER, junto con los que son observados formando polirribosomas libres o asociados al citoesqueleto son los responsables del mantenimiento de la síntesis proteica neuronal (Chang, 1994; Summers *et al.*, 1995; Verdes, 2003). La región del cono axonal no presenta cuerpos de Nissl (Summers *et al.*, 1995).

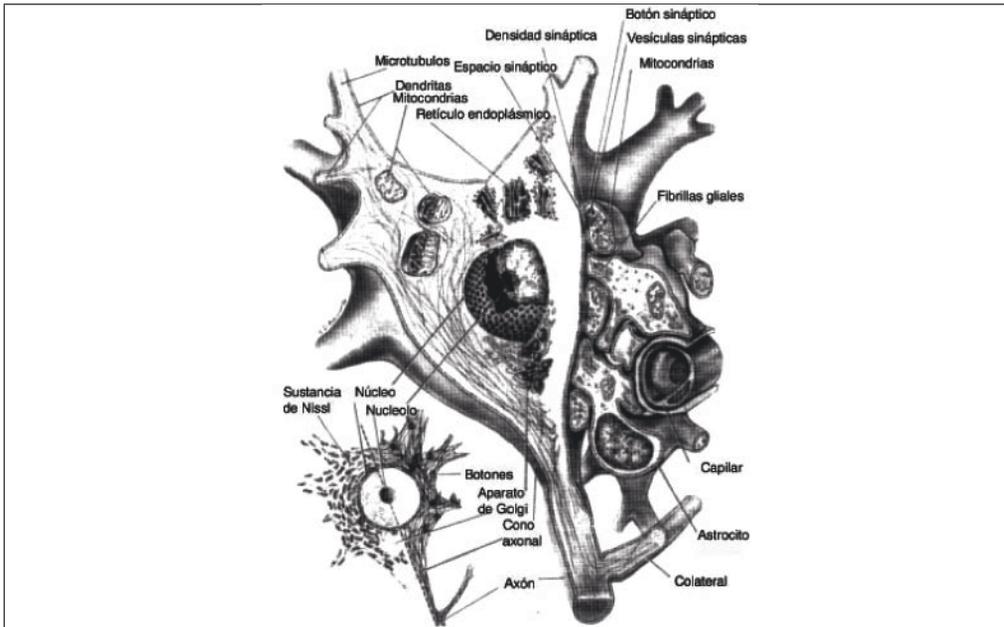


Figura 3. Diagrama de la Anatomía de una neurona (modificado de Chang, 1994).

Las proteínas y los demás elementos sintetizados en el pericario (incluyendo proteínas de citoesqueleto, enzimas y material de secreción) pueden ser utilizados en el propio pericario, o pueden ser transportados a través del axón para ser utilizados a distancia del sitio de síntesis, utilizando para ello sistemas específicos de transporte axonal, los que pueden ser mediados por proteínas motoras que consumen ATP (denominándose en este caso **transporte axonal rápido**, con un componente anterogrado –del pericario a la periferia- y otro retrogrado –desde la periferia al pericario-) o también hacerlo

sin intermediación de ninguna otra molécula y sin consumo de ATP (en este caso, el transporte se realiza por difusión simple desde el sitio de síntesis en el pericario hacia el sitio de utilización en la periferia, denominándose en este caso, **transporte axonal lento**) (Chang, 1994; Verdes, 2006).

El pericario como se mencionó antes, también contiene buena parte de las proteínas del citoesqueleto: cuando estas proteínas se polimerizan, constituyen los filamentos de actina, los neurofilamentos y los microtúbulos. Los filamentos de actina (o microfilamentos) tienen un diámetro aproximado de 5 Å y cumplen diversas funciones formando una malla periférica o cortical, otorgándole el sustento periférico interno a las neuronas. Los neurofilamentos presentan un diámetro mayor (de 80 a 100 Å), aportan la estructura central a las prolongaciones que salen desde el pericario, siendo por esta función, los principales responsables del diámetro de estas prolongaciones, especialmente de los axones, ya que en este caso, la alteración de los neurofilamentos es una de las características más prominentes en varias enfermedades neurodegenerativas, modificando el calibre de los axones y por tanto el normal funcionamiento de éstos. Por último, debemos mencionar a los microtubulos, son los más grandes, presentan un diámetro de 200 a 400 Å, cumpliendo una función específica y fundamental en el transporte axonal rápido mencionado previamente, al constituir las vías sobre las cuales circulan las proteínas motoras con sus cargas específicas (mitocondrias, lisosomas y/o endosomas en ambas direcciones).

Las neuronas presentan una morfología extremadamente polarizada, reconociéndose generalmente en ellas, un polo (dendrítico) que recibe información y otro polo (axonal, generalmente opuesto al anterior) que transmite la información a otra neurona o a otro órgano receptor (también conocido como órgano "diana").

#### *1. 1. a. Porción axonal de la neurona*

El axón es la principal prolongación de la neurona. Dependiendo del tipo celular y su función puede estar recubierto de mielina o ser amielínico. En las cercanías de su salida del pericario, se encuentra una región conocida como cono axonal. Es aquí, donde se procesa la información electroquímica generada por la despolarización de la neurona debido al aumento de la conductancia al ión sodio en su membrana en otras partes de la célula. Cuando la señal es suficientemente amplia como para superar el umbral de excitación de la neu-

rona, se disparará un potencial de acción, el que viajará a lo largo del axón para desencadenar otros eventos electroquímicos a nivel de la sinapsis. En el axón no se observa sustancia o cuerpos de Nissl, encontrándose en general pocos ribosomas y algunas vesículas de retículo endoplásmico liso, existiendo además todos los elementos de citoesqueleto antes mencionados, especialmente neurofilamentos y microtubulos. Generalmente se encuentran en el axón más neurofilamentos que microtúbulos.

La sinapsis está compuesta por una triada integrada por el botón presináptico, en donde se acumulan las vesículas de neurotransmisión, un espacio sináptico donde estas vesículas vuelcan su contenido, y una membrana postsináptica, que corresponde a la célula que tiene los receptores y canales específicos para el neurotransmisor liberado. Dependiendo del neurotransmisor que libere una neurona se puede clasificar como inhibitoria o excitatoria, pudiendo un mismo tipo neuronal estar involucrado en varias acciones tróficas.

### *1. 1. b. Porción dendrítica de la neurona*

Esta porción constituye el polo receptor de las células nerviosas, muchas de las diferencias morfológicas entre distintos tipos neuronales dependen de la complejidad y ramificación de su árbol dendrítico (Figura 1). Las neuronas pequeñas usualmente presentan un polo receptor simple. Las neuronas más grandes como pueden ser las células de Purkinje del cerebelo, presentan un elaborado y ramificado árbol dendrítico. La porción receptora de una neurona está diseñada para responder a varios estímulos bioeléctricos o químicos, e integrar los estímulos entrantes (o *inputs*) que llegan desde otras neuronas (Chang, 1994).

Como se mencionó antes, de acuerdo al tipo neuronal pueden existir células sin dendritas (por ejemplo: las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal, denominadas pseudounipolares, Figura 1) hasta neuronas con muchísimas dendritas, a las que se denominan multipolares (por ejemplo células de Purkinje, Figura 1). Pese a que las dendritas -en comparación con los axones-, solamente pueden constituir prolongaciones que se proyectan a cortas distancias del soma neuronal, éstas sí pueden ramificarse repetidamente para formar las arborizaciones características de algunos tipos neuronales (uno de los mejores ejemplos de esto lo constituyen las células de Purkinje del cerebelo).

El citoplasma de las dendritas puede contener todos los organelos previamente mencionados para el caso del pericario neuronal, incluyendo polirribosomas y retículo endoplásmico rugoso.

Las dendritas presentan pequeñas protusiones, conocidas como espinas dendríticas, que se ubican en las ramas de los procesos dendríticos. Estas espinas son el sitio de unión con los botones sinápticos que llegan a esta neurona, aunque también pueden establecerse sinapsis en otros lugares del árbol dendrítico y en el resto de la superficie del propio soma neuronal.

En muchos casos de intoxicaciones, uno de los elementos que se debe considerar en la evaluación de la neurotoxicidad, es tanto la reducción del número, como la atrofia de estas espinas dendríticas, así como también de las ramas y arborizaciones dendríticas (Chang, 1994).

## 1. 2. Morfología de las células gliales del sistema nervioso

Las principales células de soporte del sistema nervioso central (SNC) incluyen a los **astrocitos**, a los **oligodendrocitos** y a la **microglia**. Colectivamente, son conocidas como células gliales o simplemente glias del SNC (ver Figura 4). Las células ependimales, que constituyen el epitelio cuboide ciliado que recubre las superficies del sistema ventricular del cerebro y el canal central (epéndimo) de la medula espinal, también son consideradas un tipo celular de soporte del SNC. Las dos principales células de soporte del sistema nervioso periférico son las **células satélites** que se encuentran en los ganglios periféricos y las **células de Schwann** que constituyen las vainas de mielina de los nervios periféricos.

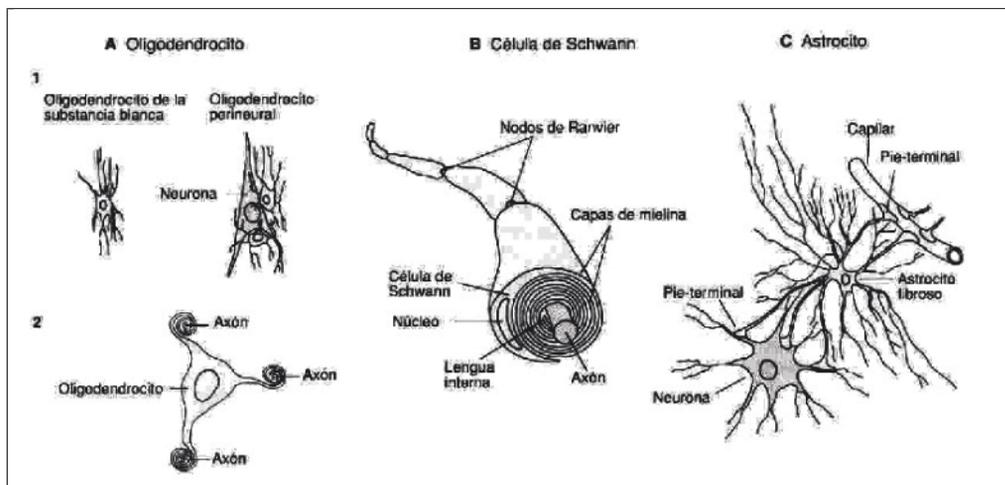


Figura 4. Los tipos principales de células gliales del sistema nervioso son: los astrocitos y los oligodendrocitos en el sistema nervioso central, y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (tomado de Kandel et al., 1996).

### 1. 2. a. Astrocitos

Existen 2 tipos: **protoplásmicos** y **fibrinosos**, considerándose variedades del mismo tipo celular. Los protoplásmicos son más abundantes en la sustancia blanca, mientras que los fibrinosos lo son en la sustancia gris. Morfológicamente, los astrocitos presentan muchas prolongaciones, lo que le da a este tipo celular el aspecto de "estrella" que le da su nombre. La principal característica de este tipo celular es la abundancia de **fibrilos gliales** tanto en su citoplasma como en los demás procesos celulares (Chang, 1994).

Los astrocitos, especialmente los ubicados en la sustancia gris, presentan procesos que terminan en botones distendidos que envuelven a los capilares cerebrales. Estos procesos perivasculares forman parte de la barrera hematoencefálica que selecciona muy específicamente las sustancias que entran al SNC. Los astrocitos también pueden hipertrofiarse y proliferar, para reparar los daños a los que se ve sometido el SNC, formando tejido cicatrizal (a este fenómeno se lo denomina **gliosis**).

### 1. 2. b. Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos son las glías responsables de la producción de las **vainas de mielina** que rodean los axones en el SNC. Algunos oligodendrocitos se sitúan en las cercanías del cuerpo neuronal y se les conoce como células satélite o perineuronales.

Al contrario de los astrocitos no presentan gran abundancia de filamentos gliales pero sí tienen un gran retículo endoplásmico rugoso. Bajo el microscopio óptico, los oligodendrocitos presentan un núcleo más pequeño y denso que el de los astrocitos. Cada oligodendrocito tiene la capacidad de producir la vaina de mielina de varios axones o segmentos de axones debido a sus múltiples procesos (Figura 4).

#### 1. 2. c. Microglía

La microglía a diferencia de los astrocitos y de los oligodendrocitos (éstos dos últimos, derivados ectodérmicos), proviene del mesodermo. Son considerados los macrófagos del SNC, reaccionan ante las agresiones del SNC hipertrofiándose, proliferando y transformándose en **fagocitos**. En su citoplasma agrandado se pueden encontrar restos celulares de las células fagocitadas, denominándose en este caso células de Gitter.

#### 1. 2. d. Células de Schwann y mielina

Las células de Schwann son las responsables de la **mielinización en el SNP**. Frente a la lesión de las neuronas las células de Schwann que interactúan con ellas pueden desarrollar **capacidad fagocítica** (Chang, 1994). A diferencia de los oligodendrocitos, cada célula de Schwann puede mielinizar solamente un único segmento internodal de un axón. Las fibras amielínicas usualmente son rodeadas por el citoplasma de las células de Schwann. La principal función de la vaina de mielina es aumentar la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos a lo largo del axón. El análisis por difracción de rayos X revela que la vaina de mielina está compuesta por capas concéntricas orientadas radialmente de moléculas de lípidos interpuestas entre moléculas proteicas. La microscopía electrónica demuestra que la conformación estructural de la mielina, es como un espiral continuo de membranas. La vaina de mielina tiene, sin embargo, dos tipos de discontinuidades: los **nódulos de Ranvier** y las **incisuras de Schmidt-Lanterman**. Los nodos de Ranvier son las áreas de unión entre dos células mielinizadoras, en este punto existe un pasaje casi libre entre el espacio extracelular y la membrana axonal que constituye el nodo. Los intercambios iónicos a través de la membrana axonal para la conducción nerviosa se producen en estos nódulos. Las incisuras de Schmidt-Lanterman están compuestas por invaginaciones del citoplasma de las células de soporte entre las láminas de mielina, formando un túnel en espiral que conecta la capa más externa con la más interna de la vaina de mielina, cumpliendo una función clave

en el transporte de metabolitos y nutrientes a través de la vaina de mielina.

## CONCEPTOS GENERALES DE NEUROPATOLOGÍA

El término **cromatólisis** se utiliza frecuentemente para describir en neuronas dañadas, la desaparición o ruptura de los cuerpos o sustancia de Nissl. En la enorme mayoría de las neuronas -salvo en aquellas muy pequeñas-, existen cuerpos de Nissl visibles a la microscopia óptica y es en ellas en las que puede observarse esta reacción denominada cromatólisis. Las neuronas cromatolíticas aparecen hinchadas, redondeadas y su núcleo toma una típica posición excéntrica. La reacción de cromatólisis clásicamente se la ha asociado a la existencia de **reacción axonal**. En esta reacción se aprecia que la interrupción axonal activa cambios en el estado metabólico de su correspondiente neurona para intentar la regeneración axonal. También puede existir cromatólisis sin reacción axonal, aunque esto ocurre menos frecuentemente (Summers *et al.*, 1995).

Se define como **satelitosis** a la proliferación de células satélites de forma secundaria a la degeneración axonal. Cuando esto ocurre dentro del SNC, algunos autores plantean que las células reactivas observadas son mayoritariamente oligodendrocitos, mientras que otros mantienen que pueden participar cualquiera de los tres tipos de neuroglia en este proceso (Summers *et al.*, 1995).

La presencia de satelitosis también parece anunciar la inminente progresión hacia la **neuronofagia**, un proceso mediante el cual los fragmentos degenerados de las neuronas necróticas son eliminados poco a poco por los macrófagos.

Cuando se aplica el término **status spongiosus** al tejido nervioso, esta condición indica la existencia de una vacuolización esponjosa evidente a la microscopia óptica. Esta puede ocurrir por vacuolas procedentes del **neuropilo** (parénquima de la sustancia blanca), por vesiculización de las vainas de mielina o por el hinchamiento citoplásmico de los astrocitos u oligodendrocitos. Para la resolución inequívoca de las bases estructurales del *status spongiosus* se requiere también el examen conformativo del tejido con microscopía electrónica (Summers *et al.*, 1995).

La **microgliosis** es la proliferación celular de la microglía, en la cual estas células adquieren un perfil alargado y tenue. Tradicionalmente, a algunas conformaciones específicas de este tipo celular

reactivo se las ha denominado con nombres propios, como es el caso de las *estrellas microgliales* (cuando se agrupan en forma de racimos focalizados), o el de los *arbustos microgliales*, cuando lo hacen alrededor del árbol dendrítico de las neuronas de Purkinje (Summers *et al.*, 1995).

### 1 Algunas particularidades histopatológicas de las neuronas

El citoplasma o pericario neuronal es rico en apilamientos de cisternas de RER y polirribosomas (ambos organelos constituyen juntos los cuerpos de Nissl visualizados como agrupamientos basófilos al microscopio óptico); el aparato de Golgi y las mitocondrias se encuentran dispersos entre los filamentos intermedios (neurofilamentos) y los microtubulos. También se observan algunos pocos lisosomas y cuerpos multi-vesiculares en el pericario neuronal (Summers *et al.*, 1995). La fosforilación de los neurofilamentos resulta esencial para su ensamblaje y transporte a lo largo del axón, por tanto en aquellas enfermedades caracterizadas por patología neurofibrilar, éstas podrían desencadenarse como consecuencia de un desarreglo de la fosforilación de los neurofilamentos en las neuronas afectadas (Summers *et al.*, 1995).

Las dendritas y el axón contienen neurofilamentos, microtúbulos, mitocondrias y retículo endoplásmico liso (REL). Se puede diferenciar las dendritas de los axones basándonos en algunos elementos de su estructura histológica. Por un lado, las dendritas, a diferencia de los axones, presentan algunos cuerpos de Nissl visibles, apareciendo éstos dispersos sobre los filamentos. Además, en el caso de neuronas con axones mielínicos, solamente su axón cuenta con la envoltura de mielina, no presentándose esta envoltura en sus dendritas (Summers *et al.*, 1995).

Cuando consideramos a una neurona como entidad aislada, siempre se debe recordar que ésta es tan sólo un eslabón de una cadena y que su pérdida tendrá consecuencias para todo el tracto de fibras que integran esa cadena (Summers *et al.*, 1995). La degeneración neuronal secundaria puede seguirse en dirección anterógrada y a este tipo de degeneración se la conoce como *degeneración neuronal postsináptica*; o en la dirección opuesta – *degeneración neuronal retrógrada* (Summers *et al.*, 1995).

Estos patrones de pérdida neuronal han sido descritos en humanos, y menos frecuentemente en animales, asociados muchas veces

con degeneraciones de la corteza cerebelosa y sus tallos de conexión con el cerebro (Summers *et al.*, 1995).

En el caso de aquellas neuronas con axones largos, su pericario representa solamente una minúscula fracción con respecto a la magnitud de toda la célula. Por ejemplo, una neurona motora inferior posee un cuerpo celular que puede ser medido en micrómetros  $\mu\text{m}$  ( $10^{-6}$  metros), mientras su axón se proyecta a distancias de 1 metro o aún más dependiendo de la especie animal considerada. En este grupo de neuronas también encontramos a las neuronas sensitivas de los ganglios espinales de la raíz dorsal y las neuronas que integran el tracto espinocerebeloso. En este último caso es bueno imaginarse el largo de estos axones, así como las dimensiones a las que puede llegar una simple célula (Summers *et al.*, 1995).

Aunque aún se sigue discutiendo sobre los mecanismos existentes y la necesidad de una maquinaria de síntesis proteica local que permita la viabilidad de axones tan prolongados, lo cierto es que aunque existan ribosomas y ARN mensajeros en el axón, éstos no son suficientes en calidad y cantidad para sintetizar todas las proteínas que éste necesita; por tanto los axones y las terminales nerviosas dependen de su pericario para el mantenimiento de sus elementos estructurales de citoesqueleto (Summers *et al.*, 1995; Verdes, 2003). Es por ello que cuando nos encontramos frente a neuronas con una polarización tan marcada como la vista en los casos ejemplificados anteriormente (por ejemplo: una neurona motora inferior), se requiere de los sistemas específicos de *transporte axoplásmico* mencionados previamente, que hacen posible llevar a grandes distancias los elementos necesarios a lo largo de todo el axón (Summers *et al.*, 1995).

Para el reciclaje de los organelos agotados, de las proteínas defectuosas, de los endosomas con contenidos provenientes desde el exterior celular y de la propia membrana plasmática, todas las células utilizan dos vías hidrolíticas diferentes. Una vía más conocida mediada por los lisosomas (Summers *et al.*, 1995) y otra identificada más recientemente, mediada por la señalización de la ubiquitina, conocida como sistema hidrolítico ubiquitina-proteasoma dependiente de ATP -Ubiquitin/Proteasome System, UPS- (Summers *et al.*, 1995; Verdes, 2006). Para que estos mecanismos sean eficientes se requiere que los sustratos a degradar por estos sistemas hidrolíticos sean transportados desde el axón hacia el pericario en dirección retrograda. Esta característica, única de la biología axonal, lleva consigo un riesgo in-

herente a esta condición, ya que la alteración de este transporte intra-axonal determinaría daños del axón que podrían desencadenar otros daños en el pericario de su célula, siendo este hecho particularmente importante en aquellas neuronas con axones largos. Esto nos hace pensar que muy probablemente algunas formas de daño neuronal en las que se encuentra una ostensible afección del pericario, podrían ser descubiertas previamente como una disfunción de la porción distal del axón de esa neurona. Esta teoría, formulada por Cavanagh en 1964, y conocida como de retromarcación –“*dying back*” hypothesis- (Summers *et al.*, 1995; Verdes, 2006) plantea que ante una agresión, la degeneración axonal comienza en su extremo más alejado y en la medida en que la agresión se mantenga, la degeneración progresa retrógradamente hacia el pericario neuronal (“*dying back*”). A la luz de algunos experimentos posteriores a su planteamiento, esta hipótesis ha sido modificada levemente, siendo hoy extensamente aceptado que la degeneración axonal comienza en la parte distal del axón (no necesariamente de su región terminal como planteó Cavanagh), para luego extenderse tanto en dirección anterógrada como también hacia el pericario neuronal (Summers *et al.*, 1995).

Las neuropatías que desarrollan el daño axonal desde el soma neuronal hacia la periferia –*dying-up neuropathies*-, involucran a los axones centrales o periféricos más largos, afectando particularmente a aquellos de mayor diámetro (Summers *et al.*, 1995).

En resumen, el pericario neuronal debe:

Sintetizar los elementos necesarios para que el axón funcione (membranas plasmáticas, citoesqueleto, vesículas sinápticas).

Enviar estos elementos en tiempo y forma hacia el axón.

Reciclar los productos de desecho.

Cualquier alteración que potencialmente pueda interferir con estos procesos podría desencadenar una degeneración axonal distal. Muchas de estas degeneraciones han sido descritas en humanos, particularmente en casos de intoxicaciones crónicas (Summers *et al.*, 1995).

En las reacciones patológicas que involucran a cada componente de la neurona (dendritas, pericario y axón), es importante tener en cuenta que cada uno de estos tres elementos forman parte de una neurona individual, y aunque la división resulte conveniente con fines explicativos es siempre artificial.

Con respecto a las *ramas del árbol dendrítico* de las neuronas, podemos decir que éstas pasan a través del *neuropilo*, en gran medida, sin ser reconocidas en aquellos cortes de tejido incluidos en parafina y teñidos con Hematoxilina-Eosina (HE). Esta situación puede ser, en buena medida, la causa de que todavía exista muy poca información sobre la reacción dendrítica a la injuria neuronal (Summers *et al.*, 1995).

