

CAPÍTULO 3.8.11.

PRURIGO LUMBAR

RESUMEN

Descripción de la enfermedad: El término prurigo lumbar engloba dos entidades patológicas distintas: el prurigo lumbar clásico y el atípico. Son trastornos crónicos, neurodegenerativos y mortales de las ovejas y las cabras, y están causados por agentes patógenos similares. No obstante, difieren en la presentación clínica, la patogénesis, la anatomopatología, las propiedades bioquímicas y la epidemiología. En este capítulo se describen las pruebas indicadas para diferenciar cada uno de estos trastornos.

El prurigo lumbar clásico se caracteriza por alteraciones vacuolares del sistema nervioso central (SNC). Se ha reconocido como un trastorno clínico desde hace más de 250 años, y ahora se clasifica como una encefalopatía espongiiforme transmisible (EET) o enfermedad causada por priones, definida por la acumulación de una forma anómala de una glucoproteína unida a la membrana celular del hospedador (proteína del prión o PrP), denominada PrP^{Sc}, en el SNC. Los polimorfismos del gen que codifica la PrP se asocian a una susceptibilidad al prurigo lumbar. Se ha utilizado la selección genética a favor de la resistencia como una herramienta efectiva para el control del prurigo lumbar ovino clásico. En función del genotipo de la PrP, PrP^{Sc} también se puede detectar en tejidos linforeticulares de casos de prurigo lumbar clásico.

El trastorno detectado más recientemente, denominado prurigo lumbar atípico, tiene ciertos rasgos clínicos y anatomopatológicos similares a los del prurigo lumbar clásico, pero no se considera que se transmita en situaciones de campo. La epidemiología es compatible con un trastorno no contagioso que tiene lugar de forma esporádica. Como consecuencia, la vigilancia del prurigo lumbar clásico permitirá detectar casos ocasionales de prurigo lumbar atípico. En ovejas, también se ha detectado en animales con genotipos PrP que son relativamente resistentes al prurigo lumbar clásico.

El prurigo lumbar clásico es endémico en muchas partes del mundo, donde a menudo ha sido introducido por la importación. Para obtener información actualizada sobre la prevalencia del prurigo lumbar, consulte la interfaz WAHIS de la OIE¹. El prurigo lumbar clásico se transmite de la madre a la descendencia en el periodo que transcurre desde el parto hasta el destete, y por vía intrauterina. La infección también puede transmitirse horizontalmente a ovejas o cabras no emparentadas. El material infeccioso puede persistir varios años en los pastos y en las instalaciones. Las membranas fetales constituyen una fuente de infección, y la leche procedente de animales afectados puede transmitir la enfermedad. El periodo de incubación entre la infección primaria y la enfermedad clínica suele ser superior a un año, y a veces puede exceder el periodo de vida comercial del animal. La mayoría de los casos tienen lugar a los 2 a 5 años de edad. La enfermedad clínica solamente se desarrolla si el agente penetra en el SNC. El prurigo lumbar atípico, cuando cursa clínicamente, se ha comprobado que se halla en animales de más edad, y los datos epidemiológicos indican que no se presenta como enfermedad infecciosa sino que tiene una distribución esporádica.

Identificación del agente: El prurigo lumbar clásico se puede reconocer por los signos clínicos, los cuales son variables, pero normalmente comienzan de manera insidiosa con anomalías en el comportamiento que pasan a ser signos neurológicos más evidentes, que consisten en prurito y descoordinación de movimientos. Los animales afectados pueden tener una mala condición corporal. Los casos de prurigo lumbar atípico pueden iniciar el curso de la enfermedad con ataxia. El diagnóstico se confirma poniendo de manifiesto la vacuolación específica de la EET o mediante la inmunodetección de PrP^{Sc} en las zonas diana del tejido encefálico. La inmunodetección de PrP^{Sc} en

1 <https://www.woah.org/es/que-hacemos/sanidad-y-bienestar-animal/recopilacion-de-datos-sobre-enfermedades/>

muestras de encéfalo constituye la base de las pruebas rápidas, que se utilizan principalmente en los programas de vigilancia activa. En estudios experimentales en ovejas y cabras, la acumulación de PrP^{Sc} en el encéfalo no es detectable hasta varios meses después de la exposición, de tal modo que un resultado negativo en una prueba no necesariamente indica que el animal no esté infectado.

La detección de PrP^{Sc} en tejidos linforreticulares durante el periodo de incubación del prurigo lumbar clásico en algunos animales ofrece un medio de diagnóstico preclínico de infección y podría ser útil a efectos de vigilancia. También puede llevarse a cabo utilizando tejido biopsiado de animales vivos, como por ejemplo, tejido linfoide asociado a la mucosa rectoanal (RAMALT), biopsias de tercer párpado o amígdala palatina. Sin embargo, no es adecuado para la detección de casos de prurigo lumbar atípico, puesto que hay poca afectación, o ninguna, del sistema linforeticular, ni en determinados casos clásicos, de modo que solo se puede utilizar para confirmar la presencia de infección y no puede utilizarse para demostrar la ausencia de enfermedad.

Actualmente, las formas reconocidas de prurigo lumbar pueden transmitirse con una eficiencia variable a distintos tipos de roedores de laboratorio salvajes y transgénicos respecto a la PrP inoculándoles tejido encefálico infectado, pero los largos periodos de incubación lo descartan como procedimiento diagnóstico práctico.

Pruebas serológicas: No se ha comprobado que la infección por prurigo lumbar desencadene ningún tipo de respuesta inmunitaria específica y, por lo tanto, no existen pruebas de diagnóstico útiles para detectar anticuerpos específicos.

Requisitos para las vacunas: No se dispone de vacunas.

A. INTRODUCCIÓN

El prurigo lumbar clásico (también denominado tembladera ovina o prurigo lumbar) es una enfermedad infecciosa neurodegenerativa progresiva y fatal que se presenta de forma natural en ovejas y cabras, que ha sido reconocida desde el siglo XVIII, y que se ha notificado en Europa Occidental, Norteamérica, Asia y África. No se dispone de datos que demuestren una relación causal entre el prurigo lumbar clásico o atípico y las EET humanas. Este es el arquetipo de las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET). Se ha observado la aparición natural en varias especies, incluido el hombre, de trastornos priónicos con una anatomopatología similar (Hörnlimann, 2006). Los trastornos priónicos se definen por la acumulación, en todos los casos, de una isoforma anormal (PrP^{Sc}) de la proteína codificada por el hospedador (PrP^C) en el sistema nervioso central (SNC), así como la detección variable de PrP^{Sc} en otros tejidos, como en el sistema linforreticular (SLR) y en otros tejidos o líquidos corporales.

El prurigo lumbar atípico (también denominado Nor98) también es una enfermedad neurodegenerativa de las ovejas y las cabras que se describió por primera vez en Noruega en 1998 (Benestad et al., 2008). Como en el caso de la enfermedad clásica, se asocia a acumulaciones anómalas de proteína priónica, pero a diferencia del prurigo lumbar clásico, no se ha comprobado que se transmita de forma natural a los animales en condiciones de campo (EFSA, 2021). La vigilancia activa basada en métodos inmunoquímicos rápidos ha proporcionado indicios de la gran cantidad de casos que existen por toda Europa, puesto que se ha notificado también en las islas Falkland (Epstein et al., 2005), Norteamérica (Loiacono et al., 2009), Australia y Nueva Zelanda (Kittelberger et al., 2010). Aunque la epidemiología no sugiere la transmisión en condiciones de campo (Benestad et al., 2008) y no se considera transmisible desde el punto de vista zosanitario, puede transmitirse experimentalmente (Simmons et al., 2011). En estudios retrospectivos se han identificado casos de los años 1980 anteriores a la vigilancia activa. Se ha identificado prurigo lumbar en ovejas de genotipos considerados relativamente resistentes al prurigo lumbar clásico, y también en cabras. La coinfección por prurigo lumbar clásico y atípico se da en muy pocas ocasiones y, de hecho, solo se ha notificado un caso en todo el mundo (Mazza et al., 2010).

Actualmente, varias isoformas de la proteína priónica anómala específica de enfermedad (PrP^{Sc}) se consideran agentes causales de enfermedades priónicas. La caracterización se basa en varios parámetros fenotípicos, como datos clínicos, histopatológicos e inmunopatológicos, parámetros bioquímicos de la PrP^{Sc}, como la sensibilidad a la proteasa o el punto de segmentación y, si es necesario, parámetros biológicos observados en modelos murinos.

