

## **Formazione**

### PATOLOGIE DEGLI OVICAPRINI

# Paratubercolosi negli ovini e nei caprini: eziologia, epidemiologia, clinica e patologia

## Aggiornamento della letteratura ed esperienze personali degli autori

Michele Fiasconaro\*, Maria Teresa Capucchio\*\*, Miriam Russo\*, Gaetano Guarneri\*, Davide Tasca\*  
Renato Giunta\*, Sebastian Alessandro Mignacca\*, Franco Guarda\*\*\*, Vincenzo Di Marco Lo Presti\*

\*Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia

\*\*Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Torino

\*\*\*Centro di Referenza Bruno Maria Zaini, Dipartimento Scienze Veterinarie, Torino

#### RIASSUNTO

Gli autori esaminano in questo articolo gli aspetti clinico-patologici riscontrati in corso di paratubercolosi durante la propria attività in campo, quale supporto importante per una rapida e sicura diagnosi della malattia in allevamento. È importante soprattutto, alla luce delle recenti ipotesi sul potenziale ruolo zoonotico di *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, una maggiore attenzione sui risvolti di sanità pubblica soprattutto nelle regioni del meridione d'Italia dove si producono prevalentemente prodotti lattiero-caseari ovini e caprini con latte crudo.

**Parole chiave:** paratubercolosi, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, sanità pubblica, zoonosi, latte, piccoli ruminanti.

#### SUMMARY

**Paratuberculosis in sheep and goats: aetiology, epidemiology, clinics and pathology**

The authors examine in this article the clinical-pathologic aspects of paratuberculosis observed in the field, as an important support for a rapid and safe diagnosis of the disease in the farm. A greater focus on public health implications is especially important in the light of recent hypotheses on potential zoonotic role of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, and particularly in the Southern regions of Italy where productions are mainly based on dairy sheep and goat raw milk.

**Keywords:** paratuberculosis, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, public health, zoonoses, milk, small ruminants.

La paratubercolosi, o Morbo di Johne, riveste oggi un ruolo di notevole attualità, sia per i gravi danni zoo-economici che arreca negli allevamenti, quanto per il sempre maggiore interesse nei confronti delle "patologie correlate animali da reddito-uomo". Infatti, anche se al momento non tutte le opinioni sono concordanti, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) viene ritenuto implicato nella genesi del morbo di Crohn dell'uomo, in quanto viene isolato in una percentuale compresa tra il 50 e il 75% dei pazienti affetti da questa malattia [23]. Inoltre, sembra che il MAP sia implicato anche nella patogenesi di alcune malattie quali il diabete mellito tipo 1 [26, 29], il colon irritabile [31] e, ipotesi più recente, la sclerosi multipla [10].

La paratubercolosi fu identificata per la prima volta nel 1895 in Germania nel bovino da Johne e Frothingham, che la scambiarono per una forma "atipica" di tubercolosi intestinale [18].

Nonostante il primo riscontro della malattia nella pecora risalga al lontano 1911 da parte di Stockman [4] e l'identificazione nella capra risalga al 1924, fino a oggi l'attenzione del mondo scientifico è stata rivolta principalmente alla specie bovina e in particolare all'allevamento da latte di tipo industriale.

Poca considerazione ha avuto invece la malattia negli ovini e nei caprini, soprattutto nell'allevamento tradizionale allo stato semibrado, ancora molto diffuso, in particolare nel meridione d'Italia, e caratterizza-

to dalla produzione di una vasta gamma di prodotti a latte crudo.

La paratubercolosi non viene ancora comunemente considerata come un problema di sanità pubblica ma, viste le ipotesi sul suo ruolo quale malattia zoonotica, lo potrebbe diventare molto presto [1].

È fondamentale inoltre focalizzare l'attenzione sulla presenza della paratubercolosi nell'allevamento ovino e caprino allo stato semibrado, tipico e peculiare del meridione d'Italia, al fine di mettere in atto piani di controllo della malattia anche attraverso lo studio e la selezione di animali geneticamente resistenti.

Scopo del presente lavoro è quello di fornire un quadro completo sugli aspetti epidemiologici e patogenetici, ma soprattutto clinici e anatomo-istopatologici della paratubercolosi dei piccoli ruminanti al fine di fornire un utile ausilio al veterinario aziendale.

### Eziologia

La paratubercolosi è una malattia infettiva contagiosa, enzootica, ad andamento cronico e infausto che colpisce sia i ruminanti domestici che quelli selvatici, causata da *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. Si tratta di un microrganismo alcol-acido resistente, Ziehl-Neelsen positivo che, come tutti i micobatteri, richiede dei tempi di crescita molto lunghi (nell'ordine di 3-4 mesi), caratteristiche che ne rendono laborioso l'isolamento in coltura pura.

## **Formazione**

Inoltre, il MAP è caratterizzato da un'ulteriore peculiarità che lo contraddistingue anche dagli altri micobatteri: esso è privo infatti di un sideroforo (*mycobactin*) in grado di captare il ferro, indispensabile per il metabolismo, dall'ambiente circostante e trasportarlo a livello intracellulare; per tale motivo esso viene considerato un parassita intracellulare obbligato (dei macrofagi) e in coltura necessita dell'aggiunta di *mycobactin* [21].