Como ya dijimos, el *soma* o *pericario neuronal* contiene la maquinaria de síntesis celular a partir de la cual se envían hacia el axón todos los elementos de citoesqueleto y las vesículas -que contienen los fosfolípidos, las proteínas de membrana (como canales iónicos, bombas y receptores) y los neurotransmisores- de esa neurona. La mayoría de las neuronas que normalmente presentan acúmulos de cuerpos de Nissl, visibles a microscopía óptica en su pericario, pueden desarrollar la reacción de hinchamiento anteriormente como *cromatólisis*. Ésta se manifiesta luego de que se produce el hinchamiento de la neurona afectada y por tanto la dispersión o pérdida de muchos o todos los cuerpos de Nissl. La *cromatólisis* puede ser central, periférica o total, dependiendo de la severidad del daño y de la etapa de degeneración en la cual estas células nerviosas se encuentran al ser examinadas (Summers *et al.*, 1995). La *cromatólisis* también podría estar reflejando la respuesta del pericario neuronal a la pérdida de su axón por causas traumáticas, isquémicas o de otro origen; especialmente si el axón es interrumpido en las cercanías de su pericario (Summers *et al.*, 1995). En estas circunstancias, a los cambios cromatolíticos observados se los denomina en términos generales como *reacción axonal*. Reflejándose con esta denominación que la neurona afectada presentará un cambio metabólico en su estado estacionario intentando cubrir sus necesidades de regeneración axonal. Este cambio incluye, por un lado, la sobrerregulación de la síntesis de ARNs mensajeros tanto para la producción de elementos de citoesqueleto (particularmente los mensajeros para la tubulina y la actina), como para la producción de los constituyentes de membranas de su axolema y del cono de crecimiento en el punto de regeneración. Mientras que simultáneamente se produce la subregulación de aquellas proteínas vinculadas con la transmisión sináptica (Summers *et al.*, 1995). Pese a estos cambios metabólicos en las neuronas dañadas, la reparación axonal en el SNC es poco efectiva, y por tanto, estos cambios cromatolíticos degenerativos llevarán indefectiblemente a la atrofia neuronal (Summers *et al.*, 1995). Las enfermedades de almacenamiento lisosomal de origen hereditario o adquirido (por ejemplo, intoxicaciones provocadas por consumo de plantas tóxicas que contienen swansonina en rumiantes)

provocan en las neuronas afectadas, un hinchamiento celular y una apariencia citoplásmica desde granular a vacuolar por la proliferación de *vesículas citoplásmicas* o *citosomas* (Summers *et al.*, 1995). La presencia de vesículas citoplásmicas dentro de las neuronas, también es una señal importante en las encefalopatías espongiiformes tales como la "*tembladera*" de la oveja (*scrapie*) y la enfermedad de la "*vaca loca*" (Summers *et al.*, 1995). En las neuronas isquémicas puede evidenciarse una vacuolización neuronal que resulta del hinchamiento tanto de las mitocondrias como de las cisternas del retículo endoplásmico. En un buen número de enfermedades neurológicas degenerativas de los humanos y más recientemente en bovinos, se ha demostrado la participación en alguna medida del sistema hidrolítico ubiquitina-proteasoma -UPS-, utilizando como herramienta la inmunohistoquímica contra ubiquitina en su forma conjugada a proteínas. Los conjugados de ubiquitina se forman en respuesta a la injuria celular, quedando así marcadas aquellas proteínas que serán degradadas posteriormente en el interior del proteasoma (Summers *et al.*, 1995; Verdes, 2006).

Como dijimos antes, el *axón* depende casi completamente del suministro de materiales esenciales para su funcionamiento desde su pericario, y como estos materiales son transportados hacia el axón a través de mecanismos de transporte activo, se piensa que algunas enfermedades axonales serían ocasionadas por un desorden primario de estos mecanismos de transporte. Aquellas neuropatías que cursan con el hinchamiento del segmento proximal del axón asociado al acúmulo de neurofilamentos, podrían ser causadas por una alteración del transporte axoplásmico lento. Este grupo de neuropatías manifiestan una segunda alteración bien característica conocida como *atrofia* del segmento distal del axón (o *atrofia somatofúngica*), debida al fallo en el suministro de neurofilamentos para ese axón (Summers *et al.*, 1995). Como mencionamos antes, los neurofilamentos son, dentro de los diferentes componentes del citoesqueleto, los principales determinantes del calibre axonal, por tanto, cuando existe una insuficiente suplementación desde el pericario se desencadena la *atrofia* axonal. La neurona es susceptible a muchas agresiones diferentes (infecciones, intoxicaciones, deficiencias nutricionales), por lo tanto, es probable que en el deterioro del transporte axoplásmico se encuentren subyacentes muchas formas de cambios patológicos en el axón (Summers *et al.*, 1995). Muchas *axonopatías distales* afectan los axones largos debido a las alteraciones ocasionadas en el pericario, que al estar dañado, no es capaz de mantener a su axón. En la medida

que el desorden progresa, la degeneración se disemina proximalmente a lo largo del axón (Summers *et al.*, 1995). Algunas axonopatías distales pueden ser causadas por un fallo del transporte retrógrado de los residuos axoplásmicos hacia el pericario, acumulándose estos restos celulares en la región terminal. En algunos casos de enfermedades axonales primarias, el compromiso patológico ocurre tanto en las fibras de proyección del SNC como en las del SNP, siendo en estos síndromes un tema común la degeneración de las regiones distales o subterminales de las fibras (Summers *et al.*, 1995). Debido al constante tráfico anterogrado y retrógrado de organelos axoplásmicos, el axón reacciona ante diferentes injurias hinchándose. Las distensiones axonales focalizadas son denominadas *esferoides*. Cuando estos axones distendidos son cortados transversalmente aparecen como cuerpos eosinofílicos, aproximadamente circulares, con un aspecto interior desde liso a levemente granular, que pueden teñirse de forma uniforme o desigual, muchas veces con el aspecto de una "diana de tiro al blanco". Cuando son cortados longitudinalmente tienen aspecto fusiforme, y en el caso de los esferoides de las células de Purkinje del cerebelo se los nombra *torpedos axonales* por su aspecto (Summers *et al.*, 1995). Los esferoides que se producen a partir de axones miélinicos pueden permanecer cubiertos por una capa más delgada de mielina o pueden llegar incluso a quedar desprovistos de ella. Se pueden encontrar esferoides de diámetro variable dependiendo del grado de hinchamiento del axón (Summers *et al.*, 1995). Los esferoides se producen en diversas circunstancias, y dependiendo del síndrome desencadenante pueden variar tanto en su distribución dentro del neuroaxis (focal o difusa, en la sustancia gris o en la blanca), como en su composición ultraestructural (Summers *et al.*, 1995). Los estudios ultraestructurales nos muestran que están compuestos por una mezcla de neurofilamentos, estructuras tubulovesiculares, mitocondrias, lisosomas y corpúsculos membranosos. Estas estructuras son el signo característico de las *distrofias neuroaxonales* y generalmente se encuentran ampliamente distribuidas por todo el neuroaxis en algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal, en casos de deficiencias de vitamina E y en la Mieloecefalopatía Degenerativa Equina (Summers *et al.*, 1995). También se los encuentra distribuidos focalmente entre las áreas de daño producidas por larvas migratorias de parásitos, en el margen de la zona infartada, en el lugar de la compresión medular y como hallazgos incidentales que aparecen con el envejecimiento (Summers *et al.*, 1995). En los casos de distrofias neuroaxonales, los hinchamientos afectan a las regiones distal o pre-terminal

del axón, siendo así hallados comúnmente en la sustancia gris en la proximidad de los cuerpos neuronales (Summers *et al.*, 1995).

Un proceso patológico íntimamente asociado con el axón, es la denominada *degeneración Walleriana*, la que se define como: "...aque- llos cambios degenerativos del segmento distal del axón que siguen a la sección transversal de un nervio en el SNP, se observan también cambios degenerativos de menor magnitud en la región proximal de este axón.". Una secuencia de eventos patológicos similar a ésta apa- rece después de la interrupción axonal en el cerebro, cerebelo y mé- dula espinal, aunque existen algunas diferencias importantes (Sum- mers *et al.*, 1995). Algunos autores pre- fieren designar al proceso que se produce en el SNC como degenación tipo Walleriana (en inglés. "*Wallerian type degeneration*"), para enfatizar que en muchos aspek- tos se diferencia de su símil en el SNP. La degeneración Walleriana –fragmentación y disolución de la porción distal del axón con posterior digestión y eliminación de la envoltura de mielina colapsada– avanza más lentamente en el SNC que en SNP. Esto podría estar reflejando diferentes mecanismos de señalización o menor accesibilidad de los macrófagos a las zonas dañadas del SNC en comparación con lo que ocurre en el SNP. Frecuentemente se observa que la eliminación de los residuos de tejido del SNC ocurre muy lentamente, pudiendo lle- var desde meses hasta años. Una diferencia importante entre la de- generación Walleriana observada en el SNP y la vista en el SNC, es la existencia de reconstitución de los axones dañados (Summers *et al.*, 1995). En el SNP siempre se constata la aparición de brotes en el ex- tremo proximal a la sección del nervio, que crecen de manera prodi- giosa, así como otros cambios menores, que terminan en la formación de un cono de crecimiento de aspecto bulboso, y que es guiado por la lámina basal preexistente por dentro de una columna neoformada de células de Schwann (estructura conocida como *banda de Büngner*).

En el SNC no existe esta construcción de lámina basal y, aunque los oligodendrocitos puedan sobrevivir en alguna medida después de la pérdida de su axón, no son capaces de formar columnas para ser reinervadas. Además, las proteínas que integran la envoltura de mie- lina, que proviene de los oligodendrocitos, actúan como inhibidoras de los brotes regenerativos axonales, siendo éstos muy débiles, al menos en el SNC. Por lo anteriormente expuesto se entiende que el SNC no es constitucionalmente incapaz de reconstituir sus axones dañados, pero sí se puede decir, que está privado de hacerlo debido a su entorno extracelular (Summers *et al.*, 1995).

2. Algunas particularidades histopatológicas de los astrocitos y de los oligodendrocitos.

Muchos de los roles que se le adscriben a los astrocitos se apoyan tanto en su gran versatilidad celular, como en su variada especialización regional. Durante el desarrollo del SNC, los largos procesos derivados de las células gliales radiales (precursores astrogiales) guían la migración de las neuronas neocorticales, del hipocampo y granulosas del cerebelo. Los astrocitos también forman la conexión para guiar a los axones en su paso de un hemisferio cerebral hacia el otro a través del cuerpo calloso (Summers *et al.*, 1995). Los astrocitos tienen también un papel estructural similar al de un andamiaje o soporte en el tejido nervioso desarrollado, respondiendo ante cualquier tipo de agresión al SNC hipertrofiándose y aumentando la síntesis de los filamentos intermedios que mencionamos anteriormente conocidos como GFAP (sigla en inglés que significa: *Glial Fibrillary Acidic Proteins*, en castellano Proteínas Ácidas Fibrilares Gliales).

El papel de los astrocitos, como generadores de compartimentación en el SNC, ha sido ampliamente estudiado (Summers *et al.*, 1995). Estas células forman una red espaciada regularmente por todo el neuroaxis, uniéndose célula a célula a través de adhesiones puntiformes. Esta difusa red traza tanto la envoltura externa como la interna del neuroaxis (la *glia limitans*), permaneciendo adyacente a la *piamadre*, el *epéndimo* y los márgenes de los espacios perivasculares. Los procesos astrocíticos con forma de pie (*podocitos*) envuelven los vasos capilares, en donde inducen la formación de la barrera hematoencefálica endotelial. Los astrocitos rodean y aíslan individualmente a cada neurona y sus conexiones sinápticas, permitiendo así la transferencia selectiva de neurotransmisores desde una neurona hacia otra (Summers *et al.*, 1995).

Algunos tipos de astrocitos presentan comportamientos similares a los vistos en las neuronas (a modo de ejemplo: la toxina tetánica también se une específicamente a ellos, tienen receptores -canales dependientes de ligando- para algunos neurotransmisores en sus membranas y presentan canales dependientes de voltaje para  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ). Es por todas estas características, que se puede decir sin temor a equivocarse, que en buena medida, los trazos obtenidos en los registros electroencefalográficos (EEG) reflejan también la actividad eléctrica de los astrocitos, ya que en número superan ampliamente al de las neuronas (Summers *et al.*, 1995).

Los *oligodendrocitos* residen en la sustancia gris y blanca del SNC, en esta última son comúnmente hallados como *células satélites* a las neuronas. Aún están en discusión todas las funciones que cumplirían, aunque se asume que desempeñan importantes funciones metabólicas sobre la homeostasis neuronal. Estas células satélites pueden también actuar como reservorios, en aquellos casos en que frente a una injuria del SNC se requiriese la remielinización de la sustancia blanca (Summers *et al.*, 1995). En algunas enfermedades los oligodendrocitos pueden mostrar problemas en la construcción y el mantenimiento de la vaina de mielina que generan alrededor de los axones de las neuronas que recubren, sobre todo en las regiones más distales a su pericario. Éste es un fenómeno, que parece estar vinculado a algún tipo de conexión entre las causas que desencadenan estrés metabólico en aquellas neuronas que proyectan axones largos hacia la sustancia blanca, y los oligodendrocitos (Summers *et al.*, 1995).

Los oligodendrocitos están muy vinculados con las reacciones patológicas que se producen tanto en la sustancia gris como en la blanca, es así que ante la degeneración del pericario neuronal se produce la proliferación de sus oligodendrocitos satélites, respuesta conocida como *satelitosis* (Summers *et al.*, 1995).

Parece ser que las células con capacidad de fagocitar los residuos de mielina en el SNC serían las *microglias* residentes en el SNC y los *monocitos* provenientes del torrente sanguíneo, aunque también se ha planteado la participación de los *astrocitos* e incluso de los *oligodendrocitos* (Summers *et al.*, 1995).

## BIBLIOGRAFÍA.

Chang LW (1994). Introduction to basic principles of Neurocytology and general concepts of Neurotoxicopathology. En: *Principles of Neurotoxicology*. Chang LW ed. pp. 3-34. Marcel Dekker, Inc., New York, USA. 800p.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (1997). Sección I Panorámica General. En. *Neurociencia y Conducta*. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. pp. 1-42. Prentice Hall, Madrid, España. 812p.

Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A (1995). En: *Veterinary Neuropathology*. Mosby-Year, Inc., USA. 527p.

Verdes JM (2006). Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de la intoxicación ocasionada por *Solanum bonariense* L. (1753) en bovinos. Tesis doctoral de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Santiago de Compostela, Lugo, España. 220p.

Verdes JM (2003). Cambios en la síntesis proteica vinculados con la concentración intracelular de calcio en neuronas de ganglio de la raíz dorsal de ratón en cultivo. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas. PEDECIBA, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. Depósito Legal 329.006. 170p.

# EXAMEN CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO DE RUMIANTES Y EQUINOS

## **Franklin Riet-Correa**

Hospital Veterinário, CSTR.  
Universidade Federal de Campina Grande.  
Campus de Patos, Jatobá, Patos, 58700-000.  
Paraíba, Brasil.  
E-mail: franklin.riet@pq.cnpq.br

Un examen correcto del animal con signos nerviosos permite saber la posible localización de las lesiones en el sistema nervioso (SN), lo que es fundamental para el diagnóstico presuntivo y el tratamiento. Permite también recomendar el sacrificio de animales sin posibilidades de tratamiento. Para el estudio de las enfermedades del SN es necesario un intercambio permanente entre el clínico y el patólogo. Esto significa que el clínico debe incorporar a su rutina la realización sistemática de necropsias y el envío al laboratorio de los materiales más adecuados para el diagnóstico. Como en las enfermedades del SN la letalidad es alta, esa debe ser una práctica frecuente, imprescindible, tanto para el clínico como para el patólogo. En una necropsia correcta del SN es necesario retirar el encéfalo entero (cerebro, cerebelo y tronco encefálico). Si se sospecha de una enfermedad infecciosa el encéfalo debe ser cortado longitudinalmente. Una mitad queda en formol a 10% en un volumen aproximado de una parte de tejido en 10 partes de formol. La otra mitad debe ser enviada refrigerada para análisis microbiológico. A pesar de las dificultades de sacar la médula en grandes animales, a

campo es también necesario hacer esto si el animal tiene signos clínicos que sugieren una lesión medular. En el caso de que se sospeche rabia el veterinario no debe realizar la necropsia si no está vacunado; debe cortar la cabeza y enviarla refrigerada al laboratorio.

Antes de proceder al examen del SN es necesario conocer lo más exactamente posible los datos epidemiológicos y el histórico del caso. Conocer la evolución clínica del animal es importante: quistes, tumores y abscesos pueden tener una evolución lenta; enfermedades infecciosas que causan inflamación difusa del SN y traumatismos, tienen evolución rápida. El conocimiento de las diferentes enfermedades que afectan el sistema nervioso de los rumiantes en la región donde trabaja el clínico es también muy importante.

Para el examen correcto del SN es necesario tener un conocimiento previo de algunos aspectos anatómicos y fisiológicos del mismo. En el sistema nervioso central, las neuronas se encuentran en la sustancia gris. Esta se encuentra en la periferia del cerebro y cerebelo, en el centro en la médula, y distribuida en núcleos en el tronco encefálico. La sustancia blanca está formada por axones mielinizados que se distribuyen en tractos. Estos tractos pueden ser eferentes (motores) o aferentes (sensitivos); estos últimos transmiten información referente a dolor, temperatura, propiocepción, tacto, gusto, etc. Algunos de esos tractos transmiten, también, información referente al sistema nervioso autónomo. Los tractos son denominados según su local de origen y terminación (espinocerebelares, vestibuloespinales, etc.)

Mediante el examen del sistema nervioso pueden ser detectadas alteraciones básicamente en 4 funciones: 1) motora; 2) propioceptiva; 3) sensitiva; 4) del sistema nervioso autónomo.

La función motora es realizada por dos tipos de neuronas: las neuronas motoras superiores, localizadas, en grandes animales, principalmente en el tronco encefálico y que tienen una función inhibitoria sobre las neuronas motoras inferiores; y las neuronas motoras inferiores, localizadas en los cuernos inferiores de la médula. Una alteración motora se expresa clínicamente por parálisis, que puede ser total o parcial (paresia). Esta última, dependiendo de la localización de la lesión, aparece como una debilidad de los músculos de los miembros, cabeza y/o cuello. Cuando las lesiones se localizan en las neuronas motoras inferiores la parálisis es flácida. Cuando la lesión afecta las neuronas motoras superiores o los tractos que conducen sus axones la parálisis es espástica; esto porque las neuronas motoras inferiores

son liberadas de la función inhibitoria ejercida normalmente por las neuronas motoras superiores. En ruminantes y equinos las lesiones de la corteza cerebral no causan parálisis, por que las neuronas motoras superiores se localizan principalmente en el tronco encefálico. Lo contrario sucede con los primates, que poseen neuronas motoras superiores en la corteza cerebral.

La función propioceptiva es la que permite al animal tener una noción espacial de la localización de sus miembros, cuello y cabeza. Esta noción es transmitida desde receptores localizados principalmente en las articulaciones a través de los tractos espinocerebelar, espinoreticular y espinotalámico a neuronas localizadas, en el tronco encefálico y cerebelo. Lesiones localizadas en esos tractos o neuronas causan deficiencias propioceptivas, que son conocidas como ataxia. Algunas pruebas mencionadas más adelante sirven para determinar deficiencias propioceptivas (ataxia).

Además de información propioceptiva las neuronas sensitivas del sistema nervioso periférico transmiten información de sensaciones dolorosas para las neuronas sensitivas de la médula, tronco encefálico y cerebelo y éstas las envían al cerebro para un procesamiento posterior de la información. Las deficiencias nociocceptivas son detectadas observando la respuesta a estímulos dolorosos (pinchazos de agujas, por ejemplo), pero siempre debemos tener en consideración que el animal puede no responder por deficiencia nociocceptiva, o por incapacidad para responder debido a parálisis. En casos de parálisis es importante observar la expresión facial del animal para detectar signos de dolor.

El sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) controla la actividad de la musculatura lisa y cardíaca y de las glándulas. Forma parte de los nervios oculomotor, facial, vago y glossofaríngeo y también se encuentra en la médula espinal. Lesiones en los nervios craneanos mencionados anteriormente pueden causar anomalías en la contracción de las pupilas, salivación y en la actividad de la musculatura lisa del sistema digestivo y respiratorio superior. Alteraciones del sistema nervioso autónomo relacionado a la médula espinal causan alteraciones funcionales de las vísceras de las cavidades torácica y abdominal. Lesiones del vago por reticulitis traumática causan disminución de los movimientos de los pre-estómagos (indigestión vagal). Defectos en el control de los esfínteres y movilidad de la vejiga y recto son causados por alteraciones del sistema parasimpático localizado en la región sacra de la médula espinal.

Lesiones en el hipotálamo pueden causar disturbios en la regulación de la temperatura (hipertermia o hipotermia).

## LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES Y SIGNOS CLÍNICOS

Lesiones localizadas en el **cerebro y tálamo** causan alteraciones de la actitud o del estado mental: agresividad, depresión, somnolencia, manía, galope desenfrenado, andar compulsivo, presión de la cabeza contra objetos, torneo, bostezos, mugidos, convulsiones (contracciones musculares involuntarias con pérdida de conocimiento) y coma. En lesiones focales unilaterales el animal puede presentar desvío lateral de la cabeza y cuello. En algunos casos en que la lesión afecta el cerebro causando edema cerebral (polioencefalomalacia, absceso cerebral) se observan **opistótonos**. Este signo, que ocurre también en las afecciones cerebelosas, se debe a que el aumento de tamaño del cerebro empuja el cerebelo a través del foramen magno causando la herniación del mismo.

La **ceguera** cuando es de origen central es causada por una lesión en la región occipital de la corteza cerebral. En la ceguera de origen central hay ausencia de lesiones en los ojos y presencia de reflejo pupilar. Ceguera sin respuesta al estímulo de la luz en la pupila es causada por lesiones de la retina, nervio óptico, quiasma óptico o tracto óptico rostral.

Lesiones localizadas en el **cerebelo** causan ataxia, dismetría (principalmente hipermetría) y temblores de intención. Los temblores de intención, principalmente en humanos, ocurren en consecuencia de una acción voluntaria; en animales la forma más fácil de identificar temblores de intención es por la observación de movimientos rítmicos laterales de la cabeza, que aumentan cuando el animal es estimulado a realizar alguna actividad. El animal con lesión cerebelosa permanece con los miembros abiertos, se tambalea y tiene tendencia a caer.

Lesiones localizadas en el **tronco encefálico** causan depresión, paresia y, principalmente, signos de alteraciones de los nervios craneales (ver examen de la función de los nervios craneales).

Cuando la lesión se localiza en el **sistema vestibular** (oído interno, nervio vestíbulo-coclear y núcleos vestibulares) se observa ataxia, torsión de la cabeza (en su eje longitudinal), nistagmo y estrabismo. El animal no mantiene el equilibrio y puede girar sobre su cuerpo o andar de costado. Si la lesión es unilateral el animal cae o gira para el lado afectado. El sistema vestibular es un sistema propioceptivo,

que ayuda al animal a mantener su orientación y posicionamiento en el ambiente en que está. Ayuda a mantener la posición y coordinar los movimientos de la cabeza, tronco y miembros y a mantener el equilibrio durante la marcha y el descanso. Los núcleos de los nervios craneanos III, IV y VI, que controlan los movimientos de los ojos, están en contacto con el sistema vestibular.

Las lesiones en la **médula espinal** causan diversos grados de debilidad, ataxia, alteraciones nociceptivas y del sistema nervioso autónomo. La presencia y gravedad de los signos clínicos depende de dos factores: el segmento de la médula en el que está localizada la lesión; y la extensión y profundidad de la lesión, que determina los tractos que fueron afectados (motores, propioceptivos o sensitivos) y si también está afectada la sustancia gris, considerando que cuando están afectados los cuernos superiores las alteraciones son sensitivas o propioceptivas y cuando están afectados los cuernos inferiores las alteraciones son motoras. Algunos criterios para determinar la localización de lesiones medulares son mencionados a continuación:

1. parálisis de las neuronas motores superiores (NMS) causa parálisis espástica, aumento del tono muscular y de los reflejos;
2. parálisis de las neuronas motores inferiores (NMI) causa parálisis flácida, con disminución de los reflejos y del tono muscular y atrofia muscular neurogénica rápida;
3. una lesión moderada de la médula cervical puede causar signos de ataxia solamente en los miembros pélvicos;
4. en un animal sin signos de la cabeza la lesión puede estar localizada en cualquier región de la médula;
5. es difícil diferenciar entre ataxia y debilidad, pero no es importante por que los tractos ascendentes propioceptivos y los tractos motores descendentes están juntos en la sustancia blanca de la médula;
6. con lesiones compresivas locales en médula cervical o tronco encefálico los signos neurológicos son más severos en los miembros pélvicos que en los torácicos;
7. alteraciones en los miembros pélvicos, sin alteraciones en los torácicos, indican lesión tóraco-lumbar. En caso de lesiones severas en esta región el animal puede adoptar la posición de perro sen-

tado. Si no consigue adoptar esta posición es posible que la lesión esté localizada craneal a la T2;

8. lesiones localizadas en la intumescencia torácica (C6-T2) causan severas alteraciones en los miembros torácicos y pélvicos. En esta región lesiones solamente de NMI afectan exclusivamente los miembros torácicos y no los pélvicos;
9. lesiones de la región sacra causan incontinencia urinaria y retención de materias fecales. No causan parálisis o ataxia de los miembros pélvicos;
10. el síndrome de Schiff-Sherrington ocurre en lesiones compresivas graves de la región toraco-lumbar, que causa parálisis de NMI en los miembros pélvicos y de NMS en los miembros torácicos. Por que neuronas localizadas entre L1 y L5 son responsables por la inhibición de algunas neuronas motoras de la intumescencia torácica;
11. una lesión leve de la médula afecta los tractos espinocerebelares y vestíbulo espinales (NMS) que están localizados superficialmente, causando debilidad extensora (NMS) y ataxia;
12. en lesiones bilaterales graves ocurre pérdida de nociocepción del periostio de los dedos y cola;
13. las pruebas de los reflejos espinales son útiles para localizar lesiones en áreas específicas. En un reflejo monosináptico (reflejo patelar por ejemplo) participa una neurona sensitiva, una neurona motora inferior, el nervio aferente y el eferente. La ausencia de reflejo indica una lesión en alguna de esas estructuras. Si está alterada solamente la porción motora el animal no tiene reflejo pero siente dolor.
14. lesiones de los plexos lumbo-sacro y braquial causan parálisis o paresia de los miembros pélvicos o torácicos con reducción o ausencia de los reflejos y de la sensibilidad;
15. las pruebas de sensibilidad para detectar hiperestesia, parestesia o anestesia, utilizando agujas, por ejemplo, pueden servir para localizar lesiones de la médula espinal. Sin embargo, debemos considerar que las reacciones al dolor varían entre animales y, en un mismo animal, entre las diferentes regiones.

