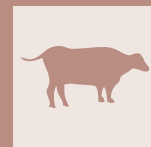


Malattie congenite del sistema nervoso del bovino



ARCANGELO GENTILE, JOANA GONÇALVES PONTES JACINTO*,
CINZIA BENAZZI, MARILENA BOLCATO

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

RIASSUNTO

Le malattie congenite del sistema nervoso centrale dei vitelli rappresentano un'evenienza solo apparentemente rara. Fra le altre cose, l'assenza di strutturati piani di sorveglianza ed il basso valore che spesso caratterizza i vitelli maschi impediscono una puntuale segnalazione ed un tempestivo invio di soggetti ammalati a centri diagnostici o di ricerca. Se si aggiunge che per molte di queste patologie la conferma diagnostica è possibile solo con una attenta necropsia o addirittura con un esame istologico, ecco che si giustifica la sottostima che accompagna questo capitolo nosologico. Quanto detto sopra vale, in effetti, in generale per tutte le malattie congenite; in un lavoro datato 1973, le malattie congenite del sistema nervoso vennero comunque stimate nell'ordine del 20% di tutte le malattie presenti alla nascita.

I disturbi neurologici congeniti possono essere dovuti ad agenti teratogeni esterni o a difetti genetici ereditari. I primi - fra i quali si annoverano agenti biologici, chimici, fisici, metabolico-nutrizionali - possono agire direttamente sui processi di sviluppo embrionale oppure provocare alterazioni nell'espressione di un gene.

Da parte loro, i difetti genetici ereditari - prevalentemente rappresentati da mutazioni autosomiche recessive - si basano su errori innati del metabolismo per mancanza e/o disfunzioni di ormoni, recettori, enzimi, proteine strutturali, neurotrasmettitori, canali ionici. L'aumentato grado di consanguineità della popolazione bovina, dovuto all'uso intensivo di alcune linee genetiche, ha aumentato la frequenza di alcune varianti alleliche portatrici di tare genetiche, fra le quali alcune riguardano proprio malattie del sistema nervoso centrale.

Le cause genetiche comprendono anche le c.d. mutazioni "de novo", ovvero quelle varianti patogene non "ereditarie", che si verificano o a livello delle cellule germinali di uno dei due genitori, o compaiono nelle primissime fasi dell'embriogenesi.

I difetti caratterizzati da deformità delle strutture nervose sono definiti "malformazioni congenite", e sono il risultato di disturbi dello sviluppo tissutale quali: agenesia (completa assenza di un organo), aplasia (mancato sviluppo di un organo), ipoplasia (ridotto sviluppo di un organo), disrafismo (fallimento nella fusione sagittale), mancata involuzione con persistenza di strutture embrionali, mancata divisione di tessuti embrionali, atresia (mancata formazione di una cavitazione/lume), displasia (anormale organizzazione strutturale cellulare di un tessuto o organo), ectopia (errore morfogenetico di posizionamento di un tessuto o organo), distopia (errore morfogenetico in cui un tessuto o organo rimangono in una posizione avuta durante una delle fasi dello sviluppo). Per quanto riguarda i difetti caratterizzati da alterazioni innate delle funzioni fisiologiche o dei processi metabolici, essi, a seconda delle disfunzioni che provocano, possono anche non essere evidenti alla nascita, ma lasciarsi riconoscere solo in fasi più tardive della vita. Ciò nonostante devono essere considerati come problemi congeniti e non interpretati come patologie acquisite.

Obiettivo dell'articolo è non solo illustrare i più comuni difetti congeniti del sistema nervoso centrale del vitello, ma anche stimolare i veterinari operanti sul campo (e di riflesso gli allevatori) ad una maggiore attenzione nei confronti di questo capitolo nosologico, eventualmente considerando l'invio degli animali a centri diagnostici e/o di ricerca al fine di favorire lo studio e l'approfondimento delle cause e delle eventuali possibilità di trattamento e/o prevenzione.

PAROLE CHIAVE

Malattie congenite, sistema nervoso, vitello.

INTRODUZIONE

L'aumentato conferimento agli scriventi - associato a ripetute segnalazioni - di vitelli affetti da patologie nervose a carattere congenito ha spinto ad innalzare il livello di attenzione e di studio nei riguardi di tale capitolo della nosologia veterinaria. Se vale la difficoltà di avvalersi di affidabili valutazioni epidemiologiche di frequenza e prevalenza, rimane il fatto che non

può sfuggire la sensazione che le patologie nervose del giovane bovino - vuoi su base genetica, infettiva o metabolica - rappresentino comunque un motivo di preoccupazione per il mondo allevatorio. Vari fattori penalizzano in negativo la stima della loro presenza: citiamo, fra gli altri, l'eliminazione "a priori" di animali nati morti o deceduti nelle primissime fasi di vita, la "pigrizia" a segnalare soggetti già evidentemente infausti nella evoluzione, la "percezione" che l'investimento temporale ed economico della segnalazione ed invio di animali così affetti a centri di ricerca possa non avere un ritorno per l'economia aziendale, la non sempre facile disponibilità (e capillarità sul territorio) di strutture di ricerca disponibili per indagini così

Corresponding Author:

Joana Gonçalves Pontes Jacinto (joana.goncalves2@studio.unibo.it).

specifiche come quelle relative al sistema nervoso, la lunghezza dei necessari tempi di risposta. Si aggiunga a ciò che molti difetti congeniti sono rilevabili solo con un accurato esame necroscopico o con specifiche indagini istopatologiche.

Per malattia congenita si intende un processo patologico presente dalla nascita, dal latino *congenitus*, composto di *con-* e *genitus*, participio passato di *gignere* «generare»: seppure datato nel tempo, si ritiene meritevole la citazione del contributo di Greene e coll. (1973), in cui si stimò che i difetti congeniti del sistema nervoso rappresentassero il 20% di tutti i difetti congeniti del bovino.

Per quanto riguarda la natura, le patologie congenite comprendono processi malformativi, difetti di neurotrasmissione (canalopatie), disfunzioni metaboliche, malattie da accumulo, forme tumorali e patologie post-traumatiche. Per alcune di loro i sintomi possono non essere presenti esattamente alla nascita, ma comparire in un periodo successivo (normalmente comunque nelle primissime settimane di vita): trattandosi in ogni caso di difetti innati, non crediamo peccato grave considerarle congenite.

Le malformazioni possono avvenire in qualunque fase dello sviluppo del sistema nervoso, delle quali ricordiamo:

- a) la formazione del tubo neurale e della cresta neurale a partire dal neuroectoderma;
- b) la differenziazione del tubo neurale nelle tre componenti primarie del sistema nervoso intracranico (il **prosencefalo**, da cui si svilupperanno la corteccia cerebrale, i nuclei della base, il sistema limbico ed il talamo; il **mesencefalo**, da cui si svilupperà la parte craniale del tronco encefalico; il **rombencefalo**, da cui si svilupperanno la parte caudale del tronco encefalico con ponte e midollo allungato, ed il cervelletto) e nelle diverse parti del midollo spinale (neuroni sensitivi, interneuroni, cellule gliali, e motoneuroni);
- c) la proliferazione e migrazione delle cellule della cresta neurale per la formazione del sistema nervoso periferico;
- d) la proliferazione, migrazione e definitiva differenziazione delle cellule all'interno del tubo neurale verso la loro definitiva localizzazione specifica finale;
- e) la crescita assonale con l'organizzazione delle connessioni e la formazione delle sinapsi;
- f) la selezione e la programmazione delle cellule da eliminare (apoptosi).

I processi sopra descritti, e quindi gli sviluppi anatomico-funzionali ad essi conseguenti, possono essere turbati sia da agenti teratogeni esterni (di tipo biologico, tossico, chimico, fisico, metabolico) sia da errori nella decodifica dei tratti genomici (malattie genetiche, eventualmente ereditarie).

I virus ricoprono un ruolo importante come agenti teratogeni. Fra questi primo richiamo va fatto per il virus della diarrea virale bovina (BVDV), con azione patogena sul feto sia immunocompetente che non immunocompetente. Seppure non tutti presenti in Europa, il gruppo degli *Orthobunyavirus* sta acquisendo sempre maggiore importanza: ecco allora l'Akabane virus (AKAV), il virus Aino (AV), il virus Shamonda (SHAV), il virus Peaton (PRAV) ed il virus Schmallerberg (BSV), quest'ultimo ben circolante anche sul territorio italiano. Fortemente patogeni per il feto sono anche il virus Blue Tongue (BTV) ed i virus erpetici (BHV); per questi ultimi le lesioni encefaliche rimangono spesso trascurate trattandosi di animali abortiti o nati morti per la gravità delle lesioni in altri organi.

Neospora caninum può causare difetti congeniti del SN; tuttavia il suo ruolo come agente causale di sindromi nervose non

è ancora ben documentato.

Fra le piante tossiche sicura azione teratogena hanno *Conium maculatum*, *Nicotina glauca*, lupino e sorgo, soprattutto durante il primo trimestre di gestazione.

Per quanto riguarda i difetti di neurotrasmissione, le disfunzioni metaboliche e le malattie da accumulo, si tratta per lo più di alterazioni su base genetica: esse possono essere dovute sia a mutazioni insorte "*de novo*" nella spermiogenesi/oogenesi dei genitori (mosaicismo) o nell'embrione stesso (eventualmente per effetto di un agente teratogeno), sia a varianti genetiche ereditate da uno (malattia genetica a trasmissione autosomica dominante) o da entrambi i genitori (malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva). A tale proposito va ricordato come l'intensa selezione genetica che hanno subito molte razze abbia fortemente ridotto la c.d. "grandezza effettiva della popolazione", ovvero il numero di individui in grado di riprodursi (nello specifico zootecnico, i tori utilizzati per la riproduzione) provocando l'incremento del livello di consanguineità ed incrementando il rischio dell'affermazione di varianti deleterie nella popolazione, dapprima nascoste in individui eterozigoti e poi manifestatesi fenotipicamente in quelli omozigoti.

