

# Scrapie

*Tremblante du Mouton,  
Rida,  
Traberkrankheit  
(enfermedad del trote),  
Gnubberkrankheit  
(enfermedad del mordisqueo)*

**Última Actualización:** abril de 2007



IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine  
Iowa State University  
Ames, Iowa 50011  
Phone: 515.294.7189  
Fax: 515.294.8259  
cfsph@iastate.edu  
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR  
INTERNATIONAL  
COOPERATION IN  
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University  
College of Veterinary Medicine  
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

## Importancia

El scrapie es una enfermedad neurodegenerativa, causada por un prión que afecta a ovejas y ocasionalmente a cabras. En los ovinos, el genotipo del animal influye completamente en la incidencia de la enfermedad. Las ovejas genéticamente susceptibles resultan infectadas pero no desarrollan la enfermedad durante varios años. No obstante, el scrapie es una enfermedad progresiva y mortal una vez que se manifiestan los síntomas. Por lo general, el scrapie implica pérdidas en la producción y una tasa de mortalidad anual entre el 3% y el 5% en un rebaño; mientras que en rebaños gravemente afectados, la tasa de mortalidad anual puede alcanzar el 20%. La presencia de esta enfermedad puede acarrear sanciones comerciales. Además, en muchos países se llevan a cabo programas de control y erradicación.

Como resultado de estos programas de vigilancia para scrapie, recientemente se ha detectado una forma atípica de esta enfermedad en muchos países de Europa, así como en los Estados Unidos. Esta nueva forma de scrapie fue informada por primera vez en Noruega en 1998 y se conoce como Nor98. El scrapie Nor98 puede ocurrir en ovejas que son genéticamente resistentes a la forma clásica de scrapie. La distribución en los tejidos del prión de Nor98 difiere de la distribución de las proteínas priónicas clásicas; es por ello que algunos protocolos de pruebas deben ser modificados para detectar esta forma de enfermedad. También se han encontrado otras formas atípicas de scrapie en algunos países.

## Etiología

El scrapie pertenece a las encefalopatías espongiiformes contagiosas (TSE en inglés), un grupo de trastornos neurodegenerativos provocados por agentes causales de enfermedades no convencionales. Estos agentes son resistentes a los tratamientos que comúnmente destruyen bacterias, esporas, virus y hongos. Por lo general, se cree que son priones, aunque un grupo de opinión minoritario sugiere que las TSE pueden ser causadas por virinos o retrovirus. Los priones son proteínas infecciosas que aparentemente se reproducen al convertir una proteína celular normal en copias del prión. La proteína celular, llamada PrP<sup>c</sup>, se encuentra en la superficie de las neuronas. El prión de scrapie, una isoforma patógena de PrP<sup>c</sup>, es designado PrP<sup>Sc</sup>. Pueden ocurrir variaciones en las cepas del prión de scrapie. También se han encontrado priones de formas atípicas de scrapie, entre ellos el agente Nor98.

## Especies afectadas

El scrapie afecta ovejas, cabras y muflones (*Ovis musimon*). De manera experimental, se han infectado ratas, ratones, hámsters, monos y una variedad de otros animales salvajes y de laboratorio. La forma de scrapie Nor98 ha sido informada en ovejas y cabras.

## Distribución geográfica

El scrapie puede encontrarse en todo el mundo. Se ha informado sobre esta enfermedad en Europa (incluso en el Reino Unido), Oriente Medio, Japón, Canadá, Estados Unidos, Kenia, Sudáfrica, Colombia y partes de Asia. Se desconoce la situación de esta enfermedad en muchos países debido a que no existen programas de vigilancia. Australia y Nueva Zelanda han permanecido libres de scrapie y a pesar de que han ocurrido brotes en estos dos países, la enfermedad ha sido erradicada mediante el sacrificio de las ovejas importadas y demás animales del rebaño poco después de que fueron retirados de la cuarentena.

La forma de scrapie Nor98 fue informada por primera vez en Noruega en 1998. A partir de 2002, se han detectado agentes de Nor98 y otros agentes de formas atípicas de scrapie en varios países europeos. En los Estados Unidos, Nor98 fue diagnosticado por primera vez en ganado ovino en marzo de 2007.