Il MAP resiste molto a lungo in condizioni ambientali sfavorevoli e può sopravvivere sino a diversi mesi nell'acqua, nelle feci, nei pascoli fangosi (anche 1 anno) e nella concimaia, seppur non tolleri molto bene alte concentrazioni di urina. È resistente alla pastorizzazione (persiste nel latte fino a 90°C per 60 minuti), ma è sensibile ai più comuni disinfettanti, eccetto ai sali di ammonio quaternari [5].

Pur non essendo un micobatterio tubercolare, il MAP ha la peculiarità di indurre uno stato di ipersensibilità negli animali colpiti e quindi di poter interferire con le prove di intradermoreazione tubercoliniche (soprattutto quando si utilizza PPD aviare) dei piani di profilassi di stato per la eradicazione della tubercolosi negli allevamenti bovini e bufalini [12].

Tramite tecniche di biologia molecolare sono state caratterizzate due diverse varianti che, sebbene dal punto di vista antigenico risultino molto simili, hanno distinti ospiti preferenziali: il tipo I o S (*sheep*) che comprende ceppi a crescita molto lenta, spesso pigmentati di colore giallo-arancio in coltura, che formano colonie lisce e uniformi, isolato più frequentemente nella pecora, e il tipo II o C (*cattle*) che forma colonie rugose e più irregolari, non pigmentate, isolato principalmente nel bovino, ma che ha uno spettro di ospiti molto vasto [2]. È stato classificato anche un tipo III, considerato da alcuni autori un sottotipo I.

La capra può infettarsi con entrambi i tipi, forse in dipendenza anche delle specie animali con cui maggiormente convive, ma sembra che il tipo II sia di più frequente isolamento e che abbia una maggiore patogenicità rispetto al tipo I [11].

Nella specie bovina è stato più volte accertato che il passaggio dalla fase subclinica alla fase clinica della malattia si verifica maggiormente in animali da latte che non da carne, in quanto la lattazione sembrerebbe svolgere un ruolo cardine nella manifestazione dei sintomi e nell'aumento dei bacilli eliminati [25]. Ciò nonostante, sempre nella specie bovina, si è osservata un'alta incidenza della malattia anche nella raz-

za Limousine, a conferma di una suscettibilità genetica da parte di alcune razze o linee familiari non necessariamente legata alla produzione di latte.

Nella attività di campo degli autori nella Regione Sicilia, la razza ovina maggiormente coinvolta sembrerebbe quella della Valle del Belice, probabilmente perché allevata in forte spinta selettiva per la produzione di latte. La sua rapida diffusione in tutto il territorio regionale avrebbe facilitato la comparsa della malattia anche negli allevamenti in cui la sintomatologia clinica non era presente (Di Marco, dati non pubblicati).

### Epidemiologia

Gli ospiti naturali del batterio sono rappresentati dai ruminanti domestici (bovini, ovini e caprini), e da quelli selvatici (*Odocoileus virginianus*, *Cervus elaphus*, *Bison bison*, *Ovis canadensis*); quest'ultimi, nelle zone endemiche, possono costituire un serbatoio naturale della malattia [35].

Raramente, il batterio è stato isolato anche nel cavallo, nel gatto e nel coniglio selvatico [13] in cui provoca un'enterite cronica, nonché in primati non umani (*Macaca arcuoides*). Nondimeno, i volatili e il suino rappresentano altresì specie coinvolte nella malattia [12].

La paratubercolosi è malattia cosmopolita, maggiormente presente nelle zone ad alta vocazione zootecnica ed è favorita nelle aree umide e temperate [35]. Esiste inoltre una correlazione positiva tra la prevalenza della paratubercolosi negli allevamenti e il pH dei campi in cui pascolano gli animali. Un pH acido del terreno favorirebbe infatti il reclutamento del ferro necessario per la crescita del micobatterio [36].

Carenze di vitamine e minerali, soprattutto rame e ferro, sembrerebbero predisporre l'insorgenza delle manifestazioni cliniche in animali infetti; in particolar modo, una sideropenia grave indebolisce o rende nulla la risposta cellulosa-mediata, la sola ad avere un ruolo protettivo nei confronti della malattia [36]. Non a torto, la paratubercolosi viene considerata una malattia condizionata [12, 36], in quanto qualsiasi situazione stressante, quali la gestazione, il parto, la lattazione, il trasporto, le condizioni climatiche avverse, l'inadeguato management o una qualsiasi malattia immunodepressiva concomitante, risultano essere dei fattori scatenanti per la comparsa della fase clinica conclamata negli anima-

li infetti. Va ancora fatto rilevare che il sistema immunitario del feto risente molto di un'alimentazione scadente della madre gravida e nemmeno una condizione alimentare soddisfacente al momento della nascita può sopperire alle deficienze immunitarie del neonato, predisponendolo quindi maggiormente alla malattia [28]. La principale via d'infezione è quella oro-fecale tramite l'assunzione di colostro o alimenti e acque contaminati; la suzione di latte da capezzoli sporchi di feci rappresenta un altro importante punto critico. Ciò nonostante, il MAP è stato isolato anche dall'endometrio [27, 36]), dove permane per lunghi periodi senza compromettere la fertilità, confermando così la possibilità di infezioni congenite, che nella specie bovina risultano attestarsi intorno al 20-25% [33]. Nei piccoli ruminanti, tale via è anch'essa documentata [36], ma non se ne conosce ancora la reale incidenza.