1. Signos clínicos

Los signos clínicos del prurigo lumbar clásico (Konold y Phelan, 2014) suelen empezar de forma insidiosa, a menudo con cambios de comportamiento que se evidencian solo con inspecciones reiteradas. Estos sutiles rasgos de presentación, que pueden consistir en una confusión aparente, separación del rebaño y mirada fija, evolucionan dando paso a una enfermedad neurológica más definida, a menudo caracterizada por signos de prurito y ataxia o descoordinación de la marcha. Suele aparecer prurito o ataxia dominando el curso clínico. El animal puede morir tras un prolongado periodo en el que solo se observan vagos signos neurológicos, aunque el animal puede incluso morir sin signos premonitorios. Estos signos clínicos, individualmente, no son específicos de la enfermedad y la sospecha clínica de enfermedad debe confirmarse mediante otras pruebas.

El prurito se reconoce principalmente porque los animales se frotan o rascan compulsivamente contra objetos fijos, se mordisquean la piel y se rascan con una pata trasera o con los cuernos. Esto da lugar a una gran pérdida de lana, sobre todo en la parte lateral del tórax, los flancos, los cuartos traseros y la base de la cola. La persistencia del prurito a menudo da lugar a lesiones cutáneas localizadas auto-infligidas. Estas pueden producirse en zonas de pérdida de lana y en la testuz, la cara, las orejas y las patas. El rascado del dorso a menudo puede desencadenar un “reflejo de mordisqueo” característico, que también se puede provocar por los movimientos de rascados de la propia oveja. Sin embargo, algunas ovejas o cabras con prurigo lumbar pueden no presentar signos evidentes de prurito. Inicialmente puede observarse ataxia o incoordinación en el andar, como una dificultad de colocación de las patas traseras al girar, balanceo de los cuartos traseros y una marcha de paso o trote con gran elevación de las patas delanteras. Pueden producirse traspies y caídas, pero el animal en general es capaz de levantarse enseguida. Estos signos avanzan dando paso a debilidad y decúbito. Otros signos de prurigo lumbar clásico pueden consistir en chirriar de dientes (bruxismo), cabeza baja, un ligero temblor de la cabeza o el cuerpo y, en ocasiones muy infrecuentes, convulsiones o dificultad visual. En la mayoría de los casos también hay una pérdida de la condición corporal o de peso.

En el prurigo lumbar atípico, el principal signo clínico es una ataxia en ausencia de prurito, aunque también se ha observado el desplazamiento en círculos.

En las páginas web del Laboratorio de Referencia de la OIE del Reino Unido² pueden descargarse videos que ilustran los signos clínicos del prurigo lumbar.

La evolución de los signos clínicos es muy variable, dura entre una semana y hasta varios meses, con un resultado inevitablemente fatal. También hay variación en los signos clínicos entre animales y entre razas ovinas. Estas variaciones pueden deberse a la influencia del genotipo del hospedador y de la cepa causal. Asimismo, en el curso de la enfermedad también pueden influir factores ambientales. Por tanto, el diagnóstico clínico de casos concretos de prurigo lumbar puede ser difícil. Los signos clínicos del prurigo lumbar clásico pueden, sobre todo en la fase inicial de la enfermedad, parecerse a los de otros trastornos de los pequeños rumiantes adultos, como ectoparasitismo, pseudorrabia (enfermedad de Aujeszky), rabia, listeriosis cerebral, neumonía progresiva ovina (maedi-visna), toxemia de gestación (cetosis), hipomagnesemia e intoxicaciones por sustancias químicas o plantas.

2. Factores genéticos del hospedador

La cepa del agente causal y las variables del hospedador determinan la expresión de la enfermedad. En las ovejas, se han asociado distintos genotipos de la *PrP* a la susceptibilidad relativa a las EET. Los polimorfismos en los codones 136 y 171 son de especial importancia para determinar la susceptibilidad general de las ovejas al prurigo lumbar clásico. Los genotipos que confieren susceptibilidad al prurigo lumbar clásico se asocian a resistencia al prurigo lumbar atípico, mientras que los polimorfismos en los codones 141 y 154 también pueden afectar a la susceptibilidad al prurigo lumbar atípico.

En las cabras, el genotipo de la *PrP* también influye en la susceptibilidad a la enfermedad. Sin embargo, en esta especie la secuencia de la *PrP* es más variable en comparación con la de las ovejas, y los polimorfismos pueden tener una distribución diversa en las poblaciones caprinas en función de la raza y la localización geográfica. Por consiguiente, los programas genéticos destinados a aumentar la resistencia al prurigo lumbar clásico en una región pueden no ser de aplicación universal. Los polimorfismos en los codones 146 y 222 afectan a la susceptibilidad al prurigo lumbar clásico y pueden utilizarse para aumentar la resistencia genética en los rebaños de cabras. Se sabe

2 <https://science.vla.gov.uk/tseglobalnet/documents/clinical-signs-tse-sheep-video.pdf>

muy poco sobre la influencia de la genética en el prurigo lumbar atípico en las cabras, aunque hay algunas pruebas que sugieren que ciertos codones pueden estar asociados a la susceptibilidad a la enfermedad (EFSA 2021).

Los mecanismos por los cuales los parámetros relacionados con cepa y con hospedador influyen en el fenotipo de la enfermedad todavía no se conocen del todo (Consúltense la revisión reciente de EFSA [2014]).

3. Discriminación entre el prurigo lumbar clásico y la EEB

La posibilidad de diferenciar el prurigo lumbar clásico de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) es especialmente importante en pequeños rumiantes por la naturaleza zoonótica de la EEB y la posibilidad de que los pequeños rumiantes hayan estado expuestos en el pasado a través de pienso contaminado. Por ello, la tipificación molecular se basa en la unión diferencial del epítipo de la PrP^{Sc}, que puede determinarse mediante inmunohistoquímica (IHC) o inmunoelectrotransferencia. No obstante, si la EEB no puede diferenciarse del prurigo lumbar clásico de forma definitiva por tipificación molecular, deben iniciarse bioensayos con roedores para resolver este problema.

4. Vigilancia

Dadas las conocidas deficiencias de la vigilancia basal (pasiva) y la ausencia de componentes de vigilancia activa, se desconoce el verdadero estatus de muchos países respecto al prurigo lumbar clásico. Objetivamente, establecer ausencia de infección en un rebaño nacional requiere un nivel constante y considerable de vigilancia activa. Algunos países no han registrado nunca prurigo lumbar clásico con una vigilancia de fondo general y/o dirigida, mientras que otros han mantenido la ausencia durante varios periodos mediante exhaustivas políticas y seguimiento preventivos. El prurigo lumbar clásico suele tener lugar en ovejas de 2-5 años de edad. En ocasiones muy infrecuentes se dan casos en ovejas de menos de 1 año de edad. En cuanto al prurigo lumbar atípico, se ha registrado un porcentaje considerable de casos en ovejas de más de 5 años de edad. En alguna ocasión, se han detectado ovejas con infecciones mixtas de prurigo lumbar clásico y atípico. En algunos casos de prurigo lumbar clásico, la vida comercial de las ovejas puede ser demasiado corta o puede haber tenido lugar una exposición demasiado tardía como para que se desarrolle la enfermedad clínica. También se ha descrito prurigo lumbar, tanto clásico como atípico, en cabras, y prurigo lumbar clásico en muflones (*Ovis musimon*) en cautividad. La mayoría de razas ovinas y caprinas pueden resultar afectadas. La infección en ovejas puede pasar de la oveja al cordero en el periodo que va del parto al destete. El prurigo lumbar clásico puede transmitirse de la madre a la descendencia durante el periodo que va del parto al destete, y posiblemente también por vía intrauterina (Spiropoulos et al., 2014). La infección también puede transmitirse horizontalmente a animales no emparentados, incluso sin contacto directo (Dexter et al., 2009). Se sabe que las membranas fetales son una fuente de infección, que y la leche también puede transmitir la enfermedad (Konold et al., 2013). El pasto en el que hayan pastado previamente animales infectados, o bien las instalaciones en las que previamente se hayan alojado animales infectados, también constituyen un riesgo (Gough et al., 2015; Hawkins et al., 2015). Los animales que estén incubando la enfermedad, e incluso los animales que nunca hayan presentado signos clínicos, también pueden suponer una fuente de infección para los demás.

