



Enfermedades de almacenamiento lisosomal con especial referencia a aquellas que originan cuadros nerviosos en rumiantes.

Eduardo Juan Gimeno. Instituto de Patología, Facultad de Ciencias Veterinarias
P.O.Box 296, (1900) La Plata, Argentina

Home pages: <http://www.fcv.unlp.edu.ar/fichas/?id=135> - <http://www.anav.org.ar/miembros.php>

E-mail: ejgimeno@fcv.unlp.edu.ar

El lisosoma es un organoide encargado de la eliminación y el reciclado de macromoléculas; es además fuente de aminoácidos, ácidos grasos, ácidos nucleicos y azúcares para ser reutilizados en procesos de síntesis celular. En la especie humana se han caracterizado alrededor de tres docenas de desórdenes metabólicos, heterogéneos, en su mayoría determinados genéticamente y que se consideran enfermedades de almacenamiento lisosomal. Son también numerosas las enfermedades de almacenamiento lisosomal que han sido caracterizadas en los animales domésticos y en animales de laboratorio. En todas estas afecciones se observa el depósito de anormal de esfingolípidos, glicolípidos, oligosacáridos o mucopolisacáridos en el interior de los lisosomas⁵.

Algunas de ellas tienen importancia en medicina veterinaria, y otras revisten interés como modelos de enfermedades humanas. Si bien la mayoría de estas entidades nosológicas tiene base genética se han reconocido, hasta el momento, varias originadas por la ingestión de vegetales^{2,3,5,6,11,12,13}.

En esta presentación se resumirán los hallazgos de varias enfermedades con acúmulo lisosomal descritas en Argentina, Brasil y Uruguay.

Dentro de estas enfermedades, las manósidosis constituyen el grupo más común y de mayor importancia económica en los animales domésticos. La α -manósidosis hereditaria ha sido identificada en terneros en el Uruguay⁹. Es una afección hereditaria que se presenta principalmente en bovinos Aberdeen Angus, y puede llegar a presentarse en cualquier lugar en donde se críe esa raza. También se la ha identificado en las razas Murray Grey y Galloway.

La α -manósidosis ha sido considerada una enfermedad de importancia económica en bovinos, a tal punto que en Nueva Zelanda y en Australia se desarrollaron programas de control basados en la identificación de animales Angus y Murray Grey heterocigotas mediante la detección de α -manósidosasa plasmática o, más modernamente, mediante la detección de esos animales por técnicas de biología molecular. El control de la enfermedad se basa en la identificación de los animales que portan ese carácter recesivo en heterocigosis y la eliminación de los mismos de los plantales de reproductores. Clínicamente se caracteriza por ataxia, temblores musculares de la cabeza y el cuello, cabeceo, retardo de crecimiento y muerte o necesidad de eutanasia antes de llegar al año de edad. Esos signos generalmente aparecen entre 1 y 5 meses de edad, ocasionalmente hasta los 15 y se van exacerbando durante 3 o 4 meses. El primer signo observable es balan-

ceo del tren posterior, especialmente durante el ejercicio. Los animales tienden a pararse con los miembros abiertos, también muestran paso inestable, con flexión exagerada de los miembros posteriores. Esos signos se exacerbaban si los animales son excitados, suele haber diarrea y pobre desarrollo. Los terneros muestran agresividad y tratan de atacar pero no lo logran debido a la incoordinación. La muerte puede sobrevenir por parálisis o inanición. Muchas veces son sacrificados por la imposibilidad de levantarse. Además del síndrome antes mencionado, también pueden presentarse terneros que nacen prematuramente y mueren poco después del parto. Terneros nacidos a término suelen morir luego de evidenciar ataxia cerebelosa⁵.

Con respecto a la β -manósidosis ha sido caracterizada en cabras Anglo-Nubian y en terneros Selers. Se han implementado programas de control en Australia, Nueva Zelanda y América del Norte⁵. Las lesiones y signos clínicos son más severos que en la α -manósidosis. Los animales aparecen afectados desde el nacimiento con anomalías nerviosas y esqueléticas prominentes; muestran imposibilidad de pararse desde el nacimiento, sacuden la cabeza y presentan temblores generalizados. Si están caídos en decúbito lateral pueden presentar opistótonos. Los huesos del cráneo pueden mostrar una convexidad exagerada coincidente con hidrocefalia de los ventrículos laterales⁵.

En la literatura se cita, desde hace años, la presentación de glicogenosis secundarias a la ingestión de plantas de los géneros Swainsona (en Australia) y Oxitropis y Astragalus (en América del Norte)^{5,12}. Posteriormente, se incrementó la lista de especies vegetales capaces de desencadenar este tipo de afecciones en los animales^{1,3,6,10,11,13}. Entre esas glicoproteinosis, están las α -manósidosis adquiridas en bovinos, ovinos y caprinos producidas por intoxicación con: Ipomoea fistulosa¹³, Ipomoea asarifolia¹³, Ipomoea hieronymi var. calchaquina¹⁰, Ipomoea sericophylla¹ e Ipomoea riedelii¹.