Nel novero nosologico delle malattie congenite sono infine da citare i tumori che, seppure rari, possono potenzialmente svilupparsi da qualunque elemento neurale e le conseguenze di parti distocici.

Di seguito verranno presentate le principali malattie congenite del sistema nervoso del bovino, portando, laddove possibile, supporto iconografico derivante dall'esperienza diretta.

Malformazioni e malattie delle strutture intracraniche

La mancata chiusura della porzione craniale del tubo neurale (**disrafia**)² è alla base delle diverse manifestazioni di **anencefalia** (assenza di encefalo), una alterazione incompatibile con la vita con vitelli nati morti o che lo divengono subito dopo³. Poiché nell'esperienza personale il tronco encefalico è sempre presente e strutture prosencefaliche e cerebellari sono comunque in qualche modo abbozzate, per questi casi la definizione più appropriata sarebbe di **ipoplasia prosencefalica**. Il cranio può essere appiattito o normalmente sviluppato. In quest'ultimo caso lo spazio lasciato libero dagli emisferi a/ipoplastici viene riempito da liquido cefalorachidiano. Si può parlare, così, di **idranencefalia**, ma anche di **idrocefalo esterno**, **idrocefalo compensatorio**, **idrocefalo ex vacuo**, **idrocefalo normotensivo**. Poiché il neurocranio deriva embriologicamente dal tubo neurale, l'anencefalia può essere associata a cranioschisi (*cranium bifidum*) e protrusione di meningi a livello di linea mediana. Se il difetto di formazione coinvolge anche la ghiandola pituitaria, ci si può trovare di fronte a gestazione prolungata (Figura 1), anomalo sviluppo della corteccia surrenalica ed ipotricosi.

L'associazione **idranencefalia-artrogriposi** è la classica manifestazione dell'infezione da AKAV, uno dei più potenti agenti teratogeni dei ruminanti domestici, largamente distribuito in alcune regioni dell'Australia⁴. L'idranencefalia è stata associata anche ad infezione intrauterina da BVDV e BSV^{5,6}.

Il difetto di chiusura mediana della scatola cranica (**cranioschisi**, *cranium bifidum*) è responsabile di situazioni di **meningocele**, erniazione di un "sacco" meningeo contenente liquido cefalorachidiano, coperto o meno da cute (Figura 2). Nel caso il sac-



Figura 1 - Iipoplasia prosencefalica in vitello partorito morto all'undicesimo mese di gravidanza. Sezione sagittale di preparato congelato. Si noti la praticamente completa assenza del prosencefalo mentre ben riconoscibili sono il tronco encefalico ed il cervelletto. Si noti anche l'appiattimento della regione frontale del cranio.

co meningeo erniato dovesse contenere anche tessuto cerebrale, si parla, allora, di **meningoencefalocele**².

Porencefalia è il termine utilizzato per indicare la presenza di una cisti, a contenuto liquido, nel tessuto cerebrale, correlata soprattutto alla azione diretta di virus sul tessuto neuronale immaturo e sulle cellule neurogliali, che determina la distruzione del parenchima e quindi la formazione di una cavitazione intraparenchimatosa.

L'**idrocefalo interno** è l'accumulo del liquido cefalorachidiano a livello dei ventricoli cerebrali, dovuto normalmente ad un'alterata circolazione con ostacolo al deflusso ed aumento della pressione intraventricolare (**idrocefalo ostruttivo** o **idrocefalo congenito iperteso**). La dilatazione del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali (Figura 3) determinano l'atrofia delle strutture prosencefaliche adiacenti. La stenosi del dotto mesencefalico o acquedotto di Silvio (via di comunicazione fra terzo e quarto ventricolo) è la causa più frequente di questo difetto (**idrocefalo iperteso non comunicante**). L'aumento della pressione intracranica nel cranio fetale prima della saldatura delle ossa è responsabile dell'aumento della circonferenza del cranio, con il caratteristico aspetto a cupola (Figura 4). L'idrocefalo interno è stato associato ad infezioni da BVDV, SBV, BTV e *Neospora caninum*⁶ così come a tare genetiche autosomiche recessive (razze Hereford, White Shorthorn, Jersey, Dexter, Holstein-Fresian)⁵. Un leggero idrocefalo è presente anche nella c.d. "**artrogriposi multipla**", un difetto scheletrico ereditario della razza Angus, causato da una mutazione recessiva⁷. Il termine **idrocefalo neuropatico** indica, invece, un difetto ereditario recessivo dei vitelli Angus, già conosciuto come "water-head", caratterizzato da un enorme allargamento della scatola cranica, fino alle dimensioni di un pallone da pallavolo o da basket. Le ossa della testa sono deformate, con scarsa organizzazione delle placche ossee che tendono a disgregarsi quando la cavità cranica viene aperta. Questa risulta repleta di fluido e senza tessuto cerebrale riconoscibile. Anche il midollo spinale è dilatato e parimenti senza tessuto nervoso identificabile. Al contrario della testa, il resto del corpo è notevolmente ridotto⁷.

Dal punto di vista clinico i difetti prosencefalici sono caratterizzati da modificazioni comportamentali, quali riduzione dello stato cosciente, tendenza a procedere in circolo, pressioni con la testa ed eventualmente crisi epilettiformi. Anche la postu-

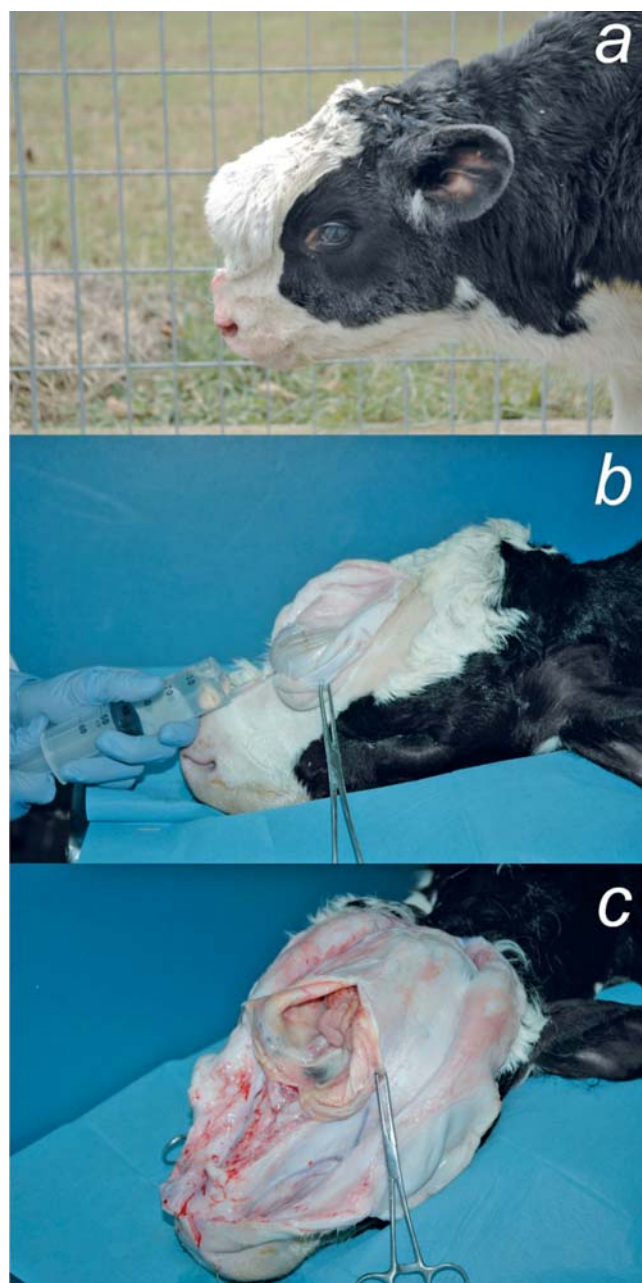


Figura 2 - Meningocele in vitello di tre giorni di età. a) si noti la protusione fluttuante sulla regione frontale; b) si noti il sacco meningeo erniato scoperto dalla cute dal quale, con una siringa, si sta allontanando liquido cefalorachidiano completamente limpido; c) si noti l'encefalo visibile in profondità dopo l'apertura delle meningi. Da tutte le tre immagini si comprende la mancata chiusura sagittale delle ossa frontali.

ra, i riflessi posturali, il movimento e la propriocezione conscia possono essere compromessi. Il coinvolgimento dei motoneuroni superiori e delle vie generali della propriocezione sono da considerarsi come conseguenza della malformazione della porzione caudale del diencefalo. Da parte loro, i danni del tronco encefalico sono caratterizzati da depressione grave fino al coma (per interessamento della formazione reticolare, mesencefalo o ponte), alterazioni posturali e deficit di movimento; particolare significato diagnostico è, poi, da attribuire ai deficit dei nervi cranici.

