

# **GRAVE SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA CON ELEVATA MORTALITÀ IN SUINI NEONATI**

## ***SEVERE NEUROLOGICAL SYMPTOMS ASSOCIATED TO HIGH MORTALITY IN NEWBORN PIGLETS***

MAZZONI C.<sup>1</sup>, SCOLLO A.<sup>2</sup>, UBEZIO A.<sup>3</sup>, D'ANNUNZIO G.<sup>4</sup>, LUPPI A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*DVM, PhD Suivet sas, Via Ernesto Che Guevara 55, 42123 Reggio Emilia, Italia;*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Torino, Grugliasco (TO);*

<sup>3</sup>*Dott.ssa Agronoma, 27029 Vigevano (PV);*

<sup>4</sup>*Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Lombardia e dell'Emilia-Romagna, sede di Parma (PR)*

### **INTRODUZIONE**

Lo scopo del report è quello di descrivere un grave episodio di ipoglicemia neonatale, caratterizzato da sintomatologia neurologica (encefalopatia ipoglicemica) ed evidenziare l'importanza di un corretto percorso diagnostico in grado di discriminare correttamente tra le possibili diagnosi differenziali considerate.

L'ipoglicemia è una frequente causa di mortalità neonatale, ed è un problema abbastanza comune nei suinetti neonati, soprattutto nei più deboli che hanno considerevoli difficoltà ad alimentarsi regolarmente dalla scrofa o anche in suinetti normoergici se l'allattamento è affidato a scrofe con ghiandole mammarie non correttamente funzionanti (Madson et al., 2019).

Il suinetto nasce con bassi livelli di glucosio circolante, basse riserve di glicogeno epatico, niente grasso bruno e per mantenere i livelli di glucosio ematico costanti, deve avere accesso alla poppata almeno una volta all'ora (Done et al., 2012).

Le cause di ipoglicemia nel suinetto neonato sono molteplici e le principali includono fattori legati alla scrofa come la nutrizione, patologie intercorrenti e una riduzione della disponibilità di accesso alle ghiandole mammarie (Madson et al., 2019). Classici esempi sono una ridotta capacità di presentazione di entrambe le file di mammelle da parte della scrofa o alterazioni morfologiche delle stesse, ed in particolare del capezzolo, in grado di comprometterne la funzionalità. Anche la presenza di un maggior numero di suinetti rispetto alle mammelle funzionanti rappresenta un fattore fortemente condizionante l'insorgenza della ipoglicemia, così come un cattivo disegno della gabbia parto oppure condizioni ambientali di eccessiva umidità o freddo che possono contribuire a limitare l'accesso dei suinetti alla mammella con conseguente ulteriore dispersione termica del suinetto ed inevitabile ipoglicemia.

I primi segni clinici di ipoglicemia includono tachicardia, tremore, nervosismo, vocalizzazione, e irritabilità. Con il progredire della condizione sopraggiungono ipotermia, disturbi visivi, ottundimento del sensorio, confusione che sfociano in convulsioni (Madson et al., 2019) vocalizzazioni, schiuma alla bocca (Done et al., 2012), occhio infossato e opistotono, quindi coma e morte (Muirhead and Alexander, 2013).

Solitamente l'ipoglicemia si manifesta fra le 12 e le 24 ore dal parto ed il quadro clinico è caratterizzato dai sintomi sopra descritti. Differenziare la presenza di nistagmo, per escludere altre forme neurologiche, può essere importante (Muirhead and Alexander, 2013), ma i sintomi sono abbastanza caratteristici.

Il trattamento deve avvenire nel più breve tempo possibile per essere di successo, e prevede che il suinetto venga trasferito in un ambiente asciutto, privo di correnti d'aria e ad una temperatura di 30°C (ottima soluzione è una nursery con lampada dedicata). Inoltre, alimentare il suinetto con colostro appositamente munto o derivati commerciali dello stesso (anche una

soluzione calda a base di destrosio al 20%) ogni 20 minuti fino al ripristino della stazione quadrupedale. Una volta recuperato il suinetto, meglio sarebbe darlo in adozione ad una scrofa dedicata (Muirhead and Alexander, 2013). Se l'intervento risulta tempestivo, quindi non sono sopraggiunte complicanze neurologiche di rilievo, la prognosi risulta favorevole.