5. Bioseguridad

El riesgo biológico que suponen las pruebas de diagnóstico del prurigo lumbar para el ser humano parece ser bajo, pero las manipulaciones de laboratorio con material que pueda estar contaminado deben realizarse a un nivel de bioseguridad y contención adecuado, que se determinará a partir de un análisis del riesgo biológico (véase el Capítulo 1.1.4. *Bioseguridad y bioprotección: norma para la gestión del riesgo biológico en el laboratorio veterinario y en las instalaciones de los animales*). Aunque la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) del ser humano no se da con mayor frecuencia en las personas que ocupan puestos de trabajo que implican un contacto directo con el agente causal del prurigo lumbar, la extrema resistencia química y física del agente causal del prurigo lumbar y el hecho de que sea transmisible experimentalmente por inyección a gran variedad de especies de mamíferos, como ratones transgénicos humanizados (Cassard et al., 2014) y primates no humanos (Comoy et al., 2015) indican que lo prudente es aplicar medidas para prevenir la exposición del ser humano.

B. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Tabla 1. Métodos analíticos disponibles para el diagnóstico del prurigo lumbar y su propósito

Método	Propósito					
	Demostrar ausencia de infección en la población	Demostrar ausencia de infección en animales individuales antes de los desplazamientos	Contribuir a las políticas de erradicación	Confirmar casos clínicos	Determinar la prevalencia de la infección – vigilancia	Determinar el estado inmunitario en animales o poblaciones tras la vacunación
Identificación del agente						
Histopatología	-	-	-	+	-	-
IHC	-	-	++	+++	++	-
Inmunoelctrotransferencia	-	-	++	+++	++	-
Pruebas rápidas	-	-	+++	+	+++	-

Clave: +++ = método recomendado para este propósito; ++ = método recomendado pero tiene limitaciones; + = método adecuado en muy pocas situaciones; - = no adecuado para este propósito.
IHC = inmunohistoquímica.

Una isoforma mal plegada, parcialmente resistente a la proteasa y específica de enfermedad de una proteína de membrana PrP^C (PrP^{Sc}) tiene una importancia crucial para la patogenia de las EET. Según la hipótesis del prión, la PrP^{Sc} es el principal o único componente del agente infeccioso, y el diagnóstico se confirma mediante la detección de la PrP^{Sc} en tejido encefálico a partir de técnicas inmunohistoquímicas (IHC) o inmunoquímicas. Por definición, la demostración específica de la infectividad se basaría en la transmisión experimental, pero por motivos éticos y debido a la larga duración de los periodos de incubación relacionados con las EET, el criterio de la transmisibilidad no se emplea en el diagnóstico de rutina. Sin embargo, la caracterización biológica de la transmisión es un componente experimental importante de la definición de cualquier nueva variante fenotípica emergente de prurigo lumbar, así como de la diferenciación entre los casos de prurigo lumbar y los de EEB en cabras y ovejas.

El bulbo raquídeo a nivel del obex (el primer sitio en el que se buscan alteraciones morfológicas vacuolares por ser el que las presenta con mayor probabilidad [Wood et al., 1997]) es el nivel del SNC más consistente y apropiado para el diagnóstico del prurigo lumbar clásico, utilizando métodos de vacuolización o de inmunodetección de PrP^{Sc}. En el prurigo lumbar atípico, el bulbo raquídeo se ve muy poco afectado, mientras que el cerebelo, el tálamo y los ganglios basales se ven afectados de forma más constante y manifiesta (Benestad et al., 2008; Moore et al., 2008). Por lo tanto, teniendo en cuenta consideraciones prácticas y logísticas de muestreo, para establecer un diagnóstico sólido y una clasificación de los casos de prurigo lumbar clásico y atípico, deben ser muestreados a través del foramen magnum y examinados el bulbo raquídeo y el cerebelo.

Aunque el examen histopatológico todavía se puede utilizar para detectar lesiones vacuolares en el SNC (Gavier-Widen et al., 2005) a nivel del obex para la confirmación del prurigo lumbar clásico, no permite detectar el prurigo lumbar atípico (Moore et al., 2008). No obstante, la detección de PrP^{Sc} mediante examen por IHC y/o técnicas de inmunodetección a partir de muestras de bulbo raquídeo y del cerebelo han aumentado la sensibilidad diagnóstica, y ahora la vigilancia activa de grandes poblaciones se lleva a cabo con pruebas rápidas de detección de PrP^{Sc} (véase abajo). La PrP^{Sc} detectable precede la vacuolación y los signos clínicos, lo cual hace de las pruebas basadas en anticuerpos una opción más sensible. Aunque cuando se disponga de muestras los casos clínicamente sospechosos de prurigo lumbar deben seguir investigándose inicialmente mediante examen histopatológico para descartar alteraciones morfológicas. No obstante, todo diagnóstico morfológico debe confirmarse mediante la demostración de PrP^{Sc} en el SNC.

Existen métodos rápidos disponibles en el mercado para la detección de PrP^{Sc}, que fueron introducidos originariamente para el diagnóstico de la EEB y otros se han desarrollado y aprobado específicamente para su uso

con muestras de pequeños rumiantes. Se trata del enzimoimmunoanálisis (ELISA), y proporciona un cribado preliminar a partir de la cual las muestras que dan resultados positivos o dudosos se someten a examen mediante pruebas confirmativas de IHC o de inmunoelectrotransferencia. Se ha comprobado que todos estos métodos son capaces de detectar prurigo lumbar si se toman las muestras adecuadas (EFSA, 2005a; EFSA, 2012). La sensibilidad analítica de estos kits está siendo revisada por la Comisión Europea, y en la página web del Laboratorio de Referencia a nivel europeo (EURL)³ se ofrecen enlaces a información sobre el rendimiento de las pruebas actualmente autorizadas. En el Anexo X de la última enmienda del Reglamento (EC) No. 999/2001 puede consultarse una lista de las pruebas que están actualmente autorizadas por la Comisión Europea. El hecho de que no se observen alteraciones histológicas típicas o no se detecte PrP^{Sc} no sirve para confirmar la ausencia de la enfermedad; la concordancia entre los resultados de múltiples enfoques de diagnóstico proporciona la mejor garantía de exactitud. En la vigilancia que tiene por objeto la obtención de pruebas de ausencia de prurigo lumbar en poblaciones de pequeños rumiantes, puede ser necesaria la aplicación de múltiples criterios de diagnóstico y la utilización de al menos dos métodos de laboratorio (histopatológico e inmunohistoquímico, o inmunoelectrotransferencia) con tejido del SNC muestreado con precisión (como mínimo bulbo raquídeo y cerebelo) para mantener un alto grado de confianza en los resultados negativos.

En los últimos años, la vigilancia pasiva del prurigo lumbar clásico, que incluye el examen de material del SNC procedente de casos clínicamente sospechosos, se ha complementado en muchos países con la vigilancia activa, dirigida a animales adultos desviejados y muertos en la explotación (animales enfermos o muertos, también denominados animales de riesgo), que se analizan post-mortem utilizando pruebas rápidas para detectar PrP^{Sc}. En el prurigo lumbar clásico, también se pueden aplicar enfoques de cribado que no se basen exclusivamente en el examen de tejido del SNC de animales muertos para detectar animales expuestos, sino en la presencia extendida de PrP^{Sc} en el tejido linforreticular de muchos animales para detectar animales infectados, mediante biopsia de amígdalas palatinas, membrana nictitante, ganglios linfáticos superficiales o, más recientemente, tejido linforreticular de la mucosa rectal (González *et al.*, 2006). No obstante, es importante destacar que no todos los animales con prurigo lumbar clásico presentan una afectación linforreticular detectable, y hasta ahora no se ha detectado PrP^{Sc} en los tejidos linforreticulares de casos de ovejas o cabras con prurigo lumbar atípico (Benestad *et al.*, 2008). No obstante, el análisis de tejido linforreticular ofrece la oportunidad de detectar algunos animales infectados con prurigo lumbar clásico en fases relativamente tempranas de la incubación, antes de que el SNC dé resultados positivos.