L'**ipoplasia cerebellare** è un difetto del SNC piuttosto comune negli allevamenti con circolazione di BVDV. L'insulto patogeno è da ricondurre all'esposizione virale del feto nel pe-

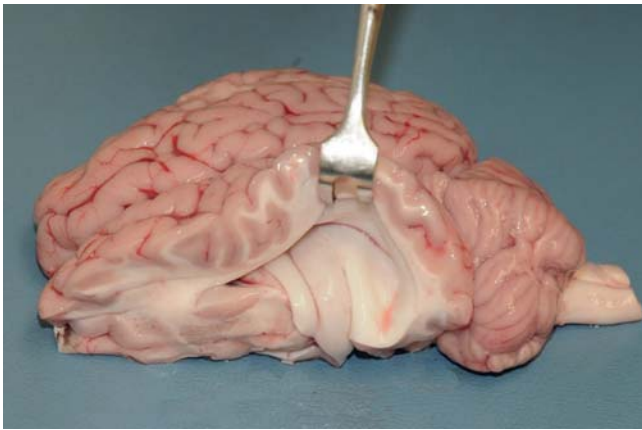


Figura 3 - Idrocefalo interno in soggetto vissuto fino a due mesi e mezzo di età. Il vitello non è mai stato in grado di assumere o mantenere la stazione quadrupedale. Si noti la dilatazione del ventricolo laterale dell'emisfero cerebrale di sinistra.

riodo tra i 90 e i 170 giorni di gestazione⁵. La malformazione è il risultato sia di una ipoplasia che di una atrofia. Infatti, la distruzione dello strato germinale esterno determina l'assenza dello strato granulare neuronale mentre l'azione necrotizzante e la risultante infiammazione provocano degenerazione ed infine atrofia delle altre strutture del parenchima cerebellare⁸. Il grado di ipoplasia è molto variabile e dipende dall'età gestazionale e dalla virulenza (Figura 5). Anche altri virus⁶ possono provocare ipoplasia cerebellare (SBV, BTV, AKAV, AV); nella razza Shorton è descritta anche una responsabilità genetica⁹. Considerata l'importanza del cervelletto nel coordinamento del movimento, le malformazioni cerebellari sono caratterizzate da decubito, opistotono, oscillazioni e movimenti incontrollabili della testa, tremori intenzionali, iperriflessia. Se in grado di mantenere la stazione, il vitello aumenta la base d'appoggio, trema e durante la locomozione presenta atassia ed ipermetria. Lo stato del sensorio è normalmente conservato. I vitelli possono inoltre essere ciechi (sindrome oculocerebellare) per difetti dell'occhio (microftalmia e/o cataratta), della retina (displasia retinica), del nervo ottico (neurite o atrofia) o per lesioni intrinseche del cervelletto stesso (cecità apparente). La diagnosi definitiva post mortem si basa sulla osservazione del volume cerebellare, sia in termini assoluti che relativi (esprimendo il peso del cervelletto come percentuale sul peso totale dell'encefalo, fisiologicamente tra 9,7% e 11,8%)⁵.

Un'altra sindrome cerebellare, probabilmente ereditaria e dovuta ad un gene dominante a penetranza incompleta, è stata descritta nella razza Angus, e nei suoi incroci, con il nome di **atassia e convulsione familiare**. I sintomi possono variare da semplice rigidità fino a crisi convulsive con collasso, opistotono ed eventualmente morte. Nel giro di due o tre mesi la malattia assume la forma di una sindrome atassica con spasticità ed ipermetria¹⁰. Le lesioni caratteristiche includono vacuolizzazione, necrosi e perdita delle cellule di Purkinje con formazione di rigonfiamenti assonali nello strato granulare cerebellare¹¹. **Ipermetria ereditaria** è il termine utilizzato per indicare una sindrome neurologica congenita caratterizzata da ipermetria bilaterale simmetrica. Nei bovini Shorton è stata descritta come difetto ereditario autosomico recessivo¹². I soggetti più gravemente affetti cadono e mostrano tremori di testa e collo. Sebbene i segni clinici richiamino una sindrome cerebellare, l'assenza di evidenze anatomico-istopatologiche, così come ultra-

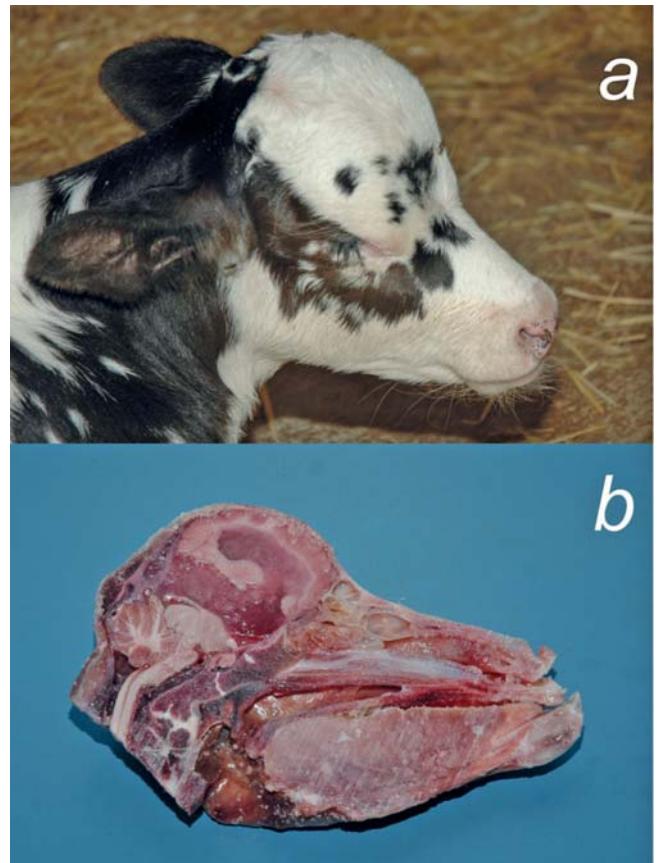


Figura 4 - Idrocefalo interno in vitello di tre giorni di età. a) si noti il profilo del cranio; b) si noti l'atrofia delle strutture prosencefaliche dovute all'accumulo del liquido nel terzo ventricolo e nei ventricoli laterali (sezione sagittale di preparato congelato). Clinicamente il vitello presentava forte depressione sensoriale e cecità dovuta a concomitante microftalmia.

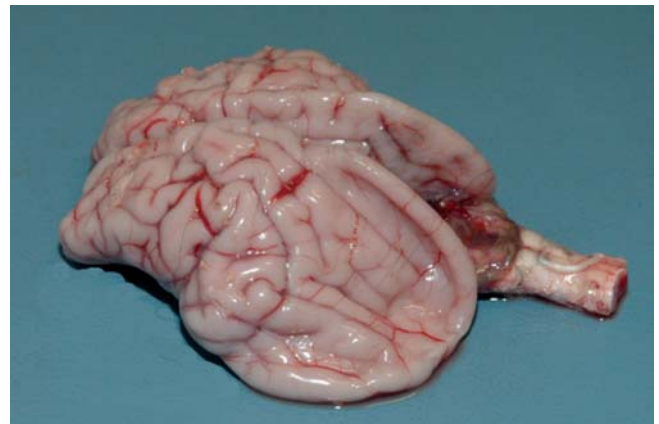


Figura 5 - Ipoplasia cerebellare in vitello di tre giorni di età forzato al decubito laterale con opistotono. Si noti la praticamente completa assenza del cervelletto. L'afflosciamento della parte caudale del telencefalo denuncia la concomitante presenza di idrocefalo interno.

strutturali, a livello di tutte le strutture nervose, non ha consentito di risalire al meccanismo patogenetico.

Fra le lesioni congenite del cervelletto è da includere anche il **medulloblastoma cerebellare**, tumore primitivo neuroectodermico del sistema nervoso centrale, probabilmente derivante da residui cellulari dello strato granulare esterno del cervelletto². I sintomi sono quelli tipici delle malformazioni cerebellari. Considerato che trattasi di tumore potenzialmente occupante spa-

zio, altri segni clinici possono essere dovuti a fenomeni compressivi delle strutture adiacenti, per es. il tronco encefalico (Figura 6)¹³.

Le **malformazioni di Arnold-Chiari** raggruppano anomalie di sviluppo della fossa cranica caudale. Le caratteristiche principali sono date da erniazione e dislocazione del cervelletto e dell'encefalo caudale attraverso il *foramen magnum*, che risulta più largo del normale, fin nel canale vertebrale craniale (Figura 7). I lobi occipitali possono essere estesi caudalmente ed i relativi giri orientati parallelamente con le fessure longitudinali. Clinicamente i vitelli sono vigili ma in decubito permanente ed incapaci di coordinare il tronco con gli arti nell'assunzione della stazione. L'esame ultrasonografico attraverso la finestra atlanto-occipitale evidenzia lo slittamento del cervelletto attraverso il *foramen magnum*¹⁴. La causa di tale