La I. fistulosa es ingerida en épocas de escasez de pasturas, ya que se mantiene verde todo el año. Algunos animales parecerían desarrollar un gusto pervertido o vicio por esa planta. Los signos clínicos comienzan con un estado de embriaguez; la sintomatología clínica es mucho más evidente en caprinos y se caracteriza por desequilibrio del tren posterior, hipermetría e inestabilidad. En bovinos y ovinos la intoxicación origina mal estado general llegando en casos extremos a la caquexia. En la intoxicación por I. asarifolia, la sintomatología es similar a lo descrito para I. fistulosa, con la diferencia que aquí los



bovinos son los más susceptibles. Las intoxicaciones por *I. hieronymi* var. *calchaquina*, *I. sericophylla* e *I. riedelii* han sido observadas solamente en cabras, la primera en el noroeste de la Argentina y las dos últimas en el nordeste del Brasil. La sintomatología es similar a lo descrito para *I. fistulosa*.

Otra α -manosidosis adquirida fue identificada en Río Grande do Sul en caprinos que ingerían *Sida carpinifolia*³. Los animales presentaban ataxia, hipermetría, hiperestesia y temores musculares en la cabeza y cuello. Además, se presentaron también casos de aborto y mortalidad perinatal. La signología nerviosa puede persistir durante varios meses. La misma planta demostró luego ser tóxica para ovejitas¹⁰ y equinos⁶. El cuadro observado en equinos fue agudo o hiperagudo y, además de signología nerviosa, los animales presentaban fuertes dolores abdominales seguidos de postración y muerte en 24 horas.

Por otra parte, la glicogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe) fue caracterizada en bovinos Brahman en el sur de Río Grande do Sul, en proximidades de la frontera con la Argentina^{16,17}. Los signos clínicos comienzan en terneros generalmente a los 2 o 3 meses de edad, con pérdida de condición general y crecimiento retardado al compararlos con otros terneros de la misma edad. Hay debilidad muscular, letargia e incoordinación en la marcha. Después del destete se exacerbaban los signos clínicos: aparecen temores musculares, los animales caen si son excitados, permanecen en esa posición por largos períodos y se levanta luego con dificultad. Los terneros mueren o son sacrificados alrededor de los 9 meses de edad. Al igual que en la manosidosis, el control de la enfermedad se basa en la identificación de los heterocigotas portadores del gen recesivo y la eliminación de los mismos de los plantales de reproductores.

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

La intoxicación con *Phalaris angusta* se presenta en la Provincia de Buenos Aires⁷, en bovinos y en ovinos. Puede originar un cuadro hiperagudo con arritmias

cardíacas colapso y muerte súbita en animales recién ingresados a la pastura. El cuadro crónico, llamado "Phalaris staggers" (bamboleo) se presenta luego de semanas de comer en pasturas dominadas por *Phalaris*. Está caracterizado por excitación, incoordinación y temores musculares, los animales finalmente quedan postrados. Algunos animales pueden recuperarse pero el cuadro es fatal luego de varios episodios repetidos.

Otras intoxicaciones vegetales en las que se observan acumulaciones intraliosomales y han sido agrupadas tentativamente dentro de las lipidosas son la intoxicación por *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* que origina en vacunos una enfermedad aún no bien caracterizada con sobrecarga de glicolípidos⁸ y a las lesiones hepáticas causadas en bovinos por la ingestión de *Brachiaria* spp⁴.

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

Finalmente, en la intoxicación con "naranjillo" (*Solanum bonariensis*) en bovinos, se producen depósitos lisosomales glicoproteicos en las células de Purkinje aunque los mecanismos patogénicos demostrados hasta el momento parecerían indicar que no se originarían por deficiencias en hidrolasas lisosomales, sino por proteólisis citoplásmica^{13,14}.

El cuadro clínico y también las lesiones microscópicas, coinciden con lo descrito para *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum*. Esta intoxicación se presenta en el Uruguay en el litoral de los ríos Negro y Uruguay^{14,15}. En el ámbito de los toxicólogos vegetales, se discute si se trata de la misma planta o de especies vegetales diferentes.

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal hereditarias son, en su gran mayoría, autosomales recesivas y por consiguiente poco frecuentes en condiciones de servicio natural. Diferente es el caso empleando inseminación artificial que puede llegar a multiplicar y di-



seminar masivamente caracteres recesivos presentes en un reproductor. Estas entidades adquieren, de esa manera, un nuevo interés y una importancia práctica a tener en cuenta. Por otro lado, varias intoxicaciones vegetales de Sudamérica, previamente desconocidas o parcialmente caracterizadas, cursan con almacenamiento lisosomal como ya fue mencionado.

