

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE VETERINARIE

Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza: 07/H4

Settore Scientifico disciplinare: VET/08

LO STRABISMO BILATERALE CONVERGENTE CON ESOF TALMO:  
STUDIO CLINICO PRELIMINARE

Presentata da: Dr. Gianluca Scacco

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Arcangelo Gentile

Prof. Arcangelo Gentile

Esame finale anno 2017

## INDICE

INTRODUZIONE .....	2
CAPITOLO 1 ANATOMIA DELL'OCCHIO .....	3
1.1 Orbita .....	3
1.2 Fascia Orbitale .....	4
1.3 Tessuto Adiposo Orbitale .....	4
1.4 Muscoli estrinseci .....	4
1.5 Palpebre e Congiuntiva .....	8
1.6 Bulbo .....	9
1.6.1 Tunica Fibrosa .....	9
1.6.2 Tunica Vascolare (Uvea), Cristallino e Umor Vitreo .....	10
1.6.3 Tunica Nervosa o Retina .....	12
CAPITOLO 2 LO STRABISMO .....	13
2.1 I Movimenti Oculari .....	13
2.2 Le posizioni patologiche dei bulbi oculari (Strabismi) .....	16
2.3 Lo Strabismo Bilaterale Convergente con Esoftalmo (SBCE) nel bovino .....	17
2.4 Ipotesi patogenetiche dello SBCE .....	19
2.4.1 Patogenesi collegata a PLXNC1 e RDH13 .....	19
2.4.2 Altre ipotesi patogenetiche di Strabismo nell'uomo e nel bovino .....	21
2.4.2.1 Strabismo per coinvolgimento del sistema oculomotore .....	21
2.4.2.2 Strabismo per coinvolgimento del sistema sensoriale .....	26
CAPITOLO 3 CONTRIBUTO PERSONALE .....	29
3.1 Obiettivi .....	29
3.2 Materiali e Metodi .....	29
3.3 Risultati .....	32
3.3.1 Studio clinico .....	32
3.3.1.1 Animale NRR 796/2012 .....	32
3.3.1.2 Animale NRR 797/2012 .....	34
3.3.1.3 Animale NRR 798/12 .....	35
3.3.1.4 Animale NRR 799/12 .....	36
3.3.1.5 Animale 377/2013 .....	37
3.3.1.6 Animale 378/2013 .....	38
3.3.1.7 Animale NRR 384/2013 .....	39
3.3.1.8 Animale NRR 429/13 .....	41
3.3.1.9 Animale NRR 430/2013 .....	42
3.3.1.10 Animale NRR 78/2014 .....	43
3.3.1.11 Animale NRR 321/2014 .....	44
3.3.1.12 Animale NRR 70/2015 .....	45
3.3.1.13 Animale NRR 263/16 .....	47
3.3.1.14 Animale NRR 264/16 .....	49
3.3.1.15 Animale NRR 271/16 .....	50
3.3.1.16 Animale NRR 272/2016 .....	51
3.3.1.17 Animale NRR 273/16 .....	52
3.3.1.18 Animale NRR [1]/2016 .....	53
3.3.1.19 Animale NRR [2]/2016 .....	54
3.3.1.20 Animale NRR 342/2016 .....	55
3.3.2 Studio istologico .....	57
DISCUSSIONE .....	68
CONCLUSIONI .....	71
BIBLIOGRAFIA .....	72

## **INTRODUZIONE**

Il comportamento di un animale descrive le relazioni che esso instaura con altri animali della stessa specie, con altri esseri viventi, con l'ambiente: queste relazioni sono esperite, mantenute, sviluppate grazie ai 5 sensi.

La visione è un fenomeno complesso attraverso il quale la luce solare dopo aver incontrato gli oggetti da cui viene riflessa, con o senza modificazioni di lunghezza d'onda imputabili alla natura chimica e fisica degli oggetti, giunge alla retina, dove i fotorecettori trasformano l'energia elettromagnetica in un segnale nervoso che viene poi elaborato dal cervello. Per migliorare la scansione del campo e la messa a fuoco dell'oggetto in movimento, processo fondamentale in "animali predati", il bovino e i ruminanti in generale hanno sviluppato strutture anatomiche come la posizione laterale degli occhi, la forma della pupilla, la visione dicromatica e la disposizione peculiare di coni e bastoncelli sulla retina.

Con il termine strabismo si definisce la deviazione, congenita o acquisita, monolaterale o bilaterale, costante o legata al movimento, dell'asse dei bulbi oculari. Certamente le situazioni neuropatologiche dei nervi cranici III (oculomotore), IV (trocleare) e VI (abducente) - sia nella loro parte periferica che nei nuclei nel tronco cerebrale – sono causa nota di strabismo in tutte le specie; nel bovino adulto lo strabismo compare con relativa frequenza con aspetto convergente, bilateralmente, accompagnato da esoftalmo e su questo quadro clinico concentreremo l'attenzione.

A partire da queste considerazioni la tesi si sviluppa nei seguenti capitoli:

nel primo viene aggiornata la conoscenza dell'anatomia dell'occhio e degli annessi;

nel secondo si procede alla descrizione dei movimenti oculari, degli

strabismi, del quadro clinico dello SBCE e delle ipotesi patogenetiche.;

nel terzo sono delineati lo studio clinico su 20 soggetti reclutati e lo studio istologico condotto su un animale malato a confronto con uno sano,

**PAROLE CHIAVE:** Bovini, Strabismo, Esoftalmo

## CAPITOLO 1 ANATOMIA DELL'OCCHIO

L'immagine formulata più frequentemente a descrizione delle funzioni dell'occhio è quella della fotocamera che comunque fatica a rendere la complessità del processo della visione che coinvolge molte strutture anatomiche: l'orbita, la fascia orbitale, il tessuto adiposo orbitale, i muscoli estrinseci, il bulbo oculare, il nervo ottico, le vie ottiche centrali, i centri cerebrali visivi.

Questo capitolo non ha certamente l'obiettivo di trattare l'anatomia dell'occhio e dei tessuti circostanti nella loro completezza, ma di fornire alcuni aggiornamenti nelle conoscenze anatomiche, relative soprattutto ai ruminanti, utili ad inquadrare clinicamente le cause di strabismo.

### 1.1 Orbita

L'orbita è la struttura ossea che separa l'occhio dalla cavità cranica, lo circonda, lo protegge; nell'orbita sono presenti i forami per i vari vasi sanguigni e nervi coinvolti nelle funzioni dell'occhio. Le ossa che concorrono al completamento dell'orbita nel bovino sono: il frontale, lo sfenoide, lo zigomatico, il lacrimale, il palatino, il mascellare. Sappiamo che le strutture sono espressione di un processo evolutivo legato alla necessità di sopravvivere, per questo osserviamo strutture anatomiche peculiari in base al comportamento di animali ad attività diurna o crepuscolare o notturna, di animali di terra o aria o acqua, di predatori o predati. Le dimensioni, la forma e la posizione dell'orbita sono strettamente associati al periodo di attività e al comportamento alimentare per questo i bovini, erbivori ad attività prevalentemente crepuscolare, hanno orbite poste lateralmente, divergenti tra loro di 125°-135° per consentire al campo visivo di essere pressoché completo (350°) privilegiando la visione monoculare a quella binoculare, limitata a 30°-50°, in quanto migliore difesa contro la predazione. (1)

## 1.2 Fascia Orbitale

La fascia orbitale è costituita da tessuto connettivo che riveste l'orbita e avvolge tutte le strutture al suo interno: questa fascia può essere suddivisa in tre lamine: la periorbita; la fascia bulbi o capsula di Tenone; le guaine fasciali dei muscoli estrinseci.

La periorbita è una membrana fibrosa forma conica che riveste l'orbita. Il suo apice è all'uscita del nervo ottico dall'orbita e si continua con la guaina durale del nervo ottico. Nell'orbita è sottile e si attacca saldamente alle ossa formando il periostio. Anteriormente nella parte dorsolaterale dell'orbita si divide e avvolge la ghiandola lacrimale. Giunta sul bordo orbitale, si divide di nuovo: una parte continua con il periostio delle ossa facciali e l'altra, raggiunge le palpebre.

La capsula di Tenone, detta anche guaina del bulbo oculare o fascia bulbi, è formata da tessuto connettivo che avvolge il bulbo oculare a partire dal forame ottico fino alla giunzione sclerocorneale; a livello di equatore del bulbo si ispessisce e forma manicotti, arricchiti da fibre elastiche, in cui scorrono i muscoli estrinseci: le pulegge orbitali di cui verrà detto in seguito.

Le guaine fasciali sono membrane fibrose che avvolgono i muscoli estrinseci. (2)

## 1.3 Tessuto Adiposo Orbitale

Lo spazio tra le tre lamine connettivali della fascia orbitale è colmato da tessuto adiposo che da un lato agisce come cuscinetto protettivo dall'altro supporta, in associazione con la fascia, il comportamento viscoelastico nella biomeccanica dei movimenti oculari (2, 3, 4)

## 1.4 Muscoli estrinseci

I Muscoli estrinseci oculari mantengono in sospensione il bulbo oculare nell'orbita

determinandone i movimenti: muscoli retti, muscoli obliqui e muscolo retrattore del bulbo.

I quattro muscoli retti, superiore, laterale, inferiore, mediale, originano nell'apice orbitale attorno ai forami orbitale e orbitorotondo si dirigono in avanti per terminare nelle rispettive omonime porzioni di bulbo posteriormente al limbo a 7 mm per m. retto superiore, a 8,5 mm per m. retto mediale, a 6,4 mm per m. retto inferiore, a 5,7 mm per m. retto laterale.

Il muscolo obliquo superiore, originato dorsalmente e caudalmente all'origine del m. retto mediale, passa nel suo percorso attraverso la troclea, struttura tubulare in cui il muscolo scorre cambiando direzione di circa 70°, poi dirige in avanti e termina sotto l'inserzione del m. retto superiore dove viene raggiunto anche da fibre del m. obliquo inferiore.

Il muscolo obliquo inferiore, originato nell'osso lacrimale tra la bolla lacrimale e la parete mediale, si dirige in avanti, passa al di sotto del m. retto inferiore e termina principalmente poco sotto l'inserzione del m. retto laterale ma, come detto in precedenza, alcune fibre raggiungono il m. obliquo superiore.

Il muscolo retrattore del bulbo forma un cono completo dietro al bulbo oculare al di sotto dei muscoli retti; origina dalla superficie inferiore del forame orbitorotondo e termina all'equatore del bulbo oculare; in base alla terminazione riconosciamo tre porzioni: mediale (larghezza 35 mm all'inserzione), supralaterale (larghezza 9 mm all'inserzione) e infralaterale (larghezza 37 mm all'inserzione). (1)

Ciascuno dei muscoli retti e obliqui è suddiviso in uno strato bulbare interno e uno strato orbitale esterno. Le terminazioni descritte in precedenza appartengono solo allo strato bulbare mentre le fibre dello strato orbitale terminano a livello di pulegge orbitali. Le pulegge controllano il percorso dei muscoli estrinseci e facilitano la loro funzione: l'attività dello strato orbitale posiziona la puleggia di ciascun muscolo retto mentre l'attività dello strato bulbare muove il bulbo. Le pulegge inoltre impediscono lo scivolamento dei muscoli nel raggiungimento di posizioni dello sguardo secondarie e

terziarie. Le pulegge sono costituite da fibre collagene, fibre elastiche, cellule muscolari lisce innervate da fibre simpatiche, dal ganglio cervicale superiore, e parasimpatiche, dai gangli ciliare e pterigopalatino. Anteriormente alle pulegge fibre collagene le sospendono alla parete orbitale, posteriormente alle pulegge fibre collagene le collegano con il bulbo. (5). Uno dei componenti chiave del sistema di pulegge orbitali è il legamento "LR-SR", un legamento che si estende tra le pulegge dei muscoli retto laterale e retto superiore e che sostiene la posizione verticale del muscolo retto laterale. Le alterazioni nel posizionamento della puleggia del muscolo retto laterale provocate da lesioni o da involuzione senile di questo legamento sono cause di strabismo.

I muscoli estrinseci dell'occhio, sia nello strato orbitale che nello strato bulbare, sono formati da 2 categorie di fibre: fibre singolo-innervate (SIFs) e fibre multi-innervate (MIFs). Le fibre SIFs, a placca neuromuscolare unica, sono fibre di tipo "twitch" la cui contrazione rapida avviene con il meccanismo "tutto o nulla". Le fibre multi-innervate (MIFs), a placca neuromuscolare multipla, sono fibre "non twitch" la cui contrazione si sviluppa più lentamente ma può essere mantenuta più a lungo. Ulteriori suddivisioni all'interno di queste due categorie sono possibili in base a caratteristiche anatomiche e biochimiche ben descritte nell'uomo, nel ratto, nella scimmia ma nei bovini studi analoghi sono assenti. Allo stato attuale si suppone che alle fibre SIFs compete il movimento dell'occhio mentre le fibre MIFs siano deputate a mantenere lo sguardo.

I recettori sensoriali dei muscoli estrinseci dell'occhio nei bovini sono i fusi neuromuscolari, gli organi tendinei del Golgi e le terminazioni a palizzata. Fusi neuromuscolari sono presenti lungo tutta la lunghezza del muscolo ad eccezione delle porzioni più prossimali e più distali; sono in grado di rispondere in seguito a stiramento del corpo muscolare. Organi tendinei sono osservati nelle espansioni aponeurotiche prossimali e distali dei tendini dei muscoli estrinseci dell'occhio e sono associati a fibre nervose singolo-innervate; sono in grado di rilevare la contrazione

delle fibre muscolari. Terminazioni a palizzata, presenti esclusivamente nei muscoli estrinseci dell'occhio, si trovano all'estremità delle fibre muscolari singolo-innervate e consistono in una fitta rete di ramificazioni e bottoni dell'assone che avvolgono a cuffia la fibra muscolare; questi recettori, costantemente presenti in animali con posizione frontale degli occhi, sono rari nel bovino e la funzione non è ancora accertata.(6, 7)

I segnali afferenti dai recettori dei muscoli estrinseci dell'occhio dei mammiferi raggiungono, tramite fibre sensitive del nervo trigemino e dei nervi oculomotore, trocleare, abducente (8), diverse regioni all'interno del sistema nervoso centrale tra cui: il collicolo superiore, il corpo genicolato laterale, il pulvinar del talamo, il tegmento, il nucleo vestibolare, il nucleo prepositus hypoglossi, il cervelletto, le aree Brodmann 17 e 18, l'area Clare-Bishop, la corteccia frontale.

L'innervazione motoria dei muscoli estrinseci dell'occhio avviene ad opera del nervo oculomotore (CN III) per i muscoli retto mediale, retto inferiore, obliquo inferiore e per il muscolo retto superiore, del nervo trocleare (CN IV) per il muscolo obliquo superiore, del nervo abducente (CN VI) per il muscolo retto laterale e il muscolo retrattore del bulbo. I nuclei motori di questi nervi cranici si trovano in ordine lungo un percorso rostro-caudale all'interno del tronco cerebrale. Tutti i nuclei dei nervi cranici sono bilaterali. Il nucleo del nervo oculomotore (CN III) è il più rostrale e si trova all'interno del tegmentum del mesencefalo una regione di sostanza grigia che circonda l'acquedotto mesencefalico; gli assoni di questo nucleo passano ventralmente attraverso la formazione reticolare il fascicolo longitudinale mediale, il nucleo rosso, la sostanza nigra; questi assoni escono dal tronco cerebrale come parte del terzo nervo cranico presso la superficie ventrale del mesencefalo prevalentemente sul lato ipsilaterale in specie di mammiferi comuni, si dirigono in avanti passando lateralmente all'ipofisi ed entrano nell'orbita attraverso il foro orbitale. Il nucleo del nervo trocleare (CN IV) si trova appena dietro al nucleo per CN III ma ancora entro il mesencefalo; è l'unico nervo cranico in cui la maggior parte



degli assoni decussano per innervare il muscolo controlaterale, escono dalla superficie dorsale del tronco cerebrale appena caudalmente al collicolo caudale e si dirigono rostroventralmente per raggiungere la volta cranica e il foro orbitale tramite cui raggiungono l'orbita. Il nucleo del nervo abducente (CN VI) si trova appena sotto al pavimento del quarto ventricolo nella parte rostrale del midollo allungato; gli assoni attraversano la formazione reticolare ed emergono tra il ponte e la piramide del midollo allungato e si dirigono verso la volta cranica il foro orbitale.

Ad eccezione del nervo trocleare, i nervi motori entrano nello strato bulbare vicino al confine tra il terzo posteriore e il terzo medio per poi dividersi in rami che si dirigono anteriormente all'interno del muscolo. Non si osservano rami ricorrenti a decorso posteriore dal punto di ingresso del nervo. Alcune fibre, anatomicamente differenziabili dalle precedenti, entrano in posizione più caudale nello strato orbitale e sul versante opposto: il significato di questa innervazione non è chiarito ma giustifica le osservazioni effettuate in corso di denervazioni sperimentali in cui non tutte le fibre muscolari manifestavano i caratteri dell'atrofia (9). Recenti lavori descrivono nell'uomo e in altri mammiferi una compartimentalizzazione nell'innervazione dei muscoli estrinseci. A livello di muscoli retto laterale e retto mediale traccianti iniettati nel muscolo e assorbiti dalle terminazioni nervose hanno evidenziato una arborizzazione priva di sovrapposizione tra porzione superiore e porzione inferiore. Analogamente a livello di muscoli obliquo inferiore e obliquo superiore l'innervazione tra porzione mediale e porzione laterale avviene senza sovrapposizione (10). Nella specie bovina studi analoghi non sono ancora stati svolti.

### 1.5 Palpebre e Congiuntiva

Le palpebre, superiore o dorsale e inferiore o ventrale, sono pieghe della pelle in continuità con la pelle della faccia. Alle estremità si incontrano per formare i cantini laterale e mediale. L'apertura formata dai bordi liberi è la rima palpebrale. La

chiusura delle palpebre avviene attraverso la contrazione del muscolo orbicolare mentre l'apertura avviene per suo rilassamento unito alla contrazione del muscolo elevatore della palpebra superiore. Istologicamente procedendo dall'esterno all'interno abbiamo uno strato cutaneo, uno strato muscolare, uno strato connettivale o tarsale, uno strato mucoso congiuntivale che procede, flettendo e formando il fornice, nella congiuntiva bulbare che continua a livello del limbo nell'epitelio corneale. A livello del canto mediale la congiuntiva riveste internamente ed esternamente una lamina connettivale elastica: la membrana nittitante (2).

## 1.6 Bulbo

Il bulbo oculare ha l'aspetto di una sfera cava le cui pareti esterno sono formate da tre tuniche circolari: esterna, media ed interna. Le tre tuniche racchiudono due cavità interne: una anteriore che va dalla cornea al cristallino, che è divisa dall'iride in due parti e che contiene l'umor acqueo; una posteriore che va dal cristallino alla retina e contiene l'umor vitreo. Umor vitreo e umor acqueo mantengono la pressione interna, forniscono nutrimento alle strutture circostanti, e, con il cristallino, sono mezzi diottrici attraverso i quali le radiazioni luminose vengono trasmesse fino alla retina. Se consideriamo la retina come estroflessione del sistema nervoso centrale, la tunica fibrosa e la tunica vascolare assumono significato analogo alle meningi.