## EXAMEN DE LA CABEZA

Observar si hay signos característicos de lesiones del cerebro y tálamo, cerebelo, tronco encefálico o sistema vestibular (ver páginas anteriores).

### Examen de los nervios craneanos

Algunas de las pruebas a ser realizadas para detectar alteraciones de los nervios craneanos y los signos clínicos más frecuentes son mencionados a continuación:

**I. Olfatorios.** Probar respuesta a químicos no irritantes (xilol, benceno) y búsqueda de alimentos.

**II. Ópticos.** Realizar el examen de la visión amenazando con la mano. Ver capacidad de desviar obstáculos y constatar el reflejo pupilar con una fuente de luz. Las dos pupilas deben contraerse simultáneamente. En la ceguera causada por lesión de la corteza occipital no hay pérdida del reflejo pupilar. En este caso la lesión es contralateral (lesiones del encéfalo derecho causan ceguera del ojo izquierdo)

**III. Oculomotor.** El animal ve, pero no presenta reflejo pupilar. En lesiones unilaterales se contrae solamente una pupila. Puede haber estrabismo ventro-lateral y/o parálisis del párpado (ptosis).

**IV. Troclear.** Se observa estrabismo dorso-medial.

**V. Trigémino.** Evaluar el tono de la mandíbula y los movimientos masticatorios. Ocurre parálisis de la mandíbula. Ver si hay atrofia de los músculos maseteros o temporales. Ver reflejo palpebral. Examinar pérdida de sensibilidad de la cara, córnea y mucosa nasal.

**VI. Abducente.** Se observa estrabismo medial y falta de retracción del globo ocular o exoftalmia.

**VII. Facial.** Causa parálisis de la cara (párpado, oreja, labio, nariz).

**VIII. Vestíbulo coclear.** Hay sordera, desequilibrio para el lado de la lesión (unilateral) o para los dos lados (bilateral). Se observa torsión de la cabeza y/o nistagmo horizontal o rotatorio.

**IX e X. Glossofaríngeo y vago.** El glossofaríngeo es sensitivo y el vago es motor para la laringe y faringe. Sus alteraciones causan

disfagia, megaesófago, parálisis o paresia de la faringe y alteraciones de la voz. Examinar el reflejo de deglución.

**XI. Accesorio.** Se observa atrofia de los músculos esternocleidomastoideo, braquiocefálico y trapecio.

**XII. Hipogloso.** Observar control muscular de la lengua, así como desvío o atrofia de la misma.

EXAMEN DE LA POSTURA Y MARCHA (alteraciones del tronco encefálico, cerebelo o médula).

Animales con lesiones de la corteza cerebral y tálamo presentan marcha normal. Lesiones del tronco encefálico causan ataxia, paresia o parálisis de los miembros. Lesiones del cerebelo causan ataxia o disimetría. Si ninguna anomalía es encontrada en el examen de la cabeza es probable que la lesión esté localizada en la médula o nervios periféricos.

Las principales alteraciones a ser detectadas durante la marcha son ataxia (propioceptiva) y debilidad (motora). Signos de ataxia o debilidad pueden ser detectados cinchando la cola o empujando al animal para un lado durante la marcha; se observa que el animal no presenta o presenta menor resistencia que lo normal a esta acción. La debilidad es más marcada en casos de parálisis de las neuronas motoras inferiores. Cuando hay parálisis de las neuronas motoras superiores los miembros están rígidos y el animal, aparentemente está más fuerte. La debilidad se nota, también, cuando el animal, caminando o en estación, abaja los miembros. Cuando camina en círculos o con la cabeza levantada puede caer o doblar los miembros. Cuando se levanta uno de los miembros, el miembro opuesto puede presentar dificultades para sostener el peso del cuerpo, presentando temblores o causando desequilibrio o caída. La ataxia es un defecto propioceptivo inconsciente que se evidencia como incoordinación durante la marcha. Puede causar bamboleo del cuerpo o abducción exagerada de los miembros al caminar o correr. Durante la estación el animal puede permanecer con los miembros cruzados. Puede ser detectada colocando el miembro para fuera o para dentro de su eje normal y constatando si el animal retorna el mismo a su posición original. También puede flexionarse el miembro dejándolo apoyado en las pinzas y constatando su retorno a la posición normal. También se detecta haciendo caminar al animal pasando por obstáculos de algunos centímetros de altura: si tiene deficiencia propioceptiva tiende a golpear los objetos con la parte anterior de los cascos.

Debemos considerar que las lesiones musculares o neuromusculares pueden causar, también, alteraciones en la postura y marcha. Debilidad severa en los 4 miembros, sin ataxia, espasticidad u otras alteraciones evidentes del SN, sugiere enfermedad neuromuscular. Debilidad en un miembro solamente sugiere de una lesión de nervio periférico o una lesión muscular de ese miembro.

### **EXAMEN DEL CUELLO Y MIEMBROS ANTERIORES**

Ver sensibilidad de la piel. Ver posicionamiento propioceptivo mediante la aducción o abducción de los miembros, observando si los recoloca en posición normal. El reflejo de la colocación táctil puede ser examinado vendando los ojos y haciendo andar al animal para observar la colocación correcta de los miembros. El cruzamiento de los miembros puede indicar la pérdida del sentido propioceptivo. Ver si el animal consigue corregir su posición después de colocado en decúbito lateral. Ver lesiones en C6-T2 o en el plexo braquial mediante el reflejo flexor o de retracción comprimiendo la piel o los dedos y observando la flexión del miembro. Examinar la sensibilidad (nociocepción) de la región. El dolor signifi- ca que el nervio sensitivo periférico, la médula y las vías del tronco encefálico para la corteza están normales. Ver si hay atrofia de los músculos de los miembros y cuello.

Si no existen alteraciones en el examen de la cabeza y los miembros torácicos están alterados, la lesión está localizada en el plexo braquial o médula. En lesiones de la médula cervical los miembros anteriores estarán alterados y los reflejos de los miembros posteriores estarán normales o exagerados. Si no hay alteraciones de la cabeza o miembros anteriores la lesión estará localizada atrás de la T2.

### **EXAMEN DEL TRONCO, MIEMBROS POSTERIORES, ANO Y COLA**

El tronco es observado cuando hay postura anormal, desvíos de columna, dolor, insensibilidad o hiperestesia a pinchazos suaves de agujas y atrofia muscular. Constatar posicionamiento propioceptivo de los miembros posteriores (de la misma forma que en los anteriores). Ver reflejo del panículo por la contracción del músculo cutáneo en respuesta a pinchazos de aguja. De la misma forma ver contracción del esfínter del ano y de la cola. Ver reflejo patelar y reflejo flexor.

Para ver asociación entre signos clínicos y localización de la lesión se recomienda consultar las Tablas 12.1 a 12.6 de Radostits et al (1999).

## **SIGNOS CLÍNICOS Y LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES EN ALGUNAS ENFERMEDADES DEL SN DE RUMIANTES EN BRASIL Y URUGUAY**

### **Hidrocefalia**

Es una enfermedad congénita caracterizada por dilatación con presencia de líquido en los ventrículos. El animal presenta depresión, somnolencia, mugidos continuos, falta de relación con el ambiente y, ocasionalmente, no puede mantenerse en pie. Hay aumento de volumen del cerebro y del cráneo.

### **Hipoplasia cerebelosa**

Se observa hipermetría y pérdida de equilibrio. Los signos aparecen al nacimiento y son estables. El cerebelo está disminuido de tamaño. Frecuentemente es causada por la infección del feto por el virus de la diarrea viral bovina.

### **Abiotrofia cerebelosa**

Se observa hipermetría, pérdida de equilibrio y ataques epiléptiformes. Puede aparecer al nacimiento o algunos días después. Los signos son progresivos y llevan a la muerte. Hay lesiones histológicas de degeneración de las células de Purkinje del cerebelo.

### **Manosidosis**

Esta enfermedad del almacenamiento lisosomal, hereditaria, fue recientemente descrita en Uruguay en terneros cruzados de las razas Hereford, Aberdeen Angus, Salles y Red Poll. Los signos clínicos son progresivos y se caracterizan por postración, hiperestesia y temblores musculares de cabeza y cuerpo. No hay lesiones macroscópicas. Histológicamente se observa vacuolización de neuronas de varias regiones del sistema nervioso central y macrófagos de diversos órganos.

### **Carencia de cobre**

Afecta bovinos en Río Grande del Sur y ovinos y caprinos en la región Nordeste de Brasil. Aparece al nacimiento o algunas semanas después. Causa ataxia y debilidad progresivas, que llevan a una pará-

lisis ácida. Pueden observarse temblores musculares, principalmente de la cabeza. Algunos animales nacen ya con parálisis. Se observa degeneración neuronal, hipomielinogénesis y lesiones degenerativas (degeneración Walleriana) de la mielina, principalmente en la médula.

### **Polioencefalomalacia**

Causa lesiones degenerativas de la corteza cerebral. Los signos más evidentes son ceguera, opistótonos, nistagmo, estrabismo, incoordinación y depresión. Puede ser debida a carencia de tiamina, intoxicación por azufre o intoxicación por sal. Microscópicamente pueden observarse lesiones degenerativas en la corteza cerebral. Hay edema cerebral evidenciado por la herniación del cerebro por debajo del tentorio y del cerebelo a través del foramen magno. Algunos de los signos clínicos son causados por el edema cerebral, que comprime el cerebelo y tronco encefálico. Histológicamente se observa degeneración y necrosis de la corteza cerebral. En casos iniciales hay respuesta al tratamiento con vitamina B<sub>1</sub>.

### **Intoxicación por plomo**

La localización de las lesiones y los signos clínicos cerebrales son similares a los de la polioencefalomalacia. El edema cerebral es menos marcado que en esta última.

### **Encefalitis por herpes virus bovino-5**

También causa polioencefalomalacia, por lo tanto los signos clínicos son semejantes a las anteriores, pudiendo ser más graves debido a que también causa una encefalitis difusa del cerebro y tronco encefálico.

### **Rabia**

La rabia paralítica, transmitida por murciélagos hematófagos, causa ataxia y debilidad de los miembros. Los signos son progresivos hasta el decúbito permanente. Puede haber tenesmo rectal y relajamiento del esfínter anal. En la rabia urbana, transmitida por perros puede haber signos de alteración de la corteza cerebral, como manía, agresividad y mugidos. No hay lesiones macroscópicas y las lesiones histológicas en la rabia paralítica se localizan principalmente en el tronco encefálico y médula. Hay corpúsculos de inclusión principalmente en el cerebelo.

## **Fiebre catarral maligna**

Afecta bovinos y ciervos. Cuando presenta signos nerviosos causa depresión profunda, incoordinación, presión de la cabeza contra objetos, convulsiones y parálisis. Causa también, queratitis, ulceraciones de los sistemas digestivo y respiratorio con salivación y corrimiento nasal y fiebre. Causa una vasculitis difusa del SN y otros órganos. Está asociada a la presencia de ovinos junto con los bovinos. Generalmente presenta baja morbilidad y muy alta letalidad.

## **Leucosis**

En bovinos una de las formas clínicas más frecuente del linfosarcoma es la nerviosa. Se caracteriza por debilidad y ataxia progresiva de los miembros posteriores que afecta animales adultos. En semanas o meses el cuadro evoluciona para decúbito esternal permanente y el animal tiene que ser sacrificado. El tumor se localiza en las meninges de la región sacra y última porción lumbar de la médula causando compresión. La enfermedad ha sido constatada también en caprinos con lesiones localizadas en la región torácica de la médula.

## **Encefalitis y artritis caprina (CAE)**

Es causada por un lentivirus de la familia Retroviridae, difundido en Brasil, que causa artritis, neumonía, mastitis y encefalitis en caprinos. La forma nerviosa afecta principalmente cabritos de 2 a 4 semanas de edad. Los signos clínicos se caracterizan, principalmente, por parálisis de las neuronas motoras superiores y deficiencias propioceptivas. En algunos días puede evolucionar a parálisis de los 4 miembros y decúbito permanente. Microscópicamente pueden observarse áreas de degeneración en la sustancia blanca de la médula. Histológicamente pueden haber lesiones en la parte caudal del tronco encefálico.

## **Visna**

Afecta ovinos y es causada por un lentivirus de la familia Retroviridae semejante al de la CAE. Se presenta con una forma nerviosa (visna) o una forma respiratoria (maedi). En Brasil se han detectado anticuerpos para este virus y el mismo fue aislado de un cordero sin signos clínicos y de una oveja con artritis, con pérdida progresiva de peso y mastitis. La forma nerviosa afecta ovinos adultos causando paresia y ataxia gradual de los miembros posteriores, que progresa lentamente a parálisis. Pueden observarse, también, postura anormal de la cabeza, nistagmo y temblores de los labios. Las lesiones son similares a las descritas en CAE.

## Scrapie

Es una encefalopatía espongiforme, causada por un prión, que ha sido diagnosticada diversas veces en Brasil. Los signos clínicos son lentamente progresivos e, inicialmente, el animal puede andar separado del rebaño. El signo más característico es el prurito, que hace que el ovino se rasque contra objetos causando pérdida de lana y lesiones de la piel. Pueden observarse ataxia e hipermetría, así como rechinar de dientes. Las lesiones histológicas, localizadas principalmente en el mesencéfalo, puente, médula oblonga y médula espinal, se caracterizan por vacuolización de neuronas y del neurópilo.

## Listeriosis

Afecta esporádicamente bovinos, ovinos, caprinos o bufalinos. Causa parálisis asimétrica de los nervios craneanos, principalmente el facial. Los signos más frecuentes son parálisis unilateral de la oreja, párpado y labio. Otros signos de alteraciones de otros nervios craneanos pueden ocurrir, inclusive signos del sistema vestibular. Las lesiones se localizan en el tronco encefálico y en la mayoría de las veces son solamente histológicas, con presencia de microabscesos.

## Abscesos del SN

Los signos clínicos dependen de la localización del absceso. Una localización frecuente es en las vértebras dorsales y lumbares. Ocurren como consecuencia de infecciones umbilicales. Puede ocurrir, también, mielitis ascendente en ovinos después del corte de la cola. Los signos son, en general, progresivos, llevando finalmente a la parálisis de los miembros posteriores. Pueden ocurrir abscesos de la hipófisis en bovinos jóvenes que han sufrido destete interrumpido por uso de tablillas para disminuir el anestro posparto de sus madres. En estos casos hay evidencias de compresión del nervio trigémino y abducens. Infecciones bacterianas que pueden llegar al tronco encefálico a través del nervio vestíbulo-coclear son observadas como complicación de la otitis parasitaria causada por *Raillietia auris* y nematoides de la familia Rhabditidae. En estos casos se observa un síndrome vestibular. Puede haber lesiones en otras áreas del tronco encefálico causando signos asociados a otros nervios craneanos.

## Botulismo

El botulismo causa parálisis flácida y no presenta lesiones macroscópicas ni histológicas.

## Tétanos

Brotos de tétanos son observados frecuentemente en bovinos, ovinos y caprinos, asociados a traumatismos colectivos: esquila, baños, castración, corte de cola y vacunaciones o administración de medicamentos con productos o jeringas contaminadas. El diagnóstico se realiza por los datos epidemiológicos y los signos clínicos que son característicos: tetania y rigidez generalizada de la musculatura. No causa lesiones en el SN.

## Necrosis simétrica focal

Es una enfermedad de curso subagudo o crónica causada por la toxina épsilon de *Clostridium perfringens* D. Ocurre, preferentemente, en corderos, en primavera. Los signos clínicos son depresión, marcha sin rumbo o en línea recta, incoordinación y, ocasionalmente, ceguera. La mayoría de los animales muere entre 1 y 14 días. Macroscópicamente se observan áreas marrones o enrojecidas, simétricas, focales, localizadas en cápsula interna, núcleos de la base, tálamo, mesencéfalo y pedúnculos cerebelosos. Histológicamente se observa degeneración y necrosis en esas áreas.

## Meningitis bacteriana

Es frecuente en bovinos en el período neonatal. Está asociada a inmunodepresión, que puede ser causada por la ingestión inadecuada de calostro o por la infección por el virus de la diarrea viral bovina u otros agentes. Los signos clínicos se caracterizan por fiebre, depresión o hiperestesia, opistótonos con la musculatura del pescuezo rígida de forma que la tentativa de flexión del mismo es difícil, reflejos aumentados y, ocasionalmente, convulsiones en respuesta a estímulos auditivos. En la necropsia puede observarse inflamación purulenta a leptomeningea de las leptomeninges, que están de aspecto opaco o turbulento. La meningitis puede estar asociada a procesos inflamatorios en otros órganos.

## Coenurosis

Afecta ovinos y con menor frecuencia bovinos. Los signos clínicos, que en general son progresivos, dependen de la localización del quiste. La localización más frecuente es en el cerebro, causando movimientos de torneo, ceguera y depresión. Es frecuente, también la localización en cerebelo causando hipermetría, incoordinación, desequilibrio y otros signos característicos de esta localización. Con me-

nor frecuencia se encuentra en la médula, con signos progresivos de ataxia y debilidad. Algunas veces los signos son estables, como consecuencia de la muerte y degeneración del parásito en el SN.

### **Encefalopatía hepática (intoxicaciones por *Senecio* spp., *Crotalaria* spp. y *Echium plantagineum*)**

En estas intoxicaciones se observa agresividad, algunas veces incoordinación, tenesmo rectal y ocasionalmente prolapso rectal y diarrea. Los signos del sistema nervioso son causados, principalmente, por espongiosis (vacuolización) de la sustancia blanca del cerebro y cápsula interna, que ocurren en consecuencia de la insuficiencia hepática (hiperamonemia). No se sabe cuál es la causa del tenesmo rectal, que junto con la agresividad es uno de los signos más característicos.

### **Intoxicación por *Ateleia glazioviana***

Esta intoxicación, que también causa abortos y fibrilación cardíaca en bovinos puede causar signos nerviosos caracterizados por letargia, depresión, ceguera y andar lento y tambaleante. Los animales permanecen por largos períodos dentro de zanjás o bañados y en decúbito frecuente, algunas veces con la mandíbula apoyada en el suelo. No hay lesiones macroscópicas del SN. En el estudio histológico se observa vacuolización de la sustancia blanca (espongiosis), principalmente de la médula cerebelar, pedúnculos cerebelares y tronco encefálico.

### **Intoxicaciones por *Claviceps paspali*, *Cynodon dactylon*, *Ipomoea asarifolia* y *Phalaris* spp**

Estas intoxicaciones causan un síndrome tremorgénico, que se caracteriza por temblores y ataxia. Inicialmente los temblores pueden afectar la cabeza y cuello, pero cuando los animales son agitados se agravan afectando todo el cuerpo y provocando la caída de los animales, que, posteriormente, se levantan en algunos minutos. Cuando se retira la fuente de intoxicación los animales se recuperan en 7 a 15 días. Las intoxicaciones por *C. paspali* y *C. dactylon*, que afectan bovinos en el sur de Brasil y Uruguay, no causan lesiones macroscópicas o histológicas de significación. La intoxicación por *I. asarifolia* afecta caprinos, ovinos y bovinos en el Nordeste de Brasil y tampoco causa lesiones histológicas. La intoxicación por *Phalaris* spp., que también puede dar otros signos nerviosos y muerte súbita, afecta bovinos y ovinos en el sur de Brasil y Uruguay. Causa lesiones macroscópicas

caracterizadas por la presencia de un pigmento verde-azulado principalmente en el tálamo, médula oblonga y mesencéfalo. Ese pigmento se observa histológicamente dentro de las neuronas.

#### **Intoxicaciones por toxinas tremorgénicas de *Aspergillus* spp. y *Penicillium* spp**

Intoxicaciones por residuos de cáscara de cebada y residuos de remolacha (tallarín de remolacha) contaminados por *Aspergillus* spp. y *Penicillium* spp. fueron diagnosticadas en bovinos, en la década de 1980, en Uruguay. Los signos clínicos son característicos de las intoxicaciones tremorgénicas mencionadas anteriormente pero, al contrario de lo que sucede en esas intoxicaciones, un porcentaje importante de los animales intoxicados por estos residuos mueren. En tres brotes descritos la morbilidad fue del 35 % al 93 % y la mortalidad fue de 3 % a 32 %. No se observan lesiones histológicas de significación.

#### **Intoxicación por *Solanum fastigiatum* y *S. bonariense* L**

Esta intoxicación afecta bovinos y se caracteriza por crisis epiléptiformes periódicas. Cuando los animales son perturbados presentan temblores, opistótonos, nistagmo, extensión de los miembros anteriores, desequilibrio y caídas para atrás o para el costado. Se recuperan rápidamente en algunos segundos hasta un minuto. Entre las crisis no presentan signos clínicos significativos. No hay lesiones macroscópicas y las lesiones histológicas se caracterizan por vacuolización y posterior desaparición de las células de Purkinje del cerebelo. Los axones de estas células, localizados en la camada granular, sustancia blanca, médula y pedúnculos cerebelosos, sufren degeneración tipo Walleriana.

#### **Intoxicación por *Ipomoea carnea* y *Sida carpinifolia***

La intoxicación por *I. carnea* afecta caprinos, ovinos y bovinos en la región Nordeste de Brasil. La intoxicación por *Sida carpinifolia* afecta caprinos, equinos y bovinos en el sur de Brasil. Clínicamente se caracterizan por somnolencia, incoordinación, adelgazamiento progresivo, temblores, balanceo lateral de la cabeza e hipermetría. Estas plantas contienen como principio activo inhibidores enzimáticos que causan enfermedades de almacenamiento de oligosacáridos. No hay lesiones macroscópicas de significación. Las lesiones histológicas se caracterizan por vacuolización de neuronas y células de diversos órganos. En el sistema nervioso la vacuolización neuronal es difusa, pero se hace más evidente en las células de Purkinje del cerebelo.

### **Intoxicación por *Halimium brasiliense***

Afecta ovinos en Uruguay y Río Grande del Sur. Causa convulsiones periódicas, que ocurren principalmente cuando los ovinos son movilizados o asustados. Entre las crisis la mayoría de los animales no presentan signos clínicos; sin embargo, algunos presentan incontinencia urinaria o incoordinación de los miembros posteriores. Algunos animales, en los que las crisis son muy frecuentes, adelgazan progresivamente, quedan en decúbito permanente y mueren. Si los ovinos son retirados de los campos donde existe la planta o después de noviembre, cuando el ciclo de la planta  $\square$ haliza, la mayoría de los ovinos se recupera. En animales poco afectados no hay lesiones histológicas significativas. En los más gravemente afectados hay degeneración axonal difusa en la sustancia blanca, principalmente en la médula espinal y en la cápsula interna.

### **Intoxicación por *Prosopis juliiflora***

Las chauchas de este árbol, cuando forman el 50 % o más de la dieta, y son ingeridas por algunos meses, causan intoxicación en bovinos y caprinos en la región Nordeste de Brasil. Causa signos clínicos característicos de insuficiencia del trigémino: parálisis y atrofia neurogénica de los músculos maseteros, parálisis mandibular, salivación, lengua protrusa y masticación y rumiación con la cara inclinada para que los alimentos no se caigan de la boca. Las lesiones histológicas se caracterizan por degeneración y desaparición de las neuronas del núcleo motor del trigémino.

### **Diplodiosis**

Es una micotoxicosis causada por *Diplodia maydis*, cuando son ingeridos los picnidios del hongo que aparecen como pequeños puntos negros del tamaño de una cabeza de alfiler. Ocurre, en Río Grande del Sur, en rastrojos de maíz. Los signos clínicos se caracterizan por lagrimeo, salivación, temblores musculares, ataxia, paresia y dismetría, con flexión exagerada de los miembros durante la marcha. En algunos animales ocurre parálisis con decúbito permanente seguido de muerte. La mayoría de los animales se recuperan si son retirados de los rastrojos. No se observan lesiones macroscópicas ni histológicas de significación.

## **Intoxicación por organofosforados y carbamatos**

Causa salivación, miosis, bradicardia, diarrea, temblores musculares, tetania, ataxia, desorientación, convulsiones y coma. En casos crónicos se observan lesiones histológicas de degeneración de los nervios periféricos y tractos de la médula espinal.