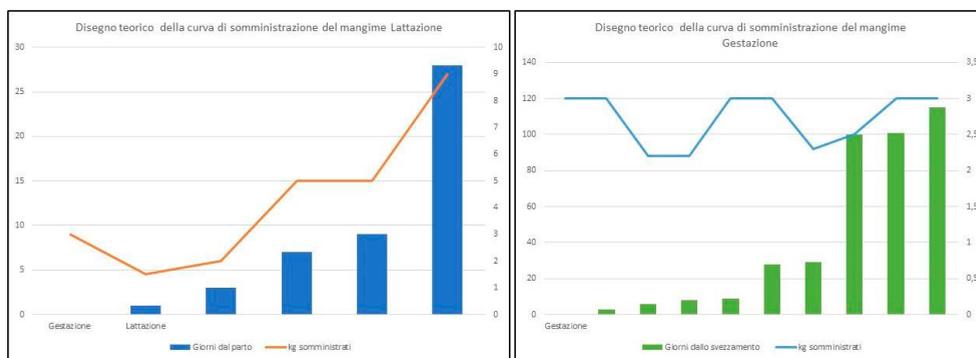
## DESCRIZIONE DEL CASO

Il caso descritto ha avuto luogo presso un ciclo chiuso di 280 scrofe di genetica Nero della Lomellina nella provincia di Pavia, gestito in banda trisettimanale con lattazione a 28 giorni e 7 bande. Tutto l'indotto aziendale è indirizzato a prodotti di filiera e, per consentire la massima espressione organolettica del prodotto finale, la rimonta risulta essere rigorosamente interna e gestita attraverso un nucleo di scrofe GP di selezione accoppiate con verri GP sempre di selezione aziendale. Il tutto permette la realizzazione di prodotti di nicchia, piuttosto ricercati dal mercato, dalle caratteristiche certamente uniche.

A livello strutturale, l'azienda si presenta datata, ma la notevole vivacità tecnica del personale aziendale, costituita da due unità della proprietà e due dipendenti esterni, ha permesso l'implementazione di soluzioni ingegnose ed alquanto efficaci in grado di compensare, almeno in parte, le difficoltà strutturali. Il management risulta di tipo convenzionale con le scrofe e le scrofette che compiono un percorso circolare fra gabbie gestazione, boxes gestazione e gabbie parto nel pieno rispetto della normativa vigente in tema di benessere.

Le scrofette da autorimonta, vengono recuperate dal flusso dei lattoni aziendale ad un'età di circa 15 settimane, e direttamente accasate all'interno di un settore dedicato della gestazione delle scrofe, per rimanervi fino al peso di coperture di circa 150 kg a circa 8 mesi di età.

L'alimentazione delle scrofe in gabbia gestazione e sala parto è rigorosamente manuale a secco, mentre per le scrofe in box è in automatico liquida. Tutto il mangime è acquistato finito dall'industria ed è costituito da un mangime gestazione da 2830 kcal/kg di energia digeribile che viene somministrato dal momento dello svezzamento fino al giorno successivo al parto ed un mangime lattazione da 3200 kcal/kg di energia digeribile che viene somministrato dal secondo giorno dopo il parto, sino al giorno dello svezzamento. Le curve di ingestione teoriche sono riportate in figura 1. Il parto delle scrofe era indotto.



**Figura 1.** Disegno teorico delle curve di ingestione del mangime lattazione e gestazione durante il periodo del caso clinico.

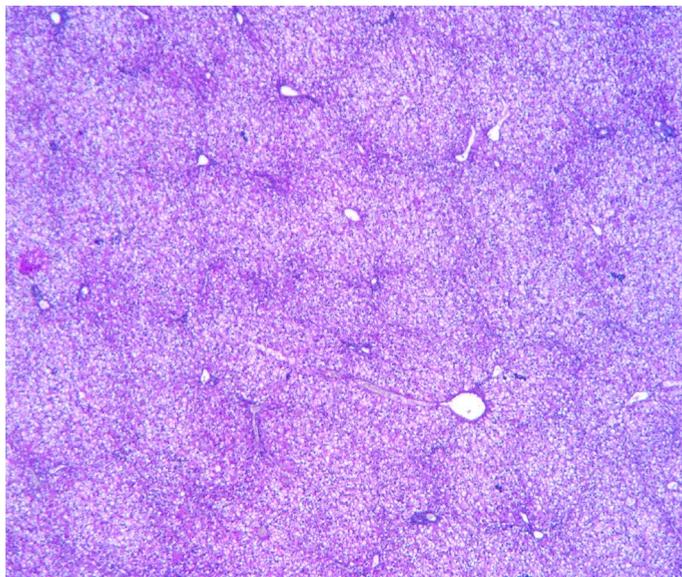
*Figure 1. Theoretical lactation and gestation feed intake curves during the period of the clinical case.*