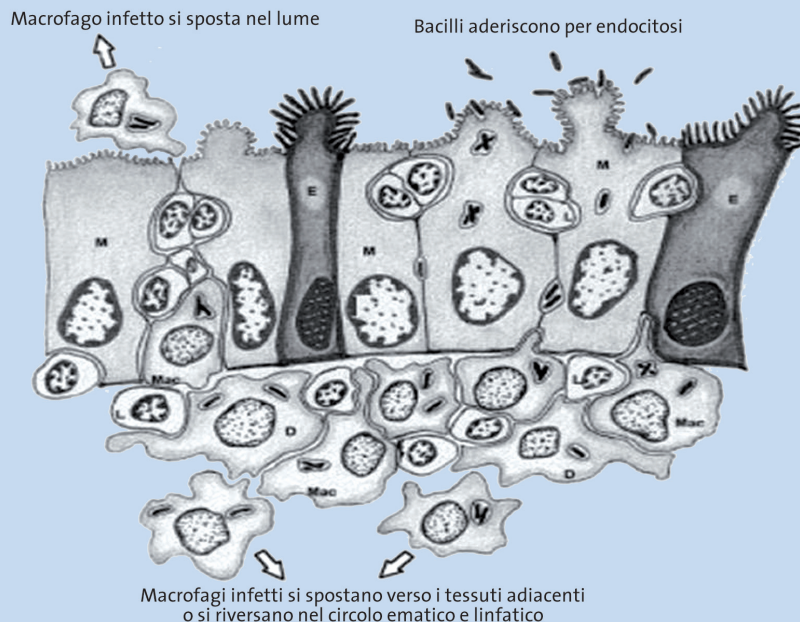
L'isolamento del batterio è stato ottenuto anche dallo sperma di animali sintomatici e l'eliminazione è risultata direttamente proporzionale alla gravità delle manifestazioni cliniche [20]. Tale dato risulta comunque poco preoccupante all'interno di un'azienda infetta, in cui si pratica la monta libera, in quanto un riproduttore clinicamente ammalato, oltre ad avere libido diminuita, si presenta debole e viene facilmente sottomesso dagli altri maschi, avendo così minore possibilità di accoppiarsi e quindi di trasmettere la malattia attraverso questa via.

## Patogenesi

La maggiore recettività alla malattia si ha nelle prime 4-8 settimane di vita, anche se risultano sensibili animali fino a sei mesi di età [22]. Peraltro, nei giovani soggetti, in cui i prestomaci sono ancora immaturi, il colostro e il latte contaminato vengono trasportati direttamente in abomaso attraverso la doccia esofagea e l'ambiente acido di questo organo favorisce la solubilità del ferro legato alle lattoferrine aumentandone la biodisponibilità per il MAP.

I micobatteri, transitano dal duodeno, a livello del quale la biodisponibilità di ferro aumenta grazie all'azione di una reduttasi dell'orletto a spazzola denominata citocromo b duodenale che trasforma il ferro ferrico in ferro ferroso onde favorirne il superamento passivo della mucosa duodenale. Superato il duodeno, i micobatteri, una volta giunti nell'ileo terminale sono veicolati dalle cellule M e, captati dai macrofa-

FIGURA 1. Meccanismo di invasione della mucosa intestinale



Le cellule M sono delle cellule epiteliali modificate che sono prive di orletto a spazzola e di enzimi digestivi in quanto deputate al trasporto diretto delle macromolecole e degli antigeni, ma che rappresentano anche un'importante via di ingresso per i microrganismi. I batteri, fagocitati da queste cellule vengono veicolati attraverso la parete e a livello della regione basale vengono a loro volta inglobati da macrofagi sub epiteliali e da cellule dendritiche che li fagocitano e ne elaborano gli antigeni per la presentazione ai linfociti T. Alcuni studi hanno dimostrato che le lesioni intestinali iniziali si instaurano in corrispondenza dei noduli linfatici aggregati dell'ileo (GALT) situati al di sotto dell'epitelio modificato costituito dalle cellule M. I noduli linfatici dell'ileo ed in particolare della regione ileocecale, al contrario di quelli localizzati in altre porzioni di intestino, presentano uno scarso numero di aree interfollicolari T dipendenti [34]. La bassa presenza di linfociti T in questa porzione di intestino, renderebbe pertanto l'ambiente più recettivo all'aggressione del micobatterio. Una volta che il macrofago è stato colonizzato, il MAP, come tutti i micobatteri, tende ad eludere la distruzione intracellulare operata dagli enzimi lisosomiali e fagosomiali e dai prodotti derivati dall'ossigeno come l'ossido nitrico e lo ione superossido [17, 30, 32]. Dopo la presentazione degli antigeni da parte dei macrofagi attivati, l'organismo risponde prevalentemente con la produzione delle varie sottopopolazioni di linfociti T (T helper 1 e 2, T suppressor, T citotossici) e di citochine [34]. L'intervento dei linfociti Th1 induce principalmente la produzione di interleuchina (IL)-2, del TNF e del gamma-interferon ed orienta la risposta immunitaria verso il tipo cellulo-mediato, al contrario, l'intervento dei linfociti Th2 promuove la sintesi delle interleuchine 4, 5, 6 e 10 che favoriscono la risposta umorale [34].

gi. Vengono quindi presentati alle placche del Peyer e per via linfatica ai linfonodi mesenterici [24] (figura 1). Le placche del Peyer, che costituiscono quindi la porta d'ingresso del bacillo presentano il massimo sviluppo anatomico-funzionale alla nascita per poi regredire con l'età [36], il che spiega il motivo per cui la maggiore recettività alla malattia si ha, come precedentemente ricordato, quasi esclusivamente negli animali giovani.