### **Cetosis**

Es una enfermedad metabólica que afecta bovinos de alta producción y ovinos con preñez múltiple. En Río Grande del Sur y Uruguay ha sido descrita, también, en vacas preñadas gordas (principalmente vaquillonas y vacas falladas del año anterior), que sufren restricción alimentaria en el último mes de gestación. En ovinos y vacas preñadas predominan los signos nerviosos. Las ovejas se separan del rebaño y parecen ciegas, permaneciendo alerta pero sin moverse. Si son forzadas a andar chocan contra objetos o presionan la cabeza contra los mismos. Posteriormente presentan temblores musculares y convulsiones. Mueren en depresión profunda después de 2 a 7 días. En las vacas preñadas se observan hiperexcitabilidad, agresividad, actitud de alerta, temblores musculares e incoordinación; entre 1 y 4 días después de los primeros signos nerviosos ocurre decúbito permanente y posteriormente muerte. En bovinos, al contrario de los ovinos, el tratamiento antes del decúbito es eficiente. Los signos nerviosos ocurren por hipoglucemia y no hay lesiones macroscópicas ni histológicas del SN. Se observa degeneración grasa del hígado.

### **Babesiosis**

La babesiosis causada por *Babesia bovis* causa agresividad o depresión, postración, fiebre y ataques convulsivos. Raramente se observa hemoglobinuria en esta forma de la enfermedad. Macroscópicamente aparece una severa congestión de la corteza cerebral. En frotis y cortes histológicos de la corteza cerebral, y en menor cantidad en otros órganos, se observan numerosas *B. bovis* en eritrocitos que se encuentran marginando las paredes de los capilares. Otras lesiones macroscópicas son las hemorragias pericárdicas, el aumento de tamaño del bazo y la ictericia con hígado de color amarillo o anaranjado.

### **Hipocalcemia**

Es una enfermedad metabólica que afecta vaca en el período perinatal, principalmente en las primeras 48 horas después del parto. Inicialmente presenta excitación y hiperexcitabilidad con temblores

musculares, movimientos de cabeza, mugidos y disnea. Estos signos evolucionan para el decúbito esternal, con disminución de los reflejos, midriasis, decúbito lateral, pérdida de la conciencia y coma. La mayoría de los animales se recuperan después del tratamiento con calcio.

## REFERENCIAS

Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N.(1993). Pathology of domestic animals. 4 ed. Academic Press, San Diego V.3, 653 p.

King AS (1994). Central Nervous System. In: Physiological and Clinical Anatomy of the Domestic Mammals. Oxford University Press, 325p.

Radostits EM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW (1999). Veterinary Medicine. 9<sup>th</sup> edition, W. B. Saunders, London, pp. 501-550.

Riet Alvariza F (1993). Intoxicação por toxinas tremorgênicas de *Aspergillus* spp. y *Penicillium* spp. In: Riet-Correa F., Mendez M.C. Schild A.L. Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos. Hemisferio Sur, Montevideo, pp. 137-141.

Riet-Correa F, Schild AL, Mendez MC, Lemos RAA (2001). Doenças de ruminantes e eqüinos. 2a ed., Varela, São Paulo. Vol 1, 425p., Vol 2, 573p.

Rivero R, Kautz S, Gomar MS, Barros SS, Gimeno EJ (2001). Enfermedad del almacenamiento lisosomal en terneros del norte de Uruguay. Veterinaria (Uruguay) 36: 144-145.

Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A (1995). Veterinary Neuropathology. Ed. Mosby, St Louis, 527p.

The Merck Veterinary Manual (2001). Aiello SE (ed). 8<sup>th</sup> edition, Merck & Co, USA, pp.889-896.

Tokarnia CH, Döbereiner J, Peixoto PV (2000). Plantas tóxicas do Brasil. Rio de Janeiro: Editora Helianthus, 310p.

# ENFERMEDADES DE ALMACENAMIENTO LISOSOMAL CON ESPECIAL REFERENCIA A AQUELLAS QUE ORIGINAN CUADROS NERVIOSOS EN RUMIANTES.

## **Eduardo Juan Gimeno**

Instituto de Patología, Facultad de Ciencias Veteri-

P.O.Box 296, (1900) La Plata. Argentina.

E-mail: [ejgimeno@fcv.unlp.edu.ar](mailto:ejgimeno@fcv.unlp.edu.ar)

El lisosoma es un organoide encargado de la eliminación y el reciclado de macromoléculas; es además fuente de aminoácidos, ácidos grasos, ácidos nucleicos y azúcares para ser reutilizados en procesos de síntesis celular. En la especie humana se han caracterizado alrededor de tres docenas de desórdenes metabólicos, heterogéneos, en su mayoría determinados genéticamente y que se consideran enfermedades de almacenamiento lisosomal. Son también numerosas las enfermedades de almacenamiento lisosomal que han sido caracterizadas en los animales domésticos y en animales de laboratorio. En todas estas afecciones se observa el depósito anormal de esfingolípidos, glicolípidos, oligosacáridos o mucopolisacáridos en el interior de los lisosomas (Jolly & Walkley, 1997).

Algunas de ellas tienen importancia en medicina veterinaria, y otras revisten interés como modelos de enfermedades humanas. Si bien la mayoría de estas entidades nosológicas tiene base genética se han reconocido, hasta el momento, varias originadas por la ingestión de vegetales (de Balogh et al. 1999, Driemeier et al. 2000, Jolly & Walkley 1997,

Loretti et al. 2003, Seitz et al. 2005, Stegelmeier et al. 2005, Tokarnia et al. 2000).

En este capítulo se resumirán los hallazgos de varias enfermedades con acúmulo lisosomales descritas en Argentina, Brasil y Uruguay.

Dentro de estas enfermedades, las manosidosis constituyen el grupo más común y de mayor importancia económica en los animales domésticos. La **a-manosidosis** hereditaria ha sido identificada en terneros en el Uruguay (Rivero et al. 2000). Es una afección hereditaria que se presenta principalmente en bovinos Aberdeen Angus, y puede llegar a presentarse en cualquier lugar en donde se críe esa raza. También se la ha identificado en las razas Murray Grey y Galloway.

La a-manosidosis ha sido considerada una enfermedad de importancia económica en bovinos, a tal punto que en Nueva Zelanda y en Australia se desarrollaron programas de control basados en la identificación de animales Angus y Murray Grey heterocigotas mediante la detección de a-manosidasa plasmática o, más modernamente, mediante la detección de esos animales por técnicas de biología molecular. El control de la enfermedad se basa en la identificación de los animales que portan ese carácter recesivo en heterocigosis y la eliminación de los mismos de los plantales de reproductores. Clínicamente se caracteriza por ataxia, temores musculares de la cabeza y el cuello, cabeceo, retardo de crecimiento y muerte o necesidad de eutanasia antes de llegar al año de edad. Esos signos generalmente aparecen entre 1 y 5 meses de edad, ocasionalmente hasta los 15 y se van exacerbando durante 3 ó 4 meses. El primer signo observable es balanceo del tren posterior, especialmente durante el ejercicio. Los animales tienden a pararse con los miembros abiertos, también muestran paso inestable, con flexión exagerada de los miembros posteriores. Esos signos se exacerbaban si los animales son excitados, suele haber diarrea y pobre desarrollo. Los terneros muestran agresividad y tratan de atacar pero no lo logran debido a la incoordinación. La muerte puede sobrevenir por parálisis o inanición. Muchas veces son sacrificados por la imposibilidad de levantarse. Además del síndrome antes mencionado, también pueden presentarse terneros que nacen prematuramente y mueren poco después del parto. Terneros nacidos a término suelen morir luego de evidenciar ataxia cerebelosa (Jolly & Walkley 1997).

Con respecto a la **b-manosidosis** ha sido caracterizada en cabras Anglo-Nubian y en terneros Salers. Se han implementado programas de control en Australia, Nueva Zelanda y América del Norte (Jolly & Walkley 1997). Las lesiones y signos clínicos son más severos que en la a-manosidosis. Los animales aparecen afectados desde el nacimiento con anomalías nerviosas y esqueléticas prominentes; muestran imposibilidad de pararse desde el nacimiento, sacuden la cabeza y presentan tremores generalizados. Si están caídos en decúbito lateral pueden presentar opistótonos. Los huesos del cráneo pueden mostrar una convexidad exagerada coincidente con hidrocefalia de los ventrículos laterales (Jolly & Walkley 1997).

En la literatura se cita, desde hace años, la presentación de **glicoproteínosis** secundarias a la ingestión de plantas de los géneros *Swainsona* (en Australia) y *Oxitropis* y *Astragalus* (en América del Norte) (Jolly & Walkley 1997, Stegelmeier et al. 2005). Posteriormente, se incrementó la lista de especies vegetales capaces de desencadenar este tipo de afecciones en los animales (Barbosa et al. 2006, Driemeier et al. 2000, Loretto et al. 2003, Rodríguez Armesto et al. 2004, Seitz et al. 2005, Tokarnia et al. 2000). Entre esas glicoproteínosis, están las a-manosidosis adquiridas en bovinos, ovinos y caprinos producidas por intoxicación con: *Ipomoea fistulosa* (Tokarnia et al. 2000), *Ipomoea asarifolia* (Tokarnia et al. 2000), *Ipomoea hieronymi* var. *Calchaquina* (Rodríguez Armesto et al. 2004), *Ipomoea sericophylla* (Barbosa et al. 2006) e *Ipomoea riedelii* (Barbosa et al. 2006).

La *I. fistulosa* es ingerida en épocas de escasez de pasturas, ya que se mantiene verde todo el año. Algunos animales parecerían desarrollar un gusto pervertido o vicio por esa planta. Los signos clínicos comienzan con un estado de embriaguez; la sintomatología clínica es mucho más evidente en caprinos y se caracteriza por desequilibrio del tren posterior, hipermetría e inestabilidad. En bovinos y ovinos la intoxicación origina mal estado general llegando en casos extremos a la caquexia. En la intoxicación por *I. asarifolia*, la sintomatología es similar a lo descrito para *I. fistulosa*, con la diferencia que aquí los bovinos son los más susceptibles. Las intoxicaciones por *I. hieronymi* var. *calchaquina*, *I. sericophylla* e *I. riedelii* han sido observadas solamente en cabras, la primera en el noroeste de la Argentina y las dos últimas en el nordeste del Brasil. La sintomatología es similar a lo descrito para *I. fistulosa*.

Otra a-manosidosis adquirida fue identificada en Río Grande do Sul en caprinos que ingerían *Sida carpinifolia* (Driemeier et al. 2000). Los animales presentaban ataxia, hipermetría, hiperestesia y temores musculares en la cabeza y cuello. Además, se presentaron también casos de aborto y mortalidad perinatal. La signología nerviosa puede persistir durante varios meses. La misma planta demostró luego ser tóxica para ovejas (Rodríguez Armesto et al. 2004) y equinos (Loretti et al. 2003). El cuadro observado en equinos fue agudo o hiperagudo y, además de signología nerviosa, los animales presentaban fuertes dolores abdominales seguidos de postración y muerte en 24 horas.

Por otra parte, la **glicogenosis tipo II** (Enfermedad de Pompe) fue caracterizada en bovinos Brahman en el sur de Río Grande do Sul, en proximidades de la frontera con la Argentina (Zlotowski et al. 2005, 2006). Los signos clínicos comienzan en terneros generalmente a los 2 ó 3 meses de edad, con pérdida de condición general y crecimiento retardado al compararlos con otros terneros de la misma edad. Hay debilidad muscular, letargia e incoordinación en la marcha. Después del destete se exacerbaban los signos clínicos: aparecen temores musculares, los animales caen si son excitados, permanecen en esa posición por largos períodos y se levantan luego con dificultad. Los terneros mueren o son sacrificados alrededor de los 9 meses de edad. Al igual que en la manosidosis, el control de la enfermedad se basa en la identificación de los heterocigotas portadores del gen recesivo y la eliminación de los mismos de los plantales de reproductores.

Las intoxicaciones con *Halimium brasiliensis* y con *Phalaris angusta*, que cursan con cuadros neurológicos en rumiantes, pueden homologarse a las **lipofuscinosis**. La intoxicación por *Halimium brasiliensis* se ha descrito en la Laguna de los Patos en Río Grande do Sul; existen además referencias que indican la existencia de problemas en el Uruguay por ingestión de este vegetal. La intoxicación se presenta solamente en ovinos mayores a dos años después de ingerir grandes cantidades de la planta mezclada con las pasturas. Se presenta en general entre agosto y noviembre y más raramente en mayo y junio. El cuadro clínico se caracteriza por crisis epileptiformes que ocurren cuando los animales son excitados. Los ovinos caen presentando temores musculares, opistótonos, nistagmo, tetania y movimientos de pedaleo. El cuadro puede agravarse y terminar con postración y muerte. Si los animales son retirados al presentarse los primeros signos se observa una mortandad de 1 a 5 %; si se los deja en la pastura problema puede llegar al 35 %.

La intoxicación con *Phalaris angusta* se presenta en la Provincia de Buenos Aires (Odriozola et al. 1991), en bovinos y en ovinos. Puede originar un cuadro hiperagudo con arritmias cardíacas colapso y muerte súbita en animales recién ingresados a la pastura. El cuadro crónico, llamado "*Phalaris staggers*" (bamboleo) se presenta luego de semanas de comer en pasturas dominadas por *Phalaris*. Está caracterizado por excitación, incoordinación y temores musculares, los animales finalmente quedan postrados. Algunos animales pueden recuperarse pero el cuadro es fatal luego de varios episodios repetidos.

Otras intoxicaciones vegetales en las que se observan acúmulos intralisosomales y han sido agrupadas tentativamente dentro de las lipodosis son la intoxicación por *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* que origina en vacunos una enfermedad aún no bien caracterizada con sobrecarga de glicolípidos (Paulovich et al. 2002) y a las lesiones hepáticas causadas en bovinos por la ingestión de *Brachiaria* spp. (Gomar et al. 2005).

La toxicosis por *S. fastigiatum* ha sido frecuentemente observada en el extremo sur del Brasil. Los signos se presentan en bovinos de más de 8 meses de edad, luego de comer grandes cantidades de la planta. Esta situación se produce en épocas de carencia de alimentos. La intoxicación siempre es crónica y evoluciona durante varios meses. Los síntomas son variables y propios de enfermedad cerebelosa, caracterizados por crisis epileptiformes periódicas que ocurren cuando los animales son asustados o excitados, pudiendo también ser espontáneas. Esas crisis se evidencian por nistagmo, rigidez de los músculos del cuello y de los miembros, marcha con aumento de base de sustentación, extensión de la cabeza, pérdida del equilibrio y caída en decúbito dorsal o lateral, con opistótonos y contracciones tónico-clónicas. Esas crisis duran menos de un minuto y luego los animales vuelven a la normalidad. En algunos animales la sintomatología nerviosa se vuelve permanente, los animales pierden peso, quedan en decúbito permanente y terminan muriendo. La morbilidad varía entre 1 y 20 %; en general no se observan muertes naturales porque los propietarios venden los animales cuando comienza a manifestarse signología clínica.

Finalmente, en la intoxicación con "naranjillo" (*Solanum bonariense*) en bovinos, se producen depósitos lisosomales glicoproteicos en las células de Purkinje aunque los mecanismos patogénicos demostrados hasta el momento parecerían indicar que no se originarían por

deficiencias en hidrolasas lisosomales, sino por proteólisis citoplásmica (Verdes et al. 2004, 2006).

El cuadro clínico y también las lesiones microscópicas, coinciden con lo descrito para *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum*. Esta intoxicación se presenta en el Uruguay en el litoral de los ríos Negro y Uruguay (Verdes et al. 2004, 2006). En el ámbito de los toxicólogos vegetales, se discute si se trata de la misma planta o de especies vegetales diferentes.

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal hereditarias son, en su gran mayoría, autosomales recesivas y por consiguiente poco frecuentes en condiciones de servicio natural. Diferente es el caso empleando inseminación artificial que puede llegar a multiplicar y diseminar masivamente caracteres recesivos presentes en un reproductor. Estas entidades adquieren, de esa manera, un nuevo interés y una importancia práctica a tener en cuenta. Por otro lado, varias intoxicaciones vegetales de Sudamérica, previamente desconocidas o parcialmente caracterizadas, cursan con almacenamiento lisosomal como ya fue mencionado.

En la mayoría de estas enfermedades existe compromiso del sistema nervioso central y, por consiguiente, se presentan desórdenes neurológicos que deberían ser considerados al momento de realizar el diagnóstico diferencial con diversas neuropatías.

## BIBLIOGRAFÍA.

Barbosa RC, Riet-Correa F, Medeiros RMT, Lima EF, Gimeno EJ, Barros SS, Molyneux RJ and Gardner DR (2006). Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats in the state of Paraíba, Northeastern Brazil. *Toxicon* 47, 371-379.

de Balogh KK, Dimande AP, van der Lugt JJ, Molyneux RJ, Naude TW, Welman WG (1999). A lysosomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* in goats in Mozambique. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations* 11, 266-273.

Driemeier D, Colodel EM, Gimeno EJ, Barros SS (2000). Lysosomal storage disease caused by *Sida carpinifolia* poisoning in goats. *Veterinary Pathology* 37, 153-159.

Gomar MS, Driemeier D, Colodel EM and Gimeno EJ (2005). Lectin histochemistry of foam cells in tissues of cattle grazing *Brachiaria* spp. *Journal of Veterinary Medicine A* 52, 18-21.

Jolly RD, Walkley SU (1997). Lysosomal storage diseases of animals: an essay in comparative pathology. *Veterinary Pathology* 34, 527-548.

Loretti AP, Colodel EM, Gimeno EJ, Driemeier D (2003). Lysosomal storage disease in *Sida carpinifolia* toxicosis: an induced mannosidosis in horses. *Equine Veterinary Journal* 35, 434-438.

Odriozola E, Campero C, López T, Marín R, Casaro A, Andrada M (1991). Neuropathological effects and deaths of cattle and sheep in Argentina from *Phalaris angusta*. *Veterinary and Human Toxicology* 33, 465-467.

Paulovich FB, Portiansky EL, Gimeno EJ, Schild AL, Méndez MC, Riet-Correa F (2002). Lectin-histochemical study of lipopigments present in the cerebellum of *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* intoxicated cattle. *Journal of Veterinary Medicine A* 49, 473-477.

Rivero R, Kautz S, Gomar MS, Barros SS, Gimeno EJ (2001). Enfermedad de almacenamiento lisosomal en terneros del norte del Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 36, 5-9.

Rodriguez Armesto R, Repetto AE, Ortega HH, Peralta CJ, Pensiero JF, Salvetti NR (2004). Intoxicación en cabras por ingestión de *Ipomoea hieronymi* var. *calchaquina* en la Provincia de Catamarca, Argentina. *Veterinaria Argentina*. 21, 332-341.

Seitz AL, Colodel EM, Schmitz M, Gimeno EJ, Driemeier D (2005). *Sida carpinifolia* (MALVACEAE) poisoning in sheep (Short communication). *Veterinary Record* 156, 386-388.

Stegelmeier BL, James LF, Gardner DR, Panter KE, Lee ST, Ralphs MH, Pöster JA, Spraker TR (2005). Locoweed (*Oxytropis sericea*)-induced lesions in mule deer (*Odocoileus hemionus*). *Veterinary Pathology* 42, 566-578.

Tokarnia CH, Döbereiner J, Peixoto PV (2000). Plantas tóxicas do Brasil. Editora Helianthus, Rio de Janeiro, Brasil.

Verdes JM, Battes D, Ruiz P, Gutiérrez F, Moraña A, Guerrero F, Fidalgo LE, Goicoa A, Kun A (2004). Estudio inmunohistoquímico de las alteraciones del citoesqueleto en células de Purkinje del cerebelo de bovinos intoxicados con *Solanum bonariense* (Linnaeus, 1753). *Pesquisa Veterinária Brasileira* 24, 75-76.

Verdes JM, Moraña A, Gutiérrez F, Battes D, Fidalgo LE, Guerrero F (2006). Cerebellar degeneration in cattle grazing *Solanum bonariense* ("Naranjillo") in Western Uruguay. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 18, 299-303.

Zlotowski P, Gimeno EJ, Diaz A, Barros R, Driemeier D (2006). Generalized glycogenosis in Brazilian Brahman cattle. *Veterinary Research Communications* 30, 369-377.

Zlotowski P, Nakazato L, Dutra V, Barros SS, Gimeno EJ, Glöcks M, Colodel EM and Driemeier D (2005). Glicogenose hereditária em bovinos Brahman no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 25, 210-214.

## POLIOENCEFALOMALACIA EN RUMIANTES

**Franklin Riet-Correa<sup>1</sup>, Rodolfo Rivero<sup>2</sup>, Fernando  
, Ricardo A. A. Lemos<sup>4</sup>, Cristina Easton<sup>5</sup>**

Hospital Veterinário, CSTR, Universidade Federal de Campina Grande, Patos. Paraíba. Brasil. 58700-000, PB.

E-mail: franklin.riet@pq.cnpq.br

Dirección de Laboratorios Veterinarios Miguel C. Rubino, Laboratorio Regional Noroeste. Paysandú. Uruguay.

E-mail: dilavepd@adinet.com.uy

Dirección de Laboratorios Veterinarios Miguel C. Rubino, Laboratorio Regional Este, Av. Miranda 2045. Treinta y Tres. Uruguay.

E-mail: fdutraquintela@gmail.com

Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

E-mail: rlemos@nin.ufms.br

Dirección de Laboratorios Veterinarios Miguel C. Rubino, Laboratorio Central- Departamento de Patobiología. Montevideo. Uruguay.

E-mail: mceaston@adinet.com.uy

### ETIOLOGÍA

La polioencefalomalacia conocida también como necrosis cerebrocortical, es un término descriptivo que literalmente significa malacia de la sustancia gris del encéfalo. Se caracteriza histológicamente por necrosis laminar de la corteza cerebral, que dependiendo del tiempo de evolución es seguida por

infiltración por macrófagos y cavitación. Puede ocurrir necrosis principalmente en los núcleos de la base, tálamo y mesencéfalo. La utilización del término "polioencefalomalacia" ha generado confusión, por que puede ser utilizado con dos significados:

1) indicando lesión de necrosis laminar de la corteza cerebral, la cual ocurre en diversas enfermedades incluyendo intoxicación por cloruro de sodio y síndrome de privación de agua en suinos y bovinos, intoxicación por plomo en bovinos, encefalitis por herpesvirus bovino-5 (BHV-5) en bovinos e intoxicación por azufre en bovinos y ovinos (Riet-Correa 1986). Las intoxicaciones por ácido cianhídrico y por ácido fluoracético (o plantas que contienen estas sustancias) por causar hipoxia de la corteza cerebral pueden también causar lesiones de necrosis laminar.

2) designase como polioencefalomalacia (PEM) una enfermedad neurológica causada por disturbios en el metabolismo de la tiamina, cuya principal característica es la necrosis laminar de la corteza cerebral y, ocasionalmente, en núcleos del encéfalo (Lima et al. 2003). La PEM, desde su primera descripción en 1956 y en los siguientes 25 años, fue atribuida a una deficiencia o disturbio en el metabolismo de la tiamina. Como los rumiantes dependen de la síntesis de tiamina por las bacterias ruminales, alteraciones en la flora ruminal, en la acidosis ruminal clínica o subclínica, por ingestión de raciones ricas en granos, pueden llevar a la disminución de la producción de tiamina por falta de bacterias que la sintetizan o por la presencia de bacterias que producen tiaminasas que hidrolizan la tiamina. Los antibióticos pueden también causar alteraciones en la flora ruminal y afectar los niveles de tiamina así como algunos medicamentos, como levamisol y benzimidazoles, por actuar como cofactores para la tiaminasa tipo I, han sido, también asociados a PEM.

La mayoría del ATP es generado por glicólisis por la vía pentosa fosfato, siendo la transcetolasa, una enzima que limita esta vía. Como la tiamina es cofactor para esa enzima, su falta causa alteración de la glicólisis y de la producción de ATP. Además la tiamina actúa como cofactor para varias otras enzimas del ciclo de Krebs.

En Río Grande do Sul un brote de PEM fue diagnosticado en cabras asociado a la ingestión de "Uva del Japón" (*Hovenia dulcis*), sugiriéndose como causa del problema la elevada cantidad de azúcares presentes en la planta (Colodel et al. 1998).

La carencia de la tiamina como causa de PEM es sugerida por la recuperación de los animales afectados mediante el tratamiento con esta vitamina y por la reproducción de la enfermedad administrando experimentalmente análogos competitivos de la tiamina como el Ampolio. Entretanto, trabajos en diversos países han demostrado que, en rumiantes, la mayoría de los brotes de PEM, incluyendo los causados por la ingestión de melaza, son causados por el alto consumo de azufre (Gould 1998, 2000, Loneragan et al. 1998, Mella et al. 1976, Olkowski 1997).