Debido a la compleja epidemiología del prurigo lumbar, la parte de la población que debe muestrearse, así como los tejidos que deben analizarse, difieren en función del objetivo de las pruebas. Para la vigilancia destinada a conocer la prevalencia de la enfermedad podría ser suficiente con un examen de tejido del SNC de ovejas y cabras adultas, por los motivos comentados anteriormente. No obstante, al realizar pruebas para estimar la prevalencia de la enfermedad se deben tener en cuenta ciertos factores, como la estratificación del sector ovino, la dosis o nivel de infección en rebaños específicos, la frecuencia de la enfermedad y la afectación proporcional del LRS en distintos genotipos, así como el efecto que ejerce la combinación del genotipo y la cepa del agente causal en el periodo de incubación.

La necesidad de diferenciar entre casos de prurigo lumbar y una posible EEB en ovejas y cabras ha conducido a la elaboración de métodos de diagnóstico que permitan discriminar entre los agentes patógenos causantes de estas dos infecciones. La conformación de la PrP específica de la enfermedad producida en ovejas infectadas por EEB es diferente de la conformación de la PrP específica del prurigo lumbar natural de las ovejas. Esas diferencias de conformación pueden detectarse por inmunoelectrotransferencia o inmunohistoquímica utilizando anticuerpos específicos contra los epítomos (se resume en EFSA [2005b]). Dentro de la Unión Europea, la estrategia utilizada para la mencionada diferenciación consiste en el examen del material del SNC originario tras la detección inicial por medio de vigilancia activa o pasiva (cribado inicial) en un procedimiento que incluye fase primaria, secundaria y terciaria, que implica el uso de un método de inmunoelectrotransferencia capaz de tal discriminación, seguido de una revisión por parte de expertos y de la investigación adicional mediante la aplicación de métodos bioquímicos e inmunohistoquímicos de todos los casos en los que la discriminación primaria haya sido ambigua y, finalmente, si la clasificación todavía no puede excluir la EEB, la transmisión desde ratones a un grupo estandarizado de ratones transgénicos como se describe en <https://science.vla.gov.uk/tseglobalnet/documents/tse-oie-rl-handbook.pdf>. La interpretación de los métodos *in-vitro* (la inmunoelectrotransferencia o el ELISA) se basa en las diferencias existentes entre la EEB y el prurigo lumbar en el sitio de segmentación N terminal para la digestión de la PrP^{Sc} con la proteinasa K. El sistema de la IHC *in-situ* se basa en los patrones de distribución y en el marcaje específico de epítomos de la PrP^{Sc} en el encéfalo y en los tejidos linforreticulares. Para aumentar la sensibilidad diagnóstica, cada

3 <http://www.izsto.it/index.php/centri-di-eccellenza/174-centri-di-eccellenza/2397-laboratorio-di-riferimento-europeo-per-le-encefalopatie-spongiformi-trasmissibili>

vez se usan más los métodos *in vitro* más recientes, como la conversión inducida por agitación (QuIC) (Orrù *et al.*, 2012), y la amplificación cíclica del mal plegado de las proteínas (PMCA) (Castilla *et al.*, 2006), aunque ninguno de ellos se ha aprobado formalmente para su aplicación con finalidades reglamentarias. Estos métodos emplean PrP normal como sustrato y múltiples rondas de agregación proteica para lograr la amplificación de cantidades incluso muy pequeñas de PrP^{Sc}; la PMCA, en particular, también tiene cierta utilidad para la discriminación a nivel de cepa (Gough *et al.*, 2014).

Las muestras para el control de calidad (CC) y la garantía de calidad (GC), así como las que actúan como control positivo o negativo, son partes fundamentales de los procedimientos analíticos, y puede obtenerse asesoramiento y materiales de control en los Laboratorios de Referencia de la OIE.

1. Detección del agente

1.1. Elección y preparación de la muestra

La preocupación por la presencia de la EEB en poblaciones de pequeños rumiantes y, más recientemente, el descubrimiento del prurigo lumbar atípico han influido en los tipos de estrategias a aplicar en el muestreo y el diagnóstico. Aunque un muestreo exhaustivo y la aplicación de múltiples métodos analíticos servirían para contrarrestar las principales incertidumbres en el diagnóstico de las enfermedades de los pequeños rumiantes causadas por priones, los factores funcionales también determinan los aspectos de viabilidad y económicos. La implementación relativa de programas de vigilancia pasiva y activa, y los métodos diagnósticos aplicados, también influyen en la estrategia de muestreo. De ahí que la selección y la recomendación de los métodos estén necesariamente sujetas a una revisión continua.

Para el diagnóstico rutinario, el material de la muestra del SNC se guarda fresco o congelado para las pruebas bioquímicas ulteriores o se fija para las preparaciones histológicas. Cuando existan programas para la identificación de la posible infección por EEB en pequeños rumiantes, el muestreo debe realizarse de forma aséptica utilizando instrumentos nuevos estériles y desechables, o bien instrumentos esterilizados en las condiciones especificadas para la descontaminación de priones, (véase el capítulo 3.4.5. EEB). Debe evitarse la contaminación cruzada durante la realización de las necropsias y del muestreo. Por tanto, en los siguientes procedimientos en los que se muestrea el tejido fresco para su utilización con métodos bioquímicos, debe reservarse una alícuota para los estudios de transmisión. Aunque, en muchos casos, la enfermedad puede confirmarse con material autolisado o conservado en condiciones subóptimas, dichas muestras serán poco fiables para la confirmación de la ausencia de prurigo lumbar.

1.1.1. Casos clínicos sospechosos

Las ovejas sospechosas de padecer prurigo lumbar clásico o atípico (según la vigilancia pasiva) deben sacrificarse con una inyección intravenosa de barbitúricos y debe extraérseles el encéfalo completo mediante procedimientos de necropsia estándar lo antes posible tras su muerte. Se aconseja extraer el encéfalo completo para poder llevar a cabo exámenes anatomopatológicos con el fin de diferenciar entre los diferentes signos posibles de enfermedad priónica y para el diagnóstico diferencial de los trastornos encefálicos no relacionados con priones. La elección de los métodos de muestreo del tejido encefálico para la aplicación de técnicas de detección de la PrP en las que se requiere el uso de tejido fresco y de técnicas histológicas deberá basarse en el hecho de que ofrezcan una sensibilidad diagnóstica óptima en diferentes zonas del encéfalo y en la garantía de que no pueda utilizarse la misma zona para las pruebas con tejido fresco /congelado y para las pruebas con tejido fijado. Se recomienda la utilización del siguiente protocolo, pero este puede modificarse si debe adaptarse a un conjunto determinado de pruebas. Se puede obtener información adicional de los Laboratorios de Referencia de la OIE (consúltese la lista actualizada en la página web de la OIE⁴).

Inicialmente, se toma un bloque coronal de bulbo raquídeo que incluya el óbex (véase el capítulo 3.4.5., Figura 1) para la fijación en al menos 10 veces su volumen de solución salina con formol al 10% durante 3–5 días antes de procesarlo para el examen histológico e inmunohistoquímico. Deben tomarse precauciones para evitar que esa muestra se congele. Para la detección de PrP^{Sc},

4 <https://www.woah.org/es/que-ofrecemos/red-de-expertos/laboratorios-de-referencia/#ui-id-3>

se toman muestras de tejido fresco y se analizan de inmediato o bien se conservan congeladas (a -20°C o menos) antes de la extracción de la proteína. Si es posible, las muestras deben proporcionar 5 g de tejido. De entrada, deben tomarse de la parte caudal del bulbo raquídeo, y si es necesario, debe suplementarse con el tronco del encéfalo inmediatamente rostral al bulbo raquídeo– muestra de óbex. El submuestreo de este tejido, necesario para poder utilizarlo con muchos métodos bioquímicos, se puede lograr dividiéndolo en dos mitades por el plano medio o mediante corte transversal. La posible variación del muestreo en función de los requisitos de las pruebas rápidas a nivel del óbex se describe más adelante en el apartado sobre muestreo para las pruebas rápidas. Para una detección óptima del prurigo lumbar atípico, debe tomarse también una muestra del cerebelo; una parte debe conservarse fresca/congelada o fijarse como se ha descrito anteriormente. Las muestras de bulbo raquídeo y cerebelo se procesan de forma idéntica.

