

Sindrome di Musladin-Leuke del Beagle: prima segnalazione in Italia



Il presente lavoro rappresenta la prima segnalazione in Italia della Musladin-Leuke Syndrome (MLS), o Chinese Beagle Syndrome, patologia ereditaria che colpisce i cani di razza Beagle, legata ad una mutazione del gene ADAMTSL2. Gli Autori riferiscono di due Beagle di 9 mesi che all'esame fisico presentavano crescita ridotta, padiglioni auricolari più spessi del normale con attaccatura alta su un cranio piatto, occhi "a mandorla" ed epidermide molto rigida ed ispessita; tali segni clinici erano riconducibili all'espressione fenotipica della suddetta malattia. La visita ortopedica rilevava un'andatura rigida, con un *range* del passo ridotto, senza evidenza di zoppia. In stazione i soggetti presentavano la caratteristica postura a "ballerina" con appoggio sul cuscinetto digitale del 3° e 4° dito. Gli esami radiografico e tomografico degli arti posteriori mostravano aumento di radiopacità dei tessuti molli con mineralizzazione della capsula articolare del garretto. Il sospetto di MLS è stato confermato mediante test genetico su sangue intero.

Alessia Siracusa^{1*},
Med Vet

Alessio Raschi²,
Med Vet, PhD

Tommaso Mannucci²,
Med Vet

Andrea Matteini¹,
Med Vet

Fabio Carlucci²,
Med Vet

Simonetta Citi²,
Med Vet, PhD,
Spec Rad

INTRODUZIONE

La Musladin-Leuke Syndrome (MLS) è una malattia genetica che colpisce cani di razza Beagle.

La patologia è stata descritta per la prima volta negli anni '70 come "Chinese Beagle Disease" per la caratteristica forma "a mandorla" degli occhi; prende il nome da Tony e Judy Musladin e Ada Leuke che nel 1998 dimostrarono come questa patologia fosse il risultato di un difetto genetico recessivo¹.

La malattia origina da una mutazione del gene ADAMTSL2, responsabile della regolazione della proteina fibrillina-1, che ha un ruolo importante nella formazione delle fibre elastiche e una funzione regolatrice dei fattori di crescita^{1,2}.

La stessa alterazione della fibrillina-1 ha nell'uomo conseguenze clinicamente diverse che possono risultare nella "Sindrome di Marfan" (MS), nella "Displasia Geleofisica" (GD) e nella "Sindrome Stiff Skin" (SSS). La MS interessa primariamente il tessuto connettivo del polmone

e del sistema cardio-vascolare³. La GD è una displasia scheletrica caratterizzata da bassa statura, peculiare facies "felice", arti e dita corte⁴. La SSS si manifesta con fibrosi cutanea e movimenti articolari ridotti⁵. Il forte legame tra mutazione della fibrillina-1 e fibrosi cutanea si riscontra anche nella specie murina, dove è stata descritta nel 1998 una patologia indicata come "Tight Skin"⁶. Nel cane Beagle la MLS è stata segnalata con un'incidenza del 2-3% in Inghilterra e Australia alla fine degli anni '90²; altri casi sono stati descritti negli Stati Uniti e in Giappone nel 2010².

Il fenotipo della MLS è caratterizzato da statura ridotta, pelle rigida e spessa, fessura palpebrale allungata, orecchie spesse con attaccatura alta sul cranio, muscoli di au-

La MLS è una malattia dovuta ad un difetto genetico che determina alterazione della formazione delle fibre elastiche.