I soggetti che eccezionalmente contraggono la malattia in età adulta possono ugual-



## **Formazione**

mente divenire eliminatori, ma tanto più tardivamente l'animale si infetta, tanto minori sono le probabilità di ammalarsi in forma clinica [36].

Il periodo di incubazione varia dai diciotto mesi ai cinque anni, ma ovviamente dipende dalla carica infettante iniziale e dalla suscettibilità dell'animale. Mentre, dal punto di vista isto-patologico, i primi segni di infiammazione compaiono approssimativamente al 45° giorno post-infezione e sono caratterizzati da piccoli granulomi costituiti dall'accumulo di macrofagi circondati da infiltrato linfocitario [19]. Nei tessuti della parete intestinale e nei linfonodi meseraici, che rappresentano gli organi bersaglio, il MAP può persistere per anni in stato di quiescenza all'interno dei macrofagi. In questa fase, la risposta immunitaria di tipo cellulo-mediato, costantemente presente durante la fase subclinica, sembra essere la più efficace nel contrastare il progredire delle lesioni e la comparsa dei sintomi clinici. Questi ultimi, compaiono infatti dai 18 mesi al quarto/quinto anno di età e sono associati a una riduzione dell'immunità cellulo-mediata e molto spesso a un incremento della immunità umorale. In questa fase si ha anche una maggiore escrezione fecale. Ne deriva che anche soggetti asintomatici possono essere degli eliminatori. Dagli organi bersaglio, i micobatteri utilizzano i macrofagi per essere trasportati in altre sedi sfruttando così un meccanismo di vero e proprio "cavallo di Troia" e avendo quindi maggiore probabilità di essere escreti per altre vie. Ricordiamo inoltre che negli animali infetti, il micobatterio può diffondere attraverso due vie: via linfatica, con il classico interessamento di mucosa, vasi linfatici e linfonodi meseraici, e via ematica a cui segue il coinvolgimento di organi quali fegato, milza, utero, rene, mam-

mella e gonadi maschili. In questo secondo caso però le lesioni che ne conseguono sembrerebbero minime e del tutto eccezionali [12, 15, 16].

### Sintomi clinici

La descrizione della sintomatologia clinica negli ovini e nei caprini è stata scarsamente trattata dalla letteratura scientifica e spesso i sintomi sono assimilati erroneamente a quelli riscontrati nel bovino [6, 38]. La classica diarrea profusa di aspetto di "passato di piselli", infatti, non sempre si riscontra nei piccoli ruminanti o appare solo tardivamente nella fase finale di "collasso delle resistenze". Talvolta poi la si osserva solo per periodi transitori, inducendo spesso erroneamente all'esclusione del sospetto diagnostico di paratubercolosi. In base alla personale esperienza di campo, gli autori frequentemente hanno riscontrato animali clinicamente ammalati, sia pecore che capre, diarroici e con perineo, coda e garretti imbrattati da feci (foto 1). Tale sintomatologia spesso perdurava fino all'exitus anche per 4-8 settimane dall'inizio della sua comparsa. Quasi sempre, si trattava di animali al 1° o 2° parto che da qualche mese si presentavano con vello opaco e riduzione della produzione latte, a volte, fino alla asciutta anticipata.

La diarrea, di colore verde oliva, intermittente o continua e refrattaria ai trattamenti antibiotici, consegue alle gravi lesioni infiammatorie infiltrative della mucosa intestinale e alla liberazione di istamina e sostanze istamino-simili (ipersensibilità immediata locale) che alterano la permeabilità vasale a livello dell'organo.

Nella capra, la consistenza delle feci è spesso normale o pastosa e il solo sintomo co-



**FOTO 1.** Animale clinicamente ammalato che mostra cachessia e grave imbrattamento di perineo, coda e garretti con feci diarroiche.



**FOTO 2.** Edema sottomandibolare.

stantemente presente è la perdita di peso progressiva accompagnata da una diminuzione notevole della produzione latte. La minore frequenza delle manifestazioni a carico dell'apparato digerente nella capra sembra essere imputata alla particolarità del sistema immunitario in questa specie [36].

L'enteropatia proteino-disperdente, data anche dalla linfangectasia, e il malassorbimento dei principi nutritivi, dovuto all'alterazione marcata della struttura della parete intestinale, portano, oltre alla diarrea, a un'ipoalbuminemia, con conseguente ascite ed edema intermandibolare (foto 2), segni caratteristici, ma non patognomonici di questa malattia e spesso, soprattutto nella capra, incostanti. Ciò determina un deficit metabolico nonostante l'appetito rimanga conservato; l'animale, per sopperire a tale deficit, utilizza inizialmente le riserve muscolari, in particolare modo dei muscoli lombari e degli arti posteriori e, successivamente, i depositi adiposi sottocutanei e viscerali, e tra questi in ultimo i cuscinetti adiposi subepicardiaci. Per tale motivo questi soggetti all'esame clinico si presentano magri e defedati (foto 1).

Sebbene la paratuberculosis sia stata descritta sempre come una malattia apiretica, gli animali possono presentare febbre poiché il progressivo indebolimento induce una maggiore suscettibilità alle infezioni secondarie.