Il bulbo oculare non è una sfera perfetta a causa dei diversi diametri: il diametro assiale o antero-posteriore (A) misura 34-37 mm, quello trasversale o latero-mediale (T) 38-43 mm e quello verticale o supero-inferiore (V) 37-42 mm. (1). Un lavoro più recente su 30 vacche Frisone e 8 vacche Jersey consegna una misura per il diametro assiale di 34,6 +/- 0,9 mm per la razza Frisona e 32,7 +/- 1,9 mm per la razza Jersey (11)

### 1.6.1 Tunica Fibrosa

Lo strato più esterno è la tunica fibrosa suddivisa a sua volta in cornea, anteriore e trasparente, e sclera, posteriore e biancastra; fornisce al bulbo protezione aspetto e forma.

La cornea rappresenta il 1/5 anteriore della tunica fibrosa. Le sue funzioni sono quelle di rifrazione della luce, grazie alla curvatura, e di trasmissione della luce, grazie alla trasparenza. La trasparenza è ottenuta tramite peculiarità anatomiche quali la mancanza di vasi sanguigni, la superficie dell'epitelio non cheratinizzato mantenuta umida, la mancanza di pigmenti e la dimensione e organizzazione delle fibre collagene. Riceve nutrimento sia dall'umor acqueo, internamente, che dalle lacrime, esternamente. È protetta dalle palpebre e dalla membrana nittitante. Il diametro verticale è minore di quello orizzontale conferendo una forma ellittica che permette una migliore scansione dell'ambiente insieme alla posizione laterale dell'occhio. La sensibilità, in particolare quella dolorifica importante per la protezione, è assicurata dai nervi ciliari che derivano dalla branca oftalmica del nervo trigemino. La sclera riveste per circa 4/5 il bulbo oculare e continua nella dura madre dopo aver circondato il nervo ottico nel punto di ingresso. Anteriormente si fonde con la cornea in una zona di transizione chiamata limbo. Lo spessore è massimo posteriormente (1.9 mm) mentre è minimo a livello di equatore (1 mm) per poi aumentare in direzione del limbo (1.2-1.5 mm). La sclera è costituita da tessuto connettivo fibre collagene, fibre elastiche, fibrociti e melanociti. La sclera è vascolarizzata e innervata. Su di essa si inseriscono le fibre muscolari degli strati bulbari dei muscoli estrinseci dell'occhio e le fibre che partecipano al "orbital pulley system". (2).

### 1.6.2 Tunica Vascolare (Uvea), Cristallino e Umor Vitreo

Posta tra tunica fibrosa e retina e dotata di ricca vascolarizzazione ha funzione di

nutrimento ed è analoga a pia madre ed aracnoide. Riconosciamo tre porzioni: coroide, corpo ciliare e iride. Il corpo ciliare e la coroide prendono attacco sulla superficie interna della sclera. L'iride origina dalla porzione anteriore del corpo ciliare, e si estende centralmente per formare un diaframma di fronte al cristallino.

L'iride è una membrana che si estende centralmente a partire dal corpo ciliare per coprire la superficie anteriore del cristallino, ad eccezione di un'apertura centrale, la pupilla. In questo modo divide la camera anteriore dell'occhio in due porzioni, anteriore e posteriore, che comunicano attraverso la pupilla. La forma della pupilla varia secondo le specie: è ovale con diametro maggiore orizzontale in erbivori (equini, bovini, ovini, caprini) per la necessità di ampia scansione dell'ambiente. La funzione dell'iride è di controllare la quantità di luce che entra nel segmento posteriore attraverso la contrazione del muscolo sfintere pupilla, controllato da fibre parasimpatiche, e del muscolo dilatatore della pupilla, attivato da fibre simpatiche.

Il corpo ciliare origina dietro alla "ora ciliaris", è la prosecuzione anteriore della coroide e si congiunge con l'iride; ha sezione triangolare se osservato sul piano sagittale: il vertice prosegue nella coroide, il lato interno è rivolto verso cristallino e corpo vitreo, e il lato esterno rivolto sclera. Il corpo ciliare fornisce nutrimento e rimuove prodotti di rifiuto generati dalle strutture oculari otticamente trasparenti: cornea e cristallino. I nutrienti per queste strutture sono principalmente forniti dall'umore acqueo dell'occhio, che è un fluido otticamente trasparente proveniente da seni vascolari all'interno delle pieghe e dei processi del corpo ciliare per poi drenare nell'angolo iridocorneale. Nel processo continuo di formazione di umore acqueo ed il drenaggio, viene creata una pressione responsabile di fornire all'occhio la propria consistenza. La porzione caudale del corpo ciliare contiene il muscolo ciliare che è responsabile dell'accomodazione modificando la convessità del cristallino per la visione da vicino e da lontano.

La coroide è la parte posteriore dell'uvea, è composta principalmente di vasi sanguigni e tessuti di sostegno pigmentati ed è la principale fonte di nutrizione degli

strati esterni della retina. In molti animali domestici la giunzione con il corpo ciliare non è così stretta, serrata, come avviene nei primati e nell'uomo, e si chiama ora ciliaris. La coroide tende ad avere maggiore spessore al polo posteriore mentre diventa più sottile verso l'equatore. Nella parte dorsale del fondo forma un'area che riflette la luce denominata tapetum lucidum; nella regione centrale e mediana del tapetum lo strato epiteliale della retina è completamente depigmentato, mentre in periferia e nella adiacente parte non tapetale l'epitelio retinico si presenta sempre più pigmentato da apparire alla dissezione di colore bluastrò; il materiale riflettente del tapetum nei bovini è costituito da una vasta gamma di fibrille di collagene extracellulari disposte in lamelle di spessore variabile con fibrociti che si trovano ai bordi di questi lamelle; le fibrille di collagene sono disposte parallelamente alla superficie del tapetum, ad angolo retto rispetto alla luce incidente. (12) Il tapetum, che riflette le radiazioni luminose verso la fascia centrale della retina, migliora l'efficienza della visione mesopica e scotopica dei bovini.

Il cristallino è una struttura trasparente biconvessa che consente di proiettare immagini nitide sulla retina grazie alla possibilità di modificare la propria convessità in base alla tensione delle fibre zonulari, che originano dall'epitelio ciliare e terminano sull'equatore, su cui agisce il muscolo ciliare. Gli ungulati tuttavia hanno debole capacità accomodativa per cui la visione da vicino non è perfetta e si suppone abbiano sviluppato maggiore integrazione con olfatto e udito per perfezionare il riconoscimento degli oggetti più vicini.

L'umor vitreo rappresenta nel bovino il 60% del volume e il 50% del peso del bulbo oculare. È una sostanza trasparente gelatinosa che occupa la camera posteriore dell'occhio. Le funzioni dell'umor vitreo sono quelle di fornire supporto alla retina mantenendola in posizione, trasmettere la luce, mantenere la forma dell'occhio. (2)

### 1.6.3 Tunica Nervosa o Retina

La tunica più interna può essere considerata diretta estensione del cervello. La

funzione è quella di ricevere stimoli luminosi dall'ambiente esterno e trasmettere questa informazione con precisione al cervello, dove poi viene interpretata per diventare visione. La retina è una struttura complessa formata da 10 strati tra cui lo strato dei fotorecettori. I fotorecettori, stimolati dalla luce, trasmettono un impulso nervoso alle cellule interne: amacrine, bipolari, orizzontali; l'impulso passa quindi alle cellule gangliari e, tramite il nervo ottico e le successive vie, raggiunge la corteccia visiva.

Per quanto riguarda i fotorecettori distinguiamo i coni, deputati alla visione fotopica, dei colori, distinta, e i bastoncelli, deputati alla visione scotopica, più sensibili alla luce e al movimento. Nei bovini sono presenti due tipologie di coni: coni S attivati da frequenze 444-455 (blu-violetto) nm, presenti in minore quantità e deputati unicamente alla visione dei colori, e coni M/L attivati da frequenze 552-555 (verde-giallo) nm, deputati sia alla visione fotopica che alla visione dei colori; da questa osservazione è possibile affermare che i bovini hanno percezione dicromatica dei colori. (13)

Recenti studi sulla specie pecora hanno definito entità e topografia dei fotorecettori retinici: la densità dei coni ( $10000-28000 \text{ mm}^2$ ) è maggiore nella fascia orizzontale e in una zona dorsotemporale in cui troviamo soprattutto coni S; anche la densità dei bastoncelli ( $110000-270000 \text{ mm}^2$ ) è maggiore nella fascia orizzontale e la distribuzione riveste una superficie maggiore rispetto a quanto osservato per i coni. Da queste osservazioni, che necessitano di conferma nella specie bovina, possiamo astrarre alcune considerazioni: la disposizione su una fascia orizzontale di coni e bastoncelli in alta densità, unitamente alla forma ovale a diametro maggiore orizzontale della pupilla, consente di scrutare efficacemente l'orizzonte senza movimento di testa e occhi; la presenza di coni S in posizione dorsotemporale avrebbe rilevanza nella visione binoculare sia a fini alimentari che locomotori. (14)

## CAPITOLO 2 LO STRABISMO

### 2.1 I Movimenti Oculari

I movimenti dei due occhi, anatomicamente separati, devono svolgersi con simmetria e sincronismo per assicurare la percezione in un'unica immagine di ciò che viene visto separatamente. Ciò accade grazie ad una perfetta integrazione del sistema sensoriale retinico con il sistema oculomotore efferente che annovera i nervi e i muscoli in precedenza citati.

Si definisce azione primaria di un muscolo l'azione esercitata in solitudine che determina il movimento lungo un solo asse, mentre se è in concorso con quella di altri muscoli i movimenti avvengono lungo più assi e si parla di azioni secondarie e terziarie. È detto agonista il muscolo che con la sua contrazione muove il bulbo oculare in una particolare direzione, mentre è antagonista il muscolo che sposta l'occhio nella direzione opposta. I muscoli estrinseci di ciascun occhio formano delle coppie agonista-antagonista: il m. retto mediale ed il m. retto laterale, il m. obliquo inferiore ed il m. obliquo superiore, il m. retto superiore ed il m. retto inferiore. Due muscoli che muovono il bulbo oculare nella stessa direzione sono detti sinergici: dalla tabella 1 si può osservare, per esempio, che il m. retto superiore e il m. obliquo inferiore sono sinergici in quanto entrambi supraduttori. I muscoli dei due diversi bulbi oculari che determinano movimenti nella stessa direzione di sguardo sono detti muscoli corrispondenti, ad esempio il m. retto laterale destro ed il m. retto mediale sinistro.

I movimenti degli occhi possono avvenire lungo i tre assi di Fick, le linee immaginarie di riferimento, l'una perpendicolare all'altra, intersecantisi al centro di rotazione dell'occhio.

Le "duzioni" sono movimenti monoculari di rotazione di un bulbo oculare che si sviluppano su un asse di Fick:

- asse X (T) orizzontale (latero-mediale, temporo-nasale): se il bulbo ruota su quest'asse si verificano i movimenti di supraduzione e infraduzione;
- asse Z (V) verticale (supero-inferiore) se il bulbo ruota su quest'asse si verificano i movimenti di adduzione e abduzione;
- asse Y (A) torsionale (antero-posteriore) se il bulbo ruota su quest'asse si verificano i movimenti di incicloduzione (intorsione) e excicloduzione (estorsione).

Le “versioni” sono movimenti binoculari coniugati, sincroni e simmetrici che servono per dirigere lo sguardo nella stessa direzione; tipico esempio di versioni sono le saccadi e i movimenti smooth pursuit.

Le vergenze sono movimenti binoculari disgiunti nei quali i due occhi si muovono in modo sincrono e simmetrico in direzione opposta con due scopi: il primo è quello di aiutare a visualizzare oggetti vicini, che è un processo che combina movimento oculare convergente, accomodamento e miosi; il secondo è quello di risolvere eventuali piccoli errori di allineamento tra i due assi visivi che altrimenti possono comportare una disparità tra le immagini retiniche dei due occhi.

Possiamo a questo punto elencare i tipi di movimenti oculari:

- movimenti saccadici: sono versioni (movimenti coniugati) rapidissime (fino a  $1000^\circ / s$  e  $<0,1 s$ ) effettuate senza muovere la testa, che servono a portare un oggetto dalla periferia del campo visivo nella zona centrale della retina e dunque sono utilizzati per inseguire un oggetto in rapido movimento o per iniziare la ricerca di un oggetto precedentemente fermo;
- movimenti d'inseguimento (pursuit system): sono versioni (movimenti coniugati) lente, effettuate senza muovere la testa, necessarie a mantenere l'oggetto fissato nella zona centrale della retina quando esso si muove
- riflesso optocinetico è la combinazione di movimenti rapidi e lenti in alternanza utilizzata per monitorare oggetti in movimento ad una velocità  $<100^\circ / s$  senza muovere la testa
- movimenti di vergenza: sono movimenti disgiunti effettuati senza muovere la testa



che mantengono gli assi visivi sull'oggetto fissato quando questo si allontana o si avvicina.

- riflesso vestibolo-oculare: mantiene gli occhi fermi nello spazio quando la testa si muove.

I movimenti sono regolati dalle Leggi della Motilità Oculare. Per la “Legge di Sherrington” (o dell’innervazione reciproca) se un muscolo si contrae, contemporaneamente viene inviato un impulso inibitorio al suo antagonista, che si rilascia e si allunga: ad esempio, se il m. retto laterale si contrae, il m. retto mediale si rilascia. La “Legge di Hering” (o dell’innervazione equivalente) afferma che quando un impulso per l’esecuzione di un movimento oculare viene inviato ai muscoli di un occhio, i muscoli corrispondenti dell’altro occhio ricevono un impulso nervoso uguale: ad esempio se il m. retto mediale di un occhio si contrae, lo stesso avviene per il m. retto laterale dell’altro occhio.

## 2.2 Le posizioni patologiche dei bulbi oculari (Strabismi)

Definiamo come Strabismo la deviazione dell'asse visivo di uno o entrambi gli occhi nel momento in cui fissano un oggetto per cui avremo rispettivamente uno strabismo "monolaterale" o "bilaterale". Questa deviazione anomala dell’asse dei bulbi oculari assume il termine di “eterotropia” (il contrario di "ortotropia" in cui gli occhi sono diretti verso l'oggetto fissato) quando la deviazione è sempre manifesta, “eteroforia” quando la deviazione è latente e si manifesta, ad esempio, bendando un occhio (“ortoforia” è la situazione in cui anche in caso di bendaggio l'occhio assume una posizione uguale a quella dell'occhio che vede).

Lo strabismo può essere “incomitante” quando si manifesta con un grado di deviazione che cambia al variare della direzione dello sguardo; di solito si verifica per un deficit a carico di un muscolo estrinseco per cui la deviazione è minima quando lo sguardo è in direzione opposta a quella su cui agisce il muscolo deficitario, mentre

aumenta quando la direzione di sguardo richiede l'azione del muscolo deficitario. Diversamente si definisce "concomitante" lo strabismo in cui l'angolo di deviazione rimane costante in tutte le posizioni dello sguardo.

Si conoscono forme di strabismo "alternante", in cui sono coinvolti alternativamente gli occhi, e forme di strabismo "intermittente" in cui la forma clinica si manifesta ad intervalli temporali.

Per quanto riguarda la componente orizzontale del movimento oculare si parla "esotropia/esoforia" nel caso di convergenza degli assi visivi, "exotropia/exoforia" nel caso di divergenza; se viene interessata la componente verticale si definisce "ipertropia/iperforia" la deviazione verso l'alto, "ipotropia/ipoforia" la deviazione verso il basso; se infine viene interessata la componente torsionale abbiamo "inciclotropia/incicloforia" quando il polo oculare superiore si avvicina al naso, "exciclotropia/excicloforia" quando il polo oculare superiore si allontana dal naso.

### 2.3 Lo Strabismo Bilaterale Convergente con Esoftalmo (SBCE) nel bovino

Fra le varie forme di strabismo, il c.d. "Strabismo Bilaterale Convergente con Esoftalmo (SBCE)" rappresenta un capitolo della patologia bovina conosciuto da tempo ma che non ha ancora trovato una definitiva spiegazione patogenetica e nemmeno eziologica. Descritto già nel 1875 da Koch (15) lo strabismo è stato poi segnalato praticamente in tutte le principali razze bovine a diffusione mondiale: fra le altre, Holstein, Bruna, Jersey, Simmenthal, German Flekvieh, Shorthorn ed Ayrshire con una incidenza stimata, in Frisona e German Flekvieh di 0,9% in adulti e 0,1% in vitelli. Utilizzando due tori di razza Bruna affetto da BCSE l'incidenza è aumentata al 8,33% nella progenie al controllo in età 4-5 anni e al 50% al controllo in età 7-8 anni per cui è stato ipotizzato, anche se ad oggi non vi è ancora certezza, il carattere ereditario con mutazione di un gene autosomico dominante (16). L'età di insorgenza desunta dalla letteratura è molto variabile e sono descritti animali affetti già al 6°

mesi (16). Come indica il nome, lo SBCE è caratterizzato da ingrossamento esotropico con sporgenza del bulbo oculare (esoftalmo). L'esoftalmo potrebbe essere anatomicamente imputabile alla particolare forma non perfettamente sferica del bulbo, in concordanza con le misure dei diametri assiale e trasverso citate in precedenza, ma, in parte, potrebbe essere anche collegato a forme paralitiche del nervo abducente che innerva il muscolo retrattore del bulbo.

La rotazione del bulbo oculare comporta una maggiore esposizione della sclera sul lato laterale e dorsale dell'occhio. In base all'entità di tale esposizione è stata proposta la seguente classificazione in quattro gradi: il primo con meno del 25% di esposizione, il secondo con il 25-50%, il terzo con il 50-75%, il quarto con più del 75% di sclera visibile (16). Altri segni clinici che accompagnano spesso lo strabismo sono l'epifora, la pigmentazione della sclera e l'iniezione dei vasi episclerali. Non si riscontrano in genere né ulcere corneali né segni di cherato-congiuntivite.

Nelle forme più lievi di SBCE non si hanno compromissioni della funzionalità visiva, che invece può risultare progressivamente penalizzata mano a mano il grado della deviazione aumenta.

È frequente la descrizione di cambiamenti di carattere, legati probabilmente all'insicurezza derivante dalla difficoltà visiva: l'animale ammalato diventa pauroso, si muove con difficoltà, fatica ad entrare nelle postazioni di mungitura, reagisce eccessivamente alle operazioni che vengono svolte di routine nella stalla. Nessuna ripercussione è segnalata sulle performance produttive e riproduttive.

Per quanto di conoscenza personale, non esistono terapie utili a guarire o anche solo migliorare la malattia.

La letteratura è avara anche per quanto riguarda studi di tipo istopatologico, tanto da non consentire di assegnare alla parte nervosa (nervi ottici) od alla componente muscolare (muscoli estrinseci) definitiva responsabilizzazione.