Ricevuto: 24/06/2015 - Accettato: 16/12/2016

¹ Libero professionista, Firenze, Italia

² Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Pisa, Italia

*Corresponding Author (sirale@libero.it)

Il lavoro è stato presentato come comunicazione orale al 83° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC, Palacongressi della Riviera di Rimini, 29 Maggio-1 Giugno 2014.

mentata consistenza, riduzione del range di movimento articolare e andatura saltellante con appoggio sulle punte dei piedi. Questi sintomi si ritrovano, in associazioni diverse, nella MS, GD e SSS dell'uomo. I Beagle affetti hanno solitamente un temperamento molto socievole, particolarità segnalata anche nei bambini affetti da GD. La malattia si manifesta nel cucciolo a partire dai 2-4 mesi di età e si stabilizza al raggiungimento dell'anno di vita; non presenta una prognosi infausta, tuttavia evolve frequentemente in artropatia degenerativa².

Nel presente articolo vengono presentati due casi di Beagle nei quali è stata diagnosticata la Sindrome di Mulsadin-Leuke.

CASI CLINICI

Due cani Beagle di 9 mesi, maschio (Caso 1) e femmina (Caso 2), fratelli, provenienti da una cucciolata amatoriale della provincia di Grosseto (Toscana, Italia), sono stati riferiti all'Ospedale Didattico Veterinario Mario Modenato dell'Università di Pisa per consulto ortopedico. I genitori erano cani Beagle da lavoro nati in Italia, sprovvisti di pedigree, che non avevano mai manifestato patologie ortopediche.

I cuccioli erano stati adottati a due mesi di età e regolarmente vaccinati a 60 e 90 giorni. I proprietari riferivano che i cani avevano manifestato da sempre una deambulazione particolare, che si era accentuata con il passare del tempo.

All'esame obiettivo generale è stata evidenziata una crescita ridotta rispetto allo standard di razza, ma proporzionata, con peso rispettivamente di 11 kg (Caso 1) e 8 kg (Caso 2); è stata osservata una *facies* particolare, caratterizzata da fessure palpebrali allungate e sottili, più evi-

I cani interessati mostrano un fenotipo caratteristico: dimensioni ridotte, fessure palpebre allungate, andatura rigida e saltellante con appoggio in "punta dei piedi".

denti nel maschio e da padiglioni auricolari ispessiti (Foto 1A e B). In stazione, gli arti avevano un appoggio esclusivo sul cuscinetto digitale del 3° e del 4° dito; mancava l'appoggio sul cuscinetto digitale del 2° e del 5° dito e sul cuscinetto plantare. Tale stazione è definita come "appoggio in punta" o, come riportato in letteratura, "a ballerina" ed è considerata sintomo patognomonico della MLS².

I soggetti presentavano un'andatura saltellante caratterizzata da un'estrema rigidità articolare, che coinvolgeva soprattutto le articolazioni carpo-metacarpo-falangea e tarso-metatarso-falangea (Video 1). Tale rigidità, più marcata nel maschio, causava una riduzione del movimento articolare e un'abduzione degli arti per compensare l'elasticità e la forza mancanti. Alle manipolazioni cliniche si confermava una ridotta escursione articolare soprattutto per l'articolazione carpo-metarpica e tarso-metatarsica, più evidente nel maschio, in assenza di algia, crepitii ed ectasie capsulari. La rigidità permaneva anche nel soggetto anestetizzato.



Video 1 - Il video mostra la caratteristica andatura saltellante con abduzione degli arti e appoggio in punta, la rigidità articolare alla visita ortopedica ed il fenotipo facciale.

<http://cms.scivac.it/it/v/13289/1>



Foto 1

Caso 1 (A) e Caso 2 (B), cani Beagle di 9 mesi; si possono notare le dimensioni ridotte, gli occhi allungati e l'appoggio di tutti e quattro gli arti sul 3° e 4° dito.