A partire dal gennaio del 2021 si è assistito ad un progressivo incremento della mortalità fra i suinetti neonati che, in un periodo variabile fra i dieci e i trenta minuti dopo il

parto, giungevano a morte con una sintomatologia neurologica piuttosto conclamata contraddistinta da difficoltà al mantenimento della stazione quadrupedale, disorientamento, scialorrea e vocalizzazioni. Durante l'estate dello stesso anno il fenomeno si era ridimensionato sensibilmente per riprendere vigore dal mese di settembre, con mortalità piuttosto elevata (media 23,5 %).

A gennaio 2022 sono stati conferiti presso i laboratori della sede di Parma 13 suinetti neonati, deceduti con i quadri clinici soprariportati, con specifica indicazione di procedere alla conferma o esclusione di encefalomiocardite. La richiesta era generata da precedente risultato di positività in PCR per encefalomiocardiovirus (EMCV), ottenuta da campioni di miocardio prelevati in 4 suinetti deceduti ai primi di ottobre. Alla necropsopia non si evidenziavano lesioni a carico di organi e apparati e si registrava in tutti i soggetti stomaco vuoto. Le indagini batteriologiche eseguite su milza, rene, fegato e cervello, attraverso metodi routinari, al termine del periodo d'incubazione di 48 ore a 37°C, non hanno evidenziato la crescita di agenti patogeni sui terreni culturali impiegati (agar sangue a Gassner agar). Campioni di tessuto miocardico prelevato da ognuno dei 13 suinetti (organizzati in 5 pool) sono stati sottoposti alla ricerca di EMCV tramite rt-PCR [Bakkali Kassimi et al., 2002]. Tutti i campioni sono risultati negativi.

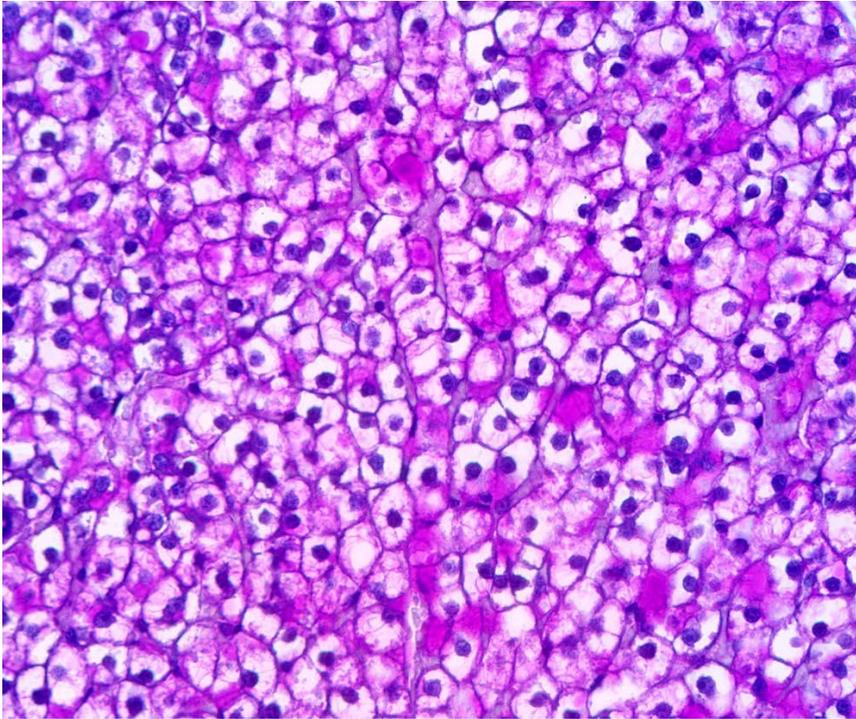
Campioni di milza, polmone, fegato, cuore, cervello, cervelletto e muscolo scheletrico sono stati campionati in 3 animali, fissati in formalina tamponata al 10% ed inclusi in paraffina dopo opportuna processazione. Dai tessuti inclusi in paraffina sono state ricavate sezioni di 5 µm di spessore successivamente colorate con Ematossilina-Eosina e valutate al microscopio ottico. Le sezioni istologiche di fegato mostravano architettura mantenuta ma evidenziavano, con distribuzione panlobulare (Figura 2), rarefazione citoplasmatica che, a più forte ingrandimento mostrava epatociti con citoplasma eosinofilo chiaro e nucleo centrale.