Fra le alterazioni segnalate, degne di menzione sono la diminuzione dei neuroni nei nuclei dei nervi abducenti con paresi dei muscoli retti laterali e del muscolo retrattore

del bulbo senza però che vi siano differenze significative tra affetti e non affetti (17) e la presenza di "red ragged fibers" nei muscoli retti mediali e retti laterali (16). Il significato delle "red ragged fibers", fibrocellule muscolari ad aspetto sfilacciato per l'accumulo di mitocondri strutturalmente anomali e di dimensioni alterate, al disotto della membrana, presenti in molte malattie collegate ad alterazione del metabolismo ossidativo mitocondriale, nel presente quadro patologico non è stato chiarito.

Considerata da sempre come una patologia a carattere ereditario, gli studi, ad oggi, hanno individuato due loci genici - uno localizzato nella regione centromerica del cromosoma 5 (BTA5), l'altro nella regione telomerica del cromosoma 18 (BTA18) - sono stati associati alla malattia: fra le ipotesi, l'uno avrebbe responsabilità causativa, l'altro di potenziamento del fenotipo (18) Più recentemente, su questi loci sarebbero stati individuati due geni candidati, PLXNC1 (BTA5) e RDH13 (BTA18). (19). Allo stato attuale non si conoscono ulteriori studi a supporto di questa ipotesi eziologica.

## 2.4 Ipotesi patogenetiche dello SBCE

### 2.4.1 Patogenesi collegata a PLXNC1 e RDH13

In conseguenza degli studi citati nel capitolo precedente cominciamo a trattare le ipotesi patogenetiche dello SBCE a partire dal ruolo dei due geni candidati RDH 13 e PLXNC1

La Retinolo deidrogenasi 13 (RDH13) è una deidrogenasi / riduttasi a catena corta che presenta una distribuzione tissutale ampia e, in contrasto con altri membri del gruppo RDH11-simili, una distribuzione cellulare mitocondriale in particolare sulla faccia esterna della membrana interna del mitocondrio. La localizzazione del RDH13 suggerisce una sua funzione di protezione dei mitocondri contro lo stress ossidativo associato alla retinaldeide prodotta dal  $\beta$ -carotene alimentare tramite rottura della

parte centrale della molecola, la quale viene convertita in retinolo in presenza di NADH o NADPH. La retinaldeide entra nel processo della visione in considerazione del fatto che, come isomero 11cis, è unita alle opsine dei fotorecettori. I fotoni che giungono sulla retina interagiscono con la molecola 11cis-retinaldeide-opsina provocando la formazione dell'isomero trans-retinaldeide-opsina con conseguente cambiamento conformazionale e attivazione di una cascata molecolare funzionale alla produzione di impulsi elettrici. Il trans-retinaldeide si stacca dall'opsina e viene ridotto, ad opera delle deidrogenasi/reduzioni NADPH-dipendenti, a trans-retinolo poi ricaptato dall'epitelio della retina, immagazzinato e ossidato a 11cis-retinaldeide. RDH13 è presente non solo nei fotorecettori, coni e bastoncelli, ma anche in tessuti extra-oculari: significativamente nel rene, cuore e polmone, rilevabilmente anche nella prostata, testicoli e ovaie (20). La RDH13 nel topo ha dimostrato svolgere funzione di protezione della retina in esperimenti di retinopatia acuta indotta da elevata luminosità con un meccanismo di inibizione dell'apoptosi mitocondriale (21) dunque è ipotizzabile che il difetto genetico, se confermato, produca una retinopatia progressiva.

PLXCN1 è un gene che codifica per un membro della famiglia plexine che sono recettori transmembrana per semaforine, una grande famiglia di proteine che regolano la migrazione degli assoni, la migrazione e polarizzazione dei neuroni, la motilità cellulare leucocitaria, la risposta immunitaria, i processi apoptotici, la progressione tumorale. L'attivazione di cellule immunitarie e la risposta infiammatoria sono entrambe chiamate in causa nella difesa dell'ospite per questo l'attività dei leucociti e l'orchestrazione di una risposta infiammatoria sono processi strettamente controllati in passaggi che sono stati ben caratterizzati negli ultimi anni. Solo recentemente, proteine che guidano lo sviluppo neurale sono state identificate come parte di questi meccanismi di controllo. Uno di questi segnali di guida è la semaforina (Sema) 7a, che originariamente è stata descritta nel contesto della migrazione assonale durante lo sviluppo embrionale. Il recettore bersaglio di Sema 7a è il

recettore plexina C1 (PLXNC1). PLXNC1 è espresso su neuroni, cellule T, cellule B, monociti, cellule dendritiche, neutrofili, piastrine, fibroblasti, endoteli/epiteli, cornea. La plexina PLXNC1 è coinvolta nei processi di adesione, migrazione fagocitosi delle cellule dendritiche e neutrofili. L'inibizione funzionale di PLXNC1 produce miglioramento in termini di sopravvivenza e di lesioni in corso di infiammazione nel polmone ciò testimonia che PLXNC1 riveste particolare significato nell'evoluzione dei quadri infiammatori (22). Si può ipotizzare che il difetto genetico, se confermato, determini conseguenze significative in termini di correlazione con lo strabismo per ciò che attiene al normale sviluppo neuronale, oppure nel favorire lo sviluppo dei processi infiammatori.

#### 2.4.2 Altre ipotesi patogenetiche di Strabismo nell'uomo e nel bovino

L'immagine di un oggetto che si forma nei due occhi deve essere percepita dal cervello come unica poiché in ogni occhio a livello retinico esiste un punto che ha lo stesso valore spaziale di un altro punto situato nella retina controlaterale. Questi elementi retinici, definiti punti retinici corrispondenti, stanno alla base del meccanismo della fusione sensoriale. Quando due immagini cadono su punti retinici disparati interviene la fusione motoria attraverso movimenti fusionali (disgiuntivi o vergenze), che permettono di riportare le immagini su punti retinici corrispondenti.

In base a quanto detto un primo ambito di indagine riguarderà il sistema oculomotore in cui riconosciamo patologie del muscolo, patologie della giunzione neuromuscolare, patologie dei nervi cranici, dislocamento dell'orbital pulley system.

Un secondo ambito riguarderà il sistema sensoriale per cui sono i difetti di rifrazione ad essere coinvolti nella patogenesi dello strabismo.

##### 2.4.2.1 Strabismo per coinvolgimento del sistema oculomotore

Quadri clinici di strabismo che coinvolgono i muscoli extraoculari possono essere conseguenti ad agenesie muscolari congenite di cui in letteratura sono presenti casi sporadici relativi ai muscoli retto mediale, retto inferiore; altra possibile causa sono le **miositi idiopatiche** nell'uomo (23, 24, 25) e in cani di razza Golden Retriever (2), oppure, più frequentemente, le **miositi secondarie**, per esempio, a sinusite, (26), a faringite streptococcica (27), al morbo di Crohn (28), alla malattia di Lyme (29), alla varicella (30), al lupus eritematosus sistemico (31), a malattie linfoproliferativa (32), alla malattia ileale di Whipple (33), ad artrite psoriatca (34), a distiroidismi (orbitopatia di Graves).

Possibili cause di strabismo sono le **miopatie mitocondriali**: i mitocondri sono organuli presenti in tutte le cellule animali e vegetali che, a differenza di tutti gli altri organuli cellulari, possiedono 5-10 molecole di DNA circolare a doppio filamento (mtDNA); questa scoperta ha prodotto da tempo la teoria dell'endosimbiosi in cui, circa un miliardo di anni fa, la cellula eucariota anaerobica avrebbe inglobato un batterio aerobico ottenendo una "sorgente energetica" attraverso la produzione di ATP tramite metabolismo ossidativo; il genoma mitocondriale codifica sostanzialmente, in associazione al DNA nucleare, ai fini della produzione della catena respiratoria; l'elevato metabolismo ossidativo con produzione di radicali liberi è la causa di mutazioni che si verificano con un tasso 5-10 volte maggiore rispetto al DNA nucleare con la differenza che nel mitocondrio mancano meccanismi di riparazione; in genere le mutazioni riducono la capacità ossidativa e la crescita dei mitocondri avviene più lentamente ricordando che nuovi mitocondri originano per divisione da quelli esistenti; un'altra caratteristica da ricordare è la presenza sul mtDNA di una regione ipervariabile che in medicina forense viene utilizzata come "impronta genetica" in virtù del fatto che la trasmissione dei mitocondri avviene esclusivamente per linee materne e questo significa che le mutazioni del mtDNA, a differenza di quelle del nDNA, non seguono la genetica mendeliana in quanto ogni individuo eredita mitocondri solo dalla madre; inoltre la segregazione casuale dei

mitocondri fa sì che le cellule figlie non possiedano la stessa quantità di mitocondri mutati (eteroplasmia) così come è possibile che la presenza di mitocondri mutati e non mutati sia diversa anche da tessuto a tessuto giustificando il riscontro che il fenotipo, il quadro clinico, possa assumere estrema variabilità da soggetto a soggetto all'interno di una stessa "famiglia" affetta dalla mutazione e solo in pochi casi le malattie provocate da mutazioni del DNA mitocondriale sono caratterizzate dalla presenza della stessa mutazione in tutte le cellule (omoplasmia); i muscoli ed il tessuto nervoso sono tessuti ad alta richiesta energetica ed entrambi nell'occhio ricoprono particolare significato. Una malattia mitocondriale con lesioni a livello dei muscoli estrinseci è la Sindrome di Kearns Sayre, causata da delezioni a carico del mtDNA e caratterizzata da oftalmoplegia esterna progressiva, ptosi oculare e retinite pigmentosa, sordità neurosensoriale bilaterale, cardiomiopatia, difetti della conduzione cardiaca, atassia cerebellare, disartria, debolezza facciale bilaterale, deficit cognitivo, miopatia dei muscoli scheletrici, patologia intestinale, ritardo della pubertà, ipoparatiroidismo, diabete e l'insufficienza renale: la malattia compare già nell'infanzia con i sintomi oculari poi progredisce lentamente nell'arco di decenni con la comparsa di nuovi sintomi e il lento peggioramento. Vi sono poi un gruppo di malattie inserite nel complesso "Difetti di Manutenzione del DNA Mitocondriale" (Mitochondrial DNA Maintenance Defects MDMDs) causate da mutazioni nei geni del DNA nucleare coinvolti nella manutenzione del DNA mitocondriale con conseguente compromissione nella sintesi in termini quantitativi (deplezione del mtDNA) e qualitativi (delezioni del mtDNA) con conseguente produzione di energia insufficiente a soddisfare le esigenze dei muscoli estrinseci oculari che si traduce nel quadro clinico dell' Oftalmoplegia Progressiva; ad oggi, sono conosciute mutazioni patogenetiche in 20 geni del DNA nucleare implicati nella manutenzione del DNA mitocondriale: geni che codificano per gli enzimi necessari alla replicazione del mtDNA (POLG, POLG2, TWNK, TFAM, RNASEH1, MGME1 e DNA2), geni codificanti proteine che mantengono un pool mitocondriale di nucleotidi equilibrato



(TK2, DGUOK, SUCLG1, SUCLA2, ABAT, RRM2B, Tymp, SLC25A4, AGK, e MPV17) e geni codificanti proteine coinvolte nei meccanismi di fusione mitocondriale (OPA1, MFN2 e FBXL4). (35).

Una menzione va riservata alla miastenia gravis, causata dalla formazione di auto-anticorpi contro i recettori dell'acetilcolina della **placca neuromuscolare**, in cui i muscoli extraoculari manifestano debolezza e maggiore compromissione rispetto agli altri muscoli scheletrici (36).

Le **paresi/paralisi**, note da molto tempo, possono essere congenite e acquisite. Tra le forme congenite possiamo avere forme isolate oppure sindromiche tra le quali ricordiamo i quadri clinici che a partire dal 2002 sono confluiti nel complesso "Congenital Cranial Dysinnervation Disorders (CCDDs)": la Sindrome di Duane, che è ereditaria, non è progressiva e si manifesta con adduzione, restrizione o meno della capacità di abduzione, retrazione del bulbo, ed è determinata dalla agenesia o ipoplasia del nucleo del nervo abducente con innervazione aberrante del muscolo retto laterale da parte di fibre del nervo oculomotore: la mutazione interessa un gene ancora non identificato sul cromosoma 8 per la forma DURS1, il gene CHN1 sul cromosoma 2 per la forma DURS2, il gene MAFB sul cromosoma 20 per la forma DURS3 ; anche la Sindrome di Moebius è congenita, anche se la mutazione non è ancora accertata e sembra interessare una regione sul cromosoma 13, con debolezza facciale non progressiva e deficit di abduzione di uno o entrambi gli occhi in quanto provocata da agenesia/ipoplasia del nucleo del nervo facciale che nel 75% dei casi è associata a quella del nervo abducente; la Fibrosi Congenita dei Muscoli Extraoculari (CFEOM) è un complesso di manifestazioni cliniche, accomunate da fibrosi dei muscoli estrinseci, adesione tra muscoli e capsula di Tenone, strabismo, oftalmoplegia non progressiva, ptosi palpebrale e posizioni compensatorie della testa, che coinvolgono i muscoli innervati dai nervi oculomotore e trocleare: in CFEOM1 è assente il nucleo del nervo oculomotore e la mutazione interessa il gene KIF21A sul cromosoma 12, in CFEOM2 sono assenti i nuclei dei nervi oculomotore e

trocleare e la mutazione interessa il gene PHOX2A sul cromosoma 11, in CFEOM3 sembra essere assente il ramo superiore del nervo oculomotore e le mutazioni interessano il gene TUBB3 sul cromosoma 16 nella variante A, il gene KIF21A sul cromosoma 12 nella variante B, un gene non ancora identificato posto sul cromosoma 13 nella variante C, in CFEOM 4 la mutazione interessa un gene non ancora identificato posto sul cromosoma 21, in CFEOM5 la mutazione interessa il gene COL25A1 sul cromosoma 4. Manifestazioni di oftalmoplegia esterna si rileva nella Sindrome della Paralisi Orizzontale dello Sguardo con Scoliosi Progressiva" (HGPPS) con mutazione del gene ROBO3 sul cromosoma 11. Anche forme di Ptosi Palpebrale Congenita per mutazioni dei geni PTOS1 sul cromosoma 1 e PTOS2 sul cromosoma X sono inserite in questo gruppo di malattie (37).

Forme acquisite di paralisi dei nervi cranici III, IV, VI, totali o parziali, a carico di un solo ramo, possono essere secondarie a emorragie (seno cavernoso), tumori cerebrali, necrosi cerebrocorticale da carenza di Vit B1, lipofuscinosi ceroidi, sfingomielinasi, infiammazioni, infezioni virali (Rhabdovirus), batteriche (Histophilus somni, Listeria), protozoarie (coccidi), traumi, aumento della pressione intraoculare, patologie del microcircolo (2).

Nel quadro delle patologie del sistema oculomotore inseriamo infine il malfunzionamento dell'orbital pulley system. Nella "Heavy eye syndrome" riscontrata prevalentemente in pazienti con elevata miopia, si verifica il dislocamento della puleggia del muscolo retto laterale ventralmente, convertendolo in infraduttore, e della puleggia del muscolo retto superiore medialmente, convertendolo in adduttore, ciò sviluppa esotropia in quanto nessun muscolo è in grado di determinare abduzione del bulbo oculare; nella "Sagging eye syndrome", la esotropia, di grado più lieve, che si manifesta in età avanzata, si verifica per solo dislocamento ventrale del muscolo retto laterale, che diviene anche in questo caso infraduttore, a causa dell'involuzione senile del legamento LR-SR di solito bilateralmente (38). La Sindrome di Brown è causa di strabismo per limitazione o assenza di elevazione in

adduzione per difetti al tendine del muscolo obliquo superiore o alla puleggia trocleare; essendo riscontrata in parenti è certa la natura ereditaria anche se non si conosce il gene responsabile; recentemente sono sorte nuove ipotesi patogenetiche che vedrebbero questa sindrome all'interno del complesso CCDDs di cui ho già accennato (39) ma sembra anche possibile che si possa trattare di una dislocazione delle pulegge dei muscoli retto superiore e/o retto mediale e/o retto inferiore in assenza di anomalie contrattili del muscolo obliquo superiore (40). Sono descritte tra le cause di malfunzionamento del sistema di pulegge orbitali le alterazioni nello sviluppo prenatale dell'orbita nella craniosinostosi , nello sviluppo prenatale di qualche porzione isolata del sistema, nello sviluppo del connettivo (Sindrome di Marfan), nei traumi. (41)

Sia nell'uomo che nei bovini sono note cause di strabismo secondario a celluliti ovvero a processi infiammatori nei tessuti orbitali connettivo e adiposo, a neoplasie in particolare linfomi e metastasi in cui si sviluppano masse periorbitali, retrobulbari, peribulbari, a ematomi, ascessi, empiemi, idrocefalo.

#### 2.4.2.2 Strabismo per coinvolgimento del sistema sensoriale

Lo strabismo sensoriale si sviluppa in assenza di patologie nervose o muscolari; nella sua forma congenita le cause non sono del tutto accertate mentre la forma acquisita si manifesta in seguito a difetti di rifrazione (ametropia): l'ipermetropia e la miopia. L'ipermetropia è un difetto della visione per il quale, diversamente da quanto succede nella emmetropia, i raggi provenienti da un oggetto lontano vengono messi a fuoco dai mezzi diottrici dietro alla retina provocando la percezione di un'immagine sfuocata con conseguente innesco permanente del sistema dell'accomodazione; ciò avviene per riduzione della lunghezza assiale del bulbo oppure per riduzione della curvatura dei mezzi diottrici (cornea e cristallino). La miopia per contro è un difetto della visione per il quale i raggi provenienti da lontano vengono messi a fuoco

davanti alla retina e ciò in genere accade per un aumento della lunghezza assiale del bulbo o per aumento del raggio di curvatura di cornea o cristallino. Per contrastare le ametropie l'occhio ha a disposizione uno strumento, il riflesso di accomodazione, che consiste in un rapido cambiamento del potere di rifrazione dei mezzi diottrici dell'occhio e che ha lo scopo di portare le immagini di oggetti a distanze diverse a fuoco sulla retina. Lo stimolo per l'accomodazione è la percezione di immagini sfocate sulla retina che dunque attiva i seguenti meccanismi: il cambiamento della curvatura corneale, il cambiamento della distanza tra la cornea e retina, il cambiamento della curvatura e della posizione del cristallino (gatto) (2). Le ametropie sono causa di strabismo che si manifesta con maggiore frequenza con esotropia rispetto a exotropia.