Cuando se disponga de todo el encéfalo, tras el muestreo inicial del bulbo raquídeo y el cerebelo, el resto del cerebro deberá ser hemiseccionado. Una mitad debe conservarse fresca/congelada, mientras que la otra debe fijarse en 10 veces su volumen de solución salina con formol al 10% durante al menos 7–10 días. Esto permitiría analizar otras zonas del encéfalo mediante diversos métodos, incluidos los bioensayos en roedores, para caracterizar completamente el fenotipo de las EET de los casos difíciles

Los requisitos para la caracterización anatomopatológica o para el diagnóstico diferencial a partir de otros trastornos anatomopatológicos del SNC pueden lograrse tomando cortes adicionales de todas las regiones principales del encéfalo a partir del encéfalo seccionado a la mitad y fijado para el examen histológico o mediante IHC.

1.1.2. Muestreo para la vigilancia activa mediante pruebas rápidas

Para la aplicación de pruebas rápidas, se han diseñado métodos para la extracción del tronco del encéfalo por el foramen magno utilizando instrumentos adecuados con forma de cuchara, semejantes a los utilizados en el ganado vacuno para el muestreo destinado al diagnóstico de la EEB (véase el capítulo 3.4.5., Figura 2). Aunque no es el mejor, este sistema puede utilizarse también en casos sospechosos de enfermedad clínica. Como mínimo se requiere una muestra de tejido del tronco del encéfalo a la altura del óbex. Para detectar el prurigo lumbar atípico, también se debe tomar una muestra del cerebelo con una cuchara a través del foramen magno tras la extracción del tronco encefálico. La porción de tronco del encéfalo se corta en dos en el plano medio para utilizar una mitad (fresca o congelada) en una prueba rápida, y la otra (fijada) para histopatología. Como alternativa, se fija una porción coronal completa que incluya el óbex, y se toma una porción de la parte caudal del bulbo raquídeo adyacente para la prueba rápida. En el pasado se ha recomendado la utilización de la porción coronal completa para determinar si las alteraciones morfológicas eran simétricas, pero, con la introducción de las técnicas moleculares rápidas, existe una competición entre las distintas pruebas en torno a cuál de las zonas del óbex resulta óptima para el diagnóstico. Con algunos kits de pruebas rápidas se utiliza un enfoque de muestreo para obtener una masa adecuada de material de la zona del óbex. Aunque el corte por el plano medio de la región del óbex del tronco del encéfalo conlleva una pérdida de la facilidad para valorar la simetría de la lesión vacuolar, esa desventaja se ve compensada por la mayor especificidad de la inmunohistoquímica para detectar la PrP^{Sc}. Sin embargo, si se adopta este sistema o el sistema de muestreo de la parte central, es fundamental asegurarse de que no se va a comprometer la zona contralateral diana. El núcleo dorsal del nervio vago (la zona diana óptima en la mayoría de casos de prurigo lumbar) es una columna delgada que queda próxima a la línea media (véase el capítulo 3.4.5. Figura 3). Las opciones también dependen de los instrumentos de muestreo específicos que proporcione el fabricante de los kits de análisis.

En todos los métodos de muestreo es fundamental que se forme a los operarios y que la formación incluya información sobre la neuroanatomía macroscópica y de los cortes transversales del tronco del encéfalo, así como sobre la localización precisa de las zonas diana en las que se acumula la PrP^{Sc} específica de la enfermedad.

Para diferenciar entre los casos de prurigo clásico y los de prurigo atípico, se requieren porciones de cerebelo fijado y fresco/congelado.

1.2. Examen histológico

Las alteraciones morfológicas del SNC son las propias de una encefalopatía espongiiforme y consisten sobre todo en una vacuolización de los cuerpos de las neuronas y del neurópilo circundante, acompañada de una gliosis variable y normalmente menos llamativa (en concreto una reacción astrocítica). Lo típico es que las lesiones tengan una distribución simétrica bilateral. Existe una gran variación en el patrón de distribución de la vacuolización. Las lesiones producidas por el prurigo lumbar clásico son por lo general más evidentes en el tronco del encéfalo y con frecuencia afectan al núcleo dorsal del nervio vago. Debe tenerse cuidado si se interpreta la mera histopatología, puesto que también puede haber cierta vacuolización casual de neuronas en los encéfalos de ovejas aparentemente sanas, aunque es algo poco frecuente (Hörnlimann, 2006). No existe correlación directa entre la gravedad de los signos clínicos y la de las alteraciones anatomopatológicas. Un diagnóstico clínico de un caso sospechoso de prurigo lumbar no puede descartarse por el hecho de no haber observado alteraciones vacuolares importantes en el encéfalo, y este examen debe estar respaldado por pruebas que permitan la detección de una acumulación de formas de PrP específicas de la enfermedad. Esto es especialmente importante en el caso del prurigo lumbar atípico, en el que no hay vacuolización en el tronco del encéfalo. En estos casos, la vacuolización, si es que la hay, en general se limita a la capa molecular de la corteza cerebelar, la corteza cerebral y los ganglios basales.

A pesar de esta variabilidad, el examen histológico de cortes del bulbo raquídeo a la altura del óbex puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico en la mayor parte de los casos clínicamente sospechosos de prurigo lumbar (Gavier-Widen *et al.*, 2005; Wood *et al.*, 1997). Puede establecerse la ausencia de lesiones con el mayor grado de confianza examinando varias zonas representativas de todo el encéfalo.

Aunque el examen histológico no debe utilizarse como prueba primaria de cribado o de confirmación en los programas de vigilancia del prurigo lumbar, puede utilizarse para identificar casos de prurigo lumbar mediante el examen de cortes teñidos con hematoxilina y eosina que pueden generarse durante otros programas de vigilancia. El examen histológico sigue siendo una valiosa herramienta de investigación, sobre todo para registrar la distribución e intensidad de las lesiones vacuolares en el SNC y para llegar a un diagnóstico diferencial en caso de que el resultado para prurigo lumbar sea negativo.

1.3. Detección de formas de PrP específicas de la enfermedad

Actualmente, los métodos de demostración de la acumulación de formas de PrP específicas de la enfermedad en zonas concretas constituyen la principal estrategia para el diagnóstico del prurigo lumbar tanto clásico como atípico (Gavier-Widen *et al.*, 2005). En los casos clínicos sospechosos, se aboga por la utilización de la inmunoelectrotransferencia, la IHC o, cuando sea posible, ambas, para la confirmación del diagnóstico. En los casos sospechosos, la inmunohistoquímica de cortes de tejido para demostrar la acumulación de PrP^{Sc} debe aplicarse en paralelo con la histología sistemática. También se recomienda utilizar de forma conjunta la IHC y la inmunoelectrotransferencia para aportar información adicional cuando los cortes histológicos presentan lesiones leves y se consideran dudosos. En los programas de vigilancia activa, el diagnóstico primario se realizará normalmente mediante la utilización de pruebas rápidas y, en caso de que se obtengan resultados positivos o inconcluyentes, también deben aplicarse métodos confirmativos (inmunoelectrotransferencia, IHC o ambas, a ser posible). Ahora se utiliza gran variedad de antisueros y de anticuerpos monoclonales para la detección de la PrP por métodos inmunoquímicos, y algunos pueden comprarse. En los Laboratorios de Referencia de la OIE para el prurigo lumbar puede pedirse consejo acerca de los métodos analíticos y los reactivos (consúltese la lista actualizada en la página web de la OIE).

1.3.1. Métodos inmunohistoquímicos

La acumulación de PrP^{Sc} específica de enfermedad en el encéfalo afectado por prurigo lumbar se demuestra mediante inmunohistoquímica con material fijado de forma rutinaria con formalina aplicando varias técnicas para desenmascarar los epitopos y utilizando anticuerpos adecuados contra la PrP. El reconocimiento de las configuraciones morfológicas de inmunomarcaje específicas de la enfermedad, sus combinaciones celulares y patrones de distribución neuroanatómica proporcionan la base para el diagnóstico confirmativo del prurigo lumbar clásico (Ryder *et al.*, 2001) y del atípico (Benestad *et al.*, 2008). Se puede acceder a un protocolo y una lista de anticuerpos que se ha demostrado que son útiles para la IHC en la página web del

Laboratorio de Referencia de la OIE⁵. En reconocimiento de la distribución de habilidades genéricas en los Laboratorios de Referencia nacionales, y de la utilidad del enfoque IHC, es se permite una variación de la metodología entre laboratorios, que deberá someterse a las adecuadas pruebas de eficiencia y de garantía de calidad.