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

Bibliografía

1. Barbosa RC, Riet-Correa F, Medeiros RMT, Lima EF, Gimeno EJ, Barros SS, Molyneux RJ and Gardner DR. Intoxication by *Ipomoea sericophylla* and *Ipomoea riedelii* in goats in the state of Paraíba, Northeastern Brazil. *Toxicon* 47, 371-379, 2006.
2. de Balogh KK, Dimande AP, van der Lugt JJ, Molyneux RJ, Naude TW, Welman WG. A lysosomal storage disease induced by *Ipomoea carnea* in goats in Mozambique. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations* 11, 266-273, 1999.
3. Driemeier D., Colodel EM, Gimeno EJ, Barros SS. Lysosomal storage disease caused by *Sida carpinifolia* poisoning in goats. *Veterinary Pathology* 37, 153-159, 2000.
4. Gomar MS, Driemeier D, Colodel EM and Gimeno EJ. Lectin histochemistry of foam cells in tissues of cattle grazing *Brachiaria* spp. *Journal of Veterinary Medicine A* 52, 18-21, 2005.
5. Jolly RD, Walkley SU: Lysosomal storage diseases of animals: an essay in comparative pathology. *Veterinary Pathology* 34, 527-548, 1997.
6. Loretto AP, Colodel EM, Gimeno EJ, Driemeier D. Lysosomal storage disease in *Sida carpinifolia* toxicosis: an induced mannosidosis in horses. *Equine Veterinary Journal* 35, 434-438, 2003.
7. Odriozola E, Campero C, López T, Marín R, Casaro A, Andrada M. Neuropathological effects and deaths of cattle and sheep in Argentina from *Phalaris angusta*. *Veterinary and Human Toxicology* 33, 465-467, 1991.
8. Paulovich FB, Portiansky EL, Gimeno EJ, Schild AL, Méndez MC, Riet-Correa F. Lectin-histochemical study of lipopigments present in the cerebellum of *Solanum fastigiatum* var. *fastigiatum* intoxicated cattle. *Journal of Veterinary Medicine A* 49, 473-477, 2002.
9. Rivero R, Kautz S, Gomar MS, Barros SS, Gimeno EJ. Enfermedad de almacenamiento lisosomal en terneros del norte del Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 36, 5-9, 2001.
10. Rodríguez Armesto R, Repetto AE, Ortega HH, Peralta CJ, Pensiero JF, Salvetti NR. Intoxicación en cabras por ingestión de *Ipomoea hieronymi* var. *calchaquina* en la Provincia de Catamarca, Argentina. *Veterinaria Argentina*. 21, 332-341, 2004.
11. Seitz AL, Colodel EM, Schmitz M, Gimeno EJ, Driemeier D. *Sida carpinifolia* (MALVACEAE) poisoning in sheep (Short communication). *Veterinary Record* 156, 386-388, 2005.
12. Stegelmeier BL, James LF, Gardner DR, Panter KE, Lee ST, Ralphs MH, Pfister JA, Spraker TR. Locoweed (*Oxytropis sericea*)-induced lesions in mule deer (*Odocoileus hemionus*). *Veterinary Pathology* 42, 566-578, 2005.
13. Tokarnia CH, Döbereiner J, Peixoto PV. Plantas tóxicas do Brasil. Editora Helianthus, Rio de Janeiro, Brasil, 2000.
14. Verdes JM, Battes D, Ruiz P, Gutiérrez F, Moraña A, Guerrero F, Fidalgo LE, Goicoa A, Kun A. Estudio inmunohistoquímico de las alteraciones del citoesqueleto en células de Purkinje del cerebelo de bovinos intoxicados con *Solanum bonariense* (Linnaeus, 1753). *Pesquisa Veterinária Brasileira* 24, 75-76, 2004.
15. Verdes JM, Moraña A, Gutiérrez F, Battes D, Fidalgo LE, Guerrero F. Cerebellar degeneration in cattle grazing *Solanum bonariense* ("Naranjillo") in Western Uruguay. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* (In press).
16. Zlotowski P, Gimeno EJ, Diaz A, Barros R, Driemeier D. Generalized glycogenosis in Brazilian Brahman cattle. *Veterinary Research Communications* 30, 369-377, 2006.
17. Zlotowski P, Nakazato L, Dutra V, Barros SS, Gimeno EJ, Glöcks M, Colodel EM and Driemeier D. Glicogenose hereditária em bovinos Brahman no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 25, 210-214, 2005.