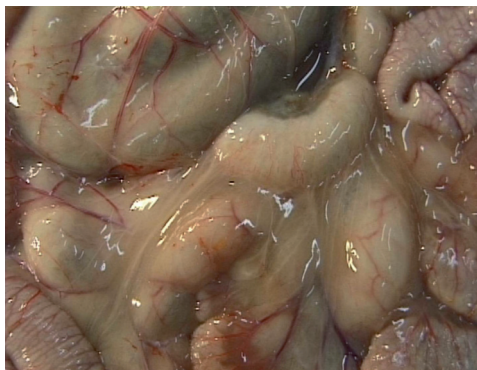
Inoltre, in corso di malattia conclamata si riscontrano spesso alterazioni ematologiche quali eritropenia, diminuzione della Hb, leucocitosi con inversione del rapporto neutrofili/linfociti oltre ad ipoalbuminemia [36, 38]. Negli ovini sono stati riscontrati squilibri elettrolitici con diminuzione di ioni calcio, potassio, cloro e magnesio a causa dello stato diarroico [36].

## Lesioni anatomico-istopatologiche

L'infezione da *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, così come tutte le altre specie appartenenti alla stessa famiglia, provoca lesioni di tipo granulomatoso all'intestino ed ai linfonodi meseraici.

L'autopsia eseguita sui soggetti cachettici rivela ascite ed un'estesa atrofia gelatinosa generalizzata dei depositi di grasso (foto 3).

Nella maggior parte dei casi osservati dagli autori, le lesioni macroscopiche coinvolgevano le porzioni distali del digiuno e



**Foto 3.** Ovino. Atrofia gelatinosa dei depositi di grasso del mesentere.

i tratti prossimali dell'ileo, mentre, a dispetto di quanto riportato in letteratura, raramente venivano riscontrate lesioni macroscopiche a livello della valvola ileo-cecale e al cieco.

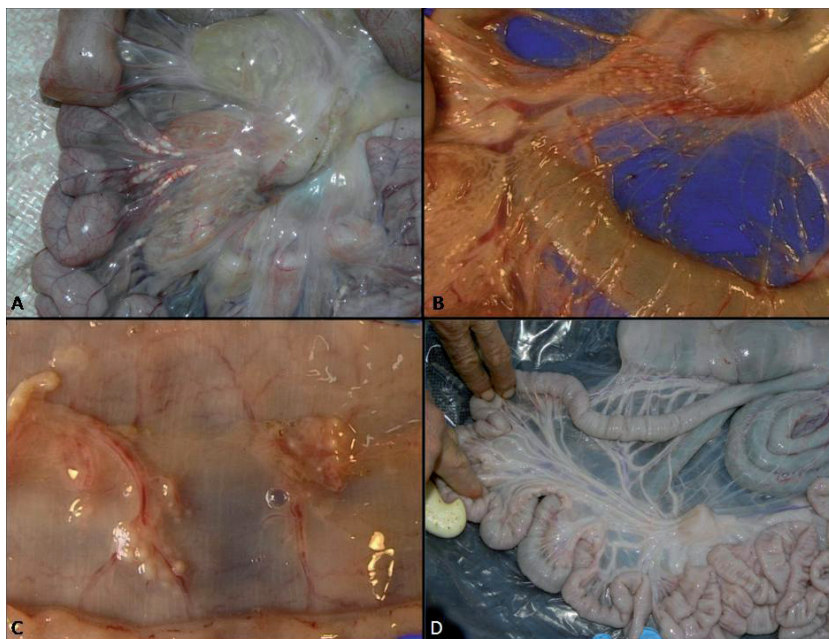
Il reperto caratteristico è l'ipertrofia della parete intestinale conseguente alla raccolta in seno alla mucosa e alla sottomucosa di ammassi di cellule epitelioidee replete di micobatteri. Tale infiltrazione conferisce alla mucosa intestinale il tipico aspetto di "circonvoluzioni cerebrali" o aspetto "encefaloide" o "cerebroide" che viene definita da alcuni autori "a scala di corda" [14] (foto 4). Sebbene l'ispessimento della mucosa sia meno eclatante rispetto a quanto osservato nei bovini, negli ovini tale reperto è osservabile in più dell'85% dei casi, contrariamente ai caprini nei quali si reperta con minore frequenza e di grado minore [36]. Sebbene in rari casi tali lesioni possano essere così gravi da restringere notevolmente il lume intestinale e aggravare ulteriormente la sintomatologia a carico dell'intestino, in sede diagnostico-differenziale, l'ispessimento della mucosa non va



**Foto 4.** Ovino. Intestino. Mucosa diffusamente ispessita con tipico aspetto di "circonvoluzioni cerebrali" o "a scala di corda". Linfonodi meseraici ipertrofici con focolai granulomatosi.