## Transmisión

La transmisión de scrapie es mejor comprendida en ovejas. Los animales infectados llevarán el prion de scrapie durante toda la vida y pueden transmitir el agente incluso siendo portadores asintomáticos. La mayoría de los animales resultan infectados por la madre o pronto después de que nacen. En las hembras genéticamente

susceptibles que resultan infectadas se pueden encontrar priones en el tracto reproductivo, incluso en la placenta, durante la gestación. Estas hembras pueden producir placentas que dan positivo o negativo para el prión, según el genotipo del feto (para más información, consulte **Genotipos y susceptibilidad al scrapie en ovejas** a continuación). Los animales recién nacidos pueden infectarse al ingerir o lamer las membranas y los fluidos fetales. En lugares de dimensiones muy reducidas donde nazcan corderos, la enfermedad también puede contagiarse a las crías de ovejas no infectadas. Las hembras adultas no infectadas pueden infectarse a través de esta fuente de contagio, aunque son más resistentes. Podría ser posible la transmisión vertical *in útero*, aunque la evidencia actual sugiere que el contagio ocurre principalmente después del nacimiento.

La transmisión también puede ocurrir por contacto directo entre ovejas. El agente de scrapie ha sido detectado en el sistema nervioso, las glándulas salivales, las amígdalas, los ganglios linfáticos, la membrana nictitante, el bazo, el íleon distal, el colon proximal y los músculos. También se ha informado recientemente sobre su existencia en excreciones urinarias en ratones con nefritis, y también en hámsters, aunque esto no ha sido documentado en el ganado ovino. La importancia de la contaminación del ambiente es objeto de controversia. Un informe reciente sugiere que el agente de scrapie persistió en un establo de ovejas en Islandia durante 16 años. Este prion también ha sido aislado en una muestra de tierra contaminada de manera experimental tres años después. La transmisión a través de fomites contaminados, por ejemplo cuchillos, es posible desde un punto de vista teórico y se ha informado transmisión a través de una vacuna contaminada.

En el ganado caprino, la transmisión no ha sido estudiada en detalle. La mayoría de las cabras infectadas cuentan con antecedentes de contacto con ovejas, y probablemente resultaron infectadas por contacto con la placenta o las secreciones nasales de esas ovejas. La transmisión a través de fomites también puede ser posible. Se han logrado infecciones experimentales en cabras al alimentarlas con membranas fetales que contienen el prión, así como por inoculación intracerebral o subcutánea.

## Período de incubación

El período de incubación es generalmente de 2 a 5 años en el ganado ovino y son poco frecuentes los casos en ovejas de menos de un año de edad. Se han informado casos de scrapie en cabras de entre 2 y 8 años de edad. El período de incubación en cabras infectadas de manera experimental es menor a tres años, con un margen que oscila entre 30 y 146 semanas.

## Signos clínicos

Los síntomas de scrapie son variables en el ganado ovino y muchas veces dependen de la cepa del prión y el genotipo o la raza de la oveja. Por lo general, los primeros

síntomas están relacionados con el comportamiento: las ovejas afectadas tienden a alejarse del rebaño y pueden rezagarse o ir adelante cuando se arrea el rebaño. A medida que la enfermedad se agrava, los animales manifiestan hiperexcitación y tienen un modo de andar inusual que incluyen pasos rápidos y saltos, además de mirada fija con la cabeza bien alta. Otros síntomas pueden incluir ataxia, falta de coordinación, ceguera, temblores o convulsiones cuando se tiene contacto con ellos. Es frecuente un prurito intenso, lo que puede llevar a que el animal frote, raspe o mordisque su cuerpo. Al rascarse el dorso o ejercer presión sobre la base de la cola, el animal puede causar una respuesta característica y darse mordiscos debido al prurito. La pérdida de la condición física es frecuente durante las primeras etapas de la enfermedad y más tarde puede observarse una importante pérdida de peso o emaciación. El vellón puede estar seco y quebradizo. También puede modificarse el comportamiento al beber y orinar, ya que los animales afectados beben a menudo pequeñas cantidades de agua. La mayoría de los animales mueren entre dos a seis semanas luego de que se manifestaron los primeros síntomas, aunque pueden ocurrir muertes hasta seis meses más tarde.