**Figura 2.** Fegato suino. Rarefazione citoplasmatica degli epatociti a distribuzione panlobulare (Ematossilina-Eosina, 6,3x).

**Figure 2.** Swine liver. Cytoplasmic rarefaction of hepatocytes with panlobular distribution (Ematossilina-Eosina, 6,3x).

La colorazione istochimica con Acido Periodico di Schiff (PAS) ha evidenziato una scarsa quantità di glicogeno (granuli citoplasmatici rosso-magenta) nel citoplasma degli epatociti, con distribuzione disomogenea nelle filiere epatiche delle diverse zone dei lobuli epatici (Figura 3).



**Figura 3.** Fegato di suino. Si evidenzia scarsa quantità di glicogeno nel citoplasma degli epatociti (PAS, 40x).

*Figure 3.* Swine liver. Few glycogens content in the hepatocyte cytoplasm (PAS, 40x).

A carico degli altri tessuti non si evidenziavano lesioni di rilievo, ad eccezione del polmone, dove si osservava scarsa espansione degli spazi aerei polmonari, con iperemia dei capillari presenti a livello dei setti alveolari polmonari.

In seguito alle indagini diagnostiche, ed in particolare per il quadro istologico epatico descritto, il sospetto diagnostico è stato indirizzato verso una forma di ipoglicemia, considerando che quando la glicemia scende al di sotto dei valori normali, in risposta a questa condizione vengono secreti vari ormoni, tra cui il glucagone e l'adrenalina, il cui principale bersaglio è il fegato, dove stimolano enzimi deputati alla degradazione del glicogeno.

Alla luce dell'indirizzo diagnostico formulato, si è optato per procedere ad una supplementazione di zuccheri giornaliera alla scrofa a partire da sette giorni prima del parto e per tutta la durata della lattazione. Il prodotto liquido impiegato, di libera vendita, costituito per il 60% da una miscela di saccarosio, sciroppo di glucosio e destrosio, privo di proteine e grassi, è stato somministrato alle scrofe in ragione di 0.25 l/capo/giorno. Inoltre, si è deciso di implementare un trattamento individuale per suinetti neonati alla comparsa dei primi sintomi di meningite, intervenendo con 4ml/capo.

La prima banda completamente trattata con la supplementazione di zuccheri risale al febbraio

del 2022 e sin da subito aveva dimostrato una completa risoluzione del problema. Per meglio mettere in evidenza i risultati ottenuti dal trattamento proposto, abbiamo raccolto i dati tecnici per singolo parto delle due bande precedenti e delle due bande successive all'inizio della somministrazione del *pool* di zuccheri e i dati riepilogativi sono presentati in tabella 1.

**Tabella 1.** Riepilogativo dei dati produttivi ricavati nelle due bande precedenti e successivi al trattamento con il *pool* di zuccheri.

**Table 1.** Summary of the productive data obtained in the two batches preceding and following the treatment with the sugar pool.