## Formazione

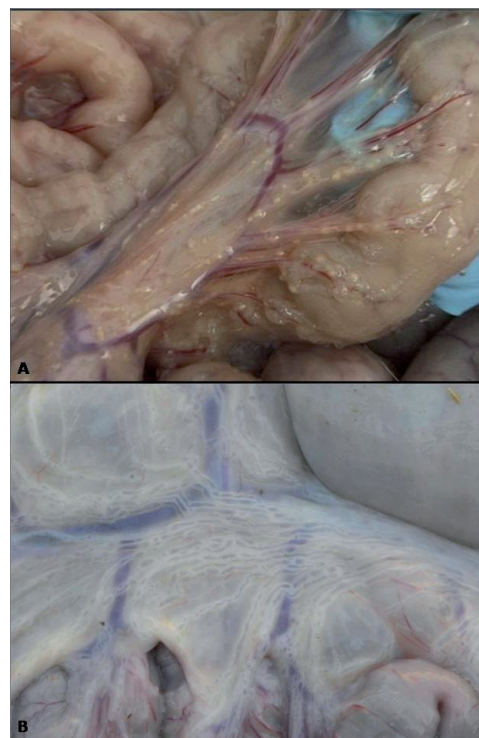


**Foto 5.** Vasi linfatici del mesentere infiltrati da cellule infiammatorie con fenomeni di necrosi o calcificazione tali da determinare la formazione di focolai puntiformi biancastri, più o meno confluenti (A), a corona di rosario (B), a grappolo (C) o cordoniformi (D).

confuso con lesioni neoplastiche (adenocarcinoma intestinale della pecora) o con lesioni infiammatorie secondarie a infestazioni parassitarie come quelle indotte da *Stilesia globipunctata*.

Particolarmente interessante è la reazione flogistica a livello dei vasi linfatici. In questa sede, infatti, gli stessi macrofagi, vivi o degenerati, possono causare linfangite. In un secondo tempo questi focolai di cellule infiammatorie possono andare incontro a fenomeni di necrosi o calcificazione e quindi ingrandirsi e dare origine a focolai puntiformi biancastri, più o meno confluenti, a corona di rosario, a grappolo o cordoniformi (foto 5). L'estesa ostruzione e la conseguente stasi del circolo linfatico sono alla base della linfangectasia che quasi sempre accompagna i focolai granulomatosi (foto 6 e 7). Non sono rare inoltre le occasioni in cui si riscontrano ispessimenti biancastri nella sottosierosa dei tratti intestinali colpiti (foto 8). Secondo alcuni autori, le lesioni calcifiche sono di maggiore riscontro nella capra che non nella pecora.

I linfonodi mesenterici sono aumentati di 2-3 volte il volume normale ed in sezione si presentano edematosi (foto 9a) con focolai necrotici di 0,5-5 mm, di color biancastro, spesso calcificati (foto 9b). La tendenza delle lesioni, sia intestinali che linfatiche, all'evoluzione caseo-calcifica nella pecora, ma ancor più nella capra, costi-



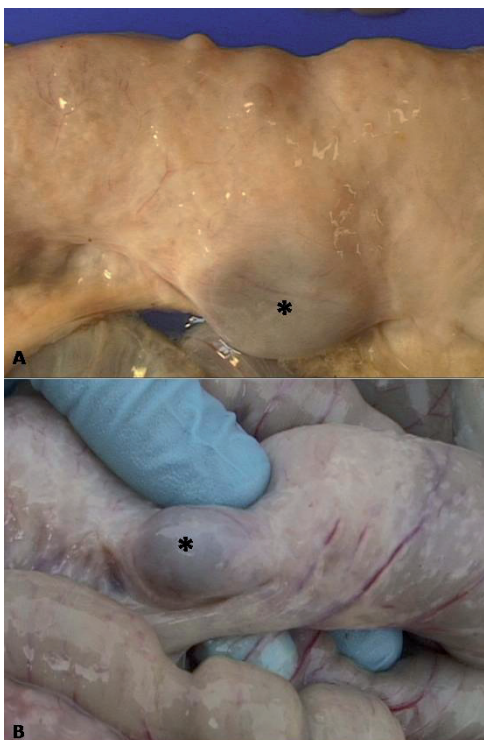
**Foto 6.** Vasi linfatici del mesentere (A B). Evidente linfangectasia conseguente a ostruzione e stasi del circolo linfatico associata alla presenza di focolai granulomatosi a carico dei vasi linfatici.

tuisce una sostanziale differenza rispetto alle lesioni nella specie bovina. Suddette lesioni oltre che a livello enterico si osservano anche a livello della glissoniana [12, 22, 36].

In rari casi, porzioni di intestino della lunghezza di 10-15 cm possono essere interessate da un notevole ispessimento parietale (foto 8 e 10) con ostruzione del lume intestinale, molto simile a quello riscontrato negli intestini di pazienti umani affetti dal morbo di Crohn. Questi ispessimenti, che in alcuni casi sono così imponenti da alterare l'onda peristaltica, cau-



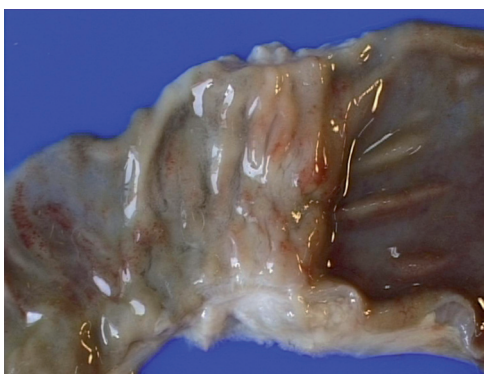
**Foto 7.** Vasi linfatici del mesentere diffusamente ectasici.