En las ovejas con la variante Nor98, la falta de coordinación y la ataxia son aparentemente los síntomas principales. Al parecer, el prurito es mínimo o poco frecuente, aunque efectivamente ha sido observado en algunos animales. En algunos casos, aunque no en todos, se ha informado pérdida de la condición física, ansiedad, temblores, respuestas anormales de amenaza o depresión. Se han encontrado algunos casos de formas atípicas de scrapie mediante los programas de vigilancia de rutina en rebaños aparentemente sanos al momento de la faena.

Se han informado signos clínicos variables en cabras con scrapie. En un caso, los únicos síntomas fueron apatía, pérdida de peso y suspensión prematura de la lactancia. Los signos clínicos también pueden ser semejantes al scrapie en el ganado ovino, con cambios en el comportamiento tales como irritabilidad y pérdida de la curiosidad, así como hiperestesia, falta de coordinación, alteración de la postura, estado de alerta inusual, inquietud, temblores, bruxismo, salivación, visión deteriorada o regurgitación del contenido del rumen. Se ha informado que algunas cabras dan patadas al suelo y mantienen la cabeza baja como si las molestaran moscas invisibles. Durante las etapas finales de la enfermedad, los animales pueden manifestar letargo y tener dificultad para levantarse. El prurito es menos frecuente en cabras que en ovejas, y si ocurre, suele ser menos intenso y por lo general está localizado sobre la base de la cola o la cruz. Al igual que en las ovejas, la enfermedad es progresiva en el ganado caprino e incluye postración y muerte entre 1 a 6 meses luego de que se manifestaron los primeros síntomas.

## Lesiones post mortem

### [Haga clic para observar las imágenes](#)

La carcasa puede presentar atrofia o emaciación. No se ha encontrado otra clase de lesiones macroscópicas graves. Las lesiones histopatológicas características incluyen vacuolización neuronal y cambios espongiiformes no inflamatorios en la materia gris del sistema nervioso central (SNC). También puede observarse astrocitosis y placas amiloides. Estas lesiones suelen ser bilaterales y simétricas, aunque no siempre.

## Morbilidad y mortalidad

La incidencia del scrapie varía según el país. En los Estados Unidos, la tasa de prevalencia de esta enfermedad es baja en ovejas: en el período 2002-2003, los programas de vigilancia al momento de la faena calcularon una tasa de prevalencia general en 0.20% en ovejas adultas y la mayoría de los casos ocurrieron en ovejas de cara negra. La prevalencia de scrapie en diferentes razas varía según el país. El scrapie es poco frecuente en cabras; sólo se han informado casos esporádicos en todo el mundo. Una vez que se manifiestan los síntomas, el scrapie es siempre mortal. Por lo general, la tasa de mortalidad anual en un rebaño afectado es de 3 a 5%. En rebaños gravemente afectados, puede morir hasta el 20% de los animales cada año.

### *Genotipos y susceptibilidad al scrapie en ovejas*

En los ovinos, la transmisión y el desarrollo de la enfermedad clínica dependen del genotipo del hospedador. La susceptibilidad o la resistencia a la forma clásica de scrapie están relacionadas con los polimorfismos en el gen PrP en los codones 136, 154 y 171. Estos tres codones se encuentran en una parte de la proteína que puede sufrir cambios estructurales durante la conversión de PrP<sup>c</sup> a PrP<sup>Sc</sup>. En el codón 136, la alanina (A) está vinculada con la resistencia al scrapie y la valina (V) está asociada con la susceptibilidad. En el codón 154, la histidina (H) está vinculada con la resistencia y la arginina (R) está asociada con la susceptibilidad. En el codón 171, la arginina (R) está vinculada con la resistencia, mientras que la glutamina (Q) y histidina (H) están asociadas con la susceptibilidad. Aunque otras combinaciones son posibles desde un punto de vista teórico, sólo cinco alelos PrP son frecuentes en ovejas: A136R154R171 (abreviado ARR), ARQ, AHQ, ARH y VRQ. Las ovejas con genotipos ARR/ARR son sumamente o completamente resistentes a la forma de scrapie, mientras que las ovejas con genotipos VRQ/VRQ son las más susceptibles. Los genotipos restantes presentan una susceptibilidad intermedia.