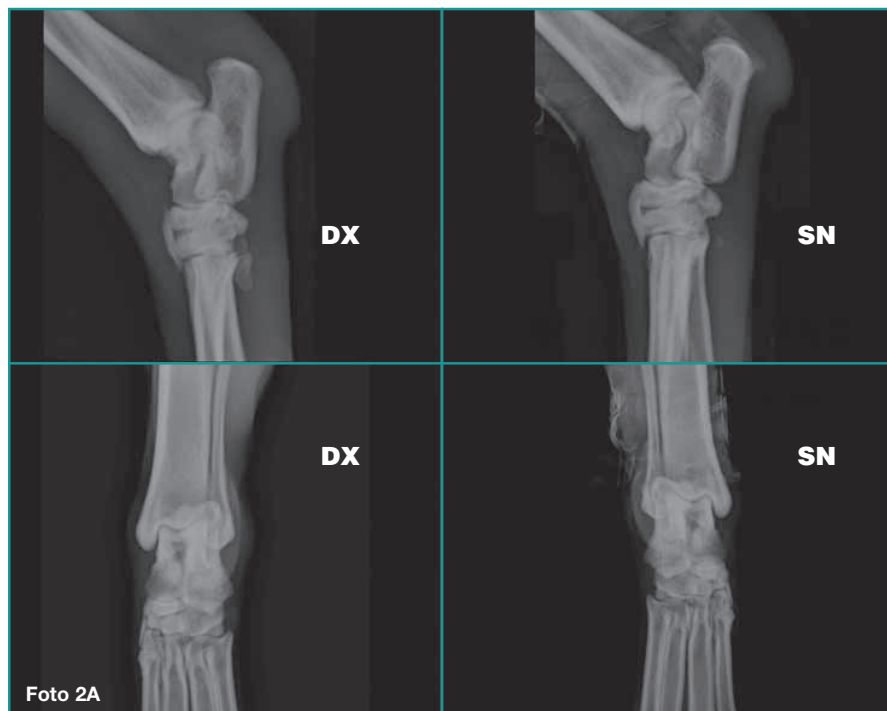
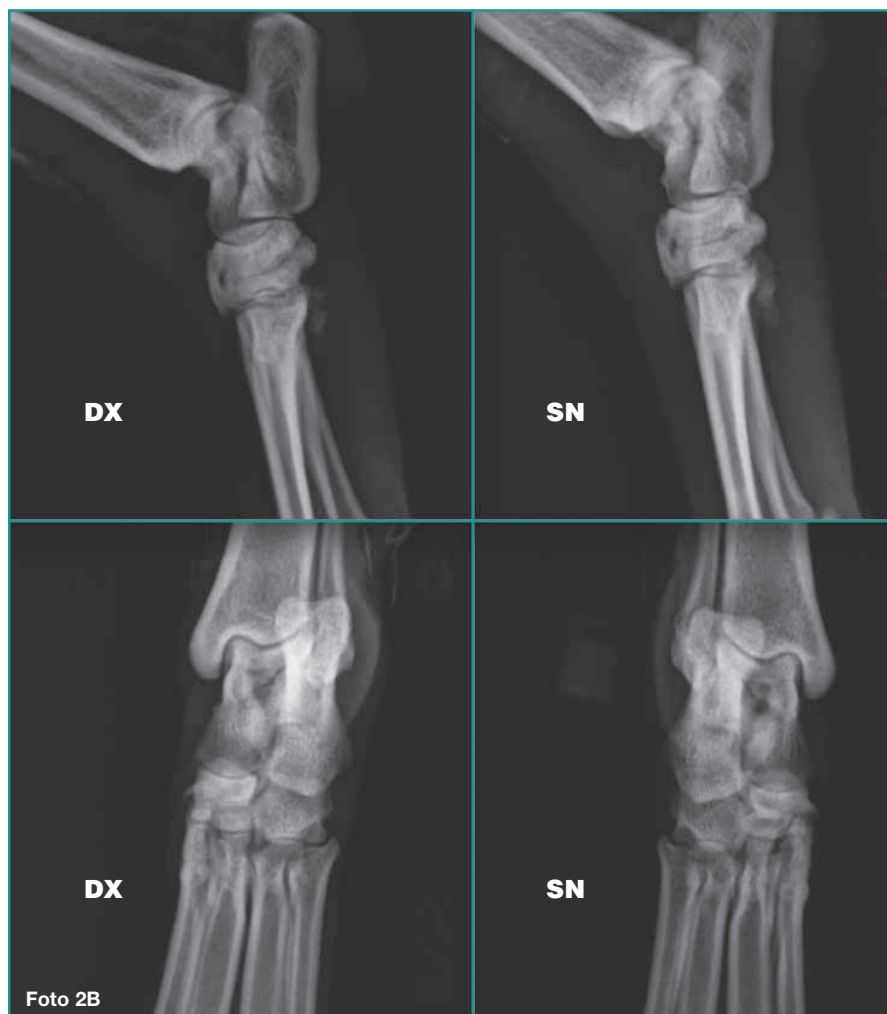