En Brasil, la PEM ha sido diagnosticada en bovinos en varios Estados (Ferreira et al. 1986, Gonçalves et al. 2001, Nakazato et al. 2000, Riet-Correa et al. 1983, Santos et al. 1983) sin que su etiología haya sido definida. Inicialmente, la enfermedad fue asociada a la ingestión de cadáveres (Purisco 1982) o a cambios bruscos en la alimentación, principalmente cuando animales pastoreando en pasturas pobres son introducidos en pastos de excelente calidad (Moro et al. 1994), trabajos recientes no confirmaron estas hipótesis (Nakazato et al. 2000). Algunos brotes de PEM son causados, aparentemente, por una intoxicación por cloruro de sodio/privación de agua (Lemos et al. 1997, Nakazato et al. 2000) y otros han sido asociados a altos niveles de azufre. En el caso de la intoxicación por NaCl/privación de agua debemos considerar que el Na es el principal determinante de la osmolaridad extracelular. Dicho ion pasa lentamente por la barrera hemato-encefálica, por lo tanto, las alteraciones en la concentración del sodio extracelular son la causa más importante de alteraciones en el balance de líquidos. En rumiantes, signos neurológicos por alteraciones de la concentración del Na ocurren frecuentemente después de un período de ayuno hídrico o restricción de agua, seguido de consumo irrestricto de agua. El efecto de la restricción de agua puede ser exacerbado por el consumo de sal (sal mineral o suplementos proteico-energético-mineral). Los rumiantes pueden ingerir hasta 14 % de sal en la alimentación si el consumo de agua es irrestricto, pero no se recomienda más que 4 %. Concentraciones menores pueden ser tóxicas si hay restricción de agua, o cuando el agua contiene más de 0,3 % de sal. Los signos clínicos ocurren cuando los animales tienen acceso al agua a voluntad. Las altas concentraciones de Na en el SNC impiden la glicólisis anaeróbica e inhiben la salida de Na. Un hecho que sugiere que en Brasil la PEM sea causada por NaCl es la práctica de utilizar suplementos proteico-energético-minerales, conocidos también como sal proteinada, sal proteica o mezclas múltiples, muy usados desde 1961, durante la época de seca en pasturas diferi-

das. Estos suplementos son una mezcla de concentrados energéticos y proteicos, urea, minerales y aproximadamente 30 % de sal blanca, que es utilizada para limitar su consumo, que se estima en 1 g por kg de peso vivo, pero puede ser mayor.

En el caso de intoxicación por azufre, las fuentes de este mineral pueden ser: la pastura, los concentrados, el suplemento mineral, el suplemento proteico-energético-mineral, o el agua, siendo necesario sumar el azufre de todas las posibles fuentes para diagnosticar la intoxicación. La ingestión de niveles de azufre mayores de 0.4 % en la alimentación puede causar PEM. En el rumen, el azufre y los sulfatos son convertidos en ión sulfato, que parecería ser la forma tóxica. Algunos sulfatos son detoxificados por la producción bacteriana de aminoácidos conteniendo azufre, otros son eructados en forma de sulfato de hidrógeno, y otros son absorbidos a través de la pared ruminal pudiendo causar toxicidad. Como las bacterias participan activamente de todo este proceso la ocurrencia de PEM depende, también, de la flora ruminal. En general, en condiciones de acidez ruminal hay mayor producción de sulfato de hidrógeno. No se conoce la patogenia de la intoxicación por azufre; animales con dietas altas en azufre pueden tener bajos índices de tiamina, pudiendo estar asociados otros factores. El S podría actuar en la cadena de transporte de electrones interfiriendo en la producción de ATP.

En Brasil, en un estudio de 15 brotes de PEM fue observado que en apenas dos brotes los animales habían sido manejados con poca oferta de agua y, posiblemente, privados de la misma; en un brote la privación habría ocurrido durante el transporte para una feria y en el otro se trataba de animales semi-confinados. Un punto a ser destacado es que en la mayoría de los casos no se realizó una estimación de la disponibilidad y consumo de agua por los bovinos, debiéndose considerar que un bovino adulto debe consumir, diariamente, en promedio, 10 % de su peso corporal de agua. En los brotes restantes los animales eran criados extensivamente, no siendo mencionada ni la privación de agua, ni la utilización de niveles tóxicos de azufre. El pH ruminal estaba dentro de los patrones normales en tres brotes en los que fue realizado el análisis. La suplementación mineral era adecuada en una propiedad visitada. La ingestión de cadáveres, como posible causa de la enfermedad, fue descartada en dos propiedades: en una porque los cadáveres eran quemados; y en otra porque fueron afectados animales lactantes (Lemos et al. 1996). La enfermedad ha sido diagnosticada, también, en animales que tienen acceso a sal blanca

después de largos períodos de privación de la misma e ingieren grandes cantidades de este producto en un corto lapso. En estos casos la intoxicación por cloruro de sodio fue considerada como causa de la enfermedad (Lemos et al. 1997).

En los brotes de PEM observados en bovinos en Mato Grosso do Sul es importante resaltar que se verificó respuesta al tratamiento con tiamina (Nakazato et al. 2000), lo que parece indicar que la enfermedad es debida a una alteración en el metabolismo de esta vitamina, causada probablemente por la presencia de tiaminasas en el rumen. Debemos considerar que en casos de intoxicación por azufre hay también recuperación clínica de los animales después del tratamiento con tiamina. Hasta el momento, en ningún brote de PEM fueron determinados los niveles ruminales o sanguíneos de tiamina, ni los niveles de azufre en el rumen o en pasturas, aguas y mezclas minerales que estaban siendo consumidas por los animales.

De los brotes de PEM en ovinos y caprinos algunos ocurren en animales alimentados con concentrados y otros en animales a campo. En los animales alimentados en base a concentrados los brotes podrían estar asociados a acidosis subclínica y, consecuentemente a alteraciones en el metabolismo de la tiamina. En ovinos y caprinos a campo es probable que se trate de una causa tóxica, posiblemente intoxicación por azufre, ya que en estas especies la intoxicación por NaCl no ha sido relatada como causa de PEM. En un brote fue comprobado que la causa fue intoxicación por azufre (Mella et al. 1976).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

A pesar de que la literatura internacional menciona que PEM ocurre, principalmente, en animales de 8-12 meses de edad, en confinamiento o sometidos a cambios bruscos de alimentación, la mayoría de los casos descritos en bovinos en Brasil, han sido observados, principalmente, en animales a campo siendo los adultos afectados en mayor número (Ferreira et al. 1986, Lemos et al. 1996, Moro et al. 1994, Purisco 1982, Riet-Correa 1986).

En 4 estudios realizados en bovinos en Mato Grosso do Sul, la enfermedad fue observada tanto en la forma de brotes como en casos aislados y no presentó carácter estacional, ocurriendo durante todo el año (Lemos et al. 1996, 2000, Purisco 1982, Riet-Correa 1986). Fueron afectados animales de todas las edades, ocurriendo solamente un

brote en animales menores de 6 meses. En la mayoría de los brotes la morbilidad y mortalidad fueron menores del 1 %, pero también se observaron tasas de hasta 14 %. La letalidad fue variable, desde 43 % hasta 100 %, dependiendo de la respuesta al tratamiento, siendo más eficiente en el inicio del cuadro clínico.

En un estudio en el Estado de São Paulo se describieron 14 casos de la enfermedad, afectando principalmente a bovinos en el primer año de vida (10 casos) y solamente 4 casos en animales mayores del año. Todos los animales se alimentaban en régimen de pasturas, el 64,3 % de los animales recibieron un suplemento proteico-energético – mineral y el 35,7 % no recibieron este suplemento (Gonçalves et al. 2001). Enfermaron animales de diferentes razas, la mayoría (78,6 %) eran machos. Los autores consideran que eso pueda estar relacionado con la mayor utilización de machos para engordar. De los 14 casos ocho respondieron al tratamiento con clorhidrato de tiamina.

Además de Mato Grosso do Sul y São Paulo (Gonçalves et al. 2001, Nakazato et al. 2000), se diagnosticaron brotes de PEM en bovinos también en Río Grande do Sul (Riet-Correa et al. 1983, Santos et al. 1983), Minas Gerais (Ferreira et al. 1986, Moro et al. 1994), Goiás y Mato Grosso.

En ovinos la enfermedad ha sido diagnosticada en el Centro-Oeste (Moscardini et al. 2003) y Nordeste (Lima et al. 2003, Nascimento et al. 2003) y en caprinos en las regiones Sur (Colodel et al. 1998) y Nordeste (Lima et al. 2003). Los brotes pueden ocurrir durante todo el año, tanto en animales ingiriendo concentrados, como en animales en pasturas, sin suplementación. Animales de diversas edades pueden ser afectados. La morbilidad puede ser de hasta 14 % y la letalidad es variable. En animales no tratados la letalidad es de prácticamente 100 %, pero si los animales son tratados con tiamina en las primeras 24 horas después del inicio de los signos clínicos la mayoría sobrevive (Lima et al. 2003).

En Uruguay, la Dirección de Laboratorios Veterinarios "Miguel C. Rubino" (DILAVE) a través de su red de laboratorios, entre los años 1997 y 2006, diagnosticó un total de 34 focos de polioencefalomacia con una morbilidad general entre 0,43 % y 14,5 % y una mortalidad de entre 0,43 % y 6 %, principalmente en los meses de primavera, primordialmente en animales jóvenes menores de 2 años y de diferentes razas, en su mayor proporción en praderas cultivadas pero también en campo natural.

En la zona Este del Uruguay de los 9 brotes de polioencefalomalacia reportados por el Laboratorio Regional Este de la DILAVE, cuatro ocurrieron en vacas, tres en terneros, uno en novillos de sobreaño, y uno en un toro, en los departamentos de Lavalleja, Treinta y Tres, Cerro Largo y Durazno. Tres brotes ocurrieron en noviembre, dos en octubre, uno en septiembre, uno en mayo, uno en julio y uno en abril. En cuatro brotes fue afectado solamente un animal. Cinco brotes ocurrieron sobre campo mejorado y 4 sobre campo natural. La morbilidad fue de 0,85 % a 10 % y la letalidad de 50 % a 100 %. La causa de la enfermedad se desconoce pero todos los casos ocurrieron en zonas de sierras y colinas y ninguno en la zona baja de bañados, sugiriendo la existencia de factores de riesgo ambientales tales como la existencia de altos valores de sulfato en la pastura y/o el agua. El tratamiento con vitamina B1 mostró resultados a veces espectaculares en los casos de polioencefalomalacia. En este mismo período también se registraron 3 focos de intoxicación por NaCl/ privación de agua, que epidemiológicamente guardarían una relación diferente con la polioencefalomalacia por carencia de tiamina o excesos de sulfatos. De los 3 brotes por privación de agua 2 ocurrieron en otoño, en los Departamentos de Treinta y Tres y Lavalleja, en vacas que fueron encerradas para realizar el diagnóstico de gestación y el destete por 72 horas sin agua. Otro brote ocurrió en el Departamento de Durazno, en un hotel de terneros en verano luego de un transporte prolongado en pleno calor.

La sintomatología observada fue tambaleo, depresión marcada, babeo, ceguera, estrabismo, rechinar de dientes, hidrorumen, convulsiones y agresividad. Muchos animales se encontraron muertos. Histopatológicamente se presentaba edema cerebral perivascular con necrosis laminar cortical. En todos los casos los animales estaban a campo natural y morían luego de consumir grandes cantidades de agua. En estos campos habían represas o lagos, por lo que la disponibilidad de agua a voluntad después de un largo período de escasez es un desencadenante de dicho cuadro. Los brotes son agudos y típicos de una epidemia de punto, con muerte de muchos animales en 1 a 2 días. Muchos de los animales son encontrados muertos cerca o incluso dentro de la fuente de agua. La morbilidad fue del 5,56 % al 14,29 % y la letalidad del 70 % al 87,5 %. Esta enfermedad probablemente se deba, no a una deficiencia de vitamina B1, sino a la hiponatremia severa que se produce al consumir bruscamente grandes cantidades de agua, lo que provoca un desbalance osmótico y el ingreso masivo de agua al SNC. Por esta razón, tal vez fuera mejor llamar a esta enfermedad como "intoxicación por agua".

En la Región Litoral de Uruguay fueron diagnosticados por el Laboratorio Regional Noroeste 13 brotes de PEM con una morbilidad de 0,43 % a 14,5 % y una mortalidad de 0,43 % a 6 % (Cuadro 1). Como puede ser visto en la Tabla 1, en el litoral de Uruguay la PEM afecta a animales de 4 meses a 4 años de edad, preferentemente de 4 meses a 2 años, en diferentes épocas del año, principalmente en primavera en praderas cultivadas, pero también en campo nativo. Ocurre tanto en rodeos suplementados con granos, con granos y sal mineral, no suplementados y en potreros fertilizados y no fertilizados, tanto en ganado de leche como de carne. Un síntoma predominante descrito en la mayoría de los casos fue ceguera, acompañada de otros signos clínicos nerviosos como ataxia, opistótonos, incoordinación, nistagmo. En todos los brotes en que los animales fueron tratados hubo una buena respuesta a la administración de tiamina. También en los casos observados en Uruguay, es difícil realizar suposiciones con relación a la etiología de la enfermedad; entretanto parecería que en el brote 12 (ver Cuadro 1), en el que enfermaron 53 vacas en producción, murieron 23 y sobrevivieron 30 que fueron tratadas con tiamina, éste estuvo asociada su aparición con la fertilización con azufre del campo. **El brote fue en octubre y en septiembre habían fertilizado con 120 kg por hectárea de fertilizante NPS 8.46.20 (8 partes de nitrógeno, 46 de fósforo y 20 de azufre) o con 120 kg de NPS 10.46.14., y con 20 Kg de azufre elemental por Há (12 ppm). En este caso era un tambo con producción intensiva sobre praderas de gramíneas y leguminosas. En el momento del brote, la producción diaria promedio era de 35 litros de leche, muriendo las vacas en ordeño más jóvenes, entre 2 y 4 años.**

**En la zona Sur del Uruguay, el Departamento de Patobiología del Laboratorio Central de la DILAVE "Miguel C. Rubino", registró 12 focos, mayoritariamente en los meses de septiembre, octubre y noviembre (8 brotes), con una morbilidad de 1 % a 6 % y mortalidad de 1 % a 5 %, en suma mayor proporción en animales jóvenes menores de 2 años (7 focos). En algunos de estos casos de esta región debido al cuadro histopatológico observado no se descartó la interacción con Herpes Virus Bovino 5 (HVB-5).**

**Cuadro 1: Datos epidemiológicos y clínicos de brotes de poliencefalomalacia en bovinos en el área de influencia del Laboratorio Regional Noroeste Di.La.Ve Miguel C. Rubino, 1998 – 2006 (continua en la próxima página)**

Bro-te	Mes/Año	Dpto.	Categoría Cantidad	Edad	Raza	Pastoreo	Suplementación	Morb. %	Mort. % B1	Resp. Trat.	Sintomas	Fertilización
1	Jul/98	Río Negro	Termeros 200	4-6 meses	Holando	Rye-grass	Maiz/trigo/afrech 1.5 k/día + sal mineral	6	3.5	SI	Ceguera, opistótonos, nistagmo, hipermetría	100 Kg/ha Fosfato de amonio
2	Set/98	Río Negro	Termeros 200	1 año	Hereford	Pradera: T.blanco, Lotus, Rye-grass	NO	2	2	NO	Ceguera, convulsiones, hipermetría pedaleo	s/d
3	Jul/99	Río Negro	Termeros 310	5-6 meses	Holando	Pradera T.rojo-Achicoria	2 K por día Maiz Cebada Afrechillo	8	1.6	SI	Ceguera, Opistótonos, Nistagmo, Hipermetría	100 Kg/ha superfosfato
4	Mar/04	Paysandú	Termeros 250	8 meses	Hereford	Pradera Lotus	NO	1.2	1.2	NO	Decúbito, Opistótonos, Nistagmo	s/d
5	Ago-Set/04	Paysandú	Termeros 25	1 año	Hereford	Pradera T. Blanco, Lotus, Rye-grass	Granos	8	8	NO	Ceguera, Ataxia, Temblores, Convulsiones	s/d
6	Set/04	Paysandú	Vaquillonas 230	2.5 años	AA	Campo natural	NO	0.43	0.43	NO	Encontrado Muerto	s/d
7	Nov/04	Soriano	Vaquillonas preñadas 40	2 años	Holando	T. blanco	NO (Monencia oral)	5	5	NO	Ceguera	s/d

\* s/d = sin datos; \*\* Sales Minerales = en general contienen 45% de NaCl; \*\*\* NPS 8.46.20 = Nitrógeno 8, Fósforo 46, Azufre 20; \*\*\*\* NPS 10.46.14 = Nitrógeno 10, Fósforo 46, Azufre 14

**Cuadro 1: Datos epidemiológicos y clínicos de focos de poliencefalomalacia en bovinos en el área de influencia del Laboratorio Regional Noroeste Di.La.Ve Miguel C. Rubino, 1998 – 2006 (continuación)**

Foco	Mes/Año	Dpto.	Categoría Cantidad	Edad	Raza	Pastoreo	Suplementación	Morb. %	Mort. %	Trat. B1	Resp. Trat.	Sintomas	Fertilización
8	Nov/04	Río Negro	Vaquillonas 250	1.5 años	Hereford	Campo natural	NO	6	6	NO	---	Ceguera, Incoordinación, Excitabilidad, Ataxia, Anorexia	s/d
9	Ago/05	Paysandú	Toros 4	2 años	Hereford	Campo mejorado	Ración Industrial + Suplementación Mineral	25	25	NO	---	Decúbito, Convulsiones, Opistótonos, Ataxia	80 Kg/ha Superfosfato
10	En/06	Paysandú	Novillos 180	2 años	Cruza	Pradera Lotus	NO	0.5	0.5	NO	---	Ceguera, Temblores, Convulsiones	s/d
11	Oct/06	Paysandú	Terreas 400	5-6 meses	Holando	Pradera Rye-grass T. blanco, Lotus	Grano Sorgo-Maiz 2 Kg/día + Suplementación Mineral	1	1	NO	---	Ceguera, Ataxia	100 Kg/ha Fosfato de amonio
12	Oct/06	Colonia	Vacas en producción 377	2 a 4 años	Holando y Cruza Hdo. x Yersey	Pradera T. rojo, Festuca, Alfalfa, Cebadilla T. blanco	4 Kg/día Cebada y Girasol + Sales Minerales (45% NaCl)	14.5	6	SI	Buena	Ceguera, Ataxia, Excitabilidad, Nistagmo, Incoordinación	120 Kg/ha NPS 8.46.20. ó 120 Kg/ha NPS 10.46.14 + 20 Kg/ha S elemental (12 ppm)
13	Nov/06	Soriano	Terreas 10	5 meses	Holando	Pradera T. rojo, T. blanco, Lotus	Ración Industrial 18% proteína + Suplementación Mineral	2	2	NO	---	Ceguera, Ataxia, Temblores	SI (s/d de tipo y concentración)

\* S/d = sin datos; \*\* Sales Minerales = en general contienen 45% de NaCl; \*\*\* NPS 8.46.20 = Nitrógeno 8, Fósforo 46, Azufre 20; \*\*\*\* NPS 10.46.14 = Nitrógeno 10, Fósforo 46, Azufre 14

## SIGNOS CLÍNICOS

En ruminantes pueden ocurrir diversos signos clínicos, incluyendo ceguera total o parcial de origen central (con reflejo pupilar), andar en círculos o sin rumbo, movimientos involuntarios, presión de la cabeza contra objetos, incoordinación, temblores musculares, ataxia, parálisis espástica, opistótonos, nistagmo, estrabismo lateral, disminución del tono de la lengua y de los reflejos pupilares y palpebrales y pupilas dilatadas. Los animales están deprimidos y se separan del rebaño; muchos son encontrados en decúbito lateral o esternal. En las fases iniciales el animal puede presentar cierta agresividad y excitación. Si no son tratados con tiamina la muerte ocurre generalmente, 2-3 días después del inicio de los signos clínicos, entretanto, algunos animales mueren pocas horas después y otros permanecen hasta 10 días en decúbito. Dentro de los signos clínicos se debe destacar la ceguera, observada en 100 % de los casos acompañados en un estudio en el Estado de Sao Paulo (Gonçalves et al. 2001). A pesar de que la lesión de PEM afecta primariamente la corteza cerebral causando ceguera y otros signos cerebrales, hay signos clínicos por compresión del tronco encefálico, como estrabismo y nistagmo y por compresión del cerebelo, como opistótonos (Gonçalves et al. 2001, Lima et al. 2003, Nakazato et al. 2000).

En los casos de intoxicación por NaCl/privación de agua en Treinta y Tres el cuadro clínico incluyó signos nerviosos, depresión, ceguera, enoftalmia marcada, y contenido ruminal acuoso. Los principales signos clínicos observados en los brotes del Litoral de Uruguay están presentados en el Cuadro 1.

## PATOLOGIA

Las lesiones de necropsia varían de acuerdo con la severidad y duración del curso clínico. En casos de evolución rápida pueden ser observados apenas, edema y disminución de la consistencia del cerebro, alteraciones que pueden ser de difícil percepción. La evidencia más clara de edema cerebral es el desplazamiento caudal del cerebelo, que se presenta en forma de cono, debido a la herniación a través del foramen magno. Puede observarse también herniación de la circunvolución del parahipocampo por abajo del tentorio. En casos con curso más prolongado puede notarse depresión y disminución de las circunvoluciones. Al corte, principalmente después de la fijación, áreas de la corteza pueden estar con consistencia disminuida y amarillenta. En algunos casos hay intensa hemorragia sub-cortical. En

casos de evolución más prolongada puede haber cavitaciones de la sustancia gris.

Las alteraciones histológicas se caracterizan por necrosis laminar de la corteza cerebral. Las neuronas presentan lesiones degenerativas y necróticas, con aumento de la eosinofilia del pericario, cromatólisis o picnosis nucleares, dilatación de los espacios perineuronales y perivasculares e hiperplasia endotelial acompañada por infiltrado inflamatorio mononuclear. En casos avanzados se observa infiltración por macrófagos grandes, con núcleos periféricos y citoplasma espumoso (células de Gitter).

En algunos casos en bovinos, asociado a las lesiones mencionadas anteriormente, se observa marcado infiltrado de eosinófilos en los espacios perivasculares, regiones submeníngeas y neurópilo; esas alteraciones son casi siempre observadas en los casos en que hay hemorragias en la región cortical y son asociadas a la intoxicación por cloruro de sodio (Lemos et al. 1996).

En algunos casos hay lesiones de malacia en los colículos, núcleos de la base y tálamo. En algunos animales hay malacia del cerebelo, afectando las tres capas de sustancia gris y la sustancia blanca; estas lesiones son debidas, probablemente, la compresión del cerebelo durante la herniación del mismo a través del foramen magno (Lima et al. 2003).

En Treinta y Tres, en los casos de intoxicación por NaCl/privación de agua, las lesiones principales fueron edema cerebral y meníngeo severo, marcada hinchazón y vacuolización de los astrocitos en la sustancia blanca subcortical, y necrosis isquémica laminar en los casos más evolucionados. En ningún caso fueron observadas células de Gitter. Macroscópicamente, los animales también mostraban edema de pelvis renal y contenido ruminal líquido.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PEM, tanto en los casos atribuidos a la deficiencia de tiamina como a los atribuidos a dietas ricas en azufre es realizado en base a las alteraciones histopatológicas, siendo reforzado por la epidemiología, el cuadro clínico, lesiones de necropsia y por la respuesta al tratamiento con tiamina en los animales que sobreviven. Se debe realizar la determinación de los niveles de azufre del agua,

de las pasturas o concentrados consumidos por los animales y del suplemento mineral o proteico-energético mineral. La concentración máxima tolerada de azufre en la dieta es de 0,4 % en relación a la materia seca, a pesar de esto no todos los bovinos que consumen más del 0,4 % de azufre manifiestan signos clínicos de la enfermedad. En realidad, apenas una pequeña parte de esta población es afectada por PEM (Gould 2000). El examen más eficiente para el diagnóstico de intoxicaciones por S es la determinación de los niveles de gas de sulfato de hidrógeno en la capa gaseosa del rumen. Como los niveles de este gas bajan significativamente con la anorexia, deben ser examinados, también, los animales del mismo grupo que no enfermaron.

Los signos clínicos y las lesiones características son también utilizados para diagnosticar la intoxicación por sal, pero ésta debe ser confirmada por la determinación de los niveles de Na en el líquido cefalorraquídeo -LCR-. La probable observación de meningoencefalitis eosinofílica puede ayudar en el diagnóstico (Lemos et al. 1997). Normalmente los niveles de Na en el suero son levemente superiores a los del LCR. En caso de intoxicación por sal, los niveles del LCR son superiores. El histórico de los animales, determinando posibles variaciones en el consumo de sal e ingestión de agua, es fundamental para el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe ser realizado con otras afecciones en las cuales ocurre necrosis laminar de la corteza cerebral y, por lo tanto, cursan con signos neurológicos semejantes, principalmente la intoxicación por plomo y la encefalitis por BHV-5.