Si no se pueden obtener resultados del examen histopatológico e inmunohistoquímico, por ejemplo, debido a un mal estado de la muestras, es decir, casos de intensa autólisis, las otras opciones son la inmunoelectrotransferencia y las pruebas rápidas. De forma semejante, estos métodos también pueden aplicarse en circunstancias en las que, a veces por error en el momento de la necropsia, el material del SNC destinado a la fijación y el examen histológico se ha congelado. Si a continuación se fijan, todavía se pueden aplicar métodos inmunohistoquímicos a muestras previamente congeladas, pero puede comprometerse la habilidad para identificar los sitios anatómicos, lo que quiere decir que cualquier resultado “negativo” debe ser cualificado. Con modificaciones, la inmunoelectrotransferencia puede también aplicarse con éxito en tejido fijado con formalina (Kunkle *et al.*, 2008).

1.3.2. Métodos basados en la inmunoelectrotransferencia

Todas las técnicas basadas en la inmunoelectrotransferencia dependen de la extracción con detergente seguida del tratamiento con la enzima proteínasa K para digerir toda proteína normal del hospedador (PrP^c). De este modo, la única proteína que queda para unirse a un anticuerpo específico es la PrP^{res} (la forma truncada parcialmente resistente a la proteasa de la proteína anómala del prión [PrP^{Sc}]), lo cual proporciona una señal de detección en muestras de encéfalo positivas. Un diagnóstico basado en la detección de la PrP^{res} mediante inmunoelectrotransferencia para casos de prurigo lumbar clásico requiere haya bandas inmunomarcadas correspondientes a proteínas con masas moleculares situadas dentro del intervalo de 17 kDa (PrP^{res} no glucosilada) a 27 kDa (PrP^{res} diglucosilada) solo en los carriles correspondientes a las muestras tratadas con proteínasa K, y que los carriles de las muestras resulten adecuadas para la comparación. Se han publicado varios métodos de inmunoelectrotransferencia sensibles para la detección de la PrP^{res} ovina del prurigo lumbar clásico (Arsac *et al.*, 2007; Langeveld *et al.*, 2014; Stack, 2004; Stack *et al.*, 2006).

En los casos de prurigo lumbar atípico o Nor98, se han visualizado múltiples bandas mediante inmunoelectrotransferencia, que oscilan entre los 11 y los 31 kDa. Dado que la PrP^{Sc} del prurigo lumbar atípico es menos resistente a la digestión con proteínasa K que la PrP^{Sc} del prurigo lumbar clásico, las técnicas optimizadas para detectar prurigo lumbar atípico emplean una concentración baja de esta enzima en el procedimiento (Arsac *et al.*, 2007; Benestad *et al.*, 2008).

La técnica original utilizada para el diagnóstico de la EEB, que se ha denominado “técnica de inmunoelectrotransferencia de la OIE” (Stack *et al.*, 2006) se basa en la extracción con detergente de grandes cantidades de material encefálico fresco (es decir, de 2-4 g) seguida de una ultracentrifugación para concentrar la PrP, y por último se aplica el tratamiento con proteínasa K. Esta técnica también puede utilizarse para detectar muestras positivas a prurigo lumbar clásico o atípico.

Se pueden consultar los protocolos de inmunoelectrotransferencia en los Laboratorios de Referencia de la OIE para el prurigo lumbar (consúltese la lista actualizada en la página web de la OIE).

1.3.3. Pruebas rápidas

Se han elaborado y evaluado para el diagnóstico pruebas rápidas de inmunodiagnóstico para la detección de PrP^{Sc} en el tejido encefálico de pequeños rumiantes (EFSA, 2005a; 2012), y todas ellas pueden comprarse. Deben consultarse las instrucciones que proporciona el fabricante, que habrán sido aprobadas antes de comercializar el producto, y sometidas a pruebas de garantía de calidad. Normalmente no se permite ni recomienda desviarse de los métodos analíticos que proporcionan los fabricantes sin la evaluación y documentación correspondientes (véase el

5 <https://science.vla.gov.uk/tseglobalnet/confirmatory-diagnosis.html>

Capítulo 2.6.8. *Comparabilidad entre pruebas tras la aplicación de cambios menores en un método analítico validado*).

Las pruebas rápidas se basan en la optimización de los reactivos utilizados para la extracción y digestión, y en ellas se emplean anticuerpos monoclonales específicos para la detección. Las pruebas requieren una muestra fresca de encéfalo, que con el fin de maximizar la sensibilidad diagnóstica del prurigo lumbar clásico, deberá corresponder al bulbo raquídeo y tomarse a la altura del óbex o simplemente caudal al óbex. Para asegurar una máxima sensibilidad diagnóstica del prurigo lumbar atípico, también deberá analizarse una muestra de cerebelo. En la mayoría de las pruebas rápidas se utiliza menos de 0,5 g de material y se han diseñado muchas herramientas de muestreo para obtener sub-muestras de unas cantidades precisas. Sin embargo, de cara a posibles pruebas adicionales, se aconseja al menos 1 g de la muestra inicial. Si se dispone de suficiente tejido, algunos laboratorios utilizan la técnica de inmunoelectrotransferencia (véase el apartado B.1.3.2, arriba) para confirmar cualquier muestra débilmente positiva que se detecte inicialmente utilizando una prueba rápida. El aumento de la concentración de PrP^{res} extraída mediante ultracentrifugación a partir de la alícuota mayor de tejido encefálico puede mejorar la sensibilidad.

Actualmente, las perspectivas para el desarrollo de pruebas diagnósticas más sensibles frente al prurigo lumbar y otras EET se centran principalmente en refinar métodos existentes y en desarrollar nuevos enfoques de detección de las formas de PrP específicas de la enfermedad. Es crucial el logro de un rendimiento constante de los métodos analíticos rápidos para el enfoque del diagnóstico primario. Overall diagnostic sensitivity is strongly influenced by the accuracy of sampling. In addition, some ELISA-based rapid tests appear to have limited sensitivity when applied to goat samples (Corbiere *et al.*, 2013; Simmons *et al.*, 2020). These tests have not been validated for this species but it has been assumed that they are suitable for detecting scrapie in caprine samples because they have been used successfully for this purpose in ovine samples. There is evidence that goat PrP polymorphisms may also affect the performance of other immunoassays (Western immunoblot, IHC) in an antibody-dependent manner (Madsen-Bouterse *et al.*, 2015; Mazza *et al.*, 2012).

La sensibilidad general del diagnóstico está fuertemente influenciada por la precisión del muestreo. Además, algunas pruebas rápidas basadas en ELISA parecen tener una sensibilidad limitada cuando se aplican a muestras de cabras (Corbiere *et al.*, 2013; Simmons *et al.*, 2020). Estas pruebas no han sido validadas para esta especie, pero se ha asumido que son adecuadas para detectar el prurigo lumbar en muestras caprinas porque se han utilizado con éxito para este fin en muestras ovinas. Hay pruebas de que los polimorfismos de la PrP caprina también pueden afectar al rendimiento de otros inmunoensayos (inmunoelectrotransferencia, IHC) de forma dependiente de los anticuerpos (Madsen-Bouterse *et al.*, 2015; Mazza *et al.*, 2012).

1.4. Otras pruebas de diagnóstico

Como ocurre con la EEB (véase el Capítulo 3.4.5), todavía no se dispone de pruebas que se pueda aplicar con eficacia al animal vivo para detectar casos de prurigo lumbar en la primera fase de la incubación, a pesar de las distintas vías de investigación. La búsqueda de biomarcadores proteicos no priónicos, posiblemente incluyendo enfoques metabólicos o proteómicos, puede ofrecer posibilidades, aunque existen limitaciones, como la accesibilidad del tejido que se debe analizar y la especificidad del método analítico. Se han desarrollado dos métodos en los que se emplea la amplificación *in vitro* de proteína: la amplificación cíclica de proteína mal plegada (PMCA) y la conversión inducida por temblores en tiempo real (RT-QuIC). Están demostrando ser muy sensibles para la detección de ciertas enfermedades priónicas (Castilla *et al.*, 2006; Orru *et al.*, 2012), pero todavía no se han evaluado formalmente para la aplicación en sistemas de vigilancia reglamentarios, aunque algunos ya se han empleado con éxito en programas piloto de vigilancia en la especie humana (Lacroux *et al.*, 2014; Orru *et al.*, 2014).