Immagini sfuocate sulla retina giungono anche quando un mezzo diottrico come il cristallino o la cornea perdono trasparenza: l'opacizzazione del cristallino è definita cataratta. Il cristallino è una struttura biconvessa trasparente, che rifrange e concentra la luce sulla retina. Il cristallino è composto di fibre, circondato da una capsula sottile, ed è supportato da zonule su entrambi i lati. Le fibre sono generate dall'epitelio del cristallino e migrano dalla periferia verso il centro quindi il nucleo della lente è costituito da fibre più anziane mentre le fibre neoformate si trovano negli strati più esterni della lente, la corteccia. Una prima classificazione della cataratta è in base all'insorgenza: congenita (presente alla nascita), pediatrica (manifesta entro l'anno di vita), senile; se consideriamo la posizione dell'opacizzazione sul cristallino la cataratta senile, causata con molta probabilità dall'elevato metabolismo ossidativo cellulare, può essere suddivisa in tre tipi: corticale, nucleare, e sottocapsulare posteriore; nella cataratta corticale si osservano opacizzazioni a livello periferico che come raggi si dirigono dalla periferia al centro; nella cataratta nucleare è la parte centrale ad essere opacizzata; nella cataratta sottocapsulare posteriore si osserva una placca sulla superficie posteriore. La cataratta congenita e pediatrica riconosce cause ereditarie, cause non ereditarie e cause non ancora determinate (Tabella 2).

In conseguenza a cataratta la visione è offuscata, con fenomeni di abbagliamento o di presenza di aloni luminosi; in genere la cataratta posteriore sottocorticale provoca ipermetropia mentre la cataratta nucleare provoca miopia (42). In pazienti pediatrici la cataratta congenita è accompagnata maggiormente da esotropia (43, 44, 45, 46) mentre in popolazioni asiatiche maggiormente da exotropia (47). Nella patologia dei bovini esistono molte segnalazioni riguardo alla cataratta congenita (48, 49, 50, 51, 52, 53).

## **CAPITOLO 3 CONTRIBUTO PERSONALE**

### **3.1 Obiettivi**

Il presente lavoro vuole perseguire una serie di obiettivi:

1. Conoscere meglio gli aspetti clinici della malattia attraverso i casi visitati presso il Servizio di Buiatria del Dipartimento;
2. Esaminare il pedigree degli animali, ove possibile, per identificare, se presenti, progenitori affetti al fine di limitare la diffusione della patologia;
3. Comprendere meglio la patogenesi con l'ausilio di esami istologici sui muscoli estrinseci oculari.

### **3.2 Materiali e Metodi**

Sono stati reclutati per il presente lavoro tutti gli animali segnalati da veterinari liberi professionisti come sospetti di malattie e afferiti al Servizio di Buiatria del Dipartimento nel periodo Novembre 2012-Dicembre 2016.

Nella Tabella 3 sono presenti in sintesi i dati relativi ai 20 animali inclusi nel presente studio.

Gli animali sono stati sottoposti a visita clinica costituita da segnalamento, anamnesi, esame obiettivo generale, esame dei movimenti degli occhi completato, quando presente uno specialista di oftalmologia, con esame del cristallino, del fondo dell'occhio e della pressione endoculare per applanazione.

Durante l'anamnesi viene posta attenzione al momento di comparsa della patologia, all'insorgenza monolaterale o bilaterale, improvvisa o graduale, all'evoluzione nel tempo, all'ambiente, all'alimentazione, alla riproduzione, alla presenza di altri segni, a malattie pregresse, a modificazioni comportamentali, a difficoltà a muovere verso

ambienti troppo o troppo poco luminosi.

L'esame obiettivo generale ha lo scopo di evidenziare se lo Strabismo Bilaterale Convergente con Esoftalmo costituisce l'unico quadro clinico presente nell'animale oppure se vi è concomitanza e, eventualmente, nesso di causa con alte malattie; lo schema è quello della scuola bolognese definito dai professori Albino Messieri e Bruno Moretti che prende in considerazione lo sviluppo scheletrico e la costituzione, lo stato di nutrizione e la tonicità muscolare, lo stato del sensorio, la cute e il connettivo sottocutaneo, i segni e atteggiamenti particolari, le mucose apparenti, i linfonodi esplorabili, il polso, il respiro, la temperatura e le grandi funzioni organiche.

L'esame del globo oculare parte dall' ispezione osservando le asimmetrie dello sguardo partendo da lontano e poi avvicinandosi e poi spostandosi a destra e a sinistra, la simmetria dei movimenti coniugati utilizzando un po' di mangime per catturare l'attenzione, la posizione dell'orbita (eno-/eso-ftalmo), la presenza dei riflessi di minaccia, palpebrale, pupillare, corneale, la presenza di nistagmo; poi si procede con la palpazione dei bulbi oculari esercitando una lieve pressione, si valuta se siamo in presenza di microftalmia o macroftalmia, si esamina la sclera in particolare la presenza di vasi iniettati e la pigmentazione, la cornea, la camera anteriore, l'iride, e, quando in presenza dello specialista in oftalmologia, del cristallino, del fondo e della pressione endoculare per applanazione; in ultimo si valuta la mobilità dei bulbi evocando il riflesso vestibolo-oculare.

Al fine di comparare gli studi istologici è stato reclutato un animale omogeneo per razza ed età al soggetto 384/13, animale affetto da SBCE in cui sono stati prelevati i campioni di muscoli estrinseci, che rappresenta il controllo con cui confrontare le osservazioni istologiche maturate.

Dopo sezionamento della volta orbitaria e successiva ablazione dalle rispettive orbite dei bulbi oculari completi di annessi, si è proceduto all'isolamento di ogni muscolo estrinseco che è stato interamente fissato su un supporto di legno di balsa per impedirne la contrazione durante la fissazione, avvenuta immergendo per 48 ore i

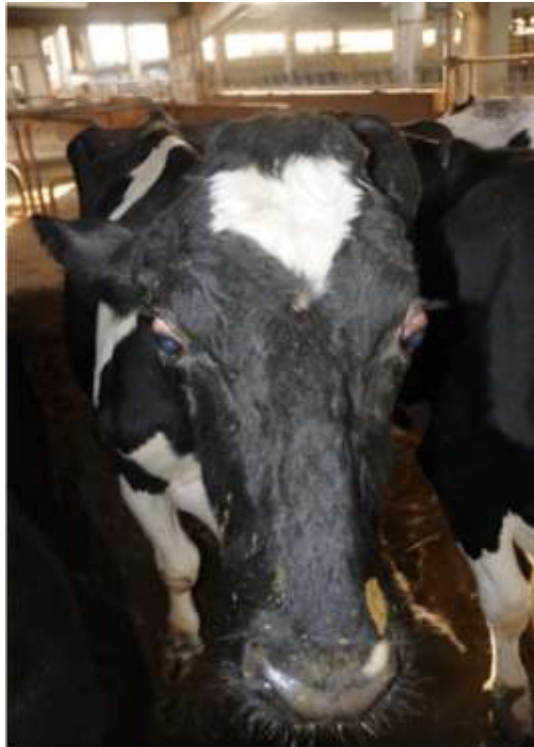
campioni in soluzione di Bouin, ottenuta da una miscela di acido picrico, formaldeide e acido acetico, che presenta i vantaggi di bloccare i processi di necrosi tissutale e di non coagulare le proteine; poi si è proceduto alla disidratazione dei muscoli con passaggi in soluzione di etanolo a concentrazioni crescenti da 50% a 100%, al lavaggio con xilolo e all'inclusione in paraffina prima di essere sezionati al microtomo, fissati ai vetrini e colorati con Ematossilina Eosina; sui vetrini si sono effettuate valutazioni anatomiche, in particolare effettuando 10 misurazioni di fibre muscolari presenti in ognuna delle 10 aree random delineate su ogni campione, e anatomo-patologiche.



### 3.3 Risultati

#### 3.3.1 Studio clinico

##### 3.3.1.1 Animale NRR 796/2012



Il soggetto di 5 anni e 8 mesi appartiene ad un allevamento di grandi dimensioni a stabulazione libera in cui la produzione di latte è destinata a Parmigiano Reggiano e questo comporta l'adesione al rigido disciplinare per quanto attiene alla alimentazione. In azienda la riproduzione è affidata all'inseminazione artificiale con piani programmati e si effettua la profilassi vaccinale nei confronti della BVD; solo gli animali giovani sono vaccinati contro il Virus Parainfluenza 3, Virus Respiratorio Sinciziale Bovino e Mannheimia haemolytica. L'animale è nato in allevamento e a memoria l'allevatore non ricorda particolari patologie del singolo animale e dal registro dei dati produttivi e riproduttivi non risulta nulla di anomalo. L'insorgenza dichiarata dall'allevatore è stata attorno ai 2 anni con un lenta progressione. All'esame obiettivo generale, ad eccezione dello stato di nutrizione non ottimale in

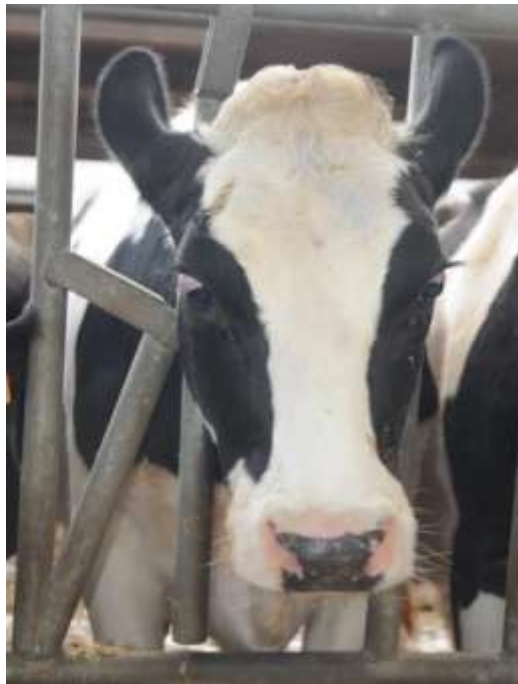
considerazione del momento produttivo (5 mesi dal parto) che però non sembra collegato a difficoltà a recarsi in mangiatoia o a problemi di gerarchia nell'accesso al cibo, non si evidenziano segni e sintomi che inducano il sospetto di altre patologie. All'esame degli occhi si osserva lo strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime è parzialmente mantenuta da entrambi gli occhi con lieve peggioramento a carico dell'occhio sinistro; si osserva l'esposizione bilaterale per circa il 40-50% della sclera che appare pigmentata e con vasi episclerali iniettati; cornea, camera anteriore e iride nella norma in entrambi i bulbi. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione dei bulbi l'animale non manifesta reazioni di dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare gli occhi mantengono un moderato grado di mobilità. L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief sia nella linea paterna che nella linea materna.

### 3.3.1.2 Animale NRR 797/2012



Il soggetto viene visitato all'età di 4 anni è nato in azienda e appartiene allo stesso allevamento del soggetto precedente. L'insorgenza dichiarata dall' allevatore è stata anche in questo caso attorno ai 2 anni ma questo forse è collegato al fatto che gli animali da rimonta sono allevati in un'altra porzione dell'azienda e entrano in questa struttura solo poco prima del parto; anche in questo caso l'anamnesi non riferisce nulla di significativo così come i dati produttivi e riproduttivi. All'esame obiettivo generale non si evidenziano segni e sintomi che inducano il sospetto di altre patologie. All'esame degli occhi si osserva lo strabismo monolaterale convergente a carico dell'occhio destro; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime è ben mantenuta da entrambi gli occhi; si osserva l'esposizione per circa il 10% della sclera che appare moderatamente pigmentata, l'esame della cornea della camera anteriore e dell'iride non evidenziano alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione del bulbo l'animale non manifesta reazioni di dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare gli occhi mantengono una normale mobilità. L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief sia nella linea paterna che nella linea materna.

### 3.3.1.3 Animale NRR 798/12



Il soggetto viene visitato all'età di 2 anni è nato in azienda e appartiene allo stesso allevamento dei precedenti. L'allevatore non è in grado di riferire quando la malattia sia insorta in quanto, come detto in precedenza, gli animali entrano in questa struttura, che dista pochi chilometri da quella dove viene allevata la rimonta, in prossimità del parto. All'esame obiettivo generale l'animale, ad eccezione di uno stato del sensorio eccitato forse imputabile all'età e all'essere da poco tempo in questo nuovo ambiente, non evidenzia segni e sintomi che inducano il sospetto di altre patologie. All'esame degli occhi si osserva lo strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta difficoltosa e a tratti assente; si osserva l'esposizione per oltre il 50% della sclera che non appare pigmentata, l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione dei bulbi l'animale non manifesta reazioni di dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare gli occhi mantengono una limitata mobilità. L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief sia nella linea paterna che nella linea materna.

#### 3.3.1.4 Animale NRR 799/12



Il soggetto viene visitato all'età di 5 anni è nato in azienda e appartiene allo stesso allevamento degli animali precedenti. Anche in questo caso il periodo di insorgenza indicato è di 2 a ma valgono le considerazioni già sviluppate in precedenza. L'anamnesi non porta alla luce elementi significativi come anche l'analisi dei dati produttivi e riproduttivi. All'esame degli occhi si osserva lo strabismo monolaterale convergente con esoftalmo dell'occhio destro; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta difficoltosa nell'occhio affetto; si osserva l'esposizione per oltre il 50% della sclera che appare pigmentata e con vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione del bulbo l'animale non manifesta reazioni di dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare l'occhio affetto muove molto limitatamente. L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief sia nella linea paterna che nella linea materna.

### 3.3.1.5 Animale 377/2013



Il soggetto viene segnalato all'età di 3 anni e 6 mesi

Nessun riscontro anamnestico e clinico sono disponibili

Osservando la fotografia si può descrivere uno strabismo monolaterale convergente con esoftalmo dell'occhio destro; si osserva l'esposizione per oltre il 50% della sclera che non è pigmentata e non presenta vasi episclerali iniettati.

### 3.3.1.6 Animale 378/2013



L'animale viene segnalato all'età di 1 anno e 5 mesi

Nessun dato anamnestico e clinico è disponibile

Dalla fotografia si osserva lo strabismo bilaterale convergente con esoftalmo, l'esposizione della sclera per oltre il 50% nell'occhio destro e per circa 20% nell'occhio sinistro che non è pigmentata e non presenta vasi episclerali iniettati. L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief sia nella linea paterna che nella linea materna.

### 3.3.1.7 Animale NRR 384/2013



L'animale viene visitato all'età di 7 anni e 5 mesi è nato in azienda e appartiene ad un allevamento di medie dimensioni con circa 90 capi in mungitura, a stabulazione libera, il cui latte è destinato ad un caseificio che produce formaggi molli; gli animali vengono sottoposti a vaccinazione per BVD; l'alimentazione, molto accurata, viste le produzioni molto elevate sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo, si basa su foraggi e concentrati di alta qualità prodotti in azienda e integrati dal punto di vista vitaminico-minerale. Durante l'anamnesi l'allevatore ricorda il periodo di insorgenza attorno 11-12 mese di età e il secondo parto come distocico, inoltre segnala che ultimamente l'animale entra in sala di mungitura solo nella parte destra lasciandosi mungere a sinistra; dal registro dei dati produttivi e riproduttivi il riscontro è di 4 parti, è gravida e produce una media di 38 kg/giorno. Durante l'esame obiettivo generale l'animale si presenta in buona forma e come unica nota degna di rilievo presenta uno stato del sensorio eccitato rifiutando l'approccio frontale delle persone e privilegiando



quello laterale sinistro. Nel corso dell'esame degli occhi si osserva strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta molto limitata; si osserva l'esposizione della sclera per oltre il 50% nell'occhio destro e per circa il 50% nell'occhio sinistro che non è pigmentata ma presenta vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni; epifora presente soprattutto nell'occhio destro. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione del bulbo l'animale non manifesta reazioni di dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare entrambi gli occhi manifestano scarsa mobilità. L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief sia nella linea paterna che nella linea materna. Su questo animale, al termine della carriera produttiva, sono stati prelevati i bulbi oculari al fine di valutare gli aspetti istologici sui rispettivi muscoli retto mediale e retto laterale. In sede di esame anatomico sono stati fotografati i cristallini entrambi affetti da patologie: microsferofachia il sinistro, cataratta il destro.



### 3.3.1.8 Animale NRR 429/13



Il soggetto viene segnalato all'età di 3 anni e 8 mesi.

Nessun riscontro anamnestico e clinico sono disponibili.

Dalla fotografia si osserva lo strabismo bilaterale convergente con esoftalmo, l'esposizione della sclera per circa il 40% nell'occhio destro e per circa il 20% nell'occhio sinistro che è moderatamente pigmentata e non presenta vasi episclerali iniettati.

L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief sia nella linea paterna che nella linea materna.

### 3.3.1.9 Animale NRR 430/2013



Il soggetto viene segnalato all'età di 2 anni e 9 mesi.

Nessun riscontro anamnestico e clinico sono disponibili.

Dalla fotografia si osserva lo strabismo bilaterale convergente con esoftalmo, l'esposizione della sclera per circa il 50% nell'occhio destro e per circa 25% nell'occhio sinistro che è moderatamente pigmentata e presenta vasi episclerali iniettati.

### 3.3.1.10 Animale NRR 78/2014



Il soggetto viene segnalato all'età di 7 anni e 6 mesi.

Nessun riscontro anamnestico e clinico sono disponibili.

Dalla fotografia si osserva lo strabismo bilaterale convergente con esoftalmo, l'esposizione della sclera per oltre il 75% sia nell'occhio destro che nell'occhio sinistro, gli aspetti di episclerite uniti a pigmentazione e presenza di vasi episclerali iniettati.

### 3.3.1.11 Animale NRR 321/2014



Il soggetto viene visitato a 8 anni e 4 è nato in stalla e appartiene allo stesso allevamento del soggetto 384/2013. L'allevatore ricorda l'insorgenza attorno ai 2 anni di età ma non ha altro da aggiungere riguardo a patologie pregresse; a partire da circa un anno l'animale fatica ad entrare in sala di mungitura, nonostante abbia mantenuto elevate medie produttive, è molto irrequieto e sfugge al contatto con il personale pur non manifestando atteggiamenti offensivi nemmeno verso gli altri animali presenti. Durante l'esame obiettivo generale l'animale si presenta in buona forma e come unico rilievo presenta uno stato del sensorio eccitato rifiutando continuamente l'approccio frontale (non sono riuscito a fare una sola foto), la vicinanza e le manualità compiute, accettando meglio quelle effettuate sul lato sinistro. Nel corso dell'esame degli occhi si osserva strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta difficile e spesso rifiutata; si osserva l'esposizione della sclera per oltre il 50% sia nell'occhio destro che nell'occhio sinistro che è pigmentata e presenta vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione del bulbo l'animale reagisce ma difficile stabilire se sia ascrivibile a dolore oppure ad uno stato del sensorio eccitato. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare entrambi gli occhi manifestano scarsa mobilità. L'analisi del pedigree esprime la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief nella linea paterna e materna.