	N. di scrofe	Gruppo senza zucchero		Gruppo con zucchero		P-values
		Media	Dev. standard	Media	Dev. standard	
Nati vivi, n.	46	10,804	3,462	11,429	2,685	ns
Nati morti, %	46	20,459	17,210	4,157	8,165	<0,0001
Mummificati, %	46	2,141	8,539	1,173	3,393	ns
Mortalità con sintomatologia neurologica, %	46	23,549	25,944	0,575	2,938	<0,0001
Suinetti tolti dalla nidiata, %	46	8,065	15,527	17,636	20,459	0,002
Suinetti aggiunti alla nidiata, %	46	22,466	61,142	6,478	12,356	ns
Svezzati, n,	46	8,326	2,088	9,469	1,660	<0,0001
Mortalità per altre cause, %	46	6,141	10,308	2,931	4,622	ns

Dopo il trattamento fatto alle scrofe, solo 51/560 suinetti hanno avuto bisogno di una supplementazione individuale del *pool* di zuccheri (pari al 9.1%) che ha sortito una rapidissima remissione dei sintomi esitando in nessuna perdita.

I dati raccolti da ogni singolo parto sono stati inseriti in tabelle *Excel*. L'analisi statistica è stata effettuata tramite il programma XLSTAT2022. Le analisi eseguite sono non parametriche utilizzando metodica Kruskal-Wallis.

Dai dati esaminati si evince l'efficacia del trattamento con la significativa riduzione dei morti con sintomatologia neurologica, peraltro ripetuti sulle bande successive sino ai giorni nostri. Quello che però risulta altrettanto interessante è notare come nel gruppo dei trattati, ci sia un significativo effetto positivo sia sulla riduzione dei nati morti e anche sul numero di svezzati. Aumentato invece il numero di suinetti tolti dalla propria nidiata per essere baliati.

## DISCUSSIONE

I suinetti neonati hanno limitate capacità di gluconeogenesi, e questo porta ad un elevato rischio di ipoglicemia nel suinetto che non riesce ad alimentarsi correttamente nelle prime 15-20 ore post-parto (Svendsen et al., 1986). Questa ipoglicemia determina una cascata

di eventi che causano disturbi metabolici, sbilanciando la termogenesi e innescando l'acidosi metabolica. In questa situazione, le catecolamine giocano un ruolo principale nel mantenere la temperatura corporea del suinetto nel range della sopravvivenza (Quisber, 1995), contrastando la perdita di calore che avviene per evaporazione, conduzione, convezione, e radiazione (Cunningham, 1997). Nel presente studio, la somministrazione di soluzione glucosata ha migliorato la mortalità dei suinetti con sintomatologia ascrivibile a ipoglicemia, ed ha migliorato anche la natimortalità. Questo risultato, oltre all'osservazione che l'ipoglicemia sopraggiungeva tra i primi 10-30 minuti post-parto, fa ipotizzare che la problematica non fosse legata all'impossibilità del suinetto di alimentarsi nelle prime ore di vita per cause ambientali o legate alla madre, bensì fosse un'impossibilità dovuta a cause legate al suinetto stesso, probabilmente originate nel peri-parto. Tra le cause di una maggiore predisposizione all'ipoglicemia così precoce, vi è anche la nascita pretermine, oppure l'ipossia durante il parto (Andersen et al., 2016). A seguito di un parto normale, la sopravvivenza dei suinetti neonati dipende quasi esclusivamente dalle loro capacità neurologiche, inclusa la maturità della propriocezione e del controllo muscolare per supportare il movimento, unitamente alle capacità cognitive di sviluppo cerebrale per interfacciarsi con la madre, l'ambiente ed i propri fratelli. I suinetti prematuri manifestano diversi segni clinici che suggeriscono un ritardo di sviluppo e cognitivo, come per esempio gli occhi socchiusi, un ritardo nel raggiungere il nido o la mammella ed un'augmentata frequenza di decubito rispetto ai suinetti a termine. Questo può certamente essere correlato all'imaturità neurologica, ma può anche dipendere dalle limitate riserve energetiche, con conseguenti ipoglicemia e ridotta cortisolemia, che sono più marcate nel suinetto pretermine. Difficile comprendere se l'ipoglicemia sia una causa o una conseguenza di un parto pretermine, ma certamente va considerata la criticità di collocare correttamente l'induzione al parto per evitare di esacerbare una problematica già frequente nella specie suina (Andersen et al., 2016). In effetti, l'asfissia stessa durante un parto languido può essere una condizione predisponente l'ipoglicemia precocissima del suinetto (Alonso-Spilsbury et al., 2005). In questo senso, la somministrazione di zucchero alla madre può aver avuto effetti benefici anche sulla lunghezza del parto, evitando i casi di esaurimento energetico della madre durante il parto, con conseguenti espulsioni ritardate dei suinetti. Effettivamente, suinetti vigorosi alla nascita riescono ad interfacciarsi e ad interagire molto più efficientemente con l'ambiente subito dopo la nascita, e l'assistenza al parto può essere una delle soluzioni per ridurre il rischio di anossia durante il parto, aumentando le probabilità di sopravvivenza dei suinetti (English, 1988). Probabilmente, l'episodio clinico registrato nel presente caso studio ha anche aumentato l'attenzione del personale della sala parto verso la nidiata e la scrofa partoriente, portando all'aumento dei baliaggi dei suinetti in difficoltà e ad una loro maggiore cura, e al conseguente aumento del numero di svezzati per scrofa.