Las ovejas con genotipos resistentes desarrollan la enfermedad clínica tras períodos de incubación más largos, o simplemente no desarrollan la enfermedad. Algunos estudios experimentales sugieren que el genotipo puede afectar el nivel de replicación de scrapie en las células. El

genotipo también influye en la transmisión. Un feto genéticamente resistente suprime la aparición de priones en la placenta de una hembra infectada susceptible al scrapie. Las hembras con genotipos resistentes no producen placentas positivas a scrapie, sin importar el genotipo del feto.

Las formas atípicas de scrapie también dependen del genotipo. No obstante, estas formas atípicas pueden ocurrir en ovejas resistentes a la forma clásica de scrapie. Una mayor susceptibilidad a la forma atípica de scrapie (Nor98) ha sido asociada con un alelo ARQ que contiene un residuo de fenilalanina en el codón 141 (AF141RQ) y también con el genotipo AHQ. La forma atípica de scrapie ha sido informada más a menudo en genotipos ARR o ARQ con una leucina en la posición 141 (AL141RQ). El scrapie Nor98 ha sido observado en ovejas ARR/ARR, que son completamente resistentes al scrapie clásico.

### *Genotipos y susceptibilidad al scrapie en cabras*

Los factores genéticos que influyen en la resistencia del scrapie son poco comprendidos en cabras. Sin embargo, en un rebaño afectado, los polimorfismos en el codón 154 (R ó H) y 222 (Q ó K) han sido vinculados con la resistencia o la susceptibilidad al scrapie. En estas cabras, una lisina (K) en el codón 222 ha sido asociada con la resistencia al scrapie.

## Diagnóstico

### *Diagnóstico clínico*

Debe sospecharse de scrapie en animales que desarrollan una enfermedad neurológica lenta, progresiva y mortal. La existencia de prurito refuerza el diagnóstico, aunque la ausencia de prurito no permite descartar esta enfermedad.

### *Diagnósticos diferenciales*

El diagnóstico diferencial para scrapie incluye parasitismo externo (piojos, sarna o picaduras por aradores de la sarna, *Sarcoptes scabiei*), pseudorrabia (enfermedad de Aujeszky), maedi-visna, listeriosis cerebral, toxemia de la preñez, rabia, necrosis cerebrocortical (polioencefalomalacia), abscesos o tumores cerebrales, *louping ill* y otras encefalitis transmitidas por garrapatas, toxinas, hipomagnesemia, encefalomalacia focal simétrica (enterotoxemia crónica) y otras enfermedades degenerativas de sistema nervioso central o agentes causantes de prurito. Se ha informado encefalopatía espongiiforme bovina —una enfermedad que se asemejaría al scrapie— en ovejas infectadas de manera experimental y en una cabra infectada en forma natural.

### *Pruebas de laboratorio*

Las encefalopatías espongiiformes contagiosas se han diagnosticado tradicionalmente mediante histopatología. Por lo general, el scrapie es confirmado al detectar PrP<sup>Sc</sup> en el SNC. La vacuolización neuronal y la acumulación de PrP<sup>Sc</sup> ocurren generalmente en el tronco cerebral a nivel

del óbex en ovinos que sufren la forma clásica de scrapie. En ovejas con scrapie Nor98, estas alteraciones ocurren principalmente en la corteza cerebelosa y en la corteza cerebral, y son mucho menos evidentes a nivel del óbex. El agente Nor98 tiene una distinción bioquímica única en comparación con PrP<sup>Sc</sup> clásico. En el scrapie clásico, muchas veces puede encontrarse PrP<sup>Sc</sup> en tejidos linfáticos periféricos antes de que aparezca en el cerebro, aunque esto no siempre es así.