La encefalitis por BHV-5, debido a la semejanza de los signos clínicos y, principalmente, por las lesiones histológicas caracterizadas por extensas áreas de malacia en la corteza cerebral de los animales afectados, puede ser, muchas veces, confundida con PEM. La presencia de lesiones inflamatorias en la sustancia blanca y regiones extra-corticales y la presencia de corpúsculos de inclusión intranucleares en astrocitos y neuronas permiten el diagnóstico de la infección por BHV-5 (Salvador et al. 1998).

El diagnóstico diferencial con la intoxicación por plomo (saturnismo) puede ser difícil, principalmente, en las fases agudas de las dos enfermedades. En los casos de intoxicación por plomo, microscópicamente, el edema cerebral es menor, en relación a los casos de PEM y, difícilmente, ocurre herniación del cerebelo. Microscópicamente, en la intoxicación por plomo la necrosis es observada preferentemente

en la parte superior de las circunvoluciones de la corteza cerebral, en cuanto que PEM afecta, principalmente, la región profunda. En los casos de intoxicación por plomo las lesiones crónicas son menos severas, con moderada presencia de macrófagos espumosos y menor pérdida de neuronas en las áreas destruidas. Los datos epidemiológicos, con la identificación de probables fuentes de intoxicación son muy importantes para el diagnóstico. En casos de duda, la determinación de plomo en los tejidos es una prueba importante para el diagnóstico de la intoxicación, ya que niveles de 10 ppm de plomo en el riñón o hígado comprueban la intoxicación.

Otras enfermedades que afectan el sistema nervioso de bovinos deben ser incluidas también en el diagnóstico diferencial, principalmente rabia, botulismo y listeriosis.

### **CONTROL Y PROFILAXIS**

Animales en el inicio de la enfermedad presentan buena respuesta al tratamiento, que consiste en la aplicación de 10 a 20 mg de tiamina por kg de peso vivo y 0,2 mg de dexametasona por kg de peso vivo, ambos por vía intramuscular o endovenosa. Este tratamiento debe ser repetido cada 4 ó 6 horas, durante tres días, conforme la gravedad del caso (Radostits et al. 2000). En condiciones de campo, donde hay dificultades para la realización de uno de esos esquemas terapéuticos, ha sido utilizada la repetición de las dosis indicadas cada 24 horas por tres días consecutivos. Se desconoce si la tiamina tiene alguna acción en el tratamiento de la intoxicación por NaCl. En esta intoxicación no es recomendable restituir el agua a voluntad a los animales, Debe ser administrado de 7 a 10 % del peso corporal en agua, en 4 a 6 tomas al día. Después de 3 a 4 días los animales pueden tener acceso libre al agua. En animales con signos clínicos, el agua puede ser administrada por sonda gástrica, recomendándose que se agregue sal para quedar isotónica con el suero. Para disminuir el edema cerebral en animales severamente afectados puede darse manitol, 0,5 a 2 g/kg de peso en una solución al 20 %, o glicerina 1 ml/kg diluído al 50 % en agua.

Como no están deñidos todavía los factores que desencadenan la PEM, no es posible recomendar medidas de control o proñácticas. Entretanto algunas medidas pueden ayudar: mantener agua a disposición para animales que están ingiriendo sal mineral, sal común o suplemento proteico-energético-mineral; no agregar azufre en la sal mineral, a menos en épocas de seca cuando las pasturas posiblemente sean carentes en este mineral. Cuando se suplementa con urea, al

suplemento proteico-energético-mineral con urea se le debe agregar azufre para que el suplemento mantenga una relación de 15 partes de N por una parte de S. Mayores cantidades de S podrían causar intoxicación.

## REFERENCIAS

Carlton WW, McGavin MD (1998). Patologia Veterinaria Especial de Thomson. 2ª ED. Artmed. São Paulo. p. 382-383.

Colodel EM, Loretto AP, Cruz CEF, Driemeier D (1998). Polioencefalomalacia em caprinos associada à ingestão de *Hovenia dulcis* ("Uva do Japão"). Boletim do Laboratório Regional de Diagnóstico, Pelotas, n. 18, p. 35-42.

Ferreira FA, Coelho HE, Rastos JED (1986). Polioencefalomalacia em bovinos no Estado de Minas Gerais. Arq. Bras. Med. Vet. Zoot. 38: 693-700.

Gonçalves RC, Viana L, Sequeira JL, Bandarra EP, Chiacchio SB, Kuchembuck MRG (2001). Aspectos Clínicos, Anatomopatológicos e epidemiológicos da Polioencefalomalácia em bovinos, na região de Botucatu, SP. Veterinária Notícias, Uberlândia, v.7, n.2, p. 53 – 57.

Gould DH (1998). Polioencephalomalacia. J. Anim. Sci. 76: 309-314.

Gould DH (2000). Update on Sulfur-Related Polioencephalomalacia. Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice. 16(3):481-496.

Lemos RAA, Brum KB, Mori AE, Bonilha MM, Katayama KA, Angréves GM, Cavalléro JCM (2000). Doenças Caracterizadas por Sintomatologia Nervosa em Bovinos em Mato Grosso do Sul. In: Barros C.S.L., Lemos R.A.A., Cavalléro J.C.M. Manual de procedimentos para diagnóstico histológico diferencial da encefalopatia espongiiforme dos bovinos (BSE). 1 ed. SãoPaulo: Lemos Editorial, p. 31-48.

Lemos RAA, Nakazato L, Barros CSL, Gattas CBA, Bonilla R (1997). Meningoencefalite eosinofílica em bovinos no estado de Mato Grosso do Sul. Arq. Inst. Biol. 64 (supl.): 43.

Lemos RAA, Salvador SC, Nakazato L (1996). Polioencefalomalacia. Anais. Encontro de Laboratórios de Diagnóstico Veterinário do Cone Sul, 1, Editora da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, p. 31-34.

Lima EF, Riet-Correa F, Tabosa IM, Dantas FA, Medeiros JM, Sucupira Júnior G (2003). Polioencefalomalácia em caprinos e ovinos na região semi-árida do Nordeste do Brasil. Pesq. Vet. Bras. 25(1):9-14.

Loneragan GH, Gould DH, Callan RJ, Sigurdson CJ, Hamar DW (1998). Association of excess sulfur intake and an increase in hydrogen sulfide concentrations in the ruminal gas cap of recently weaned beef calves with polioencephalomalacia. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 213: 1599-1604.

Mella CM, Perez-Oliva O, Loew FM (1976). Induction of bovine polioencephalomalacia with a feeding system based on molasses and urea. *Can. J. Comp. Med.* 40: 105-110.

Moscardini ARC, Paludo GR, Perecmanis S, Heinemann MB, Zambrano M, Araújo GRS, Cunha PHJ, França RO, Ribeiro L, Ferreira II RF, Borges JRJ (2003). Doenças com sinais neurológicos em ovinos no DF e Entorno. *Anais, Congresso Latinoamericano-Buiatria*, 11, Salvador, BA, p.19.

Moro L, Nogueira RHG, Carvalho AU, Marques DC (1994). Relato de três casos de polioencefalomalacia em bovinos. *Arq. Bras. Vet. Zoot.* 46: 409-416.

Nakazato L, Lemos RAA, Riet-Correa F (2000). Polioencefalomalacia em Bovinos nos Estados de Mato Grosso do Sul e São Paulo. *Pesq. Vet. Bras.* 20(3):119-125.

Nascimento IA, Afonso JA, Tokarnia CH, Mendonça CL, Costa NA, Souza MI, Oliveira LGL, Vieira ACS, Pereira ALL (2003). Polioencefalomalacia em ovinos. *Anais, Congresso Pernambucano de Medicina Veterinária*, 5, Recife, PE, p. 316.

Olkowski AA (1997). Neurotoxicity and secondary metabolic problems associated with low to moderate levels of exposure to excess dietary sulphur in ruminants: a review. *Vet. Human Toxicol.* 39: 355-360.

Purisco E (1982). Ocorrência de Polioencefalomalacia em bovinos no Estado de Mato Grosso do Sul. Monografia para obtenção do título de especialista. Campo Grande: UFMS, 1982. 24p.

Radostits EM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW (2000). *Veterinary Medicine*. 9<sup>th</sup> edition, W. B. Saunders, London, 1881p.

Riet-Correa F (1986). Doenças em bovinos no Mato Grosso do Sul. Campo Grande: UFMS, Relatório, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, 50 p.

Riet-Correa F, Schild AL, Méndez MC, Oliveira JA, Gil-Turnes C (1983). Laboratório Regional de Diagnóstico. Relatório de atividades e doenças da área de influência no período 1978-1982. Editora e Gráfica Universitária, Pelotas, 98 p.

Salvador SC, Lemos RAA, Riet-Correa F, Roehe PM, Osório ALAR (1998). Meningoencefalite em bovinos causada por herpesvírus bovino-5 no Mato Grosso de Sul e São Paulo. Pesq. Vet. Bras. 18 (2): 76-83.

Santos MN, Jardim Filho JO, Grandó FA (1983). Polioencefalomalacia em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 3: 37-39.

# SÍNDROME TREMORGÉNICO EN NOVILLOS HOLANDO PASTOREANDO RAIGRAS ANUAL (LOLIUM MULTIFLORUM)

**Jorge Moraes, Ramiro Zanoniani.**

Orientación Producción Animal, Facultades de Veterinaria y Agronomía.

Estación Experimental "Mario A. Cassinoni", Universidad de la República.

Ruta 3, km. 373. Paysandú. Uruguay.

E-mail: [moraes@fagro.edu.uy](mailto:moraes@fagro.edu.uy)

## INTRODUCCIÓN

El día 26.07.06 al juntar dos lotes de novillos Holando, de uno a dos años, para asignarlos a un ensayo, se apreció que varios de ellos presentaban una cierta sintomatología nerviosa, caracterizada por tumbos en la marcha y movimientos laterales

## EPIDEMIOLOGÍA

Los lotes estaban constituidos por: **Lote 1** 37 novillos (18 a 24 meses) ,y **Lote 2** 36 novillos(12 a 16 meses) respectivamente. Dichos animales que tenían 6 meses de diferencia entre uno y otro lote, habían nacido en 2004-2005 en las pariciones estacionales (otoño y primavera) del tambo de la Estación Experimental "Dr. Mario A. Cassinoni"(Ruta 3 km 373, Paysandú).

### **Cuadro 1 – categoría problema**

- 26/07/06 Estación Experimental Mario Cassinoni (Paysandú).
- Sintomatología nerviosa.
- Novillos Holando (1-2 años).
- Lote 1- 37 novillos 18-24 meses.
- Lote 2- 36 novillos 12-14 meses.

Fueron criados a estaca, de forma convencional, con leche y ración y castrados a la semana de nacidos. Se los deslechoó entre los 45 y 60 días de edad, realizándoseles las dosificaciones antihelmínticas y las inmunizaciones de rutina, pasando a pastorear una pradera de 3er. año. Luego pasaron a campo natural.

### **Cuadro 2 - Anamnesis**

- Crianza convencional (leche y ración).
- Desleche 45-60 días.
- Sanidad convencional (desparasitación, vacunaciones).
- Pasan a pradera (trébol blanco, achicoria, raigrás) de 3er. año, luego campo natural.
- Lote 1 junio/2006 pradera de 4º año con mucho pasto seco.

El **lote 1**, a principios de junio, comenzó a pastorear durante 4 horas una pradera vieja con mucho pasto seco, y a partir del 18.07.06, fue asignado a un potrero, cuyo tapiz estaba constituido únicamente por raigrás (*Lolium multiábrum*), que se había perpetuado de una siembra del año anterior. A la entrada de los novillos tenía unos 7 cm de altura y había sido fertilizado con urea (70 kg/há) 15 días antes de la fecha indicada.

El **lote 2**, había estado pastoreando campo natural, hasta el momento de juntarlos (26.07.06), no presentando síntoma alguno, destacándose solamente el bajo estado corporal promedio (1.5 en escala de 1 a 5).



Figura 1 – Raigrás en donde pastoreaban los novillos. (foto de primavera).

### **SÍNTOMAS CLÍNICOS**

La sintomatología descrita la presentaban 10 animales (27 %) del lote 1.

Ésta consistía mayormente en movimientos de las orejas, dificultad en la marcha, y caída. Estas eran por lapsos variables (2 a 5 minutos), y las provocaba el apartarlos o azuzarlos. Luego de estar un rato en el suelo, en decúbito lateral, los animales volvían a levantarse sin problemas. Si se insistía en apartarlos, caían nuevamente, repitiendo el cuadro.

#### **Cuadro 3 – Cuadro sinóptico de los principales síntomas clínicos**

- Sintomatología en 30 % de los animales sólo del lote 1.
- Movimientos de las orejas y cabeza.
- Dificultad en la marcha con caída.

- Ésta se producía al azuzarlos o apartarlos.
- Decúbito breve y repetición del cuadro anterior, con caída al quererlos apartar.

En el examen objetivo general se destacaba el bajo estado corporal (1.5 escala de 1 a 5), la temperatura (38 °C), las frecuencias cardíaca (56/min) y respiratoria (12/min) bajas, así como palidez de mucosas y tiempo de llenado capilar aumentado. El examen neurológico reflejaba ataxia, hipermetría, arpeo y en la estación, un aumento del polígono de sustentación (Figura 2). La sensibilidad superficial, así como la profunda no estaban alteradas, así como tampoco los pares craneanos.

#### **Cuadro 4 – Examen neurológico**

- Conducta: nerviosa.
- Actitud: asustadiza.
- Postura: aumento de polígono de sustentación.
- Marcha: ataxia con arpeo.
- Sensibilidades superficial y profunda: inalteradas.
- Pares craneanos: Inalterados.



Figura 2 – Signos clínicos.



Figura 3- Caída y decúbito.

## DIAGNÓSTICO

Por anamnesis, examen objetivo general y examen neurológico, se llega a un diagnóstico diferencial de síndrome tremorgénico, o considerando la caída (Figura 3) y la recuperación posterior, unido a la ataxia y cierta astasia (aumento del polígono de sustentación) podría confundirse con un síndrome cerebeloso.

### Cuadro 5 – Diagnóstico y evolución

- Por epidemiología, sintomatología y examen objetivo general y neurológico, se establece un diagnóstico de Síndrome tremorgénico (¿raigrás staggers?).
- Se los retira de la pastura problema sin ningún otro tratamiento.
- Síntomas clínicos remiten entre 4-8 horas.
- No se registraron muertes.

Considerando el momento del año (invierno) podría estar ocasionado por 1) Gramilla (*Cynodon dactylon*) (Riet Alvariza et al. 1977), 2) Pasto miel (*Paspalum dilatatum*) (Riet Correa 1993) o 3) Raigrás (*Lolium perenne*- Towers 1994-, *Lolium multiﬂorum*, *Lolium hybridus*) para el caso de los tremorgenos, o en el caso del síndrome cerebeloso por 4) Intoxicación por Naranjillo o Tabaquillo (*Solanum bonariense*) (Verdes 2003).

Las alternativas 1 y 2 son descartadas por anamnesis, ya que los animales no pastorearon ni sobre gramilla ni sobre pasto miel, sino que desde una semana antes (18.07.06) estaban sobre un tapiz de raigrás (*Lolium multiﬂorum*), al que habían entrado con la pastura baja (7cm) y con un antecedente de fertilización nitrogenada, condiciones ambas, que unidas a la aparición de sintomatología nerviosa en un 20 a 30 % de los animales, dan para formular una presunción diagnóstica de "Raigrás staggers" (Towers 1994).

La intoxicación por *Solanum bonariense*, se descarta porque se trata generalmente de casos individuales, y además no existe la planta en la EE Mario A. Cassinoni.

La desaparición de los síntomas a las pocas horas de retirados los animales de la pastura problema, es otro hecho que contribuye con el diagnóstico presuntivo, lo mismo que la ausencia de pruebas confirmatorias, ya que se trata de un diagnóstico **clínico**.

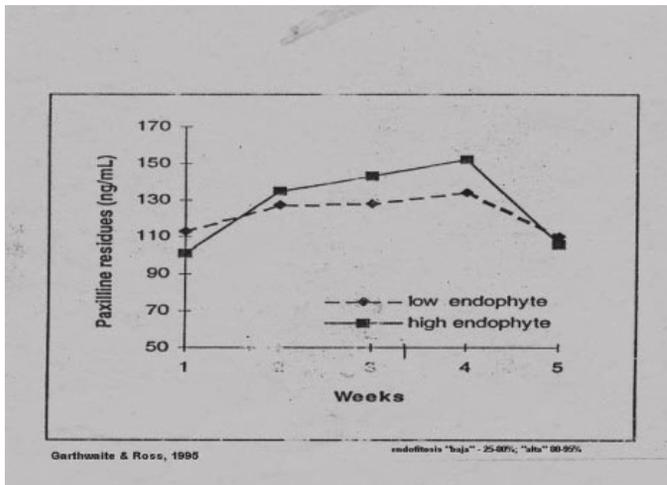
Lo que sí puede analizarse es el contenido de endotoxinas o de lolitremos en las muestras de la pastura, ya que hay un ELISA específico para tal fin (Garthwaite et al. 1993). Pero esto tampoco es indicador cierto de una intoxicación, porque puede producirse *staggers* aún en ausencia de lolitremo (Fletcher et al. 1993).

#### **Cuadro 6 - Determinación de toxicidad del raigrás.**

- **El diagnóstico es clínico.**
- **Tanto el lolitremo b (2 mg/kg) o la peramina (1-13 mg/kg) pueden medirse en pasturas. (Garthwaite et al. 1995).**
- **La presencia de *Neothyphodium lolii* (tinción por azul de metileno o lactofenol azul) es cualitativa. Éste está presente en el 25-95 % del raigrás.**
- **ELISAs específicos para lolitremos, paxilina, peramina, ergotcaloides y endotoxina mismo (Garthwaite et al. 1995).**

Menos confiabilidad tiene el análisis microscópico mediante tinción con azul de metileno para comprobar el grado de infestación de la pastura por el *Neothyphodium lolii*, procedimiento de rutina para considerar una pastura "libre" o "infestada".

Es muy poca la diferencia que muestran las curvas de niveles de peramina o paxilina (usada como referencia, ya que no es posible el uso del lolitremo B puro) en pasturas con "bajo" o "alto" nivel de infestación, pues una pastura "libre" alcanza niveles de endotoxina que van del 15 al 80 %, con niveles promedio que oscilan entre el 28 y el 40 %, mientras que en las altamente infestadas, estos alcanzan como máximo un 95 % (Garthwaite y Ross, 1995).



Gráfica 1 – Permanencia de tramogénos en sangre en bovinos consumiendo raigrás con "alta" o "baja" endofitosis.

La discusión entonces puede centrarse en que no se han comunicado casos de raigrás staggers en Uruguay. Esto nos lleva a revisar el empleo de las distintas especies de raigrás y sus principales características, para aclarar ciertos puntos desconocidos o mal interpretados.

### CARACTERÍSTICAS DE LAS DISTINTAS VARIEDADES DE RAIGRÁS UTILIZADAS EN EL URUGUAY

En el Uruguay la utilización de raigrás es muy común en los predios ganaderos. Constituyen una de las principales alternativas dentro de los verdes de invierno y se integran en casi el 90 % de las mezclas de pasturas cultivadas. Las principales razones de su inclusión, se basan en el bajo costo, su buena precocidad y la rusticidad de algunos de los materiales existentes.

Los materiales existentes se pueden clasificar de tres formas, por su especie, por sus requerimientos de frío para crecer y por su número cromosómico (Zanoniani et al 1997).

Según la **especie**, podemos encontrar, *Lolium perenne*, *Lolium multiolorum* y una tercera que lo constituyen los *Lolium hybridum*, muchas veces híbridos de las dos especies anteriores.

El primero de los nombrados fue evaluado en nuestro país hace varias décadas no teniendo gran adaptación ecológica, no persistiendo más de un año en nuestras condiciones. Sin embargo, en los últimos años se han introducido nuevos cultivares de mejor comportamiento productivo, lo que ha llevado a que sean reutilizados en buena parte de las praderas bianuales y perennes de vida corta con buen suceso. Algunos ejemplos de estos materiales son Horizont, Aries y Samson.

Dentro de *Lolium multiﬂorum* existen dos tipos: los **comunes** o Westerwoldicum y los **italianos**, los primeros no poseen requerimientos para crecer por lo que lo hacen dentro del año que germinan, comportándose como anuales. Los segundos poseen requerimientos de frío para crecer, esto determina que si no los cumplen el primer año de vida pueden comportarse como bianuales. Sin embargo, esto es poco frecuente, situación que se da fundamentalmente en siembras tardías y más al sur de nuestro país. Ejemplos de materiales Westerwoldicum son LE 284 y Cetus y del tipo italiano Titan, Zorro y Belinda.

La tercer especie de raigrás, *Lolium hybridum*, fue introducida al mercado para obtener la combinación de una mayor precocidad de los *Lolium multiﬂorum*, con la buena persistencia de los perennes. En el mercado existen cultivares como, Galaxy, Maverick y Greenstone.

Según su **número cromosómico** los raigrases se clasifican en diploides y tetraploides. Los primeros se caracterizan por poseer mayor número de macollos más finos y alto potencial de producción de semillas. Mientras que los segundos poseen menor número de macollos y más gruesos y buen potencial de producción de semillas. Por otro lado, estos últimos tendrían estructuras celulares más grandes, lo que muchas veces determina se relacione con un mayor contenido de carbohidratos solubles. Sin embargo, estudios realizados por la Facultad de Veterinaria en el Uruguay, demostraron que sólo a primera hora del día (9 AM) poseían mayor contenido, aumentando en mayor medida hacia el correr del día los materiales diploides, (Antunez et al. 2007).

### **TOXICIDAD DE RAIGRÁS**

El causante de la toxicidad del raigrás perenne (*Lolium perenne*) es un hongo llamado *Neotyphodium lolii*, dicho hongo le provee a la planta resistencia contra insectos, sequías y pastoreo de animales, pero produce sustancias tóxicas, alcaloides, principalmente responsables de los efectos tóxicos.

Trabajos realizados en España (Oliveira 2004) indican la existencia de un porcentaje de 40 % promedio de infección por *Neotyphodium lolii* en poblaciones naturales de raigras inglés, con un contenido medio de alcaloide lolitremono de 1.1 ppm y de 13.5 ppm de ergovalina. Este autor considera que las concentraciones más altas de lolitremono B y de ergovalina eran suficientes para inducir los síndromes del "ryegrass staggers" y la "festucosis". Sin embargo, la posibilidad de infección disminuía notablemente cuando la presencia de *Lolium perenne* estaba acompañada por otras especies.

En cuanto a la respuesta en producción, trabajos realizados por el INTA Balcarce en *Lolium perenne* indican una mayor acumulación de materia seca y una mayor respuesta a la fertilización nitrogenada en los materiales con presencia de endotoxinas en otoño-invierno (Tourne et al. 2002). Este tipo de comportamiento ha determinado la inclusión de endotoxinas atenuadas que no provocarían los disturbios tóxicos anteriormente mencionados.

## CONCLUSIONES

El caso que expusimos no plantea dudas respecto del diagnóstico de síndrome. Es un síndrome tremorgénico clínicamente evidente, con desaparición de la sintomatología a las horas de ser retirados los animales de la supuesta pastura problema.

La epidemiología está clara, pues separa dos lotes, uno pastoreando la pastura problema y el otro campo natural, como si se tratara de un ensayo experimental, y la heterogeneidad sólo está marcada por la edad diferente de los individuos de los dos lotes.

Ante dudas formuladas por algunos colegas, presentamos el caso a un especialista (Odriozola, E. Com. Pers. 2007), quien, a su criterio, confirmó que se trataba de *raigrás staggers*.

El no haber tenido comunicaciones previas sobre la supuesta toxicidad del *Lolium multiﬂorum*, a pesar de su amplia difusión en nuestro país, es un hecho que cuestiona el diagnóstico, máxime cuando se habla de libre de endotoxinas, que como vimos no es tal.

Las condiciones en que se produjo el foco: frío, altura de la pastura, edad y estado corporal de los animales y fertilización nitrogenada, son señaladas como ideales para su aparición (Towers 1994).

La reproducción experimental del síndrome sería la prueba confirmatoria (no tanto la presencia de endotoxinas), y a pesar de su dificultad, para reproducir las condiciones del ambiente tentaremos realizarla.

El objetivo de este trabajo fue señalar la eventualidad de su ocurrencia.

## REFERENCIAS.

Antunez M, Caramelli A, Britos A, Zanoniani R, Repetto JL, Cajarville C, Boggiano P (2007). Efecto del momento del día y el metabolismo fotosintético sobre el contenido de azúcares solubles en diferentes especies forrajeras. XXXV Jornadas Uruguayas de Buitría: Paysandú. Uruguay:295-297.

Fletcher LR, Garthwaite I, Towers NR (1993). Ryegrass staggers in the absence of lolitrem B. In: Proceedings of the 2<sup>nd</sup>. International Symposium on Acremonium/Grass interactions: 119-121.

Garthwaite I, Miles CO, Towers NR (1993). An immunological approach to the study of the ryegrass staggers syndrome. In Beneficial and Harmful Microorganisms in Grassland, Turf and Pasture:175-180.