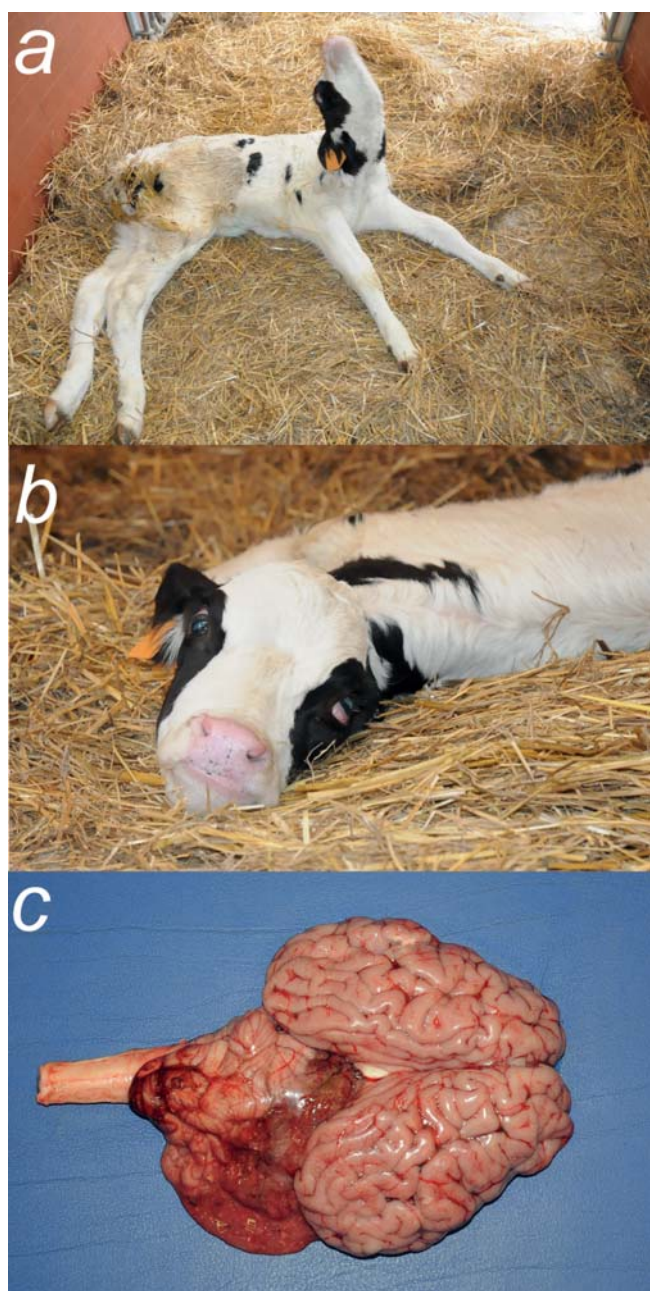


Figura 6 - Medulloblastoma in vitello di 11 giorni di età. a) si noti l'opistotono nel soggetto posizionato in decubito sternale; b) si noti lo strabismo divergente dovuto al fenomeno compressivo del tumore sul tronco encefalico a livello dei nuclei del nervo trocleare; c) si noti la massa tumorale coinvolgente la parte destra del cervelletto.

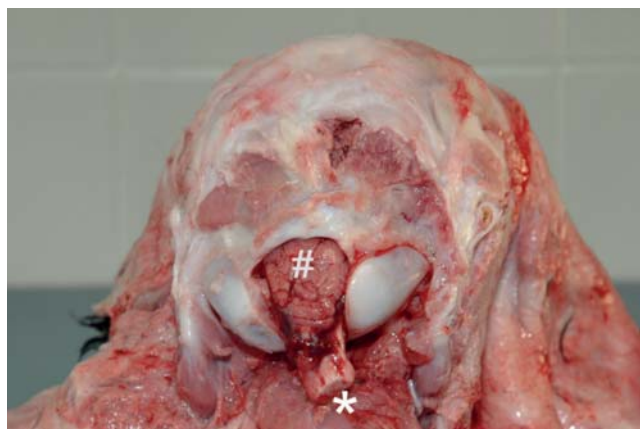


Figura 7 - Malformazione di Arnold-Chiari in vitello nato morto. Si noti l'erniazione del cervelletto attraverso un *foramen magnum* più grande del normale (# cervelletto; * midollo spinale). Il vitello mostrava altre malformazioni, tra le quali la spina bifida e l'assenza della coda.

malformazione è ancora sconosciuta: a differenza della medicina umana e di quella canina, non ci sono al momento evidenze di ereditarietà del difetto. La malformazione di Arnold-Chiari può essere anche causa di idrocefalo interno e può essere associata a situazioni mielodisplastiche (soprattutto spina bifida e/o siringo-idromielia).

Malformazioni e malattie delle strutture extracraniche

Mielodisplasia¹⁵ è il termine omnicomprensivo utilizzato per indicare una malformazione del midollo spinale: nel vitello gli aspetti più frequenti sono primariamente la **spina bifida** ed il **complesso siringo-idromielia** e, secondariamente, la **duplicazione** del midollo spinale (**diplomielia** e **diastematomielia**) e l'**ipoplasia segmentale**.

La **spina bifida**, o **disrafismo spinale**, è la mancata chiusura dell'arco (o degli archi) vertebrali al di sopra del midollo spinale. È un tipico esempio di difetto multiforme integrato del tubo neurale, in cui coesistono malformazioni di differenti strutture anatomiche: midollo spinale, vertebre, muscolatura paravertebrale e la coprente cute. Sulla base delle strutture coinvolte si riconoscono due forme: la spina bifida occulta e la spina bifida aperta.

La **spina bifida occulta** è la mancata chiusura del solo arco vertebrale, senza alterazioni della componente nervosa. La porzione dorsale della vertebra è sostituita da tessuto fibroso ed è ricoperta dai muscoli epiassiali e dalla cute integra. In maniera caratteristica, proprio all'altezza del difetto vertebrale, la cute può presentare anomalie del tipo pelo a ciuffi o alopecia o depressione. I soggetti colpiti di solito non mostrano segni clinici e la diagnosi è accidentale (Figura 8).

Nella **spina bifida aperta** la fessurazione della struttura ossea è accompagnata da una anomalia dei muscoli epiassiali, delle meningi e/o dello stesso midollo spinale. Mancando una copertura rigida osseo-muscolare le meningi possono protrudere, assumendo un aspetto cistico: se la **spina bifida cistica** contiene solo liquido cefalorachidiano si parla di **meningocele**, se contiene anche il midollo spinale di **meningomielocoele**. Un sottile strato cutaneo sarà l'unica struttura di copertura anche se, in casi estremi, si può arrivare ad una **rachischisi** completa, con



Figura 8 - Spina bifida in vitello di due giorni di età. a) si noti la sproporzione di sviluppo fra cinto toracico (normale) e cinto pelvico (anchilosato e con grave atrofia muscolare). L'animale era costretto al decubito laterale ma aveva un sensorio conservato; b) si noti la lesione in corrispondenza della regione lombo-sacrale rappresentata da una membrana meningea priva di copertura cutanea; c) si noti la apertura dorsale del canale vertebrale a livello delle ultime vertebre lombari e del sacro, e l'assenza di una struttura riconducibile al midollo spinale, sostituito solo da fasci nervosi. Il vitello presentava anche una lesione del tipo malformazione di Arnold-Chiari.

esposizione del tessuto neurale, eventualmente senza menin-
gi (**mieloschisi**).

Le conseguenze cliniche della spina bifida dipendono dall'entità e dalla localizzazione del difetto, comunque di volta in volta caratterizzate da difficoltà propriocettive, atassia, spasticità da coinvolgimento dei motoneuroni superiori, paresi da lesione dei motoneuroni inferiori, disfunzioni urogenitali. Nei casi di completa rachischisi la perdita di liquido cefalorachidiano dallo spazio subaracnoideo può comportare perdita di elettroliti-

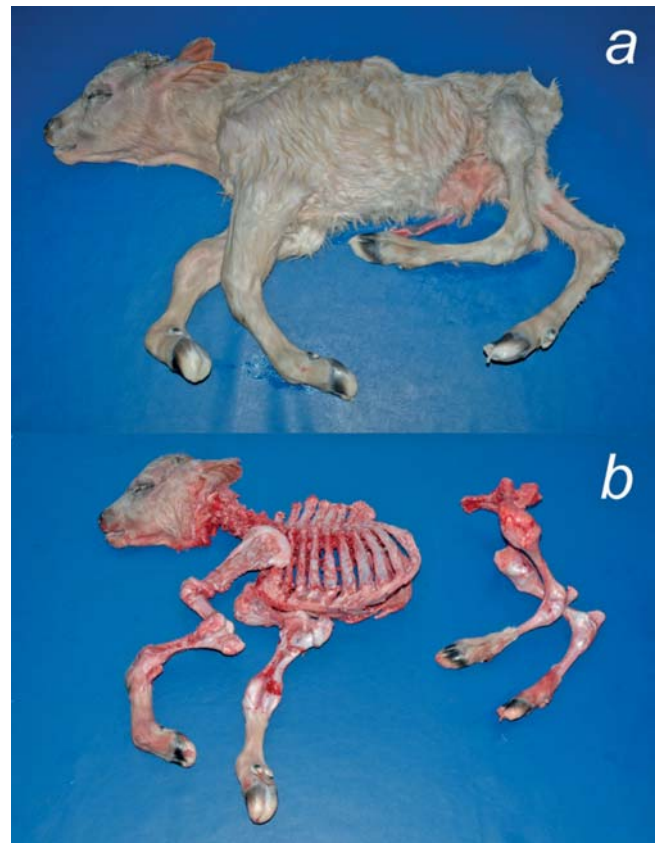


Figura 9 - Malformazione del tipo *perosomus elumbis/asacratus* in vitello meticcio nato morto. Si noti lo scarso sviluppo del cinto pelvico (a) e l'assenza completa delle vertebre del tratto lombare, sacrale e coccigeo (b). A motivo della mancanza della impalcatura scheletrica lombo-sacrale, il cinto pelvico era connesso alla parte anteriore del corpo solo da strutture molli (muscoli del tronco, cute).

ti (iponatremia e ipocloremia) così come rischi di meningomielite settica.