Foto 2A e B
Radiografia in proiezione medio-laterale e postero-anteriore del garretto del Caso 1 (A) e Caso 2 (B): si nota la presenza di una banda di mineralizzazione sulla faccia dorsale della II e III fila delle ossa tarsali; nel Caso 2 si osserva riduzione della rima articolare tra osso centrale del tarso e II e III osso tarsale.



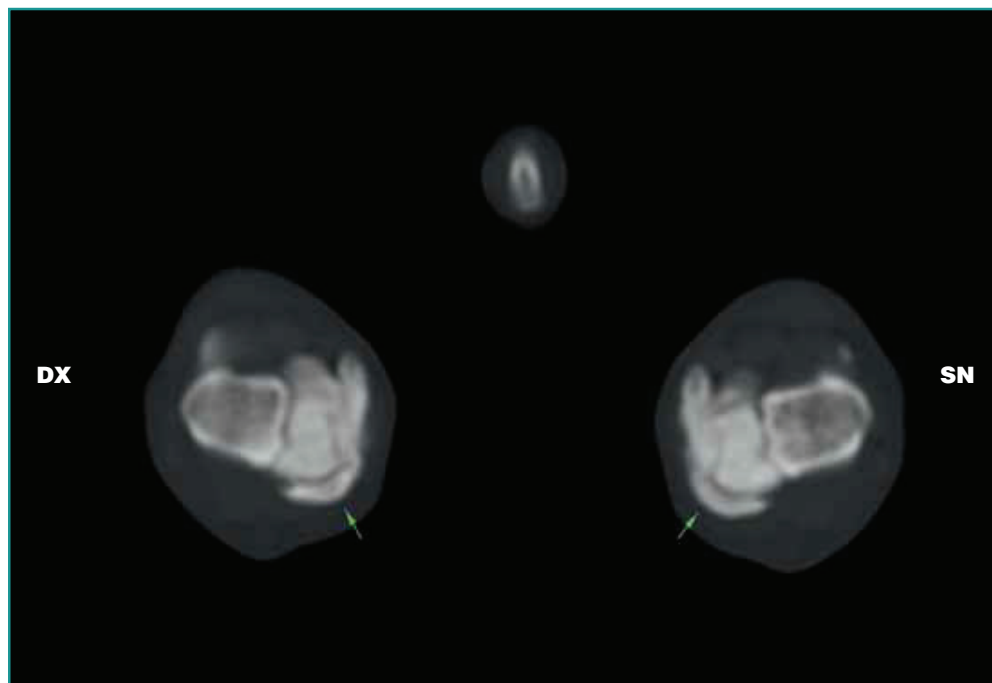


Foto 3
Scansione tomografica della regione del garretto, a livello della II fila delle ossa tarsali, destro e sinistro. Le frecce indicano una linea curva a densità minerale contigua alla superficie dorsale del II e III osso tarsale, riferibile a mineralizzazione della capsula articolare.

In entrambi i casi il profilo ematobiochimico non evidenziava alcuna alterazione significativa.