Las acumulaciones de PrP<sup>Sc</sup> pueden hallarse en extractos de tejido cerebral no fijado u otros tejidos por inmunotransferencia (*Western blotting*) y en tejidos fijados, por inmunohistoquímica. El diagnóstico también puede confirmarse al encontrar fibrillas características de PrP<sup>Sc</sup> (fibrillas asociadas al scrapie) mediante microscopía electrónica en extractos cerebrales. Algunas de estas pruebas pueden utilizarse en muestras de tejido cerebral congeladas o autolizadas. Además puede utilizarse una combinación de pruebas para certificar que los rebaños están libres de scrapie. Las pruebas rápidas también son utilizadas en algunos países para la detección post mortem e incluyen pruebas ELISA y pruebas de inmunotransferencia para PrP<sup>Sc</sup>.

El test del tercer párpado puede ser utilizado para el diagnóstico en animales vivos en algunos países, incluso en los Estados Unidos. Esta prueba detecta PrP<sup>Sc</sup> en la membrana nictitante por inmunohistoquímica. En algunos países, se realizan pruebas similares en biopsias de amígdalas. Las pruebas que se realizan antes de la muerte no detectan proteínas priónicas en todas las ovejas infectadas. Otras pruebas en animales vivos están en fase de desarrollo, entre ellas la electroforesis capilar para detectar PrP<sup>Sc</sup> en sangre.

Las pruebas serológicas no son útiles para realizar el diagnóstico, puesto que no se desarrollan anticuerpos contra el agente de scrapie.

### **Toma de muestras**

Ante la sospecha de scrapie, los animales deben ser sacrificados y deben tomarse muestras de tejido cerebral para realizar pruebas. Siempre que sea posible, debe incluirse la médula espinal cerebral con los ganglios de la raíz dorsal. Además deben enviarse muestras de tejido fijado, así como tejido no fijado. En las ovejas, deben recogerse muestras de bazo y varios ganglios linfáticos, las cuales deberán enviarse al laboratorio sin preservar. La detección de PrP<sup>Sc</sup> en la placenta puede ser útil para los programas de vigilancia de la enfermedad en rebaños. Durante la necropsia, se debe adoptar un enfoque neuropatológico estándar a fin de descartar otras causas de enfermedad.

### **Tratamiento**

No existe tratamiento para scrapie.

## **Acciones recomendadas en caso de que sospeche de encefalopatía espongiiforme contagiosa**

### **Notificación a las autoridades**

El scrapie es una enfermedad de declaración obligatoria en los Estados Unidos. Además, en el país existe un programa de erradicación de scrapie cuya meta final es acabar con la enfermedad para 2010, así como un programa de certificación para rebaños.

A nivel nacional:

Médico Veterinario de Área a Cargo (AVIC)

[http://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/area\\_of\\_fices/](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/area_of_fices/)

Médico Veterinario del Estado:

<http://www.usaha.org/Portals/6/StateAnimalHealthOfficials.pdf>

### **Medidas de control**

El riesgo de ingreso de scrapie puede reducirse si se mantiene un rebaño cerrado o si se limita al mínimo la compra de animales fuera del territorio. Si deben incorporarse animales de reemplazo, éstos deben proceder exclusivamente de rebaños que dieron negativo para esta enfermedad. El empleo de genotipos resistentes al scrapie también disminuye el riesgo de contagio de la forma clásica de scrapie, aunque pueden ocurrir formas atípicas en estos animales, incluso en aquellos con genotipos ARR/ARR sumamente resistentes.

La genotipificación es utilizada para reducir la incidencia de la forma clásica de scrapie en varios países. En el programa de erradicación de los Estados Unidos, los codones 136 y 171 son utilizados principalmente para clasificar ovinos resistentes y susceptibles. Las ovejas genéticamente susceptibles puede ser retiradas de los rebaños infectados y deben seleccionarse animales reproductores genéticamente resistentes. En particular, el empleo de carneros resistentes puede disminuir o suprimir la liberación de priones de las membranas y los fluidos fetales en hembras genéticamente susceptibles que han resultado infectadas. Además, las membranas fetales y la placenta deben ser retiradas inmediatamente luego de que la oveja haya parido y el material de cama debe ser cambiado después de cada parto.