2. Pruebas serológicas

Hasta ahora no se ha detectado respuesta humoral frente al agente causal del prurigo lumbar, y por lo tanto las pruebas serológicas no resultan viables.

3. Cribado genético a favor de la resistencia

En algunos países se están desarrollando sistemas útiles para el control y la erradicación del prurigo lumbar basados en la selección genética a favor de la resistencia al prurigo lumbar clásico en ovejas. La selección se lleva a cabo determinando los polimorfismos comunes del gen PrP de la oveja. Como ayuda al control del prurigo lumbar clásico se pueden seleccionar reproductores, concretamente carneros con un genotipo adecuado de PrP para producir una progenie con un riesgo menor de desarrollar la enfermedad (Revisado recientemente en EFSA 2014). Estos servicios de genotipificación se pueden contratar en América del Norte y en varios países de Europa. La prueba se realiza empleando ADN extraído a partir de leucocitos obtenidos de muestras de sangre tratadas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). (Para el cribado de muestras procedentes de la población sacrificada también pueden usarse otros tejidos, como la piel [perforaciones auriculares], o el encéfalo). La selección de los reproductores puede basarse en la resistencia de los animales al prurigo lumbar, es decir, se pueden seleccionar los animales de genotipos que codifiquen alanina en ambos alelos en el codón 136, arginina en ambos alelos en el codón 154 y arginina en ambos alelos en el codón 171 (son los denominados animales ARR/ARR), reduciendo así la incidencia de prurigo lumbar clásico en rebaños específicos. No obstante, estos animales no siempre son frecuentes en los rebaños, y en algunas razas el genotipo en realidad está ausente.

Por otra parte, la aplicación de un programa reproductivo basado en la selección de ovejas ARR/ARR no asegurará la resistencia al prurigo lumbar atípico. Para decidir sobre la idoneidad de tales programas, debe tenerse en cuenta una evaluación exhaustiva de la situación actual del prurigo lumbar a nivel nacional/regional/local, la disponibilidad de ovejas resistentes de reemplazo, la política de importación de ovejas, la disponibilidad de instalaciones para la realización de las pruebas y la disposición y apoyo por parte de la industria ganadera ovina, especialmente la voluntad de los criadores de ovejas de comprometerse con el programa durante un largo periodo de tiempo.

A diferencia de las ovejas, en las cabras ninguno de los polimorfismos de la PrP que se asocian con la resistencia genética al prurigo lumbar clásico se distribuye universalmente respecto a la abundancia. En consecuencia, la aplicación de programas de control y eliminación del prurigo lumbar en esta especie solo ha tenido éxito en casos limitados en los que se han identificado polimorfismos adecuados para permitir la selección de la resistencia genética al prurigo lumbar clásico en las cabras (EFSA, 2017; Georgiadou *et al.* 2017). Aunque la posibilidad de aplicar un programa de selección a favor de la resistencia en las cabras puede no ser factible debido a la escasa abundancia de polimorfismos resistentes, los programas de cribado a nivel local pueden ayudar a identificar cabras resistentes para repoblar los rebaños afectados tras la aplicación del sacrificio selectivo con criterio genético, como se ha aplicado durante décadas en las ovejas.

C. REQUISITOS PARA LAS VACUNAS

No se dispone de ninguna vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

- ARSAC J.N., ANDREOLETTI O., BILHEUDE J.M., LACROUX C. BENESTAD S.L. & BARON T. (2007). Similar biochemical signatures and prion protein genotypes in atypical scrapie and Nor98 cases, France and Norway. *Emerg. Infect. Dis.*, **13**, 58–65.
- BENESTAD S.L., ARSAC J-N., GOLDMANN W. & NÖREMARK M. (2008). Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics and epidemiology. *Vet. Res.*, **39**, 19.
- CASSARD H., TORRES J.M., LACROUX C., DOUET J.Y., BENESTAD S.L., LANTIER F., LUGAN S., LANTIER I., COSTES P., ARON N., REINE F., HERZOG L., ESPINOSA J.C., BERINGUE V. & ANDRÉOLETTI O. (2014). Evidence for zoonotic potential of ovine scrapie prions. *Nat. Commun.*, **5**, 5821.
- CASTILLA J., SAA P., MORALES R., ABID K., MAUNDRELL K. & SOTO C. (2006). Protein misfolding cyclic amplification for diagnosis and prion propagation studies. *Methods Enzymol.*, **412**, 3–21.
- COMOY E.E., MIKOL J., LUCCANTONI-FREIRE S., CORREIA E., LESCOUTRA-ETCHEGARAY N., DURAND V., DEHEN C., ANDREOLETTI O., CASALONE C., RICHT J.A., GREENLEE J.J., BARON T., BENESTAD S.L., BROWN P & DESLYS J.P. (2015). Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Sci. Rep.*, **5**, 11573. doi: 10.1038/srep11573.

- CORBIERE F., CHAUVINEAU-PERRIN C., LACROUX C., LUGAN S., COSTES P., THOMAS M., BRÉMAUD I., CHARTIER C., BARILLET F., SCHELCHER F. & ANDRÉOLETTI O. (2013). The Limits of Test-Based Scrapie Eradication Programs in Goats. *PLoS One*, **8**(1): e54911. doi:10.1371/journal.pone.0054911.
- DEXTER G., TONGUE S., HEASMAN L., BELLWORTHY S., DAVIS A., MOORE S.J., SIMMONS M.M., SAYERS R., SIMMONS H.A. & MATTHEWS D. (2009). The evaluation of exposure risks for natural transmission of scrapie within an infected flock. *BMC Vet. Res.*, **5**, 38.
- EPSTEIN V., POINTING S. & HALFACRE S. (2005). Atypical scrapie in the Falkland Islands. *Vet. Rec.*, **157**, 667–668.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (2005a). Evaluation of rapid post-mortem TSE tests intended for small ruminants. *EFSA Scientific Report*, **49**, 1–16.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (2005b). Opinion on classification of atypical transmissible spongiform encephalopathy (TSE) cases in small ruminants. *EFSA J.*, **276**, 1–30.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (2012). Scientific Opinion on the evaluation of new TSE rapid tests submitted in the framework of the Commission Call for expression of interest 2007/S204 247339. *EFSA J.*, **10**, 2660
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (2014). Scientific Opinion on the scrapie situation in the EU after 10 years of monitoring and control in sheep and goats. *EFSA J.*, **12**, 3784.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (2017). Scientific opinion on genetic resistance to transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in goats. *EFSA J.*, **15**, 4962.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA), ARNOLD M., RU G., SIMMONS M., VIDAL-DIEZ A., ORTIZ-PELAEZ A. & STELLA P. (2021). Scientific report on the analysis of the 2-year compulsory intensified monitoring of atypical scrapie. *EFSA J.*, **19**, e06686, 45 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6686>
- GAVIER-WIDEN D., STACK M.J., BARON T., BALACHANDRAN A. & SIMMONS M. (2005). Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **17**, 509–527.
- GEORGIADOU S., ORTIZ-PELAEZ A., SIMMONS M.M., WINDL O., DAWSON M., NEOCLEOUS P. & PAPASAVVA-STYLIANOU P. (2017). Goats with aspartic acid or serine at codon 146 of the PRNP gene remain scrapie-negative after lifetime exposure in affected herds in Cyprus. *Epidemiol. Infect.*, **145**, 326–328. doi:10.1017/S0950268816002272.
- GONZALEZ L., DAGLEISH M.P., BELLWORTHY S., SISÓ S., STACK M.J., CHAPLIN M.J., DAVIS L.A., HAWKINS S.A.C., HUGHES J. & JEFFREY M. (2006). Postmortem diagnosis of preclinical and clinical scrapie in sheep by the detection of disease-associated PrP in their rectal mucosa. *Vet. Rec.*, **158**, 325–331.
- GOUGH K.C., BAKER C.A., SIMMONS H.A., HAWKINS S.A. & MADDISON B.C. (2015). Circulation of prions within dust on a scrapie affected farm. *Vet. Res.*, **46**, 40.
- GOUGH K.C., BISHOP K. & MADDISON B.C. (2014). Highly sensitive detection of small ruminant bovine spongiform encephalopathy within transmissible spongiform encephalopathy mixes by serial protein misfolding cyclic amplification. *J. Clin. Microbiol.*, **52**, 3863–3868.
- HAWKINS S.A., SIMMONS H.A., GOUGH K.C. & MADDISON B.C. (2015). Persistence of ovine scrapie infectivity in a farm environment following cleaning and decontamination. *Vet. Rec.*, **176**, 99.
- HORNLMANN B. (2006). Prions in Humans and Animals, Hörnlimann B., Riesner, D. & Kretzschmar H., eds. de Gruyter, Berlin, Germany.
- KITTELBERGER R., CHAPLIN M.J., SIMMONS M.M., RAMIREZ-VILLAESCUSA A., MCINTYRE L., MACDIARMID S.C., HANNAH M.J., JENNER J., BUENO R., BAYLISS D., BLACK H., PIGOTT C.J. & O'KEEFE J.S. (2010). Atypical scrapie/Nor98 in a sheep from New Zealand. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **22**, 863–875.
- KONOLD T., MOORE S.J., BELLWORTHY S.J., TERRY L.A., THORNE L., RAMSAY A., SALGUERO F.J., SIMMONS M.M. & SIMMONS H.A. (2013). Evidence of effective scrapie transmission via colostrum and milk in sheep. *BMC Vet. Res.*, **9**, 99.