La spina bifida è stata descritta in associazione ad altre malformazioni quali dicefalia, idrocefalia, sindrome di Arnold-Chiari, palatoschisi, fusione renale, cifo-scoliosi, lordosi, artrogriposi posteriore, neuromiodisplasia, anuria ed il complesso dei c.d. perosomi¹⁶. Fra tutte queste merita un richiamo il c.d. ***perosomus elumbis/asacratus***. Si tratta di un difetto di sviluppo caratterizzato da parziale o completa agenesia delle vertebre della regione lombare, sacrale e coccigea associata a pari agenesia del corrispettivo tratto di midollo spinale. Questa malformazione causa un accorciamento del tronco dell'animale ed una atrofia delle strutture muscolo-scheletriche caudali, specialmente degli arti posteriori. Tipicamente la metà craniale dell'animale, dalla testa al torace, ha dimensioni fisiologiche mentre la metà caudale, per l'assenza di tratti vertebrali, è di dimensioni ridotte. La mancanza della struttura ossea lombare o lombosacrale fa sì che gli arti posteriori siano attaccati direttamente alle vertebre toraciche oppure mantenuti connessi alla parte anteriore del corpo solo da strutture molli (muscoli del tronco, cute) (Figura 9). Gli arti anteriori sono normali mentre quelli posteriori mostrano deformità flessorie ed atrofia muscolare neurogena¹⁷. La causa del *perosomus elumbis/asacratus* rimane ancora sconosciuta¹⁸.

Con i termini **idromielia** e **siringomielia** ci si riferisce ad un insieme di anomalie del midollo spinale caratterizzate dalla pre-

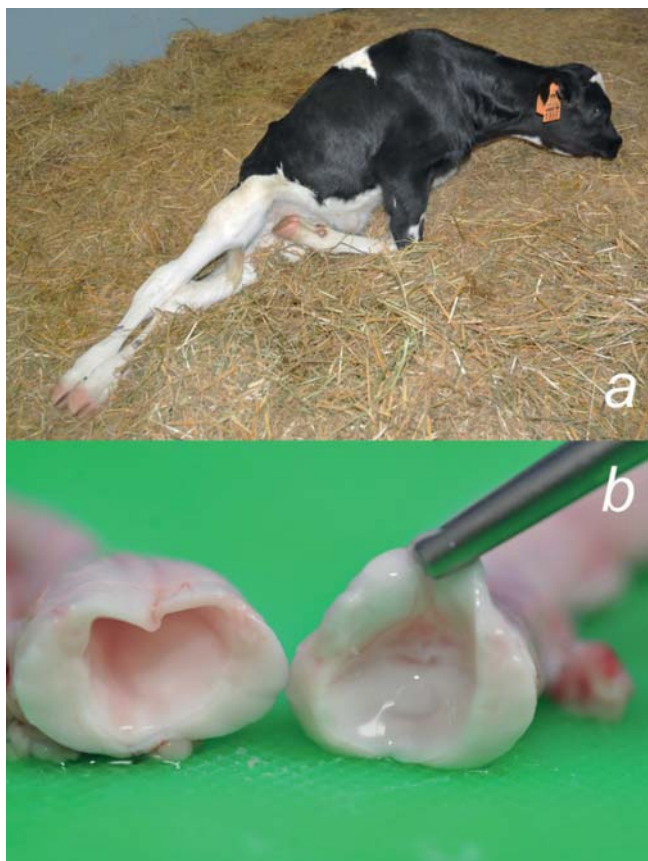


Figura 10 - Siringo-idromielia in vitello di 9 giorni. a) si noti l'incapacità ad assumere la stazione quadrupedale per la paralisi (con spasticità) del treno posteriore; b) si noti la cavitazione cistica del midollo spinale localizzata a livello del tratto T13-L1.

senza di un accumulo cistico di liquido (Figura 10). L'idromielia è una dilatazione del canale centrale contenente liquido cerebro-spinale rachidiano e rivestita dall'ependima; la siringomielia è una cavitazione tubuliforme neoformata del neuroparenchima

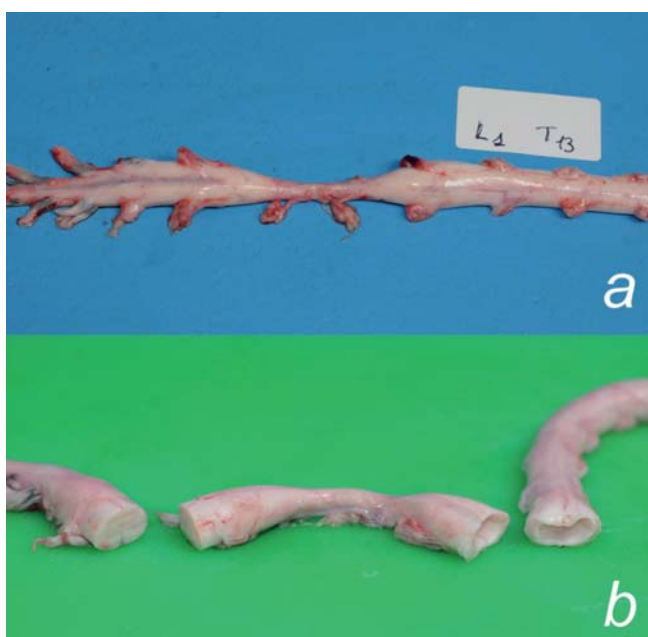


Figura 11 - Ipoplasi segmentale nello stesso vitello della figura 10. a) si noti il restringimento a clessidra del tratto L3-L4 e la mancanza dei relativi nervi spinali di sinistra; b) si noti l'associazione ipoplasi e idro-siringomielia.

parimenti riempita di liquido ma rivestita da cellule gliali. Poiché spesso le cavità idromieliche si aprono nel parenchima o viceversa le cavitazioni siringomieliche confluiscono nel canale centrale, è accettato il termine omnicomprensivo di idro-siringomielia, laddove le cavitazioni possono essere rivestite in parte da cellule gliali ed in parte da ependima¹⁹.

L'**ipoplasi o disgenesia segmentale** del midollo spinale è una rara forma di mielodisplasia in cui l'anomala morfogenesi del midollo spinale, probabilmente secondaria ad insulti focali sull'organo in via di formazione, ha carattere limitato ad uno o più segmenti ed è generalmente associata a fenomeni idro-siringomielic (Figura 11) così come a difetti delle corrispondenti vertebre.

Lo sdoppiamento del midollo spinale, evento non così raro, è indicato con il termine di **diplo-mielia** se le due unità midollari sono contenute - normalmente con comunanza di parte della sostanza bianca - in un unico avvolgimento meningeo (Figura 12), con il termine di **diastematomielia** se ogni midollo ha una sua propria guaina meningeale ed un suo proprio canale vertebrale, separato da strutture ossee compatte²⁰.

Per quanto riguarda l'aspetto clinico delle mielodisplasie sopracitate, esso è fortemente condizionato dalla localizzazione e dalla gravità della malformazione spinale: in linea di massima, comunque, i sintomi più comuni comprendono decubito, debolezza, tetra/paraparesi, atassia, dismetria, anomalie posturali e alterazione dei riflessi spinali. Nel caso di localizzazione lombosacrale, la diagnosi clinica può trovare perfezionamento con l'indagine ultrasonografica^{21,22}.

Ad accompagnare gli aspetti neurologici sopradescritti, il deficit di innervazione motoria dei muscoli scheletrici può provocare la c.d. **artrogriposi neuropatica**⁷.

Il problema del difetto dell'innervazione motoria dei muscoli scheletrici è anche la causa della **atrofia muscolo spinale (SMA)**, una patologia ereditaria, autosomica recessiva, progressiva e letale riportata nella razza Bruna²³. Anche se i segni clinici compaiono dopo alcune settimane di vita, per la sua patogenesi la SMA può considerarsi una malattia congenita. Infatti, l'ipotesi più accreditata collega l'atrofia dei muscoli ad un aberrante fenomeno di apoptosi dei motoneuroni inferiori che, presente già durante la vita fetale, si estrinseca clinicamente solo dopo la nascita, quando raggiunge un grado tale da impedire dapprima il mantenimento della stazione e poi la funzionalità respiratoria. Debolezza simmetrica degli arti posteriori, difficoltà locomotoria e leggera dispnea compaiono a partire dalla 2^a-4^a settimana di vita per peggiorare inesorabilmente fino al decubito sternale ed alla morte per l'atrofia dei muscoli respiratori. Istologicamente si rileva degenerazione assonale del midollo spinale, neuronofagia, degenerazione e perdita dei motoneuroni delle corna ventrali del midollo spinale (soprattutto della regione brachiale e lombo-sacrale) associata a degenerazione vacuolare del mesencefalo e della corteccia motoria centrale. Forme di SMA sono state in seguito riportate anche in altre razze, fra le quali la Frisona e, recentemente, in vitelli Blonde D'Aquitaine tetraparetici sin dalla nascita²⁴. Gli studi eseguiti sui casi di SMA nei vitelli di razza Frisona hanno evidenziato una diminuita espressione della sinaptofisina nei motoneuroni proponendo come ipotesi patogenetica alternativa del danno ai motoneuroni la perdita delle terminazioni presinaptiche piuttosto che il fenomeno apoptotico sopra citato²⁵.

La **dismielinizzazione spinale** è un disturbo neurologico congenito, ereditario, autosomico recessivo²⁶ che colpisce i vitelli di razza Bruna ed i suoi incroci con la American Brown Swiss.