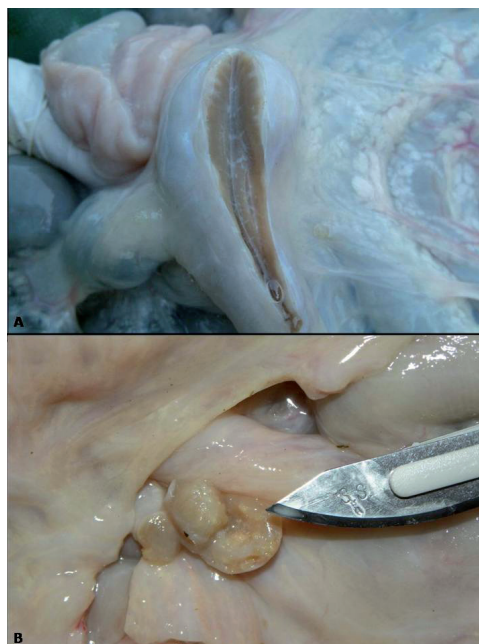
**Foto 8.** Parete intestinale con aree di notevole ispessimento parietale e aree di sfiancamento nei *loci minoris resistentiae* (\*). Notare in particolare (foto 8A) la presenza di ispessimenti biancastri visibili superficialmente nei tratti intestinali colpiti.

sano un aumento di pressione nelle porzioni non ispessite a monte della lesione, ed esitano nella progressiva formazione di sfiancamenti e diverticoli nei *loci minoris resistentiae* (foto 8 e 10).

Il quadro anatomico-patologico può essere inoltre complicato da lesioni emorragiche puntiformi sia al tratto intestinale colpito (foto 11) che agli stessi linfonodi satelliti. Non è infrequente il riscontro associato di arteriosclerosi dell'aorta in entrambe le specie (foto 12), di amiloidosi renale e di pic-



**Foto 10.** Tratto intestinale aperto con evidente area di ispessimento parietale e area di sfiancamento.



**Foto 9.** Linfonodi mesenterici aumentati di volume edematosi (A) e con focolai necrotici di color biancastro (B).

coli focolai necrotici-caseosi in sede epatica nella capra [37].

Le lesioni istologiche intestinali, sia nella pecora che nella capra, esordiscono con delle forme definite “lesioni focali” [9]. Tali forme sono costituite da piccoli granulomi nelle aree interfollicolari del tessuto linfoide o nello spessore della lamina propria della mucosa della valvola ileo-cecale, formati da cellule mononucleate e in particolare da macrofagi con grandi nuclei e citoplasma finemente schiumoso. Tale aspetto potrebbe rappresentare il primo stadio di infezione o essere presente in animali con malattia latente e persistente. Nelle pecore queste lesioni sono state associate ad alti livelli di gamma-interferon, indicatore di un'efficace risposta cellulo-mediata.



**Foto 11.** Intestino: lesioni emorragiche puntiformi.



## **Formazione**



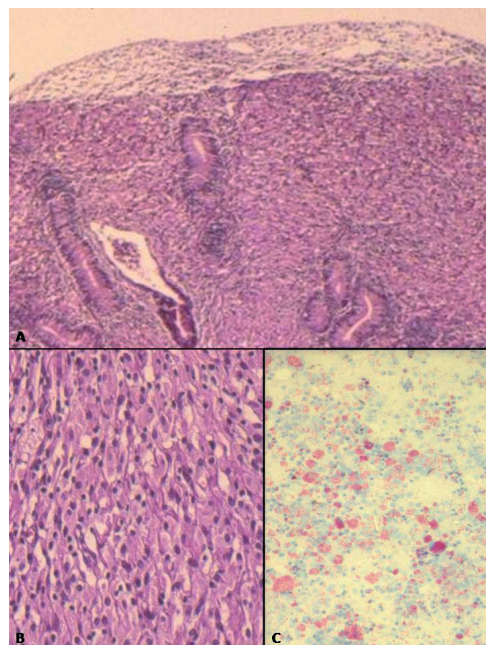
**Foto 12.** Aorta. Grave e diffusa arteriosclerosi.

### Bibliografia

- 1-Arrigoni N., Mauri G. Risana-mento e buone pratiche di biosi-curezza per prodotti sicuri e commerciabili. *Settimana Veterinaria*. 2011; vol. 748, inserto filiere: pp. XI-XII.
- 2-Bauerfeind R., Benazzi S., Weiss R. Molecular characteriza-tion of *Mycobacterium paratuberculosis* isolates from sheep, goats and cattle by hybridation with a DNA probe to insertion element IS900. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996; vol. 34: pp. 1617-1621.
- 3-Carrigan M.J., Seaman J.T. The pathology of Johne's disease in sheep. *Australian Veterinary Journal*. 1990; vol. 67: pp. 47-50.
- 4-Chiodini R.J. The history of Paratuberculosis (Johne's disease). A review of the literature 1985-1992. Providence (RI): International association of Paratuberculosis. 1993: p. 658.
- 5-Chiodini R.J., Herman Taylor J. The thermal resistance of *Mycobacterium paratuberculosis* in raw milk under conditions simulating pasteurization. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1993; vol. 5: pp. 629-631.
- 6-Chiodini R.J., Van Kruiningen H.J., Merkal R.S. Ruminant paratuberculosis (Johne's disease): the current status and future prospects. *Cornell Veterinarian*. 1984; vol. 74: pp. 218-262.
- 7-Clarke C.J., Little D. The pathology of ovine paratuberculosis: gross and histological changes in the intestine and other tissues. *Journal of Comparative Pathology*. 1996; vol. 114: pp. 419-437.
- 8-Clarke C.J. The pathology and pathogenesis of paratuberculosis in ruminants and other species. *Journal of Comparative Pathology*. 1997; vol. 16: pp. 217-261.
- 9-Corpa J.M., Garrido J., Garcia Marin J.F., Perez V. Classification of lesions observed in natural cases of paratuberculosis in goat. *Journal of Comparative Pathology*. 2000; vol. 122: pp. 255-265.