- KONOLD T. & PHELAN L. (2014). Clinical examination protocol to detect atypical and classical scrapie in sheep. *J. Vis. Exp.*, **83**:e51101. doi:10.3791/51101.
- KUNKLE R.A., NICHOLSON E.M., LEBEPE-MAZUR S., ORCUTT D.L., SRINIVAS M.L., GREENLEE J.J., ALT D.P. & HAMIR A.N. (2008). Western blot detection of PrP Sc in archived paraffin-embedded brainstem from scrapie-affected sheep. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **20**, 522–526.
- LACROUX C., COMOY E., MOUDJOU M., PERRET-LIAUDET A., LUGAN S., LITAISE C., SIMMONS H., JAS-DUVAL C., LANTIER I., BÉRINGUE V., GROSCHUP M., FICHET G., COSTES P., STREICHENBERGER N., LANTIER F., DESLYS J.P., VILETTE D. & ANDRÉOLETTI O. (2014). Preclinical detection of variant CJD and BSE prions in blood. *PLoS Pathog.*, **10**:e1004202.
- LANGEVELD J.P., JACOBS J.G., ERKENS J.H., BARON T., ANDRÉOLETTI O., YOKOYAMA T., VAN KEULEN L.J., VAN ZIJDERVELD F.G., DAVIDSE A., HOPE J., TANG Y. & BOSSERS A. (2014). Sheep prions with molecular properties intermediate between classical scrapie, BSE and CH1641-scrapie. *Prion*, **8**, 296–305. doi: 10.4161/19336896.2014.983396.
- LOIACONO C.M., THOMSEN B.V., HALL S.M., KIUPEL M., SUTTON D., O'ROURKE K., BARR B., ANTHENILL L. & KEANE D. (2009). Nor98 scrapie identified in the United States. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **21**, 454–463.
- MADSEN-BOUTERSE S.A., SCHNEIDER D.A., DASSANAYAKE R.P., TRUSCOTT T.C., ZHUANG D., KUMPULA-MCWHIRTER N., & O'ROURKE K.I. (2015) PRNP variants in goats reduce sensitivity of detection of PrP^{Sc} by immunoassay. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **27**, 332–343.
- MAZZA M., GUGLIELMETTI C., PAGANO M., SCIUTO S., INGRAVALLE F., M., CAMELLI M. & ACUTIS P.L. (2012). Lysine at position 222 of the goat prion protein inhibits the binding of monoclonal antibody F99/97.6.1. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **24**, 971–975.
- MAZZA M., IULINI B., VACCARI G., ACUTIS P.L., MARTUCCI F., ESPOSITO E., PELETTO S., BAROCCI S., CHIAPPINI B., CORONA C., BARBIERI I., CAMELLI M., AGRIMI U., CASALONE C. & NONNO R. (2010). Co-existence of classical scrapie and Nor98 in a sheep from an Italian outbreak. *Res. Vet. Sci.*, **88**, 478–485.
- MOORE S.J., SIMMONS M.M., CHAPLIN M.J. & SPIROPOULOS J. (2008). Neuroanatomical distribution of abnormal prion protein in naturally occurring atypical scrapie cases in Great Britain. *Acta Neuropathologica*, **116**, 547–559.
- ORRU C.D., BONGIANNI M., TONOLI G., FERRARI S., HUGHSON A.G., GROVEMAN B.R., FIORINI M., POCCHIARI M., MONACO S., CAUGHEY B. & ZANUSSO G. (2014). A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N. Engl. J. Med.*, **371**, 519–529.
- ORRU C.D., WILHAM J.M., VASCELLARI S., HUGHSON A.G. & CAUGHEY B. (2012). New generation QuIC assays for prion seeding activity. *Prion*, **6**, 147–152. doi: 10.4161/pri.19430.
- RYDER S.J., SPENCER Y.I., BELLERBY P.J. & MARCH S.A. (2001). Immunohistochemical detection of PrP in the medulla oblongata of sheep: the spectrum of staining in normal and scrapie-affected sheep. *Vet. Rec.*, **148**, 7–13.
- SIMMONS M.M., MOORE S.J., KONOLD T., THURSTON L., TERRY L.A., THORNE L., LOCKEY R., VICKERY C., HAWKINS S.A.C., CHAPLIN M.J. & SPIROPOULOS J. (2011). Experimental oral transmission of atypical scrapie to sheep. *Emerg. Infect. Dis.*, **17**, 848–854.
- SIMMONS M.M., THORNE L., ORTIZ-PELAEZ A., SPIROPOULOS J., GEORGIADOU S., PAPANAVVA-STYLIANOU P., ANDRÉOLETTI O., HAWKINS S.A.C., MELONI D. & CASSAR C. (2020). Transmissible spongiform encephalopathy in goats: is PrP rapid test sensitivity affected by genotype? *J. Vet. Diagn. Invest.*, **32**, 87–93. doi: 10.1177/1040638719896327.
- SPIROPOULOS J., HAWKINS S.A., SIMMONS M.M. & BELLWORTHY S.J. (2014). Evidence of *in utero* transmission of classical scrapie in sheep. *J. Virol.*, **88**, 4591–4594. doi: 10.1128/JVI.03264-13. Epub 2014 Jan 22.
- STACK M.J. (2004). Western Immunoblotting Techniques for the Study of Transmissible Spongiform Encephalopathies. In: *Techniques in Prion Research*, Lehmann S. & Grassi J., eds. Birkhäuser Verlag, Switzerland, 97–116.
- STACK M., JEFFREY M., GUBBINS S., GRIMMER S., GONZALEZ L., MARTIN S., CHAPLIN M., WEBB P., SIMMONS M., SPENCER Y., BELLERBY P., HOPE J., WILESMITH J. & MATTHEWS D. (2006). Monitoring for bovine spongiform encephalopathy in sheep in Great Britain, 1998–2004. *J. Gen. Virol.*, **87**, 2099–2107.

WOOD J.L.N., MCGILL I.S., DONE S.H. & BRADLEY R. (1997). Neuropathology of scrapie: a study of the distribution patterns of brain lesions in 222 cases of natural scrapie in sheep, 1982–1991. *Vet. Rec.*, **140**, 167–174.

*

* *

NB: Existen Laboratorios de Referencia de la OIE para el Prurigo lumbar

(puede consultarse la página web de la OIE:

<https://www.woah.org/es/que-ofrecemos/red-de-expertos/laboratorios-de-referencia/#ui-id-3>)

Por favor, contacte con los Laboratorios de Referencia de la OIE si desea obtener más información sobre las pruebas de diagnóstico y los reactivos para el prurigo lumbar.

NB: ADOPTADO POR PRIMERA VEZ EN 1989. ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES ADOPTADAS EN 2022.