### 3.3.1.12 Animale NRR 70/2015



Il soggetto viene visitato all'età di 6 anni e 6 mesi ed è stato acquistato da un anno, poiché l'allevatore aveva desiderio di aumentare il numero delle fattrici gestendo al momento un allevamento linea vacca-vitello che consta di circa 40 capi in totale; l'allevamento è a stabulazione fissa nel periodo novembre-marzo mentre nel restante periodo gli animali sono liberi al pascolo collinare. Le fattrici sono prevalentemente di razza Limousine ma sono presenti capi di razza Pezzata Rossa e un capo di razza Grigio Alpina. La riproduzione è affidata alla monta naturale con la presenza di un toro di razza Limousine che viene cambiato ogni 2 anni. Nell'allevamento non si effettuano profilassi vaccinali. l'alimentazione è a base di foraggio con integrazione di concentrati con un rapporto sui fabbisogni energetici 80% e 20% rispettivamente. L'età di insorgenza del quadro clinico resta sconosciuta essendo già presente nel momento dell'acquisto. Il soggetto ha partorito da 6 mesi una vitella che non manifesta segni di strabismo ed è gravida al momento della visita. L'anamnesi dell'anno trascorso in allevamento non evidenzia nulla. Durante l'esame obiettivo generale l'animale presenta uno sviluppo scheletrico normale, un buono stato di nutrizione e di sviluppo e di tono nelle masse muscolari; è vigile; presenta nella norma mucose apparenti, linfonodi esplorabili, temperatura, polso, respiro, grandi funzioni organiche; unico elemento degno di nota è la presenza di aree alopeciche in tutte le regioni del corpo senza alterazioni di colore, senza lesioni primitive, senza

ispessimenti e tumefazioni: il veterinario aziendale ha in precedenza effettuato un raschiato cutaneo al fine di evidenziare parassitosi o micosi con risultato negativo. Nel corso dell'esame degli occhi si osserva strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta buona nonostante l'aspetto; si osserva l'esposizione della sclera per oltre il 50% sia nell'occhio destro che nell'occhio sinistro; la sclera non è pigmentata e presenta vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni, all'esame della pressione endoculare per appianazione i valori sono 17-20 al 5% a destra e 16-17 al 5% a sinistra. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione del bulbo l'animale non manifesta reazioni da dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare entrambi gli occhi manifestano una buona mobilità.

### 3.3.1.13 Animale NRR 263/16



L'animale viene visitato all'età di 5 anni e 6 mesi è stato acquistato due anni prima, nel 2014, e appartiene ad un allevamento dalle tipiche caratteristiche rurali finalizzato all'autoconsumo e al piccolo commercio di latte e formaggio. Gli animali sono mantenuti in ricovero a stabulazione fissa durante il periodo novembre-marzo poi liberi nei pascoli circostanti l'azienda; dell'allevamento fanno parte 18 capi bovini e circa 20 capi ovini da latte. La riproduzione è affidata all'inseminazione artificiale praticata dal veterinario aziendale. L'alimentazione è a base di foraggi prodotti in azienda mentre i concentrati e l'integrazione vitaminico-minerale sono acquistati. non si effettuano profilassi vaccinali né sui bovini né sugli ovini. L'insorgenza della malattia non è nota all'allevatore in quanto il segno dello strabismo era già presente al momento dell'acquisto dell'animale. Nel 2014 ha partorito una vitella che presenta anch'essa il segno dello strabismo; ha partorito anche nel 2015 ed è gravida. Durante l'esami obiettivo generale l'animale si presenta con uno sviluppo scheletrico



moderatamente ridotto, un buono stato di nutrizione e di sviluppo e tono muscolare; cute e connettivo sottocutaneo non presentano alterazioni; mucose apparenti, linfonodi esplorabili, temperatura, polso, respiro e grandi funzioni organiche sono tutti nella norma; unico rilievo da annotare è lo stato di agitazione che l'animale ha mostrato durante tutta la visita e una vocalizzazione frequente con toni sonori più cupi rispetto agli altri animali presenti. Nel corso dell'esame degli occhi si osserva strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta scarsa; si osserva l'esposizione della sclera per circa il 50% sia nell'occhio destro che nell'occhio sinistro; la sclera è pigmentata e presenta vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni, all'esame della pressione endoculare per applanazione i valori sono 27-al 5% a destra e 27 al 5% a sinistra. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione del bulbo l'animale non manifesta reazioni da dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare entrambi gli occhi manifestano una scarsa mobilità.

### 3.3.1.14 Animale NRR 264/16



L'animale viene visitato all'età di 1 anno e 6 mesi è nato in azienda nel 2014 dall'animale 263/2016 e fa parte dello stesso allevamento. L'allevatore non segnala nulla di significativo sull'animale da quando è nato; al momento della visita la diagnosi di gravidanza effettuata dal collega libero professionista risulta positiva. Durante l'esame obiettivo generale l'animale presenta sviluppo nella norma e, con particolare riguardo alla testa, assenza di dismorfosi ossee; ha un buon stato di nutrizione di tono e di sviluppo delle masse muscolari; è eccitato dalla presenza e dalle manualità ma questo potrebbe essere collegato alla giovane età; non presenta alterazioni e lesioni primitive della cute e del connettivo sottocutaneo; mostra mucose apparenti, linfonodi esplorabili, temperatura, polso, respiro e grandi funzioni organiche tutti nella norma. Nel corso dell'esame degli occhi si osserva strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta buona; si osserva l'esposizione della sclera per circa il 50% nell'occhio destro circa 25% nell'occhio sinistro; la sclera è pigmentata e presenta vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni, all'esame della pressione endoculare per applanazione i valori sono 40 al 5% a destra e 27 al 5% a sinistra. Tutti i riflessi sono presenti. Alla palpazione del bulbo l'animale non manifesta dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare entrambi gli occhi manifestano una buona mobilità.

### 3.3.1.15 Animale NRR 271/16



L'animale è stato visitato all'età di 2 anni e 11 mesi è nato in azienda e appartiene ad un allevamento a stabulazione libera di medie dimensioni con circa 150 capi in mungitura il cui latte è destinato al consumo alimentare. L'animale ha partorito un vitello maschio strabico che è stato ricoverato presso il Dipartimento con numero 272/16. Nell'allevamento la riproduzione è affidata all'inseminazione artificiale. L'alimentazione è con unifeed prodotto con foraggi e concentrati aziendali mentre l'integrazione proteico-vitaminico-minerale è acquistata. In azienda si effettua profilassi vaccinale contro la BVD. Durante l'esame obiettivo generale l'animale è particolarmente tranquillo durante le manualità e presenta un buono stato di nutrizione e di sviluppo e tono muscolare; cute e connettivo sottocutaneo non presentano alterazioni; mucose apparenti, linfonodi esplorabili, temperatura, polso, respiro e grandi funzioni organiche sono tutti nella norma. Nel corso dell'esame degli occhi si osserva strabismo monolaterale convergente ed esoftalmo bilaterale; la capacità di seguire con lo sguardo senza muovere la testa una mano con il mangime risulta buona; si osserva l'esposizione della sclera per il 50% sia nell'occhio destro che nell'occhio sinistro; la sclera non è pigmentata e presenta a sinistra vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. La palpazione non evoca dolore. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare entrambi gli occhi mantengono buona mobilità

### 3.3.1.16 Animale NRR 272/2016



L'animale è stato visitato a 7 giorni di vita ed è figlio del soggetto 271/2016 nato con parto eutocico e già dal primo giorno di vita ha manifestato segni di malattia. Durante l'esame obiettivo generale l'animale presenta un buono sviluppo scheletrico con assenza di dismorfosi ossee, un buono stato di nutrizione, un buon sviluppo e tono muscolare; lo stato del sensorio è vigile; non si evidenziano alterazioni a carico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo; mucose apparenti, linfonodi esplorabili, temperatura, polso, respiro e grandi funzioni organiche sono nella norma.

All'esame degli occhi si nota aumento modico dei bulbi oculari ed esoftalmo bilaterale più evidente a destra; la mobilità è mantenuta ma con difficoltà a movimenti di convergenza anche davanti al secchio del latte; si osserva soprattutto a destra una modica esposizione della sclera; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare la mobilità dei bulbi oculari è molto buona. Nel corso della degenza il quadro di strabismo migliora e a tre mesi lo sguardo è normale. In seguito a morte per cause naturali viene effettuata l'autopsia in cui si riscontra afachia nell'occhio destro. Si è deciso di inserire questo animale in quanto figlio di animale malato e affetto dalla nascita per valutare se le modificazioni dello sguardo evolvessero progressivamente in strabismo.

### 3.3.1.17 Animale NRR 273/16

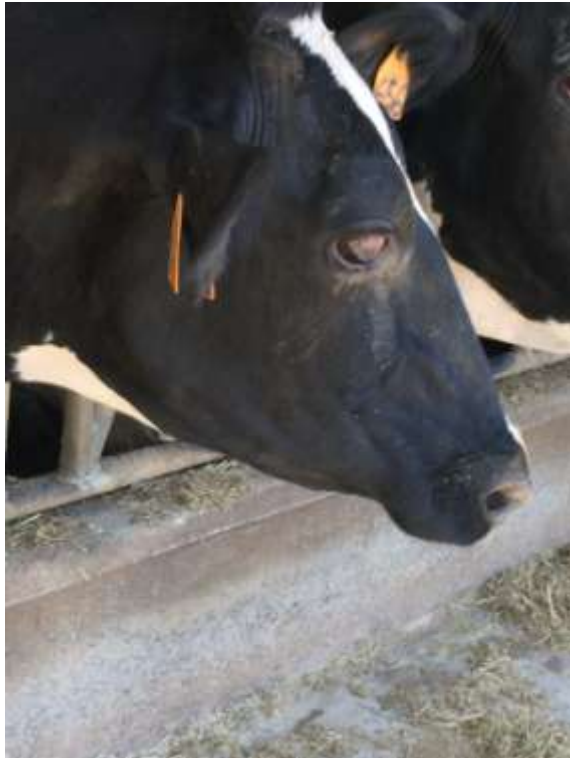


L'animale è stato visitato all'età di 3 anni e 7 mesi è nato in azienda e appartiene allo stesso allevamento dei soggetti 271/2016 e 272/2016. Il proprietario non ricorda il momento della comparsa della malattia. Ha partorito un vitello maschio ed è gravida.

Durante l'esame obiettivo generale l'animale presenta un buono sviluppo scheletrico, un buono stato di nutrizione, un buon sviluppo e tono muscolare; lo stato del sensorio è vigile; non si evidenziano alterazioni a carico della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo; mucose apparenti, linfonodi esplorabili, temperatura, polso, respiro e grandi funzioni organiche sono nella norma.

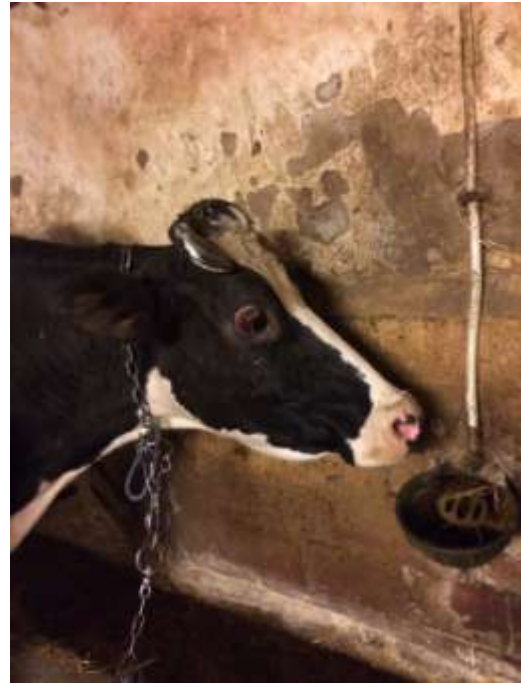
All'esame degli occhi si evidenzia strabismo bilaterale convergente più evidente a sinistra; i movimenti coniugati seguendo una mano con il mangime sono buoni; si osserva esposizione della sclera per circa il 50% a sinistra e per circa 25% a destra; la sclera è pigmentata e presenta vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. Stimolando il riflesso vestibolo-oculare la mobilità dei bulbi oculari è buona.

### 3.3.1.18 Animale NRR [1]/2016



L'animale è stato visitato all'età di 5 anni e 6 mesi è nato in azienda e appartiene allo stesso allevamento dei soggetti 384/2013 e 321/2014. L'insorgenza è avvenuta al di sotto dell'anno di vita. Dai registri aziendali emerge che l'animale ha appena partorito per la quarta volta e che produce una media di oltre 37 kg di latte. Durante l'esame obiettivo generale l'animale presenta ottimo sviluppo scheletrico, buono stato di nutrizione e tono muscolare; non si osservano lesioni di cute e sottocute; lo stato del sensorio è vigile e l'animale si lascia avvicinare tranquillamente; mucose apparenti, linfonodi esplorabili, temperatura, polso, respiro e grandi funzioni organiche sono nella norma. All'esame degli occhi si osserva strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; è mantenuta la capacità di eseguire movimenti coniugati senza muovere la testa; la sclera è esposta per oltre il 50% in entrambi i bulbi oculari, è pigmentata e mostra vasi episclerali iniettati; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono mantenuti come mantenuta è la mobilità durante l'evocazione del riflesso vestibolo-oculare.

### 3.3.1.19 Animale NRR [2]/2016



L'animale è stato visitato all'età di 6 anni e 2 mesi è nato in azienda e appartiene ad un allevamento rurale che comprende 4 capi. L'alimentazione tradizionale è a base di foraggi con una "palettata" di farina gialla (mais) 3 volte al giorno. Il proprietario non ricorda il momento dell'insorgenza né altre patologie pregresse se non una mastite lieve due anni prima. Durante l'esame obiettivo generale l'animale presenta un buon sviluppo scheletrico, uno stato di nutrizione moderatamente deficitario, un buon sviluppo e tono muscolare; lieve ispessimento della cute nella zona dove la catena strofina il collo; linfonodi esplorabili, mucose apparenti, temperatura, polso, respiro e grandi funzioni organiche sono nella norma. All'esame degli occhi si osserva il quadro di strabismo bilaterale convergente con esoftalmo; l'animale è in grado di compiere movimenti coniugati seguendo la paletta del mangime; la sclera è esposta per oltre il 50%, è pigmentata, è edematosa vicino alla giunzione sclerocorneale mostra vasi episclerali iniettati in entrambi gli occhi; si osserva epifora; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni. Tutti i riflessi sono presenti. La mobilità bulbare evocata dal riflesso vestibolooculare è discreta.

### 3.3.1.20 Animale NRR 342/2016

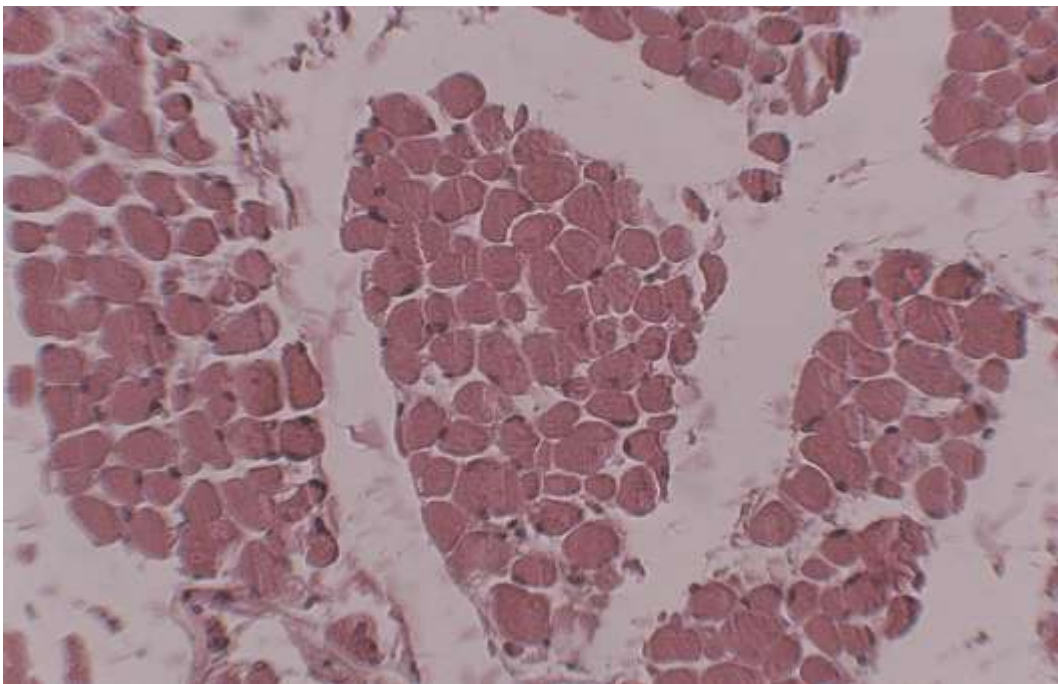
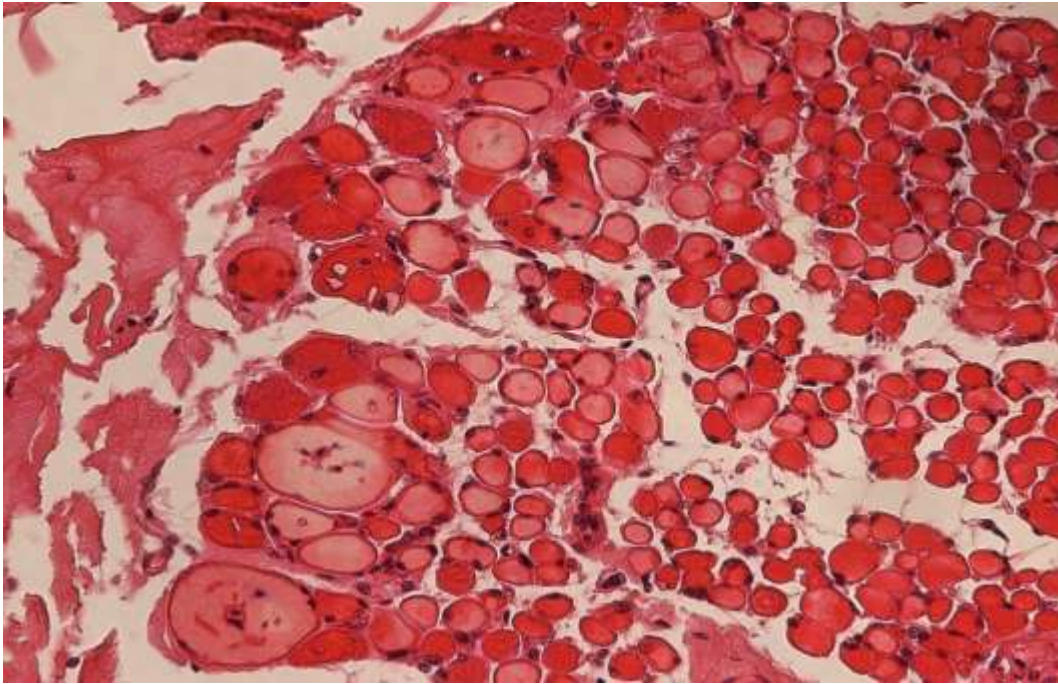