Garthwaite I & Ross KM (1995). Intake of alkaloids from pasture. In: Toxinology & Food Safety. Research Report. ISBN 0-478-04859-9. p11-12.

Oliveira-Prendes JA (2004). Contenido en alcaloides en semillas de poblaciones naturales de raigrás inglés del norte de España infectadas con los hongos endófitos "Neotyphodium", (Revista) ISSN 0213-5000.

Riet Alvariza F., Riet-Correa F, Corbo M, Meny H, Sallua S, McCosker P (1977). Síndrome nervioso en bovinos producido por la ingestión de pasto Bermuda (*Cynodon dactylon*). Veterinaria. Uruguay. 12:89-95.

Riet-Correa F (1993). Intoxicação por *Claviceps paspali*. In: Riet Correa F, Mendez MC & Schild AL (ed.). Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos. Editorial Hemisfério Sul do Brasil. Pelotas, RS. P. 121-126.

Tourne S, Assuero S y Castaño J (2002). Producción de Raigrás perenne con y sin hongo endófito bajo distintos manejos. 25º Congreso de Producción Animal / oct 2002.

Towers N (1994). Cornezuelo y endófitos como causas de síndromes nerviosos y de asoleamiento en especies pecuarias. XXII Jornadas Uruguayas de Buitría. Sección C p 1-15.

Verdes JM, Moraña A, Gutiérrez F, Battes D, Guerrero F, Goicoa A, Fidalgo L, Riet-Correa F, García y Santos C (2002). Enfermedad

cerebelosa en bovinos ocasionada por la ingestión de *Solanum bonariense*. XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría. Sección Pósters p. 252-255.

Zanoniani R y Ducamp F (1997). Algunas consideraciones para la siembra de verdeos de invierno. Revista Cangué ,18:22-27.EEMAC. Paysandú.

#### **AGRADECIMIENTOS.**

Sra. Alicia Dallari por el apoyo informático y Br. Cintya Moreira por el material fotográfico.

## BROTOS DE INTOXICACIÓN NATURAL POR CLAVICEPS PASPALI EN BOVINOS

**Carmen García y Santos, Alejandra Capelli, Rosmari Domínguez.**

Área de Toxicología. Departamento de Patología.

Instituto de Patobiología.

Facultad de Veterinaria. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

E-mail: cgarciaysantos@gmail.com

El hongo *Claviceps paspali*, produce un síndrome nervioso tremorgénico, caracterizado por temblores musculares y ataxia. Este hongo parasita gramíneas del Género *Paspalum*, en nuestro país *P. dilatatum* (pasto miel) y *P. notatum* (pasto hor-

Estas plantas, son hierbas perennes, rizomatosas (tallos subterráneos), que se propagan por semillas o rizomas. Vegetan en primavera, florecen en verano y otoño.

*P. dilatatum* puede alcanzar 1,5 m de altura, es una maleza invasora de cultivos, huertas y montes. Presenta inflorescencias en racimos de 9 cm de largo en grupos de 3 a 6, distantes unos de otros. *P. notatum* es usada para césped, su altura llega a 50 cm, las inflorescencias están formadas por dos espigas gemelas dispuestas en V en la extremidad de la caña (Marzocca et al. 1976).

*Claviceps paspali* tiene un ciclo biológico con una etapa asexual y otra sexual. La etapa asexual, ocurre en el interior de las flores del pasto miel y la sexual, en la superficie del suelo. La primera,

comienza con la llegada de las ascosporas a la *capa*, que germina desarrollando un micelio y un líquido miel, rico en conidios. Con el tiempo, el micelio se endurece dando lugar a la formación de los esclerotos (esporos) maduros (D`Esposito et al. 2001).

La segunda etapa, es la tóxica, se inicia con la germinación del escleroto, que es redondeado, duro y de color oscuro, mide de 2 a 4 mm, dando 2 a 4 cabezuelas estromáticas, en cuyo interior se encuentran peritecios que contienen ascos con 8 ascosporas, las cuales son expulsadas activamente y transportadas por insectos a la *capa*, cerrando así el ciclo (D`Esposito et al. 2001).

Brotos de esta intoxicación han sido diagnosticados en nuestro país, ocurren en otoño, abril y mayo, más cuando los veranos han sido secos. Son observados en praderas viejas de más de dos años de implantadas, campo natural y en rastrojos de arroz. La morbilidad puede llegar a 45 % y la mortalidad es baja, 1 a 2 %, generalmente asociada a traumatismos accidentales (García y Santos y Riet Alvariza 2004, Méndez y Riet-Correa 2000, Riet Alvariza et al. 1976, Riet-Correa et al. 1983).

Los bovinos son la especie animal más afectada pero son también sensibles los ovinos y equinos (Cysewski 1973).

Clínicamente se ven mioclonias, más en los músculos de cuello, tronco y extremidades, movimientos pendulares de la cabeza, hiperexcitabilidad, con actitud alerta y orejas erectas. Posteriormente se puede apreciar, atasia y ataxia cerebelosa, con disimetría, hipermetría, miembros anteriores que se elevan más de lo normal y quedan en extensión (paso de ganso) (Radostits et al. 2002).

Los síntomas se agravan cuando los animales son movidos, sufriendo caídas. En decúbito, pueden presentar convulsiones tónicas, con miembros rígidos y movimientos de pedaleo y natatorios (Radostits et al. 2002).

No existen lesiones significativas en las necropsias, pudiéndose observar aumento de líquido cefalorraquídeo y en la histología degeneración de células de Purkinje y presencia de esferoides axonales en la capa granular (Radostits et al. 2002, Riet Alvariza et al. 1976, Riet-Correa et al. 1983).

La toxicidad de *C. paspali*, se debe a la paspalinina y los paspalitrem A, B y C (Cole et al. 1977, Dorner et al. 1984, Mantle et al. 1978).

El diagnóstico se realiza por la presencia de *Paspalum* parasitado con *Claviceps paspali*, los síntomas clínicos y los datos epidemiológicos.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras intoxicaciones, como las causadas por *Phalaris* spp., *Cynodon dactylon* y *Lolium perenne* y las causadas por hongos *Aspergillus* y *Penicillium* productores de micotoxinas tremorgénicas. También se deben considerar, la intoxicación por organofosforados, ingestión de *Solanum bonariense*, Tétanos y Tetania hipomagnesémica (Méndez y Riet-Correa 2000, Radostits et al. 2002).

Como tratamiento, en cuadros muy graves se pueden utilizar derivados promacínicos como tranquilizantes, pero en la mayoría de los casos la retirada de los animales de la pastura problema, hace que la sintomatología regrese en 7 a 15 días. Los animales deben ser colocados en potreros sin *Paspalum* spp., donde no existan relieves de terreno, zanjas ni pantanos (Méndez y Riet-Correa 2000).

Para prevenir esta enfermedad, se debe disminuir la fructificación de estas gramíneas mediante pastoreo intensivo o uso de rotativa en los meses de febrero y marzo (Marzocca et al. 1976, Méndez y Riet-Correa 2000).

El objetivo de este capítulo es describir 8 brotes asociados a la ingestión de *Paspalum dilatatum* y *P. notatum*, contaminados por *Claviceps paspali*, en bovinos, diagnosticados por el Área de Toxicología, en diferentes regiones de nuestro país, en los años 2005 y 2006.

Los brotes ocurrieron en los departamentos de Flores, Florida, Durazno, Cerro Largo y Canelones, durante los meses de abril y mayo. Los animales intoxicados fueron de razas de carne, Hereford, Aberdeen Angus y cruza. Todas las categorías fueron afectadas, pero la mayoría de los brotes se vieron en terneros.

Los animales enfermos, se encontraban en praderas viejas de más de dos años de implantadas y en 2 casos pastoreando campo natural. Tanto las praderas viejas como los potreros de campo natural, se encontraban muy invadidos de *Paspalum*, principalmente *P. dilatatum*, con alto grado de contaminación de *C. paspali*.

La morbilidad varió entre 7 y 20 % y la mortalidad de 0 a 6 %. Los signos clínicos comenzaron unos 10 a 15 días después de haber sido introducidos en los potreros problema. Los bovinos presentaron,

temblores musculares, incoordinación, disimetría, astasia, ataxia, hiperreflexia y caídas. Las muertes ocurrieron por accidentes, viéndose principalmente en terneros que murieron ahogados.

No se observaron lesiones macroscópicas relevantes en las necropsias, pero si gran cantidad de semillas de *Paspalum* en los contenidos ruminales.

El diagnóstico de la intoxicación, se realizó en base a los datos epidemiológicos, signos clínicos nerviosos característicos, presencia de *Paspalum* en rumen y se confirmó la presencia de esclerotos de *Claviceps paspali* en las muestras de plantas.

Los brotes descritos, son similares a otros brotes naturales diagnosticados en el Uruguay y en otros países (García y Santos y Riet Alvariza 2004, Méndez y Riet-Correa 2000, Riet Alvariza et al. 1976, Riet-Correa et al. 1983).

## BIBLIOGRAFÍA.

Cole RJ, Corner JW, Landsen JAM, Cox RH, Pope C, Cunfer BM, Nicholson SS & Bedell DM (1977). Paspalum staggers: isolation and identification of tremorgenic metabolites from sclerotia of *Claviceps paspali*. J. Agric. Food Chem. 25: 1197-1201.

Cysewski SJ (1973). Paspalum staggers and tremorgen intoxication in animals. J. Am. Vet. Med. Ass. 163: 1291-1292.

D`Esposito DR & López RC (2001). Características biológicas de *Claviceps paspali* Stev & Hall / Biological characteristics of *Claviceps paspali* Stev & Hall. Bol. micol. 16:1-8.

Dorner JW, Cole RJ, Cox RH & Cunfer BM (1984). Paspalitrem C, a New Metabolite from Sclerotia of *Claviceps paspali*. J. Agric. Food Chem. 32, 1089-1071.

García y Santos C, Riet F (2004). Intoxicaciones diagnosticadas en bovinos, en el Laboratorio del Área de Toxicología de la Facultad de Veterinaria, entre 1993 y 2003. 2004. XXXII Jornadas Uruguayas de Buiatría. Paysandú, Uruguay. P. 188-189.

Mantle PG, Mortimer PH & White EP (1978). Mycotoxic tremorgens of *Claviceps paspali* and *Penicillium cyclopium*: a comparative study of effects on sheep and cattle in relation to natural staggers syndromes. Res. Vet. Sci. 24: 49-56.

Marzocca A, Marsico OJV & Del Puerto O (1976). Manual de Malezas. Ed. Hemisferio Sur. 564p.

Méndez MC & Riet-Correa F (2000). Plantas Tóxicas e Micotoxico-ses. Editora e Gráfica Universitária – UFPel., Pelotas, RS. p. 38-40.

Radostits OM, Gay CC, Blood DC & Hinchcliff KW (2002). Medicina Veterinaria. Vol. II. 9ª ed. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. p:2008-2009.

Riet Alvariza F, Riet-Correa F, Corbo M, Perdomo E & MacCosker P (1976). Síndrome nervioso causado por el hongo *Claviceps paspali*. Veterinaria, Uruguay, 12: 82-89.

Riet-Correa F, Schild AL, Méndez MC, Tavares AS & Rodriguez JO (1983). Intoxicação por *Claviceps paspali* em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq. Vet. Bras. 3: 59-65.



ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E  
HISTOPATOLÓGICOS DE LA DEGENERACIÓN  
CORTICAL CEREBELOSA OCASIONADA POR LA  
INGESTIÓN DE SOLANUM BONARIENSE L. (1753)  
EN BOVINOS DE URUGUAY.

, **Moraña A<sup>2</sup>**, **Calliari A<sup>1</sup>**, **Battes D<sup>1</sup>**, **Gu-**

Área Biofísica. Departamento de Biología Molecu-

Área Patología. Departamento de Patología.  
Facultad de Veterinaria. Universidad de la Repúbli-

Av. Alberto Lasplaces 1620, CP 11600. Montevi-

E-mail: jmverdes@fvvet.edu.uy

## INTRODUCCIÓN

*Solanum bonariense* es una planta muy co-  
ra uruguaya, particularmente abun-  
dante en lugares bajos y húmedos, en terrenos  
baldíos y en rincones fértiles de potreros en el in-  
terior del país. Se la considera un arbusto difícil de  
erradicar, siendo necesario extirpar toda la parte  
subterránea con azada o el repaso periódico y fre-  
cuente de los cortes (Linnaeus 1753, Morton 1976,  
del Puerto 1977, Lombardo 1983). En Uruguay se  
la ha considerado tóxica para el ganado (de Lima et  
al. 1971, del Puerto 1977, Riet-Correa et al. 1983),  
rmado recientemente su toxicidad  
y el desarrollo de una degeneración cortical cere-  
belosa en el ganado bovino que la pastorea en el  
litoral oeste del Uruguay (Verdes et al. 2006).

## EPIDEMIOLOGÍA

### Descripción de caso

Desde diciembre de 2000 a junio de 2001, en dos establecimientos agropecuarios de la región de Asencio, ubicada a 25 km de la ciudad de Mercedes, Departamento de Soriano, República Oriental del Uruguay (Longitud 58°05'O, Latitud 33°20'S), aparecieron bovinos de diferentes razas, mayores de 6 meses, afectados con un síndrome neurológico con sintomatología similar. En estos campos de pastoreo compuestos principalmente por pradera natural existía una fuerte presencia de especies autóctonas, siendo especialmente abundante el arbusto nativo *Solanum bonariense*.

En esta región han aparecido con anterioridad y de forma periódica, bovinos con síntomas nerviosos, sin haberse llegado a confirmar anteriormente el origen tóxico de los síntomas vistos, aunque se sospechaba este origen debido a que, tanto los productores ganaderos como los veterinarios de campo confirmaron haber observado a los bovinos consumiendo esta planta.

La principal característica del síndrome nervioso de los animales afectados espontáneamente, fue el desarrollo periódico de ataques, los que consistían en presencia de temblores generalizados, acompañados de caídas hacia el costado o atrás con duración de hasta 1 minuto y sin pérdida de conciencia. Entre estos episodios, los animales aparentaban normalidad. Otros hallazgos clínicos incluyeron ataxia, hipermetría, hiperestesia, marcha tambaleante, temblores musculares, extensión de los miembros torácicos con aumento de la base de sustentación, opistótonos, nistagmo y en aquellos animales más afectados una mayor frecuencia de los ataques y las caídas comentadas anteriormente. Estos signos ocurrían espontáneamente o podían ser inducidos cuando los animales afectados se ponían nerviosos o eran sometidos intencionalmente a algún tipo de estrés. En aquellos más afectados se podían observar signos neurológicos permanentes, puestos de maniobra por una marcha completamente alterada o posiciones anormales de la cabeza (ver Figura 1).



Figura 1. Vaca intoxicada naturalmente con síntomas de desorden cerebeloso. Obsérvese la postura alterada de la cabeza **(A)** y el aumento de la base de sustentación durante la marcha **(B)**.

En estos establecimientos agropecuarios se observó una mayor incidencia en los bovinos de razas lecheras (principalmente Holando y sus cruza que en los de razas carniceras (principalmente Hereford). Los animales afectados más severamente fueron siempre mayores de 1 año, siendo el establecimiento con mayor incidencia de la enfermedad, uno que funciona como tambo. En este último, se contabilizó una incidencia-densidad de 17.5 % (160 de un total de 912 bovinos, presentaron algún grado de afección neurológica). Pese a ello, la mortalidad en este establecimiento fue menor al 1 %, vinculándose sobre todo con accidentes generados por las caídas frecuentes (animales que sufrían fracturas y que terminaban siendo sacrificados en el propio establecimiento o ahogados al quedar imposibilitados de erguirse en las cercanías de los abrevaderos). En opinión de los productores ganaderos de la zona, los ovinos y los equinos también fueron observados ingiriendo la planta, pero en estas especies no se observó el desarrollo de ningún síntoma neurológico asociado al consumo de la misma.

En el tambo con mayor incidencia, se procedió a la toma de muestras sanguíneas por veno-punción yugular para medir niveles séricos de fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST) y gamma glutamil transferasa (GGT). Posteriormente se procedió al sacrificio de 2 vaquillonas de raza Holando de entre 1 y 2 años, que presentaban en el momento de la visita síntomas neurológicos severos. Se realizó la necropsia y la toma de muestras de diferentes tejidos. Estos

animales habían nacido en el propio establecimiento, permaneciendo en contacto con el arbusto desde su nacimiento, sin conocerse ni la cantidad, ni el período exacto durante el que lo habían consumido.

## REPRODUCCIÓN EXPERIMENTAL DE LA INTOXICACIÓN

La reproducción experimental de la intoxicación se realizó en el Campo Experimental N° 2 de la Facultad de Veterinaria de la UdelaR (Libertad, San José, Uruguay, Longitud 56°35'O, Latitud 34°40'S), debido a que en esta región no hay presencia de *Solanum bonariense*, utilizándose animales nacidos en el propio establecimiento y manteniéndolos pastando juntos en praderas naturales durante el transcurso de los experimentos.

Para confirmar la toxicidad de *Solanum bonariense* en los bovinos, a un grupo de 5 terneros raza Holstein (4 tratados y 1 control), machos castrados de edades entre 6 y 12 meses, se les suministraron diariamente hojas frescas del arbusto a través de una fístula ruminal implantada quirúrgicamente, en una cantidad diaria equivalente al 1 % del peso vivo de cada animal (para el caso del control se le suministró heno de alfalfa picado en la misma proporción -1 % del peso vivo-). Con respecto a los terneros tratados, los ensayos se comenzaron con 3 de los 4 animales, hasta lograr la aparición de síntomas para definir así la cantidad de planta necesaria para reproducir la sintomatología. A partir de la definición de esta cantidad, se sacrificó a uno de los animales afectados (siendo éste el animal al que se le asignó la cantidad umbral -1D-), mientras que se continuó con el suministro de planta a los otros dos terneros afectados hasta llegar a cantidades equivalentes a 1.25 veces de la cantidad umbral -1.25D- y a 2 veces de la cantidad umbral -2D-. En simultáneo a definir la cantidad umbral, se comenzó a suministrar la planta en igual proporción (1 % del peso vivo-) al 4° ternero tratado, definiendo en este caso suministrarle una cantidad de planta que fuese el 50 % de la cantidad umbral -0.5D-. A cada animal se le realizó una checka clínica, donde se fueron recogiendo todos los síntomas y circunstancias acaecidas en el animal durante el período de estudio. Los terneros fueron observados diariamente y pesados semanalmente para ajustar las cantidades de planta a suministrar. Mensualmente se tomaron muestras de sangre, para medir niveles séricos de fosfatasa alcalina (FA), aspartato amino transferasa (AST), gamma glutamil transferasa (GGT).

Los síntomas cerebelosos en el grupo inicialmente tratado de 3 animales aparecieron después de 19 semanas de suministrarles la

planta a través de la fístula (entre los 128 a 136 días). En estos animales, observamos síntomas cerebelosos leves caracterizados por la presencia de ataxia, hipermetría, hiperestesia y marcha temblorosa. A partir de este momento, estos síntomas acompañados de caídas hacia los costados o hacia atrás se podían forzar, en los animales afectados, realizando la prueba de liberación súbita de la cabeza (*Head Raising Test*, Pienaar et al. 1976).

La cantidad suministrada a lo largo de esas 19 semanas para inducir los síntomas cerebelosos en este grupo de 3 terneros fue de 1.024 ± 0.016 kg de hoja fresca/kg peso vivo (PV), considerándose ésta como la cantidad necesaria para desencadenar la sintomatología cerebelosa en bovinos en nuestras condiciones de trabajo (cantidad umbral -1D- = 1.024 kg/kg PV).

Una vez alcanzada la cantidad de comida previamente para cada ternero, se procedió a la eutanasia del mismo. A continuación se resumen los períodos de suministro y las cantidades de planta para cada terneros:

Ternero 1 = 1D = 1.024 kg/kg PV, durante 128 días.

Ternero 2 = 1.25D = 1.28 kg /kg PV, durante 160 días.

Ternero 3 = 2D = 2.048 kg /kg PV durante 198 días.

Ternero 4 = 0.5D = 0.512 kg /kg PV, durante 61 días.

En este último caso (ternero 4), se buscó determinar una dosis en la que el animal aún no presentara síntomas, para identificar así la presencia de daños subclínicos en el cerebelo de éste.

## RESULTADOS

### Síntomas clínicos

El cuadro clínico observado se caracterizó por la aparición de ataques periódicos constituidos por alteraciones en los movimientos y la adopción de posturas atípicas. Los animales afectados parecían normales hasta que se les provocaban los síntomas por marcha forzada, agrupamiento, sujeción, encierro y/o prueba de liberación súbita de la cabeza –*Head Raising Test*- (Pienaar et al. 1976). En estos ataques se observó: rigidez del cuello, extensión de la cabeza, a veces nistagmo, extensión de los miembros torácicos, caídas laterales o hacia atrás con opistótonos y presencia de temblores musculares. Los ani-

males menos afectados no llegaban a caerse, mostrando extensión del cuello y de los miembros torácicos con balanceo de la cabeza. También se observó el aumento de la base de sustentación durante el reposo y marcha atáxica con movimientos hipermétricos. La duración de los ataques fue desde unos segundos a pocos minutos. Pasados estos episodios, los animales se incorporaban permaneciendo aparentemente normales, sin que hubiera pérdida de conciencia durante los ataques. En algunos animales intoxicados naturalmente se observaron signos clínicos permanentes tales como marcha dismétrica y/o mirada extraviada hacia arriba con inclinación del cuello y la cabeza hacia los lados.

### **Intoxicación natural**

En la necropsia de los animales intoxicados naturalmente no se observaron alteraciones macroscópicas evidentes, los niveles plasmáticos de AP, AST y GGT también fueron normales.

Las principales lesiones histológicas se encontraron en el cerebelo, presentando desde alteración de las células de Purkinje hasta la desaparición de esta capa celular. Las lesiones histopatológicas observadas en la novilla 2 fueron similares en aspecto a las observadas en la novilla 1, pero con un mayor grado de afectación, notándose una mayor disminución del número de células de Purkinje, e incluso la ausencia de este tipo celular en muchas de las folias cerebelosas observadas (ver Figura 2).

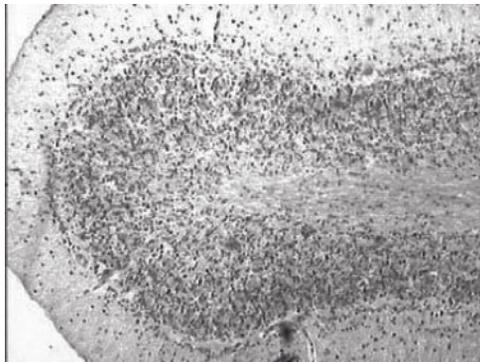


Figura 2. Cerebelo de vaquillona intoxicada naturalmente mostrando una folia cerebelosa, obsérvese la ausencia de neuronas en la capa de células de Purkinje de la corteza cerebelosa (Hematoxilina-Eosina. 40X).

En los casos en los que aún se observaban algunas células de Purkinje, éstas aparecían tumefactas, pálidas y con presencia de vesículas en su citoplasma. El núcleo se hallaba picnótico o distendido y desplazado hacia la periferia de las células (Figura 3).

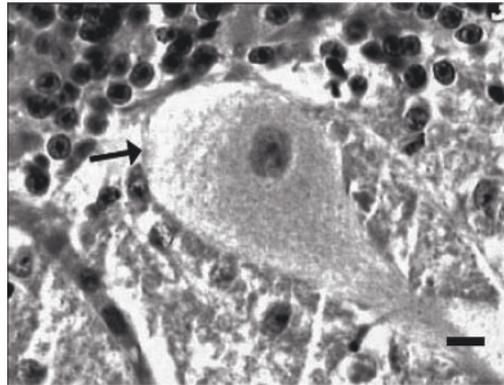


Figura 3. Cerebelo de vaquillona intoxicada naturalmente, obsérvese la vacuolización del pericario de la célula de Purkinje (←cha negra), (Hematoxilina-Eosina. 400X. Barra = 8µm).

A continuación de estos cambios degenerativos, las células de Purkinje aparentemente desaparecían, dejando su espacio vacío. Simultáneamente se observó la presencia de esferoides axonales con contenido vesicular eosinofílico y microcavitaciones en la sustancia blanca del cerebelo con desarrollo de gliosis y una degeneración tipo Walleriana de los axones afectados (Figura 4).