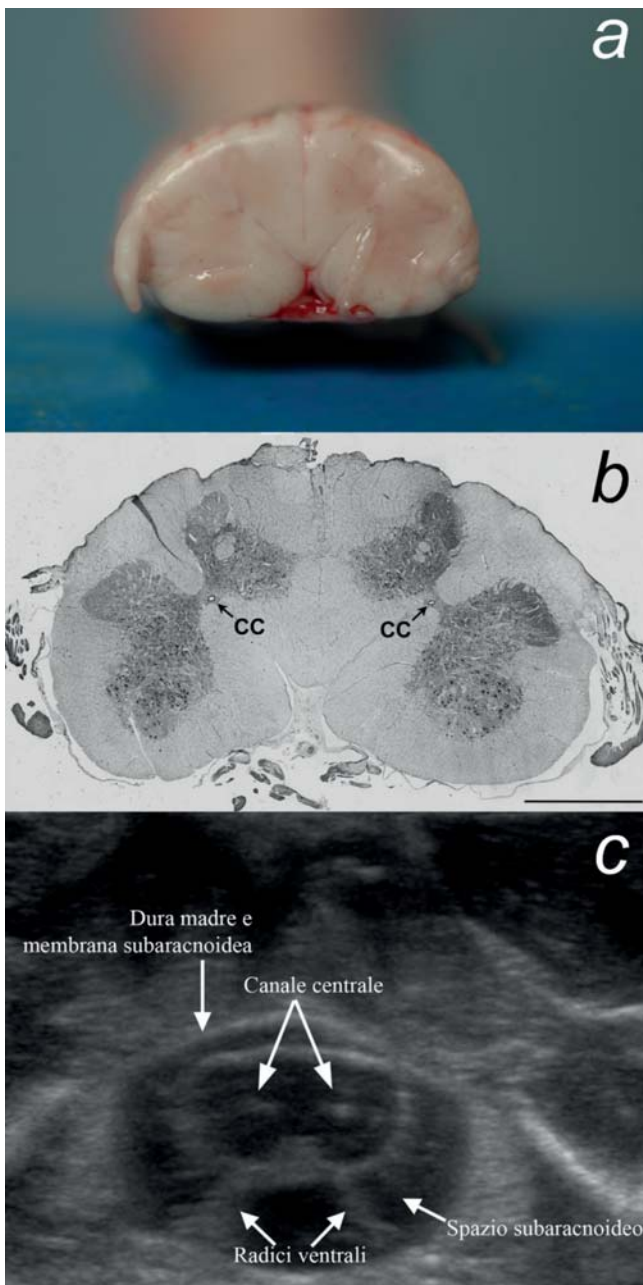


Figura 12 - Diplomyelia in un vitello di 40 giorni di età. a) si noti la duplicazione della sostanza grigia, osservabile nel tratto di midollo da L1 a S1; b) si noti la duplicazione della sostanza grigia osservabile con l'esame istologico, che meglio evidenzia la presenza di due canali centrali; c) si noti la presenza di due puntini iperecogeni, corrispondenti ai due canali centrali, all'esame ecografico eseguito a livello della finestra acustica lombo-sacrale (L6-S1).

Essa è caratterizzata dall'incapacità, sin dalla nascita, ad assumere la stazione quadrupedale, a fronte di uno stato mentale e di grandi funzioni organiche pienamente conservate. Si tratta, anche se con diversi gradi di espressione, di una forma di tetraparesi spastica: la tendenza al decubito laterale con opistotono, l'iperestensione degli arti posteriori e l'esagerata risposta al riflesso flessorio validano questa affermazione diagnostica di sindrome. La malattia è dovuta ad un processo di ipomielinizzazione e dismielinizzazione simmetrica della sostanza bianca del midollo spinale, soprattutto a livello di tratto ascendente del funicolo gracile, tratto ascendente dorsale spino-cerebellare e tratto discendente solco-marginale, soprattutto a livello di intumescenze cervicale e lombare.

Stati di **tremore congenito** trovano nelle infezioni intrauterine da virus BVD una delle cause più frequenti²⁷. Queste forme patologiche sono caratterizzate da tremori ed oscillazioni di tronco e arti, movimenti incontrollati (tremori intenzionali) della testa, incapacità ad assumere e/o mantenere la stazione quadrupedale, dovuti a fenomeni di ipomielinizzazione neurassiale. Sindromi di tremore congenito non ricondotte ad infezione da BVD sono state associate anche a **mielopatia congenita spongiforme**²⁸ e ad **assonopatie** del midollo spinale^{29,30}. Un'altra **assonopatia degenerativa congenita** (sindrome di Demetz) è stata descritta nella razza Grigio Tirolese e riconosciuta ereditabile con meccanismo autosomico recessivo. Gli animali colpiti hanno difficoltà a mantenere la stazione quadrupedale, assumendo eventualmente una postura a cavalletto con ampia base d'appoggio, perdita dell'equilibrio, paraparesi deambulatoria con atassia soprattutto degli arti posteriori. I segni clinici compaiono entro il mese e mezzo di vita e vanno via via peggiorando, costringendo il ricorso ad una macellazione di opportunità verso gli 8-10 mesi di vita. La malattia è istologicamente caratterizzata da degenerazione walleriana assonale bilaterale simmetrica ed astrogliosi soprattutto del tratto spinocerebellare dorsale e del fascicolo gracile del midollo spinale³¹. Da notare come l'assonopatia degenerativa congenita della razza Grigio Tirolese sia clinicamente molto simile alla **mieloencefalopatia progressiva degenerativa** della razza Bruna (sindrome weaver), un disturbo ereditario che però compare in età più avanzata. La sindrome weaver è caratterizzata da degenerazione assonale, vacuolizzazione della sostanza bianca e da degenerazione e/o riduzione numerica delle cellule del Purkinje nel cervelletto³².

A conclusione di questo capitolo, ricordiamo - quanto meno per l'importanza che possono avere nei ragionamenti diagnostici differenziali - gli esiti di parti distocici. Fra questi spiccano le lesioni della colonna vertebrale e gli stiramenti dei nervi soprattutto del cinto pelvico.

Difetti di neurotrasmissione (canalopatie)

La **mioclonia congenita ereditaria** dei vitelli Polled Hereford è un disordine ereditario a carattere autosomico recessivo dovuto a deficit del recettore per la glicina (GlyR), proteina della membrana postsinaptica contenente un canale anionico selettivo per il cloro. Quando la glicina si lega ai recettori glicinergici il canale si apre e permette al cloro di passare per diffusione passiva dall'esterno all'interno della membrana. La funzione della proteina è di controllare la scarica dei motoneuroni a livello di midollo spinale e di encefalo, con funzione quindi inibitoria. Un suo difetto si manifesta clinicamente con iperestesia e scariche miocloniche della muscolatura scheletrica, che possono comparire spontaneamente o in seguito a stimolazione tattile, visiva e uditiva. Quando vengono stimolati ad assumere la stazione quadrupedale i vitelli mostrano iperestensione della muscolatura degli arti e tremori. In passato la malattia era conosciuta come **edema neuroassiale**^{7,33}. Un caso di mioclonia congenita è stato successivamente riportato anche in un vitello di razza Frisone tedesca³⁴. Una disfunzione del recettore glicinergico (GlyR) è parimenti responsabile della **distonia muscolare congenita di tipo II** descritta nei vitelli di razza Blu Belga, malattia ereditaria a carattere autosomico recessivo. I soggetti colpiti presentano gravi attacchi mioclonici in

seguito a stimoli acustici o tattili e di solito giungono a morte entro poche ore dalla nascita³⁵.

La **sindrome miastenica congenita** della razza Brahman, malattia ereditaria autosomica recessiva, è dovuta alla assenza della subunità epsilon del recettore colinergico nicotinico (nAChR), proteina postsinaptica della giunzione neuromuscolare contenente un canale cationico che permette il passaggio all'interno della cellula di ioni Na⁺ causando la depolarizzazione responsabile della eccitazione cellulare della muscolatura volontaria. I sintomi, che possono essere presenti alla nascita o comparire dopo qualche settimana di vita, sono caratterizzati da debolezza muscolare e progressiva difficoltà a mantenere o ad assumere la stazione quadrupedale³⁶.

Malattie metaboliche

La **citrullinemia bovina**, riportata in vitelli di razza Holstein, è un disturbo congenito del metabolismo, ereditario e letale, dovuto ad un deficit dell'enzima argininosuccinato sintetasi (ASS), l'enzima che nel ciclo dell'urea converte la citrullina in urea. Le conseguenti ipercitrullinemia ed iperammoniemia sono responsabili di sintomi neurologici quali depressione del sensorio, deambulazione afinalistica, pressioni con la testa, cecità apparente, che nel giro di pochi giorni possono associarsi a deficit propriocettivi, atassia, decubito, convulsioni fino al coma ed alla morte. Poiché durante la gravidanza l'ammonica in eccesso viene rimossa dalla madre in virtù della circolazione materno-fetale, il vitello alla nascita è completamente normale per cominciare, comunque, a manifestare i segni dell'"intossicazione" già in prima o seconda giornata di vita^{37,38}.

Un'altra sindrome neurologica da disturbo del metabolismo, ereditata con carattere autosomico recessivo, è la **malattia delle urine a sciroppo d'acero**, riportata nella razza Polled Shorton e Polled Hereford. I segni neurologici comprendono depressione, postura a cavalletto con ampia base d'appoggio, atassia, tremori ripetitivi della testa, eventualmente decubito, opistotono, spasmi tetanici post stimolazione e convulsioni. La malattia è inesorabilmente letale entro pochi giorni dalla nascita. Il caratteristico odore di sciroppo d'acero delle urine è responsabile del nome assegnato alla malattia. Istologicamente è presente edema cerebrale e degenerazione spongiforme della sostanza bianca^{7,39}. La dismetabolia è dovuta alla carenza dell'enzima mitocondriale alfa-chetoacido deidrogenasi (BCKDH) che provoca una elevata concentrazione, sia ematica che tissutale (ed urinaria), di aminoacidi a catena ramificata, ovvero leucina, isoleucina e valina, e degli alfa-chetoacidi prodotti dal loro metabolismo.