L'animale viene ricoverato presso il Servizio di Buiatria del Dipartimento. Durante l'esame obiettivo generale si conferma uno sviluppo scheletrico insoddisfacente mentre discreti sono lo stato di nutrizione e lo sviluppo e tono muscolare; tra gli atteggiamenti e segni particolari si annovera una deambulazione a maneggio in circolo ripetuta dopo intervalli di quiescenza che costantemente avviene sul lato destro inoltre si formula il sospetto che l'animale sia ipovedente in base all'approccio all'alimento e all'assenza bilaterale del riflesso di minaccia; cute e connettivo sottocutaneo non presentano alterazioni; mucose apparenti, linfonodi esplorabili, polso, respiro, temperatura e grandi funzioni organiche sono normali. All'esame degli occhi effettuato all'età di 7 mesi si osserva il quadro di strabismo monolaterale destro convergente con lieve esoftalmo; l'animale non è in grado di compiere movimenti coniugati seguendo la paletta del mangime in quanto predilige dirigersi ad esso tramite l'olfatto; la sclera è esposta per oltre il 25%, è pigmentata; l'esame delle cornee delle camere anteriori e delle iridi non evidenzia alterazioni; durante la visita

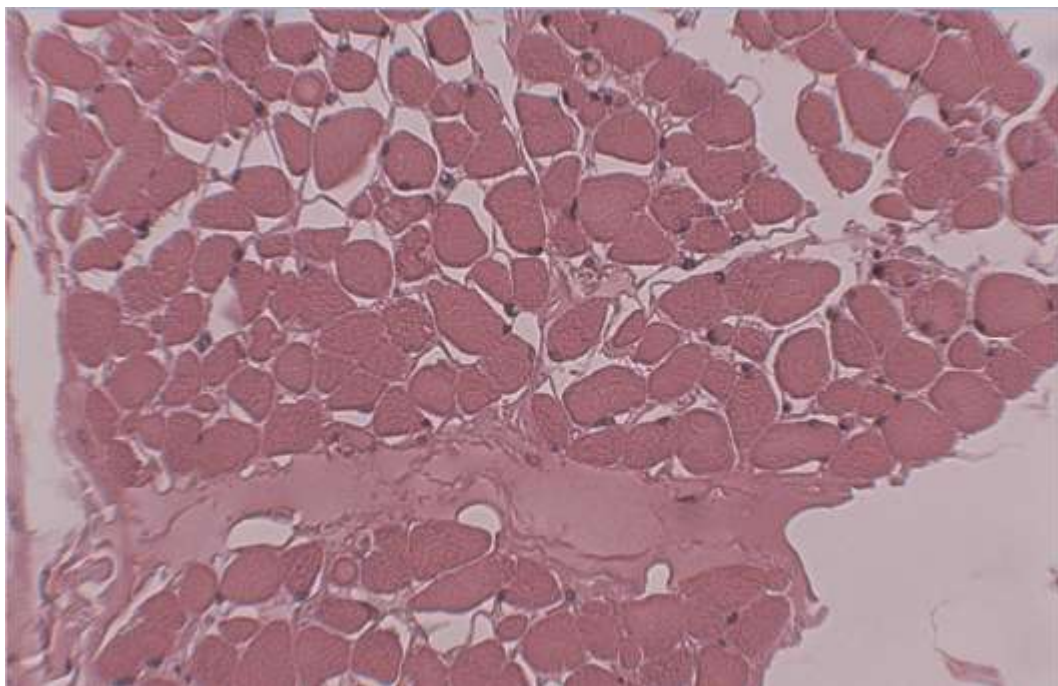
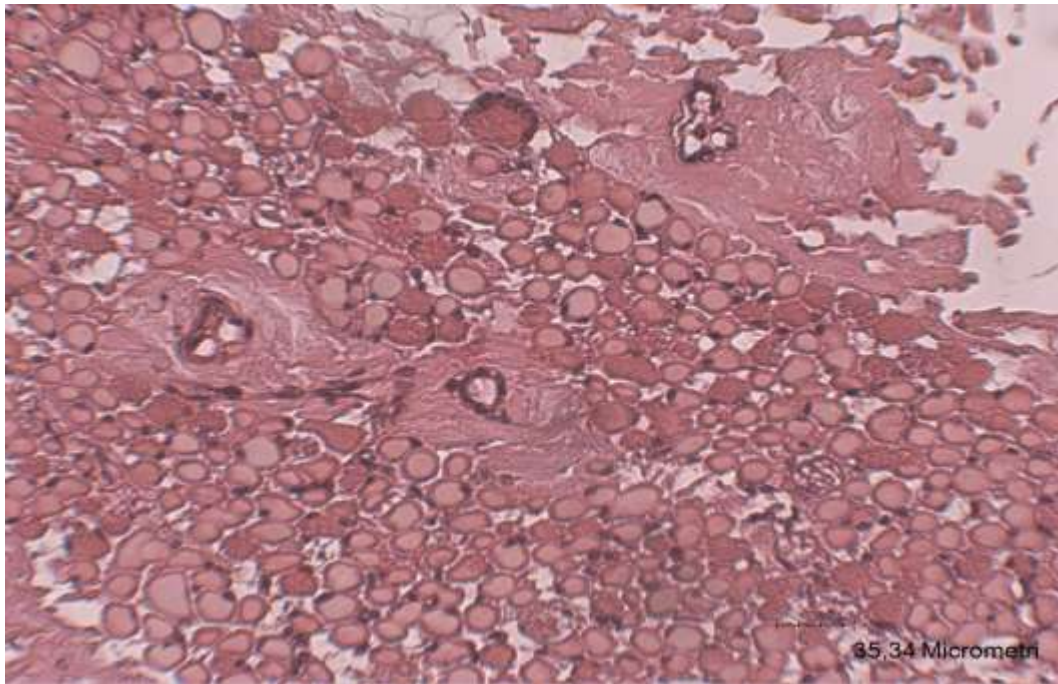


specialistica oftalmologica viene diagnosticata una cataratta bilaterale. I riflessi sono presenti tranne il riflesso di minaccia. La mobilità bulbare evocata dal riflesso vestibolooculare è discreta.

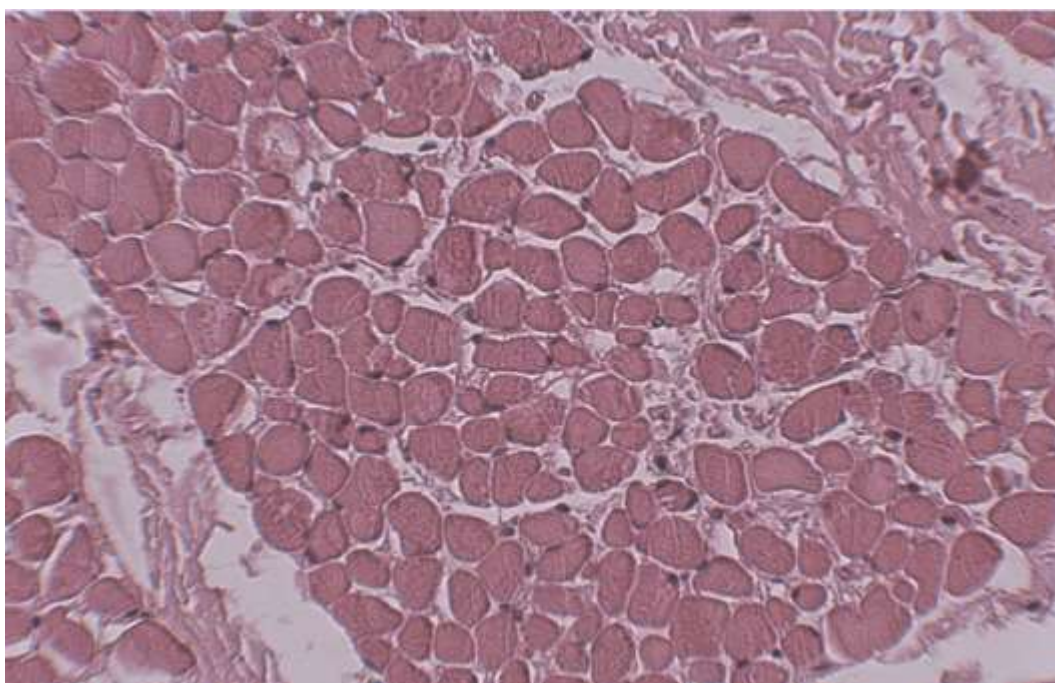
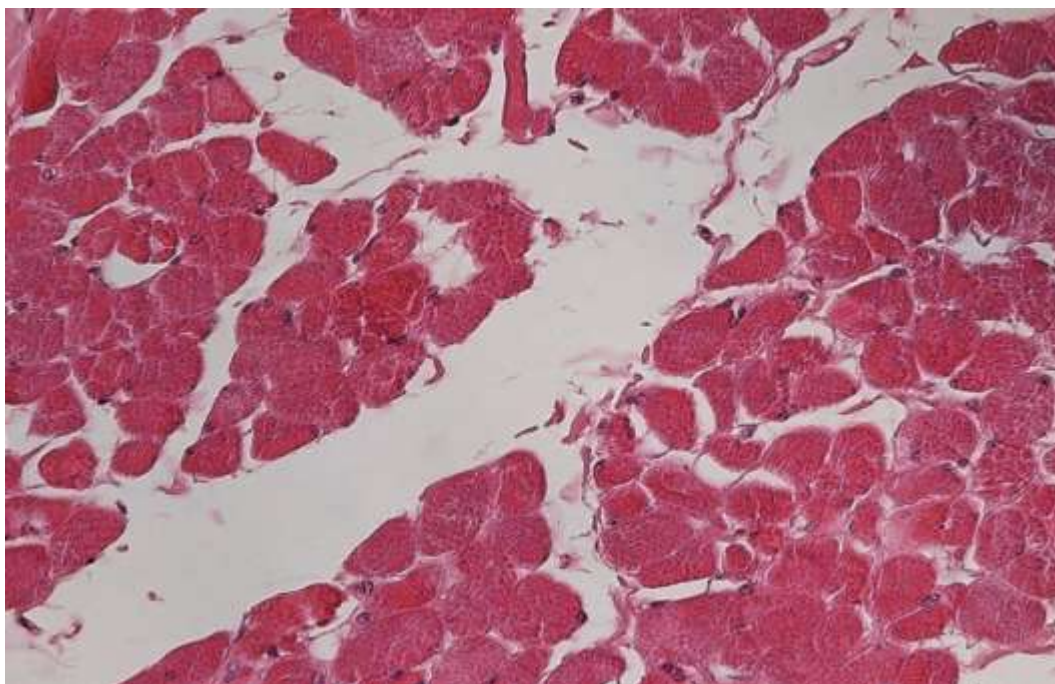
### 3.3.2 Studio istologico



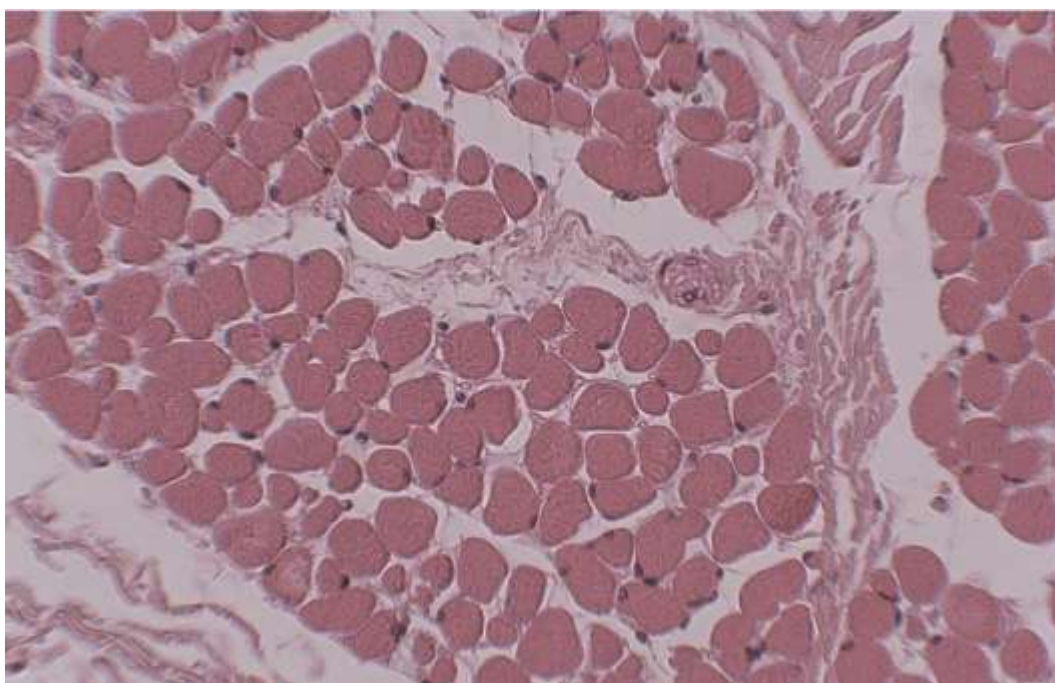
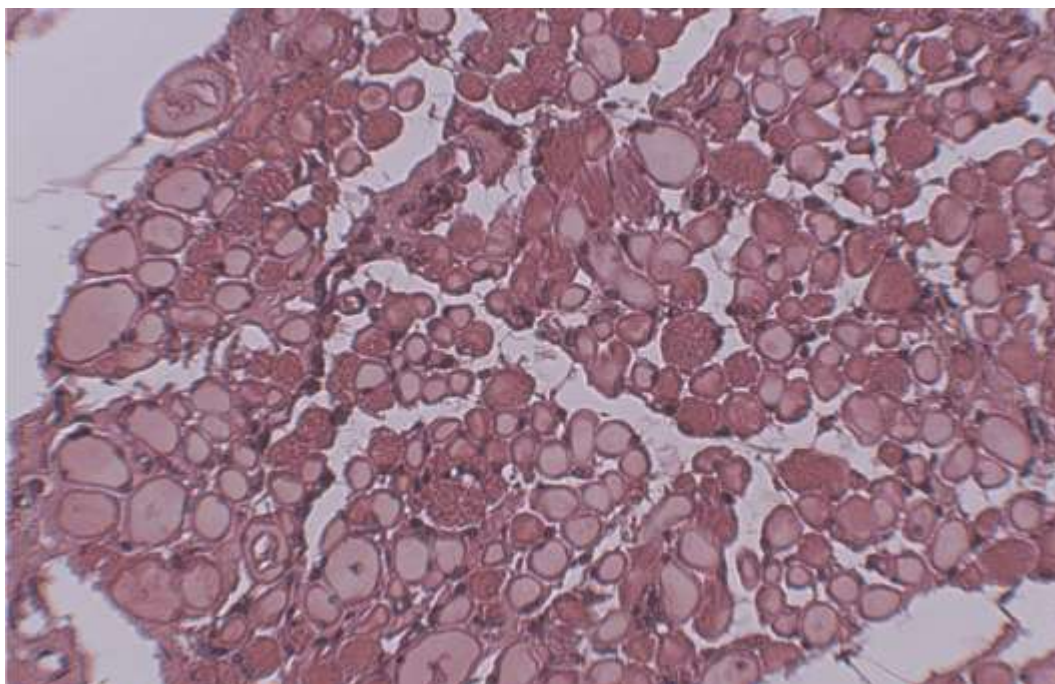
Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto mediale sinistro appartenenti all'animale malato (sopra) e sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: le dimensioni sono disomogenee in situazioni patologiche diversamente dal quadro omogeneo fisiologico.



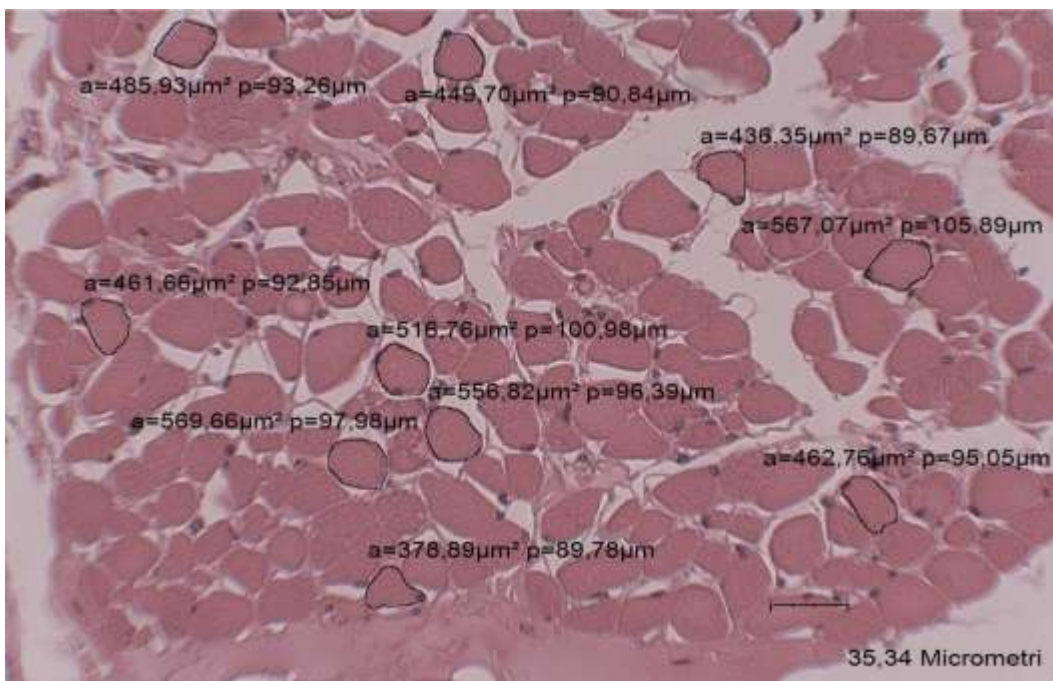
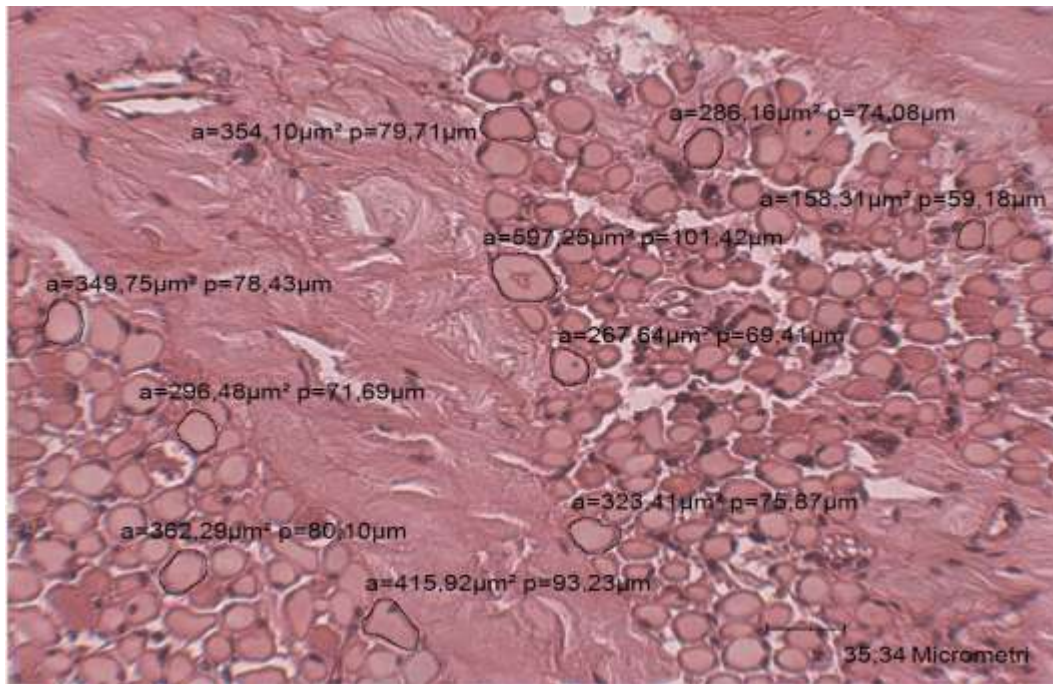
Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto laterale sinistro appartenenti all'animale malato (sopra) e a quello sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: le fibre muscolari affette da patologia presentano una dimensione inferiore rispetto a quelle non affette.