All'esame radiografico degli arti anteriori e posteriori nelle due proiezioni ortogonali e della pelvi in VD si riscontrava un aumento diffuso della radiopacità dei tessuti molli degli arti. A livello del garretto in entrambi i soggetti era presente una banda bilaterale a radiopacità minerale netta e regolare, apparentemente fusa con la corticale dorsale della II e III fila delle ossa tarsali; il caso 2 mostrava inoltre riduzione della rima articolare tra osso centrale del tarso e II e III osso tarsale (Foto 2A e B). Non venivano riscontrate alterazioni a carico degli arti anteriori.

I capi articolari e la congruità articolare di pelvi e ginocchia risultavano nella norma.

Per approfondire la lesione riscontrata a livello del garretto, è stato eseguito su ambedue i soggetti un esame tomografico (TC) degli arti posteriori, con scansioni di 1 mm dalla pelvi ai metatarsi. Le immagini rivelavano bilateralmente la mineralizzazione della capsula articolare del garretto (Foto 3).

La particolare presentazione clinica, in assenza di alterazioni ematocimiche e radiografiche significative, faceva emettere sospetto di MLS.

È stato pertanto eseguito su sangue intero il test specifico per la mutazione del gene ADAMTSL2 presso il laboratorio Genefast di Bazzano (Bologna, Emilia Romagna, Italia); il test ha evidenziato in entrambi i soggetti la mutazione in omozigosi sul gene ADAMTSL2, dovuta alla conversione di un'arginina a una cisteina nel codone 221 (R221C).

I cani sono stati rivalutati dopo 3 e 6 mesi e non è stata riscontrata alcuna variazione clinica.

Il test genetico rappresenta è l'unico esame diagnostico che assume importanza sia nella diagnosi che nella selezione dei riproduttori.

DISCUSSIONE

La Musladin-Leuke Syndrome è una malattia rara che colpisce i cani Beagle, di cui esistono pochi casi descritti in letteratura². Non esistono ad oggi segnalazioni in Italia. La bibliografia clinica reperibile indica che i primi sintomi della malattia si rendono evidenti non appena i cuccioli cominciano a camminare, dimostrando nei mesi successivi dimensioni ridotte rispetto ai pari età^{2,8}. Nei 2 casi descritti i proprietari, per probabile inesperienza, avevano sottovalutato l'anomala deambulazione e imputato le ridotte dimensioni ad un differente standard di razza^{1,7,8}.

L'aggravarsi della sintomatologia, con l'evidente andamento saltellante e rigido e l'ancor più peculiare "appoggio in punta", era stato motivo della richiesta di consulto ortopedico. Questo aspetto clinico imponeva una diagnosi differenziale con alcune patologie segnalate nella razza Beagle tra cui la sindrome iperflessoria del carpo, la condrodistrofia e l'ataxia cerebellare⁸⁻¹⁰.

La sindrome iperflessoria del carpo è un'affezione teno-muscolare caratterizzata da uno sviluppo asincro-

no tra tessuto scheletrico e apparato muscolo-tendineo ad eziopatogenesi non determinata, che interessa i soli arti anteriori^{8,9}. La condrodistrofia è una patologia genetica autosomica recessiva che determina nanismo disarmonico⁸. L'ataxia cerebellare o abiotrofia cerebellare è una malattia genetica che si manifesta con incoordinazione ed esagerazione del movimento; determina la degenerazione dei neuroni del cervelletto che hanno una funzione inibitoria e di controllo sul movimento. La patologia si sviluppa con una forma progressiva e prognosi infausta; in alcune razze, fra cui il Beagle, i sintomi possono presentarsi già al primo mese di vita^{8,10}.

La presentazione clinica dei due soggetti esaminati e in particolare l'associazione della deambulazione peculiare con l'evidenza di occhi a mandorla, padiglioni auricolari ispessiti e dimensioni ridotte, permettevano di escludere queste patologie, suggerendo il so-

spetto clinico di MLS, in seguito confermato dall'esame genetico.