Come nota diagnostico differenziale dei disturbi metabolici, oltre a quanto sopra menzionato, sindromi neurologiche peri/neonatali possono essere dovute a situazioni di ipotermia, ipoglicemia e ipossia. In questi casi una scrupolosa raccolta anamnestica sulla genealogia e sullo svolgimento del parto può essere di forte aiuto. Nel ragionamento diagnostico, poi, non devono mai mancare gli stati setticemici.

Malattie da accumulo

Fra le malattie congenite da accumulo nel vitello annoveriamo l' α -mannosidosi, la β -mannosidosi, la glicogenosi, la gangliosidosi e la lipodistrofia neuronale, tutte su base gene-

tica ereditaria autosomica⁴⁰. Per molte di queste patologie i sintomi compaiono dopo la nascita, ma, come già anticipato, trattandosi comunque di difetti innati possono essere incluse fra le malattie congenite.

L' **α -mannosidosi**, descritta nelle razze Angus, Murray Grey e Galloway, è un difetto ereditario autosomico recessivo del catabolismo glicoproteico dovuto a diminuita attività dell'enzima lisosomiale α -mannosidasi, enzima deputato alla scissione del mannosio (monosaccaride) da oligosaccaridi ricchi di esso. Ne risulta un accumulo lisosomiale di oligosaccaridi indigeribili ricchi di mannosio e N-acetilglucosamina. I vitelli presentano debolezza fin dalla nascita, ma segni clinici più specifici compaiono solo dopo alcuni mesi. Si tratta di una sindrome cerebellare con tremori intenzionali, postura a cavalletto con ampia base d'appoggio, atassia, ipertermia. I sintomi tendono gradualmente a peggiorare fino a costringere il vitello ad un decubito permanente. Un altro segno caratteristico è l'aggressività che compare quando gli animali vengono contenuti. All'esame autoptico si rileva lieve idrocefalo interno e, istologicamente, vacuolizzazione dei neuroni, dei macrofagi e di altre cellule somatiche^{41,42}.

La **β -mannosidosi**, descritta nella razza Salers, è un altro difetto ereditario autosomico recessivo del catabolismo glicoproteico dovuto a diminuita attività dell'enzima lisosomiale β -mannosidasi, enzima coinvolto nell'ultima fase della degradazione degli oligosaccaridi, in particolare nella scissione dei disaccaridi contenenti mannosio. La conseguenza finale è un accumulo di disaccaridi e trisaccaridi indigeribili che hanno un mannosio terminale legato con un legame β -alla N-acetilglucosamina. I segni clinici, presenti sin dalla nascita, comprendono arti anteriori divaricati, andatura in circolo, testa abbassata, eventualmente decubito permanente, tremori. Nel quadro clinico sono, poi, riportati deformità del cranio, prognatismo e fimosi palpebrale. All'esame autoptico si rileva lieve idrocefalo interno e, istologicamente, vacuolizzazione dei neuroni e di varie cellule somatiche. La grave vacuolizzazione delle cellule epiteliali della tiroide differenzia questa patologia lisosomiale dalla α -mannosidosi, in cui le cellule della ghiandola non sono così gravemente colpite^{42,43}.

Il termine **glicogenosi** raggruppa una serie di difetti enzimatici che determinano un accumulo di glicogeno nelle cellule. Nelle razze Brahman e Shorton, e nella loro derivata Droughtmaster, si tratta di un difetto ereditario autosomico recessivo dell'enzima α -glicosidasi lisosomiale, l'enzima che catalizza il glicogeno in glucosio, e prende il nome di **glicogenosi generalizzata o di tipo II o malattia di Pompe**^{44,45}. Sebbene il danno dell'accumulo sia maggiormente manifesto a livello di muscoli, con miopatia vacuolare della muscolatura scheletrica e cardiaca, la contemporanea presenza di lesioni del tipo di degenerazione walleriana a livello di midollo spinale e nervi periferici consente di inserire questa glicogenosi nelle malattie del sistema nervoso. Clinicamente, oltre alla debolezza muscolare sono presenti segni neurologici quali incoordinazione, incespicamento, barcollamenti, difficoltà ad assumere la stazione e decubito. Nonostante si tratti di difetto innato, solitamente la sintomatologia compare a qualche mese di età con aspettativa di vita sotto l'anno. A titolo informativo, esclusivamente muscolare, invece, è la glicogenosi di tipo V descritta nella razza Charolais, basata sul difetto dell'enzima miofosforilasi (malattia di McArdle) e caratterizzata da intolleranza all'esercizio, mialgia e mioglobinuria.

L'accumulo lisosomiale di gangliosidi nei neuroni è alla base

della **gangliosidosi GM1**, descritta in vitelli di razza Frisona e dovuta al difetto dell'enzima β -galattosidasi. I GM1 gangliosidi sono componenti glicolipidici delle membrane cellulari e rivestono un ruolo fondamentale nella plasticità neuronale e nei processi riparativi, così come nel rilascio di neurotropine nell'encefalo. Il loro accumulo porta a vacuolizzazione e degenerazione neuronale^{40,46}. I segni clinici, che compaiono dopo alcuni mesi di vita, includono scarso accrescimento, incoordinazione motoria posteriore, riluttanza al movimento, postura a cavalletto con ampia base d'appoggio, cecità. L'aspettativa di vita è di 6-9 mesi.

L'accumulo di lipopigmenti fluorescenti nei neuroni sta alla base della **lipofuscinosi ceroide neuronale**, descritta nella razza Devon con carattere autosomico recessivo. Nonostante il difetto sia innato, i sintomi compaiono a circa 12 mesi di età, con progressiva atassia, andatura in circolo, pressioni con la testa, riduzione e poi perdita della vista, tremori, "ritardo mentale". Patognomonico è il diffuso accumulo intralisosomiale di pigmenti granulari di lipofuscine ceroidi sia nelle cellule gangliari retiniche che nelle cellule del sistema nervoso centrale ed ancora di altri tessuti. Si associano fenomeni degenerativi cerebrali e cerebellari del tipo di degradazione della sostanza grigia cerebro-corticale, atrofia cerebro-corticale, atrofia dell'ippocampo, atrofia del cervelletto, dilatazione dei ventricoli laterali^{47,48}.

SUMMARY

Bovine congenital diseases of the nervous system

In calves, congenital (condition existing at or before birth) disorders of the nervous system are not rare: in the past they were estimated to account for about 20% of all congenital defects. Unfortunately, the scarcity of surveillance programs and the low economical value of young animals hinder submission of clinical cases to diagnostic centers; hence their real prevalence goes underestimated. Moreover, many defects can be identified only by necropsy or histopathology.

Congenital neurological conditions may be due to external teratogens or to genetic defects.

Teratogens are biologic, toxic, chemical, physical or metabolic and can act directly on the developmental processes or can alter patterns of gene expression, inhibit cell interactions, or block morphogenetic cell movements. Genetic defects are mostly represented by autosomal inherited recessives and are usually based on inborn errors of metabolism and on lack or dysfunction of hormones, receptors, enzymes, structural proteins, neurotransmitters and ion channels (metabolic defects, storage defects, disturbed neurotransmission, channelopathies). The increased use of intensive breeding programs, based on the widespread use of selected elite sires, and the consequent increase of the "inbreeding grade", has allowed the homozygous presence of recessive variants - responsible for malformation - in the inbred progeny of many breeds.

Genetic causes includes also «*de novo*» pathogenic variants that may occur in one of the germ cells (sperm or egg) of one of the parents, or arise in the fertilized egg itself during early embryogenesis.

The defects characterized by structural deformities of the nervous structures are termed "congenital malformation" and are the result of disorders of tissue development such as: agene-

sis (complete absence of an organ), aplasia (absence of an organ with retention of the organ rudiment), hypoplasia (incomplete development of an organ), dysraphic anomaly (failure of opposed structures to undergo adhesion and fusion), involution failure (persistence of an embryonic structure that normally disappears during development), division failure (incomplete cleavage of embryonic tissues owing to lack of programmed cell death), atresia (failure of an organ rudiment to form a lumen), dysplasia (abnormal organization of cells in a tissue), ectopia (error of morphogenesis in which an organ is located outside its correct anatomic site), dystopia (error of morphogenesis in which an organ is retained at a site where it resided during a stage of development). The majority of these disorders involve also the nervous system.

The defect characterized by inborn alteration of physiological functions or metabolic processes may not be expressed or recognized until later in life, so being erroneously interpreted as acquired diseases.

The article presents the most common congenital defects of the nervous system in calves. Due to the fact that for the majority of the congenital diseases the exact cause remains unknown, it is intention of this article to prompt farmers and veterinarians to consider - whenever possible - the submission of such cases to diagnostic centers for further studies and investigation.

KEY WORDS

Congenital diseases, nervous system; calf.