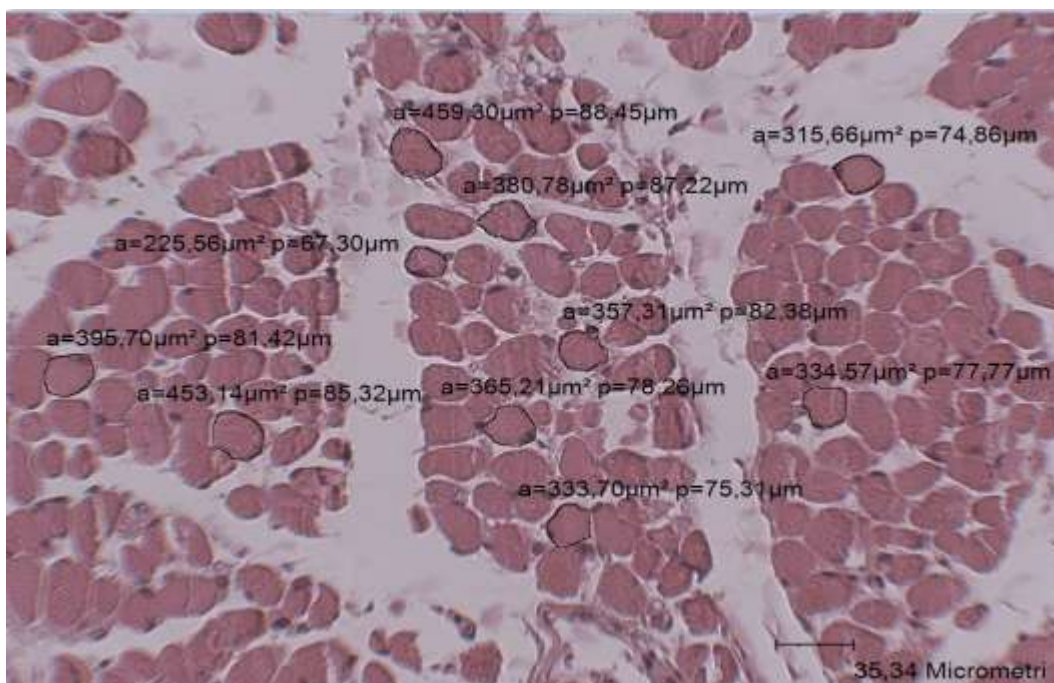
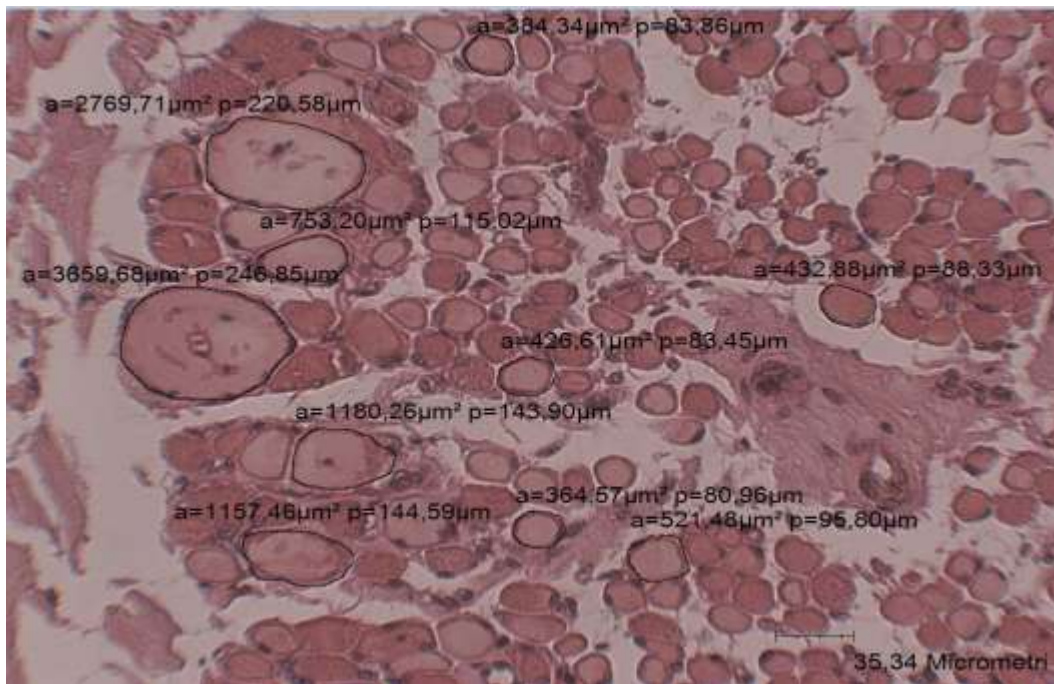
Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto mediale destro appartenenti all'animale malato (sopra) e sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: il contenuto di fibre muscolari nel muscolo affetto appare rarefatto diversamente da quanto esibisce il muscolo sano.



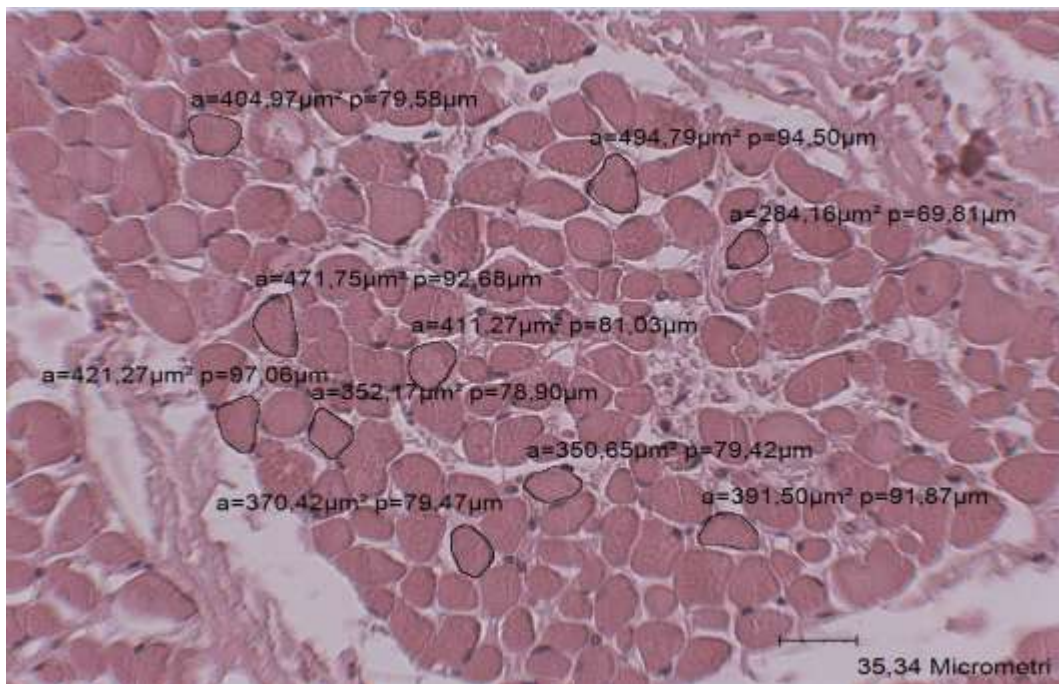
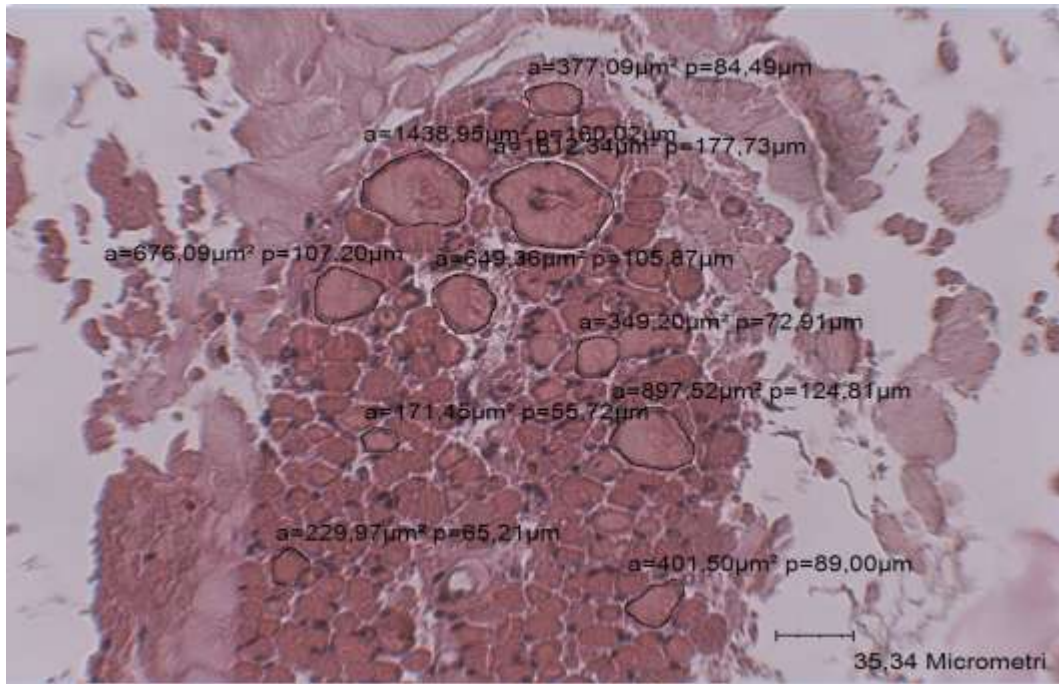
Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto laterale destro appartenenti all'animale malato (sopra) e sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: nel muscolo malato fibre con eosinofilia sarcoplasmatica e accumulo di materiale ipereosinofilo subsarcolemmale in posizione periferica (aspetto "target fibers") e fibre a geometria angolare poligonale per atrofia da compressione subita dalle vicine fibre ipertrofiche.



Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto laterale sinistro appartenenti all'animale malato (sopra) e sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: si evidenziano le misurazioni di perimetri e aree di alcune miofibre.

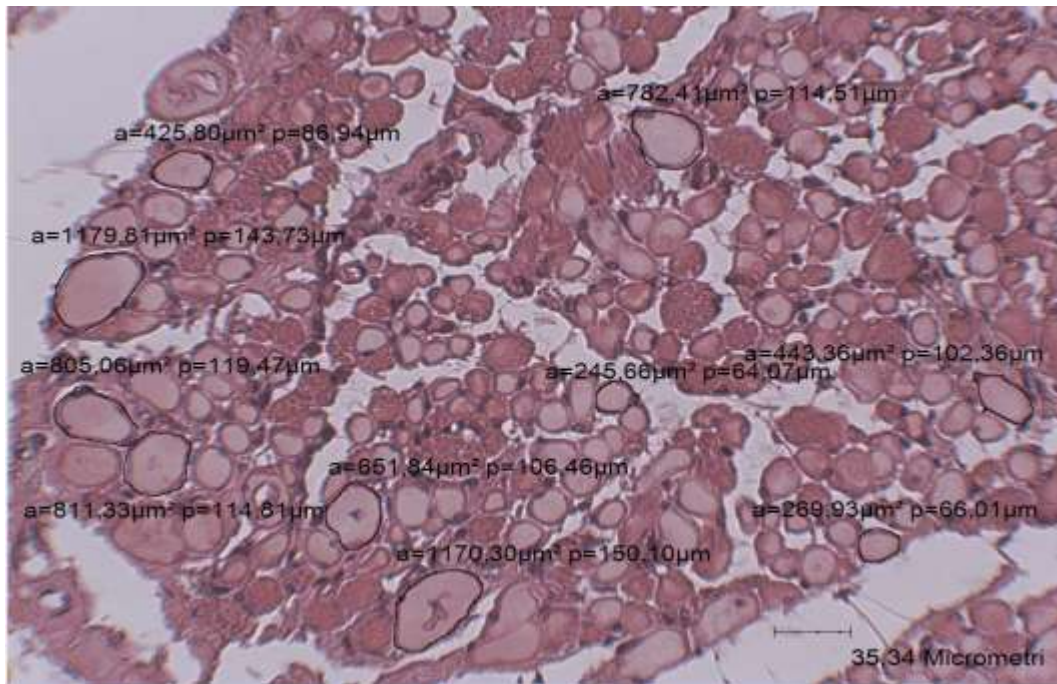


Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto mediale sinistro appartenenti all'animale malato (sopra) e sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: si evidenziano le misurazioni di perimetri e aree di alcune miofibre.

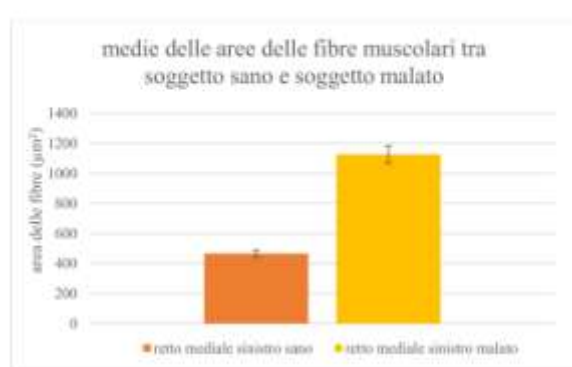
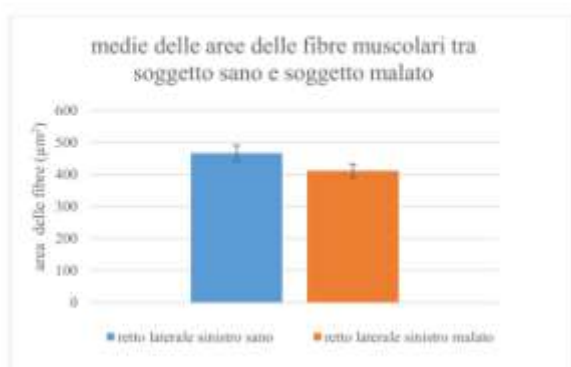
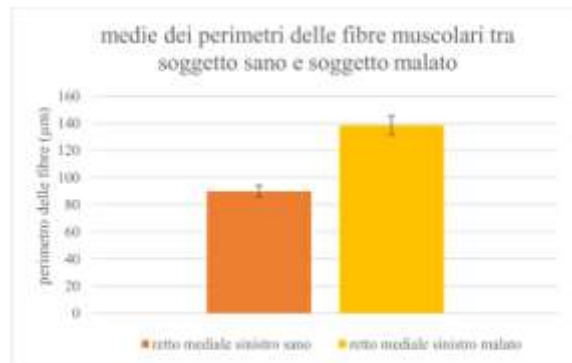
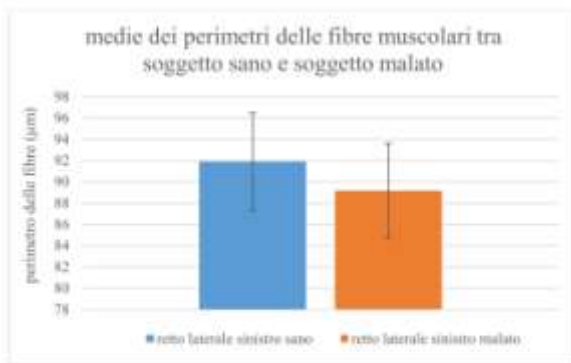


Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto mediale destro appartenenti all'animale malato (sopra) e sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: si evidenziano le misurazioni di perimetri e aree di alcune miofibre.





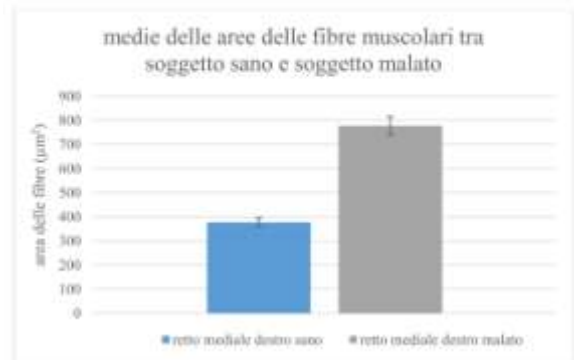
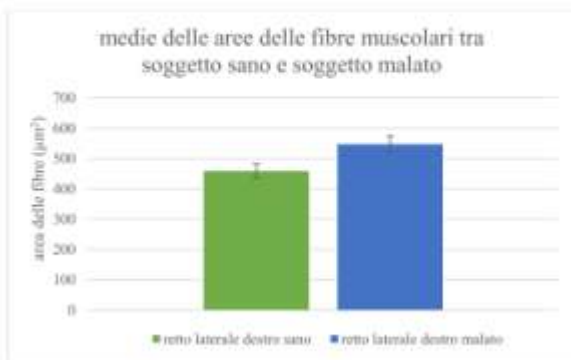
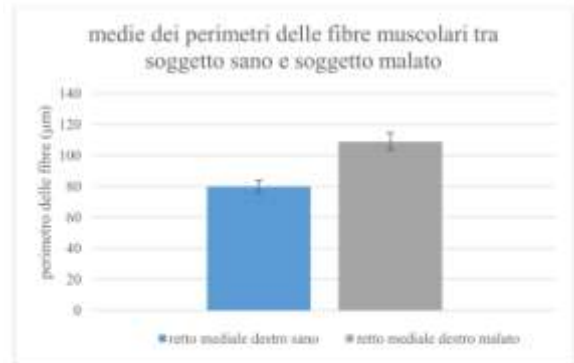
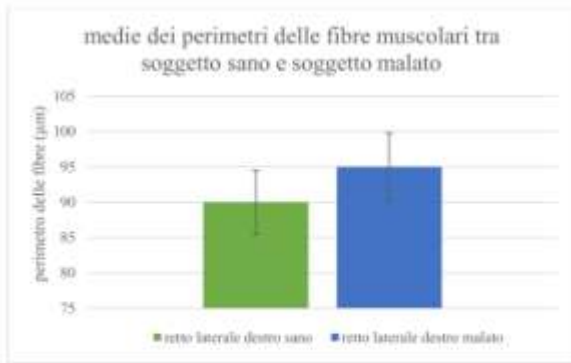
Nelle figure presenti in questa pagina sono poste a confronto sezioni trasversali di muscolo retto laterale destro appartenenti all'animale malato (sopra) e sano (sotto), fotografate ad ingrandimento 20x: si evidenziano le misurazioni di perimetri e aree di alcune miofibre.