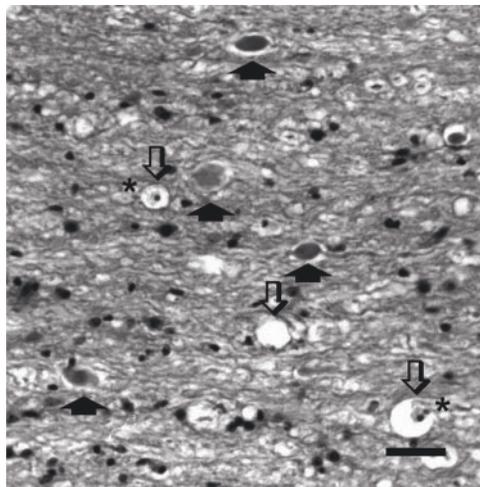


Figura 4. Cerebelo de vaquillona intoxicada naturalmente mostrando la sustancia blanca cerebelosa. Obsérvese la presencia de esferoides axonales eosinofílicos -[lechas negras]- y microcavitaciones -[lechas vacías]- con presencia de macrófagos en el interior de algunas de ellas -asteriscos-. (Hematoxilina-Eosina. 480X. Barra = 70µm).

Las cuantificaciones de las lesiones histopatológicas observadas en el cerebelo de las dos novillas intoxicadas de forma natural fueron comparadas con cortes similares obtenidos de un bovino normal de la misma raza (Holstein) y edad similar. Para hacer esta comparación procedimos al recuento del número de células de Purkinje y de los esferoides axonales. Se observó una diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ) en el número de células de Purkinje por campo (a 400X) entre los animales intoxicados naturalmente y el control. Con respecto a la presencia de esferoides axonales, el animal testigo no presentaba este tipo de estructura, mientras que su hallazgo fue frecuente en los intoxicados (ver Cuadro 1).

	<b>Presencia de síntomas cerebelosos</b>	<b>Mediana de células de Purkinje</b> (a 400X)	<b>Mediana de esferoides axonales</b> (a 400X)	<b>Presencia de micro-cavitaciones</b> (a 400X)
<b>Control</b>	No	3	0	No
<b>Vaquillona 1</b>	Sí	* 2	* 0	Sí
<b>Vaquillona 2</b>	Sí	* 1	* 1	Sí

Cuadro 1. Presencia de síntomas cerebelosos y estimación de lesiones histopatológicas en las vaquillonas intoxicadas naturalmente. (\*) Aquellos valores de Medianas que aparecen precedidos por un asterisco son estadísticamente diferentes de los valores del control analizados con el test de Mann-Whitney (con  $p < 0.0001$ ).

### **Intoxicación experimental**

La sintomatología observada en los bovinos intoxicados de forma experimental fue similar a la descrita en los casos de intoxicación natural, confirmando una relación directa entre la cantidad de planta ofertada y la gravedad de los síntomas. Los terneros 2 (1.25D) y

3 (2D) presentaron un menor umbral de tolerancia a la prueba de liberación súbita de la cabeza (Head Raising Test, Pienaar et al. 1976) que el ternero 1 (1D). Al ternero 4 (0.5D) no presentó el cuadro cerebeloso descrito en los demás terneros (ver Cuadro 4).

Al igual que ocurrió en los casos de enfermedad natural, tampoco en estos casos experimentales se observaron lesiones macroscópicas a la necropsia de los terneros, ni cambios en los niveles plasmáticos de AP, AST y GGT a lo largo del período estudiado. Las lesiones histopatológicas fueron similares en todos los casos experimentales a las descritas previamente para los ejemplares intoxicados de forma natural.

Pudimos comprobar que cuanto mayor era la cantidad de planta administrada a los animales mayores grados de lesión cerebelosa se producían; incluso en el caso del ternero 4 (0.5D) que no presentaba síntomas en el momento de la eutanasia, sí presentó daños en el cerebelo. Estos daños se pudieron poner de manifiesto por la significativa presencia de esferoides axonales en la sustancia blanca y a pesar de no existir diferencias en el número de células de Purkinje respecto al control, éstas sí presentaban una alteración notoria (Figura 5 y Cuadro 2).

En los terneros 2 (1.25D) y 3 (2D), en lugar de encontrarnos con un buen número de esferoides axonales, observamos una mayor presencia de microcavitaciones en la sustancia blanca.

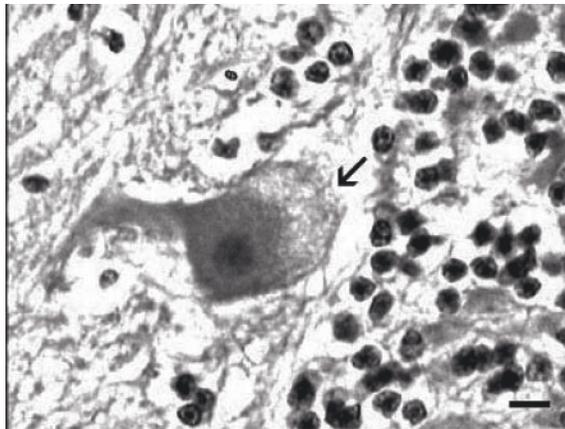


Figura 5. Cerebelo de ternero intoxicado experimentalmente N° 4 (0.5D), obsérvese la similitud de la vacuolización del pericario de esta célula de Purkinje (flecha negra) con la observada en la Figura

12. Cabe recordar que este animal no mostraba síntomas cerebelosos al momento de su eutanasia, (Hematoxilina-Eosina. 400X. Barra = 8µm).

	<b>Inducción de Signos cerebelosos usando HRT</b>	<b>Mediana de células de Purkinje</b> (a 400X)	<b>Mediana de esferoides axonales</b> (a 400X)	<b>Presencia de microcavitaciones</b> (a 400X)
<b>Ternero Control</b>	-	3	0	-
<b>Ternero 4 (0.5D<sup>¶</sup>)</b>	-	3	* 0	-
<b>Ternero 1 (1D<sup>¶</sup>)</b>	+	3	* 1	+
<b>Ternero 2 (1.25D<sup>¶</sup>)</b>	+++	* 1	0	§ +++
<b>Ternero 3 (2D<sup>¶</sup>)</b>	+++	* 1	* 0	§ +++

Cuadro 2. Signos cerebelosos y cuantificación de lesiones en los terneros intoxicados experimentalmente. (\*) Los valores de Medianas precedidos por un asterisco son significativamente distintos del valor del control usando el test de Mann-Whitney ( $p < 0.0001$ ). (§) Las microcavitaciones fueron el hallazgo principal en la sustancia blanca en lugar de los esferoides hallados en los animales que recibieron menor cantidad de planta. (¶) D (cantidad de planta inductora de síntomas cerebelosos) = 1.024 Kg de hojas frescas /Kg PV administrado por fístula ruminal durante 128 a 136 días.

### Microscopía Electrónica de Transmisión

El almacenamiento vesicular previamente descrito por microscopía óptica dentro de las células de Purkinje, cuando fue observado al microscopio electrónico de transmisión, coincidió con la presencia de vesículas con contenido electrón-denso heterogéneo que desplazaban al núcleo hacia la periferia, observándose incluso en algunos casos la desaparición de este organelo (Figura 6).

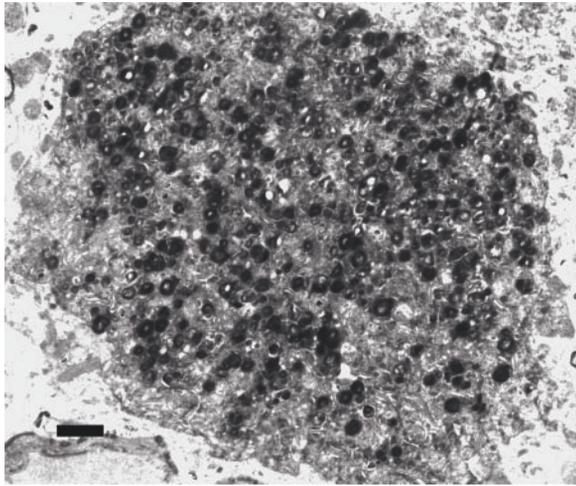


Figura 6. Cerebelo de ternero intoxicado experimentalmente (Microfotografía Electrónica de Transmisión. 2500X. Barra = 2 $\mu$ m), obsérvese el gran número de vacuolas electrondensas en el pericario de esta célula de Purkinje.

A un mayor aumento del pericario, estas vesículas electrón-densas aparecían llenas con contenido heterogéneo, observándose también mitocondrias con diferente grado de alteración (desde hinchamiento hasta cristólisis) y pequeñas cisternas de retículo endoplásmico sin ribosomas asociados a sus membranas (ver Figura 7).

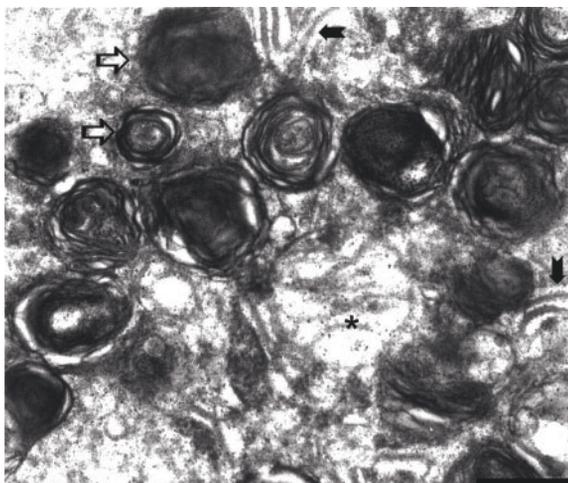


Figura 7. Cerebelo de ternero intoxicado experimentalmente (Microfotografía Electrónica de Transmisión. 20000X. Barra = 0.5 $\mu$ m),

a mayor aumento se observa el interior del pericario de una célula de Purkinje lleno de vesículas (←echas vacías), arreglos laminares de retículo endoplásmico (←echas negras) y una mitocondria (asterisco negro).

El estudio ultraestructural de las secciones transversales de los esferoides axonales presentes en la sustancia blanca cerebelosa de los bovinos intoxicados, confirmó que estas estructuras eran axones mielínicos engrosados por la presencia de abundantes cuerpos residuales membranosos electrón-densos acompañados de mitocondrias con diferentes grados de alteración en el interior de estas estructuras axonales. El engrosamiento progresivo del axón determinó en muchos casos un aumento de la relación entre el espesor del axoplasma y el grosor de su respectiva vaina de mielina (ver Figura 8).

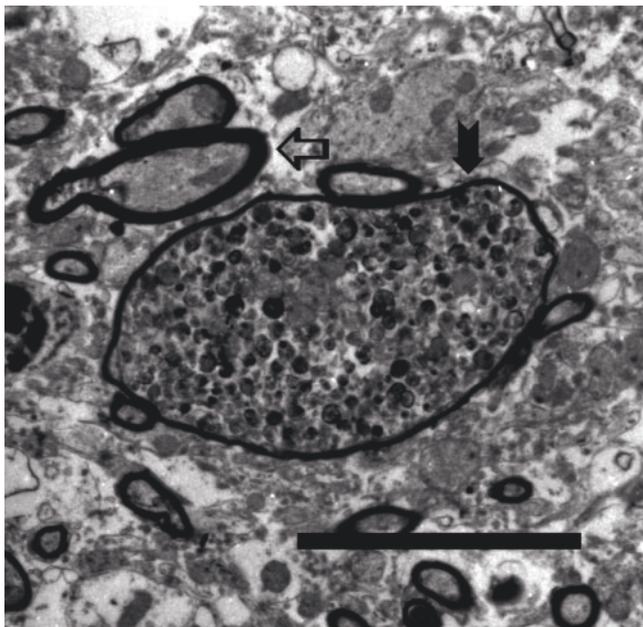


Figura 8. Cerebelo de novilla intoxicada naturalmente (Microfotografía Electrónica de Transmisión. 2000X. Barra = 5 $\mu$ m), nótese el aumento de la relación entre el grosor del axoplasma con respecto al de su respectiva vaina de mielina en un esferoide axonal (←echa negra) comparado con la misma relación en un axón adyacente de diámetro normal (←echa vacía) en la sustancia blanca cerebelosa.

## DISCUSIÓN

El *Solanum bonariense* es un arbusto perenne de origen sudamericano muy frecuente en la C ra del Uruguay (Linnaeus, 1753; Morton, 1976; Lombardo, 1983), siendo considerado como especie invasora dentro de la C ra silvestre en Francia (Bruneton, 2001) y en el sureste de la Península Ibérica e Islas Baleares (Pascual-Villalobos, 1999; Rita, 2002). Nuestros resultados confirmaron experimentalmente su potencial como especie tóxica para el ganado bovino en pastoreo en Uruguay, debiendo tenerse en cuenta esta característica cuando se empleen tierras para pastoreo de rumiantes en las que se encuentre esta especie tanto en el Uruguay como en aquellas otras regiones –como es el caso de España– en las que crezca esta solanácea. Con respecto a su toxicidad, cabe destacarse que nuestros experimentos confirmaron que fue necesario suministrar grandes cantidades de planta, durante un período prolongado de tiempo, para que aparecieran síntomas cerebelosos, confirmando la observación realizada en el campo de que sólo se afectan animales mayores de 6 meses. Estos detalles apuntan a definir a esta intoxicación como de tipo progresivo, generándose como resultado una enfermedad crónica en los bovinos intoxicados.

En los casos descritos en este trabajo pudimos comprobar que tanto la ingest n natural como la administración experimental en los bovinos ocasionan una degeneración cortical cerebelosa que se expresa sintomáticamente por el desarrollo de ataques que duraron aproximadamente 1 minuto y que se caracterizan por el desarrollo de ataxia, hipermetría, temblores musculares, balanceo y posicionamiento anormal de la cabeza y en los casos más severos síntomas nerviosos permanentes y caídas hacia los lados o hacia atrás. La mortalidad en los casos estudiados fue siempre baja y generalmente asociada a accidentes en aquellos animales más afectados.

Tanto por los datos de la anamnesis del establecimiento agropecuario afectado (presencia de la planta, condiciones de pastoreo, edad de los animales afectados), así como por los signos clínicos y la patología descritos aquí, se podría establecer un diagnóstico diferencial entre esta degeneración cortical cerebelosa provocada por la ingest n de *Solanum bonariense* L. y otras enfermedades degenerativas con síntomas similares. Dentro de ellas, se debe mencionar, la ocasionada *in útero* por el virus de la diarrea viral bovina (BVD) y las diferentes causas de abiotrofia cerebelosa.

Con respecto a la intoxicación descrita aquí, cabe recordar que una práctica bastante difundida en Uruguay consiste en llevar a las categorías menos productivas a campos de inferior calidad. Esta estrategia de pastoreo en general se ve frecuentemente en establecimientos lecheros, los que para optimizar el uso de la tierra dejan en el tambo solamente a las vacas en lactación, mientras que la recría de las terneras y las vacas secas en gestación permanecen en campos de inferior calidad, en los que podría ser una componente de su flora el *Solanum bonariense*. En general, estos animales son mantenidos en estos campos de recría de 2 a 3 meses antes de llegar al parto para ser trasladados al establecimiento lechero, siendo este tiempo más que suficiente para desarrollar la intoxicación estudiada en el presente trabajo. Es por ello que recomendamos que aunque en el establecimiento en el cual puedan aparecer animales con signos cerebelosos no haya evidencia de la presencia de esta planta, se introduzca en la anamnesis preguntas sobre el sistema de recría de sus terneras y el de mantenimiento de las vacas secas para tratar de evidenciar el posible contacto del animal con esta planta en etapas anteriores a la llegada del mismo al establecimiento lechero.

Otro detalle de relevancia para España -y también para Uruguay pese a ser un país libre de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB ó BSE)-, es la incorporación de esta intoxicación de los bovinos dentro del diagnóstico diferencial de "vaca loca", ya que en la EEB las lesiones en cerebelo no son infrecuentes y en estos casos la sintomatología puede ser similar llevando a confusión.

La confirmación de esta degeneración cerebelosa que afecta a bovinos en pastoreo que ingieren esta solanácea, coincide con otros trabajos para especies del mismo género en rumiantes en otras regiones del mundo, tanto en su epidemiología como en su sintomatología (Piennar et al. 1976, Menzies et al. 1979, Riet-Correa et al. 1983, Bourke, 1997, Porter et al. 2003, Medeiros et al. 2004). En este grupo de solanáceas llama la atención su alta especificidad de daño hacia la célula de Purkinje del cerebelo y su bajo índice de mortalidad en los animales afectados, ya que pese a que existen otras especies vegetales que a través de sustancias como la swansonina ocasionan enfermedades de almacenamiento lisosomal y degeneración cerebelosa. En estos casos la enfermedad se caracteriza por ser altamente inespecífica, ya que afecta a otros grupos neuronales del SNC y del SNP, además de hígado, páncreas, riñones, tiroides, nódulos linfáticos y macrófagos, ocasionando una  $\alpha$ -manosidosis generali-

zada (Stegelmeier et al. 1999), llegando en algunos de estos casos a manifestar un patrón de marcación de lectinohistoquímica coincidente con una a-manosidosis (Driemeier et al. 2000). En estos casos de a-manosidosis inducida por plantas, una característica común en los rebaños afectados es la pérdida del estado corporal de los animales, la resistencia al movimiento, presencia de abortos y una elevada mortalidad de los intoxicados (Stegelmeier et al. 1999; Driemeier et al. 2000), situación completamente diferente a la observada en la intoxicación ocasionada por *Solanum bonariense* L.

Con respecto a las lesiones ultraestructurales encontradas, nuestros datos son coincidentes con los de otros casos de intoxicación por ingestión de *Solanum* spp. (Riet-Correa et al. 1983, de Barros et al. 1987, van der Lugt et al. 2002, Medeiros et al. 2004), siendo notorio en nuestro caso así como en el de *Solanum kwebense* (van der Lugt et al. 2002) la presencia de cisternas de retículo endoplásmico con disminución o ausencia de los ribosomas asociados a ellas, sugiriéndose en nuestro caso la alteración de la maquinaria de síntesis proteica en estas células (Verdes et al. 2002, 2006). En nuestro estudio, la utilización de animales con diferentes grados de intoxicación y síntomas, nos llevó a confirmar que, las dos características más destacables de este tipo de intoxicación, es decir, el acúmulo de vesículas en el pericario de las células de Purkinje y el ensanchamiento progresivo de los axones formando esferoides axonales en la sustancia blanca cerebelosa, se dan de manera simultánea y progresiva en el cerebelo de los animales intoxicados, sugiriéndose que la aparición de los esferoides axonales no fue consecuencia de la muerte de su correspondiente neurona, si no que ambos fenómenos fueron debidos a cambios más sutiles y progresivos del metabolismo neuronal, los que desencadenarían la desagregación ribosomal confirmada en nuestros estudios ultraestructurales, ocasionando así la alteración de la síntesis proteica y la consecuente dificultad de las neuronas afectadas para mantener su citoesqueleto estructurado. Esta secuencia lesional nos lleva a sugerir que en esta degeneración cerebelosa se produce, entre otras cosas, una alteración del transporte axoplásmico y también como consecuencia de ella, el progresivo acúmulo de organelos en el axón y en el pericario, lo que contribuiría a desencadenar la muerte de la neurona afectada y de su axón y su posterior desaparición confirmada por la aparición de microcavitaciones en la sustancia blanca cerebelosa. Esta hipótesis aporta un nuevo punto de vista para este tipo de degeneraciones cerebelosas (Verdes et al. 2002, 2006) y coincide con lo comprobado en otras enfermedades neurodegenerativas estudiadas previamente (Summers et al. 1995).

## CONCLUSIONES

La ingestión natural o experimental de *Solanum bonariense* L. provoca sintomatología nerviosa debida a la degeneración de la corteza del cerebelo en el ganado bovino.

Esta degeneración cortical cerebelosa es de tipo progresivo, requiriéndose que el bovino consuma grandes cantidades de la planta por un tiempo prolongado para que se manifiesten los síntomas del daño cerebeloso.

A partir de los datos obtenidos del relevamiento realizado para el estudio epidemiológico en el brote natural, así como de las observaciones en condiciones de campo y en condiciones experimentales se concluye que esta enfermedad cerebelosa es de morbilidad variable y de muy baja mortalidad.

El mecanismo de acción de esta intoxicación ocasionada por el consumo del *Solanum bonariense* es a través de la alteración específica de las células de Purkinje del cerebelo de los bovinos.

Los principales indicadores del daño celular son: el acúmulo progresivo de vesículas y mitocondrias dentro del pericario de las células de Purkinje del cerebelo y simultáneamente a esto, el ensanchamiento de los axones presentes en la sustancia blanca cerebelosa determinándose así, la aparición de estructuras denominadas esferoides axonales, en cuyo interior se observa un acúmulo similar al visto en el pericario. Finalmente tanto las células afectadas como los esferoides axonales desaparecen.

En cuanto a los cambios moleculares que se observan dentro de las células dañadas podemos decir que existe una alteración del metabolismo celular puesto de manifiesto por: una desagregación ribosomal en las cisternas de retículo endoplásmico.

## BIBLIOGRAFÍA

Barros SS, Riet-Correa F, Andujar MB, Lombardo de Barros CS, Méndez MC, Schild AL (1987). *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* and *Solanum* sp. Poisoning in cattle: Ultrastructural changes in the cerebellum. *Pesq Vet Bras* 7:1-5.

Bourke CA (1997). Cerebellar degeneration in goats grazing *Solanum cinereum* (Narrawa burr). *Aust Vet J* 75:363-365.

Bruneton J (2001). Solanaceae (Solanáceas). En: *Plantas tóxicas: Vegetales peligrosos para el hombre y los animales*, pp.: 447-481. Editorial Acribia S. A., Zaragoza, España.

de Lima D, Crampet E, Borrelli M, Queirolo A (1971). Intoxicación por Naranjillo. En: Informe del viaje de estudios de 5º Ciclo (Litoral) de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Montevideo Uruguay. pp. 30-35.

del Puerto O (1977). Las malezas espinosas. En: *Almanaque del Banco de Seguros del Estado*. Año LX, pp. 220-229. Montevideo, Uruguay.

Driemeier D, Colodel EM, Gimeno EJ, Barros SS (2000). Lysosomal storage disease caused by *Sida carpinifolia* poisoning in goats. *Vet Path* 37: 153-159.

Linnaeus C (1753). *Solanum bonariense*. *Sp Plant* 1:185.

Lombardo A (1983). *Solanum bonariense* L. En: *Flora montevideensis: Gamopétalas*, pp. 76-78. Publicaciones de la Intendencia Municipal de Montevideo, Uruguay.

Medeiros RMT, Guilherme RF, Riet-Correa F, Barbosa RC, Lima EF (2004). Experimental poisoning by *Solanum paniculatum* (jurubeba) in cattle. *Pesq Vet Bras* 24(Supl.):41.

Menzies JS, Bridges CH, Bailey EM (1979). A neurological disease of cattle associated with *Solanum dimidiatum*. *Southwest Vet* 32: 45-49.

Morton CV (1976). *Solanum bonariense* L. En: *A revision of the Argentine Species of Solanum*, p. 219. Publicaciones de la Academia Nacional de Ciencias, Córdoba, Argentina.

Pascual-Villalobos MJ, Robledo A (1999). Anti-insect activity of plant extracts from the wild *Clara* in southeastern Spain. *Biochem Syst Ecol* 27: 1-10.

Pienaar JG, Kellerman TS, Basson PA, Jenkins WL, Vahrmeijer J (1976). Maldronksiekte in cattle: a neuronopathy caused by *Solanum kwebense* N. E. Br. *Onderstepoort J Vet Res* 43: 67-74.

Porter MB, Mac Kay RJ, Uhl E, Platt SR, de Lahunta A (2003). Neurologic diseases putatively associated with ingestion of *Solanum viarium* in goats. *J Am Vet Med Assoc* 223:501-504.

Riet-Correa F, Mendez MC, Schild AL, Summers BA and Oliveira JA (1983). Intoxication by *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* as a cause of cerebellar degeneration in cattle. *Cornell Vet* 73: 240-256.

Rita J (2002). *Solanum bonariense* L. (Solanaceae). En: *Herbari virtual de les Illes Balears*. Laboratori de Botànica, Departament de Biologia, Universitat de les Illes Balears, España (<http://www.uib.es/depart/dba/botanica/herbari>).

Stegelmeier BL, James LF, Panter KE, Gardner DR, Pletcher JA, Palphs MH, Molyneux RJ (1999). Dose response of sheep poisoned with locoweed (*Oxytropis sericea*). *J Vet Diagn Invest* 11:448-456.

Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A (1995). En: *Veterinary Neuropathology*. Mosby-Year, Inc., USA. 527p.

Van der Lugt JJ (2002). General introduction. En: *The clinicopathology and pathology of selective toxicoses and storage diseases of the nervous system of ruminants in Southern Africa*. Tesis Doctoral de la Universidad de Utrecht, Holanda. pp.7-13.

Verdes JM, Moraña A, Gutiérrez F, Battes D, Fidalgo LE, Guerrero F (2006). Cerebellar degeneration in cattle grazing *Solanum bonariense* ("naranjillo") in western Uruguay. *J Vet Diagn Invest* 18:299-303.

Verdes JM, Moraña A, Gutiérrez F, Battes D, Guerrero F, Goicoa A, Fidalgo LE, Riet-Correa F, García y Santos C (2002). Enfermedad cerebelosa en bovinos ocasionada por la ingestión de *Solanum bonariensis*. En: *X Congreso Latinoamericano de Buiatría*. Paysandú, Uruguay. pp. 252-255.