Bibliografia

- Greene H.J., Leipold H.W., Huston K., Guffy M.M. (1973). Bovine congenital defects: arthrogryposis and associated defects in calves. *Am J Vet Res*, 34:887-891.
- Miller A.D. and Zachary J.F. (2017). Neural tube closure defect (Dysraphia). In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, Ed. Zachary J.F., 6th ed., 830-831, Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Hiraga T., Abe M. (1986). Anencephaly and other congenital defects in a calf. *Jpn J Vet Sci*, 48:595-598.
- Kessell A.E., Finnie J.W., Windsor P.A. (2011). Neurological diseases of ruminant livestock in Australia. IV: viral infections. *Austr Vet J*, 89:331-337.
- Washburn K.E., Streeter R.N. (2004). Congenital defects of the ruminant nervous system. *Vet Clin North Am Food Anim*, 20:413-434.
- Agerholm J.S., Hewicker-Trautwein M., Peperkamp K., Windsor P.A. (2015). Virus-induced congenital malformations in cattle. *Acta Vet Scand*, 57:54.
- Windsor P.A., Kessell A.E., Finnie J.W. (2011). Neurological diseases of ruminant livestock in Australia. V: congenital neurogenetic disorders of cattle. *Aust Vet J*, 89:394-401.
- De Lahunta A., Glass E., Kent M. (2015). Cerebellar diseases. Cattle. Malformation. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*, Eds. De Lahunta A., Glass E., Kent M., 4th ed., 391-395, Elsevier, St. Louis, Missouri.
- O'Sullivan B.M., McPhee C.P. (1975). Cerebellar hypoplasia of genetic origin in calves. *Aust Vet J*, 51:469-471.
- Barlow R.M. (1981). Morphogenesis of cerebellar lesions in bovine familial convulsions and ataxia. *Vet Pathol*, 18:151-162.
- Fournier D., Keppie N., Simko E. (2004). Bovine familial convulsions and ataxia in Saskatchewan and Alberta. *Can Vet J*, 45:845-848.
- Schild A.L., Riet-Correa F., Méndez M.C., Barros S.S. (1993). Hereditary hypermetria in shorthorn cattle. *J Vet Diagn Invest*, 5:640-642.
- Bianchi E., Bombardi C., Bassi P., Bolcato M., Gentile A., Militero G. (2015). Throchlear nerve palsy as a consequence of cerebellar medulloblastoma: clinical and pathological findings. *J Vet Int Med*, 29:1117-1121.
- Testoni S., Dalla Pria A., Gentile A. (2010). Cerebellar displacement and spina bifida in a calf. *Vet Radiol Ultrasound*, 51:162-164.

15. Cantile C., Youssef S. (2016). Spinal cord. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, Ed. Maxie G., 6th ed., Vol. 1, 277-279, Elsevier, St. Louis, Missouri.
16. Leipold H.W., Dennis S.M. (1987). Congenital defects of the bovine central nervous system. *Vet Clin North Am Food Anim*, 3:159-177.
17. Jones C.J. (1999). Perosomus elumbis (vertebral agenesis and arthrogryposis) in a stillborn Holstein calf. *Vet Pathol*, 36:64-70.
18. Agerholm J.S., Holm W., Schmidt M., Hyttel P., Fredholm M., McEvoy E.J. (2014). Perosomus elumbis in Danish Holstein cattle. *BMC Vet Res*, 10, 277.
19. Rusbridge C., Greitz D., Iskandar B.J. (2006). Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med*, 20:469-479.
20. Cagnotti G., Sammartano F., Bertone I., Capucchio M.T., Nicola I., Sacchi P., Bellino C., D'Angelo A. (2019). Imaging and genetic investigations of neural tube defect in a calf: case report and review of the literature. *J Vet Diagn Invest*, 31:228-234.
21. Testoni S., Grandis A., Diana A., Dalla Pria A., Cipone M., Bevilacqua D., Gentile A. (2010). Ultrasonographic diagnosis of diplomyelia in a calf. *Vet Radiol Ultrasound* 51:667-669.
22. Testoni S., Mazzariol S., Daniele D.P., Gentile A. (2012). Ultrasonographic diagnosis of syringohydromyelia and segmental hypoplasia of the lumbar spinal cord in a calf. *J Vet Intern Med*, 26:1485-1489.
23. Krebs S., Medugorac I., Röther S., Strässer K., Förster M. (2007). A missense mutation in the 3-ketodihydrospingosine reductase *FVT1* as candidate causal mutation for bovine spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:6746-751.
24. Cagnotti G., Cantile C., Chessa S., Sacchi P., D'Angelo A., Bellino C. (2020). Spinal muscular atrophy in Blonde D'Aquitaine calves is not associated with *FVT1* Gene mutation. *Front Vet Sci*, 7:348.
25. Sisó S., Pumarola M., Ferrer I. (2003). Cell death and decreased synaptic protein expression in the ventral horn of Holstein-Friesian calves with spinal muscular atrophy. *J Comp Path*, 128:132-139.
26. Thomsen B., Nissen P.H., Agerholm J.S., Bendixen C. (2010). Congenital bovine spinal dysmyelination is caused by a missense mutation in the *SPAST* gene. *Neurogenetics*, 11:175-183.
27. Otter A., de B. Welchman D., Sandvik T., Cranwell M.P., Holliman A., Millar M.F., Scholes S.F.E. (2009). Congenital tremor and hypomyelination associated with bovine viral diarrhoea virus in 23 british cattle herds. *Vet Rec*, 164:771-778.
28. Bellino C., Biasibetti E., Capucchio M.T., Grego E., Gianella P., Cagnasso A., D'Angelo A. (2010). Tremore congenito in un vitello. *Buiatria*, 5(3):15-20.
29. Divers T.J., De Lahunta A. (2008). Congenital tremors. In: Rebhun's disease of dairy cattle, Eds. Peek S.F., Divers T.J., 3rd ed., 608-609, Elsevier, St. Louis, Missouri.
30. Harper P.A.W., Healy P.J. (1989). Neurological disease associated with degenerative axonopathy of neonatal Holstein-Friesian calves. *Aust Vet J*, 66:143-146.
31. Drögemüller C., Reichart U., Seuberlich T., Oevermann A., Baumgartner M., Kühni Boghenbor K., Stoffel M.H., Syring C., Meylan M., Müller S., Müller M., Gredler B., Sölkner J., Leeb T. (2011). An unusual splice defect in the mitofusin 2 gene (*MFN2*) is associated with degenerative axonopathy in Tyrolean Grey cattle. *PLoS ONE* 6(4): e18931.
32. Kunz E., Rothhammer S., Pausch H., Schwarzenbacher H., Seefried F.R., Matiasek K., Seichter D., Russ I., Fries R., Medugorac I. (2016). Confirmation of a non-synonymous SNP in *PNPLA8* as a candidate causal mutation for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle. *Genet Sel Evol*, 48, 21.
33. Harper P.A., Healy P.J., Dennis J.A. (1986). Inherited congenital myoclonus of polled Hereford calves (so-called neuraxial oedema): a clinical, pathological and biochemical study. *Vet Rec*, 119:59-62.
34. Schulze U., Wohlke A., Drögemüller C., Marxfeld H., De Vries F., Baumgartner W., Distl O. (2006). Kongenitale Myoklonie bei einem Kalb der Rasse Deutsche Holsteins [Case report: congenital myoclonus in a German Holstein calf]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 113:203-206.
35. Gill J.L., James V.M., Carta E., Harris D., Topf M., Scholes S.F.E., Hateley G., Harvey R.J. (2011). Identification of congenital muscular dystonia 2 associated with an inherited GlyT2 defect in Belgian Blue cattle from the United Kingdom. *Anim Gen*, 43:267-270.
36. Thompson P.N., Steinlein O.K., Harper C.K., Kraner S., Sieb J.P., Guthrie A.J. (2003). Congenital myasthenic syndrome of Brahman cattle in South Africa. *Vet Rec*, 153:779-781.
37. Harper P.A.W., Healy P.J., Dennis J.A. (1989). Animal Model of Human Disease - Citrullinemia (Argininosuccinate Synthetase Deficiency). *Am J Path*, 135:1213-1215.
38. Meydan H., Yildiz M.A., Agerholm J.S. (2010). Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. *Acta Vet Scand*, 52:56.
39. Healy P.J., Dennis J.A., Windsor P.A., Pierce K.D., Schofield P.R. (2002). Genotyping cattle for inherited congenital myoclonus and maple syrup urine disease. *Aust Vet J*, 80:695-697.
40. Jolly R. (1993). Lysosomal storage diseases in livestock. *Vet Clin North Am Food Anim*, 9:41-53.
41. Healy P.J., Harper P.A.W., Dennis J.A. (1990). Phenotypic variation in bovine alpha-mannosidosis. *Res Vet Sci*, 49:82-84.
42. Jolly R.D. (2002). Mannosidosis in cattle and its control. *N Z Vet J*, 50:90.
43. Bryan L., Schmutz S., Hodges S.D., Snyder F.F. (1993). Bovine beta-mannosidosis - pathologic and genetic findings in Salers calves. *Vet Pathol*, 30:130-139.
44. Lyons R.E., Johnston D.J., McGowan M.R., Laing A., Robinson B., Owen H., Hill B.D., Burns B.M. (2017). E7 (1057 TA) mutation of the acidic α -glucosidase gene causes Pompe's disease in Droughtmaster cattle. *Aust Vet J*, 95:138-142.
45. Caffaro M.E., Raschia M.A., Amadio A.F., Poli M.A. (2020). Generalized glycogenosis in Brahman-derived breeds: diagnosis and prevalence in Argentina. *Trop Anim Health Prod*, 52:483-488.
46. Donnelly W.J.C., Sheahan B.J. (1981). GM1 gangliosidosis of Friesian calves: a review. *Ir Vet J*, 35:45-55.
47. Harper P.A., Walker K.H., Healy P.J., Hartley W.J., Gibson A.J., Smith J.S. (1988). Neurovisceral ceroid-lipofuscinosis in blind Devon cattle. *Acta Neuropathol*, 75:632-636.
48. Houweling P.J., Cavanagh J.A., Palmer D.N., Frugier T., Mitchell N.L., Windsor P.A., Raadsma H.W., Tammen I. (2006). Neuronal ceroid lipofuscinosis in Devon cattle is caused by a single base duplication (c.662dupG) in the bovine *CLN5* gene. *Biochim Biophys Acta*, 1762:890-897.