CONCLUSIONI

La Musladin-Leuke Syndrome è una patologia rara, per la quale la diagnostica strumentale non è di ausilio; è importante pertanto riconoscerne il fenotipo al momento della visita, così da ricorrere fin da subito al test genetico, *gold standard* per la diagnosi.

Il gene responsabile è recessivo e quindi, affinché si abbia l'espressione fenotipica della malattia, entrambi i genitori devono essere portatori.

Il test genetico assume quindi importanza sia diagnostica che preventiva per la selezione dei riproduttori; questo permetterà di non diluire il gene affetto nella popolazione della razza Beagle individuando i portatori sani ed escludendoli dal ciclo riproduttivo.

PUNTI CHIAVE

- Questo report è la prima segnalazione in Italia della sindrome Musladin-Leuke.
- La MLS è descritta solamente nei cani di razza Beagle.
- La facies particolare, l'andatura caratteristica permettono di escludere altre patologie segnalate nella razza Beagle.
- La diagnosi di MLS viene ipotizzata con l'esame clinico e confermata mediante test genetico.

Musladin-Leuke Syndrome's Beagle: first italian report

Summary

Musladin-Leuke Syndrome (MLS), also named Chinese Beagle Syndrome, is a genetic disorder affecting Beagle dogs. It is due to a mutation in the ADAMTSL2 gene. The present report describes the first two cases of MLS syndrome in Italy. Two Beagle siblings were presented for evaluation of abnormal gait. Physical examination identified the typical phenotype: a flat skull, higher ear set, ear folds and slanted eyes. Upon orthopaedic examination an evident stiff gait with reduced range of motion was observed. The dogs showed a characteristic "ballerina-like" stance, resting on the ground only the digital cushion of the 3rd and 4th fingers. Increased radiopacity of the limb's soft tissues and mineralization of the hock joint capsule were detected by XRays and CT. MLS was diagnosed by genetic test performed on whole blood.

BIBLIOGRAFIA

1. Musladin JM, Musladin AM, Leuke A. The New Beagle: a dog for all season. Macmillian General, 1998.
2. Bader HL, Ruhe AL, Wang LW *et al.* An ADAMTSL2 founder mutation causes Musladin-Leuke Syndrome, a heritable disorder of beagle dogs, featuring stiff skin and joint contractures. PLoS One 5 (9), 2010.
3. Steindl K. Marfan Syndrome and related connective tissue disorders. Praxis 102(24):1483-8, 2013.
4. Le Goff C, Morice-Picard F, Dagonneau N *et al.* ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTSL-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. Nature Genetics 40 (9):119-23, 2008.
5. Loeys BI, Gerber EE, Riegert-Johnson D *et al.* Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. Science Translational Medicine 2(23):23ra20, 2010.
6. Kiely CM, Raghunath M, Siracusa LD *et al.* The Tight skin mouse: demonstration of mutant fibrillin-1 production and assembly into abnormal microfibrils. The Journal of Cell Biology 140:1159-1166, 1998.
7. Jebavy L, Cancikova A, Svobodova I *et al.* Somatometry of beagle dogs. 16th Conference about laboratory animal, Kutna Hora, Czech Republic, 2013, pp 2.
8. Bell JS, Cavanagh KE, Tilley L *et al.* Veterinary Medical Guide to Dog and Cat Breeds. Teton Newmedia, 2012, pp 50-51.
9. Martellaro CM, Petazzoni M, Vezzoni A. ATLANTO BOA, Breed-oriented Orthopaedic Approach Approccio ortopedico orientato alla razza. INNOVET, 2005, pp 86-87.
10. de Lahunta A, Glass E. Cerebellum. In de Lahunta A, Glass E. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. Philadelphia: WB Saunders Co, 2009, pp 363-369.