Nelle figure presenti in questa pagina sono riassunte le misurazioni delle aree e dei perimetri delle fibre dei muscoli estrinseci che presiedono ai movimenti di adduzione e abduzione dell'occhio sinistro.

Il muscolo retto laterale sinistro dell'animale malato presenta valori inferiori rispetto all'animale sano.

Il muscolo retto mediale sinistro dell'animale malato presenta valori superiori rispetto all'animale sano.



In questa pagina sono riassunte le misurazioni delle aree e dei perimetri delle fibre dei muscoli estrinseci che presiedono ai movimenti di adduzione e di abduzione dell'occhio destro.

Il muscolo retto laterale destro dell'animale malato presenta valori superiori rispetto all'animale sano.

il muscolo retto mediale destro dell'animale malato presenta valori superiori rispetto all'animale sano.

Gli aspetti istologici che si osservano, per un occhio poco esperto come quello di chi scrive, sono le differenze di dimensioni delle cellule, le differenze di forma delle cellule, le differenza nell'affinità per il colorante.

In termini più corretti parliamo di pseudoipertrofia, di accumulo subsarcolemmale di materiali patologici, di atrofie angolari, di fibrosi del perimisio e dell'endomisio dove è presente anche tessuto adiposo.

Non sono presenti infiltrati cellulari infiammatori.

Immagini di pseudoipertrofia e atrofia sono presenti in tutti i preparati istologici dell'animale malato. I risultati dei calcoli ottenuti dalle medie dei perimetri e delle aree evidenziano che nell'animale malato la pseudoipertrofia prevale nei muscoli retti laterale destro, mediale destro, mediale sinistro, mentre l'atrofia prevale nel muscolo retto laterale sinistro.

Un ulteriore consulto informale presso un centro specializzato in malattie muscolari ha rilevato la presenza di aspetti che potrebbero appartenere alla grande categoria delle distrofie muscolari: difficile affermare con certezza se si tratti di un danno primitivo miogenico o di un danno secondario neurogenico in quanto in entrambi i casi si possono generare alterazioni istologiche sovrapponibili a quelle illustrate poco sopra.

## DISCUSSIONE

Un primo ragionamento si pone sull'aver inserito nel lavoro anche animali colpiti monolateralmente: ciò è avvenuto sulla base della eso-ipo-tropia manifestata immaginando arbitrariamente che il sintomo riconosca una causa comune e dunque forme monolaterali e bilaterali siano inquadrabili come "continuum" clinico.

Un secondo ragionamento va fatto sull'animale NRR 272/2016 inserito sia perché figlio di 271/2016 sia perché manifestava una sintomatologia oculare congenita, pur differente da SBCE, e si desiderava osservare l'evoluzione. Il riscontro di afachia congenita nell'occhio destro durante l'autopsia amplia il campo dei ragionamenti in quanto sappiamo che l'afachia provoca ipermetropia e una situazione di ipermetropia prolungata determina nei bambini eccesso di accomodazione con iperattività del riflesso di convergenza (esotropia accomodativa) .

In merito all'anamnesi la malattia è presente sia in razze specializzate alla produzione di latte (Frisona) sia a quelle a produzione di carne (Chianina, Limousine, Romagnola); l'unico potenziale fattore di rischio individuato è quello genealogico se consideriamo che in molti animali malati in cui è stato possibile effettuare l'analisi del pedigree è costante la presenza di Osborn Dale Ivanohe Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief nella linea paterna e materna.

Analizzando i dati clinici degli animali arruolati nel presente lavoro appare immediatamente la grande difficoltà nello stabilire l'età dell'insorgenza della malattia e solo in due casi è stato possibile affermarlo con certezza: l'animale NRR 342/2016, in cui la malattia è insorta al 7° mese, in quanto gli animali ricoverati vengono visitati frequentemente; l'animale 384/2013 in cui la malattia è insorta verso il 11°-12° mese, in quanto l'allevatore è persona estremamente precisa nella conduzione dell'allevamento. In base a questi due animali si conferma la possibilità di insorgenza precoce descritta in letteratura.

Per ciò che attiene la velocità di progressione della malattia, è desumibile che sia

abbastanza lenta se si considera l'età avanzata in cui la maggioranza degli animali sono sottoposti a prima visita; se però consideriamo l'animale 798/2012 che già a 2 anni manifesta un grado elevato di strabismo convergente, sono possibili decorsi molto rapidi.

Riguardo all'esame obiettivo generale le voci su cui dedicare maggiore attenzione in corso di visita di animali strabici sono lo stato del sensorio e i segni e atteggiamenti particolari.

In merito all'esame degli occhi è possibile affermare che lo strabismo con esoftalmo non è accompagnato da dolore e non inficia la risposta ai riflessi di minaccia, pupillare, corneale, palpebrale; il riflesso vestibolo oculare, che è sempre mantenuto, consente di valutare bene il grado di mobilità degli occhi nelle orbite.

Clinicamente è tutto da giustificare il significato del riscontro che negli strabismi monolaterali l'occhio destro manifesta maggiore frequenza di strabismo (4 a dx 1 a sx) e che nelle forme bilaterali 5 hanno maggiore sintomatologia nell'occhio destro, 2 nell'occhio sinistro e 7 mostrano coinvolgimenti equivalenti.

Sull'indagine istologica si è già brevemente commentato nelle pagine dedicate e qui resta da interpretare il riscontro anamnestico del fatto che l'animale su cui sono state svolte le indagini istologiche ultimamente si lasciava mungere solo a sinistra, il riscontro clinico della sua preferenza ad essere avvicinato per le manualità dal lato sinistro, la microsferofachia del cristallino sinistro, gli aspetti di atrofia manifestati prevalentemente dal muscolo retto laterale sinistro: di grande suggestione l'ipotesi che il "primus movens" sia l'alterazione del cristallino che creando, per aumento della convessità, una situazione di miopia nell'occhio sinistro inneschi lo stimolo a sviluppare strabismo (cd "strabismo miopico").

Lo sviluppo di strabismo in corso di cataratta è un'esperienza frequente nell'uomo e anche nell'animale NRR 342/2016 si ritiene che la causa sia questa patologia del cristallino.

Un ultimo presupposto sulla genesi dello strabismo bilaterale convergente con

esoftalmo è la presenza, dimostrata nell'ovino ma non ancora nel bovino, di un'area dorso temporale della retina in cui i fotorecettori presenti sono soprattutto di cono tipo S deputati ad una visione migliore e definita: in qualunque situazione che limiti la visione i bovini proverebbero a giocare la carta della migliore visione selezionando tramite la convergenza volontaria, la direzione migliore dei raggi per raggiungere questa zona della retina.

Indagini sul dislocamento di una componente del "orbital pulley system" non si sono effettuate poichè l'utilizzo della Risonanza Magnetica è momentaneamente precluso per ovvi motivi economici.

## CONCLUSIONI

Al termine di questo lavoro è possibile affermare che:

1. Lo strabismo bilaterale convergente con esoftalmo si manifesta in forma prevalentemente bilaterale.
2. Non è credibile attribuire con certezza a nessuna causa l'insorgenza di SBCE per questo si suggerisce di indagare in tutte le direzioni di ricerca oltre che di sviluppare ulteriormente le indagini genetiche.
3. Lo studio della genealogia, pur indicando in tutti gli animali dove è stato possibile effettuare l'analisi del pedigree, la presenza di Osborn Dale Ivanohé Bell e Pawnee Farm Arlinda Chief nella linea paterna e materna, è stato svolto su un numero di casi troppo limitato per avere robustezza statistica.
4. Lo studio istologico, che inserirebbe le lesioni osservate nel grande gruppo delle distrofie muscolari, è anch'esso statisticamente insignificante e necessita di ulteriori approfondimenti.
5. Lo studio clinico pur con tutti i limiti evidenti è comunque il primo ad essere prodotto su questa malattia con un numero soddisfacente di animali reclutati.



## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Prince JH, Diesam CD, Eglitis I, Ruskell GL (1960) Anatomy and histology of the eye and orbit in domestic animals. Springfield, IL, Charles C Thomas, pp 154–181.
- 2) Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ (2013) Veterinary Ophthalmology 5th Ed., John Wiley & Sons, Chichester UK.
- 3) Schoemaker I, Hoefnagel PP, Mastenbroek TJ, Kolff CF, Schutte S, van der Helm FC, Picken SJ, Gerritsen AF, Wielopolski PA, Spekrijse H, Simonsz HJ (2006) Elasticity, viscosity, and deformation of orbital fat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 47(11) 4819-26.
- 4) Yoo L, Gupta V, Lee C, Kavehpore P, Demer JL (2011) Viscoelastic properties of bovine orbital connective tissue and fat: constitutive models. Biomech Model Mechanobiol. 10(6) 901–914.
- 5) Demer JL (2002) The Orbital Pulley System: A Revolution in Concepts of Orbital Anatomy. Ann N Y Acad Sci. Apr 956 17-32.
- 6) Blumer R, Konakci KZ, Brugger PC, Blumer MJF, Moser D, Schoefer C, Lukas JR, Streicher J (2003) Muscle spindles and Golgi tendon organs in bovine calf extraocular muscle studied by means of double-fluorescent labeling, electron microscopy, and three-dimensional reconstruction. Experimental Eye Research 77 447–462.
- 7) Blumer R, Maurer-Gesek B, Gesslbauer B, Blumer M, Pechriggl E, Davis-Lopez de Carrizosa MA, Horn AK, May PJ, Streicher J, de la Cruz RR, Pastor AM (2016)

Palisade Endings Are a Constant Feature in the Extraocular Muscles of Frontal-Eyed, But Not Lateral-Eyed Animals. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 57 320–331.

8) Berardinelli P, Scapolo PA, Barazzoni AM, Russo V, Bortolami R (2000) Nerve fiber composition of the intracranial portion of the oculomotor, trochlear, and abducens nerves in the sheep. *Anat Rec. Nov 1* 260(3) 294-8.

9) da Silva Costa RM, Kung J, Poukens V, Demer JL (2012) Nonclassical Innervation Patterns In Mammalian Extraocular Muscles. *Curr Eye Res.* September 37(9) 761–769.

10) Demer JL (2015) Compartmentalization of extraocular muscle function. *Eye* 29 157–162

11) Potter TJ, Hallowell GD, Bowen IM (2008) Ultrasonographic Anatomy Of The Bovine Eye. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Vol. 49 No. 2 172–175.

12) Ollivier FJ, Samuelson DA, Brooks DE, Lewis PA, Kallberg ME, Komáromy AM. (2004) Comparative morphology of the tapetum lucidum (among selected species). *Vet Ophthalmol.* Jan-Feb 7(1) 11-22.

13) Jacobs GH, Deegan JF II, Neitz J (1998) Photopigment basis for dichromatic color vision in cows, goats, and sheep. *Visual Neuroscience* 15 581–584.

14) Shinozaki A, Hosaka Y, Imagawa T, Uehara M (2010) Topography of Ganglion Cells and Photoreceptors in the Sheep Retina *J Comp Neurol.* Jun 15 518 2305-15.

15) Kock R (1875) Tierärztliche Mitteilung Citato da Moller H (1910) in Lehrbuch der

Augenheilkunde für Tierärzte Enke, Stuttgart 4th edition, 400-403

16) Mömke S, Distl O (2007) Bilateral convergent strabismus with exophthalmus (BCSE) in cattle: an overview of clinical signs and genetic traits. *Vet J.* Mar 173(2) 272-7.

17) Schutz-Hanke W, Stober M, Drommer W (1979) Klinische, genealogische und pathomorphologische Untersuchungen an schwarzbunten Rindern mit beidseitigem exophthalmisch-konvergierendem Schielen. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 86 185–191.

18) Mömke S, Fink S, Wöhlke A, Drögemüller C, Distl O (2008) Linkage of bilateral convergent strabismus with exophthalmus (BCSE) to BTA5 and BTA18 in German Brown cattle. *Anim Genet.* 39 544-549.

19) Fink S, Mömke S, Distl O (2012) PLXNC1 and RDH13 associated with bilateral convergent strabismus with exophthalmos in German Brown cattle. *Mol Vis* 18 2229-2240.

20) Belyaeva OV, Korkina OV, Stetsenko AV, Kedishvili NY (2008) Human retinol dehydrogenase 13 (RDH13) is a mitochondrial short-chain dehydrogenase/reductase with a retinaldehyde reductase activity. *FEBS J.* January 275(1) 138–147.

21) Wang H, Cui X, Gu Q, Chen Y, Zhou J, Kuang Y, Wang Z, Xu X (2012) Retinol dehydrogenase 13 protects the mouse retina from acute light damage. *Mol Vis.* 18 1021-30.

22) Granja T, Köhler D, Mirakaj V, Nelson E, König K, Rosenberger P (2014) Crucial

role of Plexin C1 for pulmonary inflammation and survival during lung injury. *Mucosal Immunol.* Jul 7(4) 879-91.

23) Katsimpris JM, Petropoulos IK, Kordelou A, Petkou D, Feretis D (2008) Isolated lateral rectus myositis as a manifestation of idiopathic orbital inflammation. *Klin Monbl Augenheilkd.* May 225(5) 510-3.

24) Haslinda AR, Shatriah I, Azhany Y, Nik-Ahmad-Zuky NL, Yunus R (2014) Lateral rectus myositis mimicking an abducens nerve palsy in a pregnant woman. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* Jan-Feb 30(1) e13-5.

25) Yan J, Wu P (2014) Idiopathic orbital myositis. *J Craniofac Surg.* May 25(3) 884-7.

26) Moorthy RS, Yung CW (1991) Antibiotic responsive exophthalmos and lateral rectus paralysis. *Ann Ophthalmol.* May 23(5) 195-8.

27) Culligan B (2005) Orbital myositis following streptococcal pharyngitis in a pediatric patient, *Optometry.* Apr;76(4):250-8.

28) Culver EL, Salmon JF, Frith P, Travis SP (2008) Recurrent posterior scleritis and orbital myositis as extra-intestinal manifestations of Crohn's disease: Case report and systematic literature review, *J Crohns Colitis.* Dec 2(4) 337-42.

29) Holak H, Holak N, Huzarska M, Holak S (2006) Tick inoculation in an eyelid region: report on five cases with one complication of the orbital myositis associated with Lyme borreliosis. *Klin Oczna.* 108(4-6) 220-4.

30) Kim JH, Lee SJ, Kim M (2014) External ophthalmoplegia with orbital myositis in

an adult patient after chickenpox infection. *BMJ Case Rep.* May 16

31) Serop S, Vianna RN, Claeys M, De Laey JJ (1994) Orbital myositis secondary to systemic lupus erythematosus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Aug 72(4) 520-3.

32) Dias JS, Dittrich MA, Sousa JM, Teixeira LF, Manso PG (2014) Medial rectus muscle myositis as an atypical presentation of mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma: a case report. *Arq Bras Oftalmol*. Apr 77(2) 116-8.

33) Parkash V, Mudhar HS, Wagner BE, Raoult D, Batty R, Lepidi H, Burke J, Collini P, de Silva T (2017) Bilateral Ocular Myositis Associated with Whipple's Disease *Ocul Oncol Pathol*. Jan 3(1) 17-21

34) Ssi-Yan-Kai I, Pearson A (2012) Orbital myositis and psoriatic arthritis. *Can J Ophthalmol*. Dec 47(6) e42-3.

35) El-Hattab AW, Craigen WJ, Scaglia F (2017) Mitochondrial DNA maintenance defects. *Biochim Biophys Acta*. [in press]

36) Liu R, Xu H, Wang G, Li J, Gou L, Zhang L, Miao J, Li Z. (2013) Extraocular muscle characteristics related to myasthenia gravis susceptibility. *PLoS One* 8(2) e55611

37) Singh A, Pandey PK, Agrawal A, Mittal SK, Rana KM, Bahuguna C (2016) Congenital cranial dysinnervation disorders. *Int Ophthalmol*. Nov 11. [in press]

38) Tan RJD, Demer JL (2015) Heavy eye syndrome versus sagging eye syndrome in high myopia, *J AAPOS*. December 19(6) 500–506.

- 39) Coussens T, Ellis FJ (2015) Considerations on the etiology of congenital Brown syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. Jul 26(5) 357-61.
- 40) Suh SY, Le A, Clark RA, Demer JL (2016) Rectus pulley displacements without abnormal oblique contractility explain strabismus in superior oblique palsy. *Ophthalmology*. Jun 123(6) 1222-31.
- 41) Clark RA (2015) The Role of Extraocular Muscle Pulleys in Incomitant Non-Paralytic Strabismus. *Middle East Afr J Ophthalmol*. Jul-Sep 22(3) 279-85.
- 42) Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS (2017) Cataracts. *The Lancet* Feb [in press].
- 43) Guido Jiménez MA, Pérez Pérez JF, Arroyo Yllanes ME (2016) Strabismus in the patient with congenital cataracts: Clinical features. *Revista Mexicana de Oftalmología* February [in press].
- 44) Tartarella MB, Britez-Colombi GF, Milhomem S, Lopes MCE (2014) Pediatric cataracts: Clinical aspects, frequency of strabismus and chronological, etiological, and morphological features *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* Volume 77 Issue 3 143-147.
- 45) Spanou N, Alexopoulos L, Manta G, Tsamadou D, Drakos H, Paikos P (2011) Strabismus in pediatric lens disorders. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. May-Jun 48(3) 163-6.
- 46) Merino P, Gómez-de-Liaño P, Gil MR, Fernández AI, Yáñez J, Cortés C (2007)

Strabismus and congenital cataracts. *Arch Soc Esp Oftalmol*. Oct 82(10) 623-8.

47) Kim IG, Park JM, Lee SJ (2012) Factors associated with the direction of ocular deviation in sensory horizontal strabismus and unilateral organic ocular problems. *Korean J Ophthalmol*. Jun 26(3) 199-202.

48) Detlefsen JA, Yapp WW (1920) The inheritance of congenital cataract in cattle. *Amer Nat* 54 277–280.

49) Gregory PW, Mead SW, Regan WM (1943) A congenital hereditary eye defect of cattle. *J Hered* 34 125–128.

50) Krump L, O'Grady L, Lorenz I, Grimes T (2014) Congenital cataracts in an Ayrshire herd: a herd case report. *Ir Vet J* 67 2.

51) Hassig M, Jud F, Naegeli H, Kuppe J, Spiess M (2009) Prevalence of nuclear cataract in Swiss veal calves and its possible association with mobile telephone antenna base stations. *Schweiz Archiv Tierheilkd* 151 471–478.

52) Hirano T, Matsushashi T, Kobayashi N, Watanabe T, Sugimoto Y (2012) Identification of an FBN1 mutation in bovine Marfan syndrome-like disease. *Anim Genet* 43 11–17.

53) Murgiano L, Jagannathan V, Calderoni V, Joechler M, Gentile A, Drögemüller C (2014) Looking the cow in the eye: deletion in the NID1 gene is associated with recessive inherited cataract in Romagnola cattle. *PLoS One*. Oct 27 9(10) e110628.