Oltre a questa forma iniziale, le lesioni istologiche intestinali sono state in passato classificate, in relazione alla tipologia dell'infiltrato cellulare nella lamina propria della mucosa intestinale e alla quantità dei micobatteri fagocitati dai macrofagi e dalle cellule di derivazione macrofagica, in due forme: paucibacillare e multibacillare [7, 9]. Questa distinzione ha perso però parte della sua validità in quanto è difficile classificare in rigidi schemi delle lesioni istologiche che presentano numerosi stadi intermedi.

La forma multibacillare (chiamata anche



**Foto 13.** Sezione istologica di duodeno con mucosa diffusamente infiltrata da cellule mononucleate. Notare la prevalenza di cellule epiteliodi meglio visibili nella foto 13b (Ematossilina-eosina). C: particolare della mucosa intestinale con numerosi micobatteri Ziehl-Neelsen positivi (Ziehl-Neelsen).

simil-lepromatosa) è caratterizzata da una diffusa ed estesa infiltrazione di macrofagi, con abbondanti micobatteri fagocitati, nella lamina propria della mucosa dell'ileo e del digiuno (foto 13a e 13 b). Sono presenti occasionalmente anche cellule giganti di Langhans e linfociti.

Nelle placche del Peyer i macrofagi formano granulomi con una parete ben delineata o infiltrano diffusamente il tessuto linfoide, specialmente nelle aree interfollicolari, assumendo un aspetto epitelioide. In questa forma multibacillare, le lesioni si estendono anche sino a metà digiuno e distalmente possono interessare il grosso intestino; qualora venga coinvolto il colon sono responsabili della comparsa di diarrea acquosa.

In capre che presentano la forma multibacillare è stato osservato un decremento della sottopopolazione CD4+ dei linfociti T e un incremento della popolazione CD8+, facendo pensare che il deficit dell'attivazione macrofagica, mediato dai linfociti T CD8+, giochi un ruolo determinante nella progressione delle lesioni. Si presume dunque che tale forma corrisponda all'estensione delle lesioni granulomatose nella fase avanzata della malattia, segnata dal prevaricare della risposta immunitaria umorale di tipo Th2.

La forma paucibacillare (chiamata anche simil-tubercoloide o linfocitica) mostra un aspetto istologico diverso rispetto alla precedente. La lamina propria della mucosa dell'ileo è infiltrata prevalentemente da piccoli e medi linfociti ed i macrofagi sono presenti in numero ridotto in forma di piccoli granulomi o in gruppi isolati di poche cellule.

Possono essere presenti inoltre cellule giganti e un grado variabile di infiltrazione eosinofila.

Con la colorazione Ziehl-Neelsen si osserva un numero di micobatteri inferiore rispetto alla forma multibacillare (foto 13c); inoltre, l'edema della parete intestinale è moderato.

La forma paucibacillare potrebbe rappresentare uno stadio più precoce della malattia o l'aspetto istopatologico dell'infezione in animali in cui prevale una risposta immunitaria di tipo cellulo-mediata Th1 [7, 9, 37].

In pratica, in base agli studi sinora condotti, non si può ancora affermare con sicurezza se questi aspetti istopatologici possano rappresentare stadi differenti dello stesso processo o essere il risultato di meccanismi patogenetici diversi correlati ad una differente risposta immunitaria [37].



## Conclusioni

Gli autori ritengono di aver fornito un excursus completo, dettagliato e analitico sugli aspetti clinico-patologici riscontrati in corso di paratubercolosi durante la propria attività in campo, quale supporto importante per una rapida e sicura diagnosi della malattia in allevamento.

Al di là degli aspetti zootecnici correlati alle significative perdite economiche, è quanto mai fondamentale, alla luce delle recenti ipotesi sul potenziale ruolo zoo-

nosico di *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, una maggiore attenzione sui risvolti di sanità pubblica soprattutto nelle regioni del meridione d'Italia dove si producono prevalentemente prodotti lattiero-caseari ovini e caprini con latte crudo.

È indubbio che la paratubercolosi sia una patologia poco conosciuta e spesso trascurata e pertanto ulteriori studi sono necessari al fine di poter effettuare una diagnosi sempre più precoce e arrivare al controllo genetico della malattia. ■



La bibliografia completa è disponibile sul sito: [www.pointvet.it](http://www.pointvet.it)



**FARM-O-SAN**  
Animal Health Products

**Colostrum**  
*Il sostituto ideale del colostro*

**Calforte**  
*Supporto immunitario istantaneo per i vitelli*

**Reviva**  
*La bibita energetica per rinvigorire la vacca dopo il parto*

**Rediar**  
*L'efficace supporto per le difficoltà digestive dei vitelli*

**FARM-O-SAN**  
al servizio  
del benessere  
animale



**Trouw Nutrition**  
INTERNATIONAL

Trouw Nutrition Italia S.p.A. Località Vignetto, 17 - 37060 Mozzecane VR  
Tel. + 39 045 6764311 - Fax + 39 045 6764339