Nel presente studio vale la pena sottolineare che il ridotto contenuto di glicogeno negli epatociti evidenziato con indagini istopatologiche ha permesso di avanzare il sospetto di una condizione di ipoglicemia, sospetto poi confermato *ex iuvantibus* dalla remissione della sintomatologia. L'istopatologia, disciplina scientifica che, almeno nel nostro paese, viene ancora troppo di frequente trascurata, si rivela strumento diagnostico sempre più spesso di grande utilità nella diagnostica in patologia suina, come peraltro già ben risaputo anche in altre discipline della medicina veterinaria.

## **RINGRAZIAMENTI**

Si ringrazia il Prof. Giuseppe Sarli per il supporto tecnico-scientifico fornito per la parte relativa alle indagini istopatologiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alonso-Spilsbury, M., Mota-Rojas, D., Villanueva-García, D., Martínez-Burnes, J., Orozco, H., Ramírez-Necoechea, R., ... & Trujillo, M. E. (2005). Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: a review. *Animal reproduction science*, 90(1-2), 1-30.
2. Andersen, A. D., Sangild, P. T., Munch, S. L., van der Beek, E. M., Renes, I. B., Ginneken, C. V., ... & Thymann, T. (2016). Delayed growth, motor function and learning in preterm pigs during early postnatal life. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 310(6), R481-R492.
3. Bakkali Kassimi L., Gonzague M., Boutrouille A., Cruciere C. (2002). Detection of Encephalomyocarditis virus in clinical samples by immunomagnetic separation and onestep RT-PCR. *Journal of Virological Methods* 101 (2002) 197–206.
4. Cunningham, J.G., 1997. *Fisiología Veterinaria*. McGraw-Hill-Interamericana, Mexico, pp. 662, 697–703.
5. Done S., Williamson S.M., Strugnell B.W. (2012) “Nervous and Locomotor System” in Zimmermann J.J., Karriker L.A., Ramirez A., Schwartz K. J., Stevenson G.W., Zhang J. “Disease of Swine”; Ch.19, 10<sup>th</sup> edition; John Wiley & Sons, Inc. Published 2012 by John Wiley & Sons, Inc.; pag: 303.
6. English P.R. (1988) Reducing piglet losses from management and climatic factors in UK, 10th International Pig Veterinary Society Proceedings, August 14–17, Brazil (1988), p. 336.
7. Madson D.M., Arruda P.H.E., and Arruda B.L. (2019) “Nervous and Locomotor System” in Zimmermann J.J., Karriker L.A., Ramirez A., Schwartz K. J., Stevenson G.W., Zhang J. “Disease of Swine”; Ch.19, 11<sup>th</sup> edition; John Wiley & Sons, Inc. Published 2019 by John Wiley & Sons, Inc.; pag: 349-350.
8. Muirhead R.M., Alexander T.J.L. (2013) “Managing health in the farrowing and suckling period” in Carr J. “Managing pig health”; Ch.8; 2<sup>o</sup> edition; 5m Publishing, Sheffield UK; pag: 315-316
9. Quisber, V.L., 1995. *Neonatología*. Interamericana-McGraw-Hill, Mexico.
10. Svendsen, J., Svendsen, L.S., Bengtsson, A.C., 1986. Reducing perinatal mortality in pigs. In: Leman, A., et al. (Eds.), *Diseases of Swine*. Iowa State University Press, pp. 813–825.