Por lo general, las cabras resultan infectadas luego de estar en contacto con las ovejas. No se deben mezclar cabras con ovejas cuya condición de la enfermedad sea desconocida. Debe reducirse al mínimo la compra de animales fuera del territorio.

El scrapie puede ser contagioso y tal vez sea necesario declarar la cuarentena para controlar la enfermedad. El agente de scrapie es sumamente resistente a los desinfectantes, el calor, la radiación ultravioleta, las radiaciones ionizantes y el formol. Es posible lograr una desinfección eficaz con un solo ciclo en autoclave de carga porosa entre 134 y 138 °C (273 y 280 °F) durante 18

minutos. Los tejidos infecciosos deben ser colocados en autoclave en las mismas condiciones o incinerados. El hipoclorito de sodio y el hidróxido de sodio son desinfectantes químicos eficaces; se debe aplicar hipoclorito de sodio que contiene 2% de cloro o hidróxido de sodio 2 N durante más de una hora a 20 °C (68 °F). Se recomienda desinfectar los equipos durante toda una noche.

## Salud pública

No hay evidencia de que el scrapie pueda ser transmitido a humanos.

## Recursos en Internet

Servicio de Inspección de Sanidad Agropecuaria (APHIS) del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA)

<http://www.aphis.usda.gov/>

Programa de erradicación de scrapie del Servicio de Inspección de Sanidad Agropecuaria (APHIS) del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA)

[http://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/animal\\_diseases/scrapie/](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/scrapie/)

Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)

<http://www.oie.int/es/normas-internacionales/codigo-terrestre/acceso-en-linea/>

Manual de Estándares de la OIE

[http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a\\_summry.htm](http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a_summry.htm)

Código Internacional de Salud para Animales de la OIE

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>

## Referencias

- Alverson J, O'Rourke KI, Baszler TV. PrP<sup>Sc</sup> accumulation in fetal cotyledons of scrapie-resistant lambs is influenced by fetus location in the uterus. *J Gen Virol*. 2006;87:1035-1041.
- Andreoletti O, Lacroux C, Chabert A, Monnereau L, Tabouret G, Lantier F, Berthon P, Eychenne F, Lafond-Benestad S, Elsen JM, Schelcher F. PrP<sup>(Sc)</sup> accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J Gen Virol*. 2002;83:2607-2616.
- Andreoletti O, Simon S, Lacroux C, Morel N, Tabouret G, Chabert A, Lugan S, Corbiere F, Ferre P, Foucras G, Laude H, Eychenne F, Grassi J, Schelcher F. PrP<sup>Sc</sup> accumulation in myocytes from sheep incubating natural scrapie. *Nat Med*. 2004;10:591-593.
- Animal Health Australia. The National Animal Health Information System (NAHIS). Scrapie [online]. Available at: <http://www.aahc.com.au/nahis/disease/dislist.asp>.\* Accessed 7 Nov 2001.
- Arsac JN, Andreoletti O, Bilheude JM, Lacroux C, Benestad SL, Baron T. Similar biochemical signatures and prion protein genotypes in atypical scrapie and Nor98 cases, France and Norway. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:58-65.
- Benestad SL, Sarradin P, Thu B, Schonheit J, Tranulis MA, Bratberg B. Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Vet Rec*. 2003;153:202-208.
- Brown P, Gajdusek DC. Survival of scrapie virus after 3 years' interment. *Lancet*. 1991;337:269-270.
- Buschmann A, Biacabe AG, Ziegler U, Bencsik A, Madec JY, Erhardt G, Luhken G, Baron T, Groschup MH. Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J Virol Methods*. 2004;117:27-36.
- Buschmann A, Luhken G, Schultz J, Erhardt G, Groschup MH. Neuronal accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype (PrP<sup>ARR/ARR</sup>). *J Gen Virol*. 2004;85:2727-2733.
- Carmona P, Monzon M, Monleon E, Badiola JJ, Monreal J. *In vivo* detection of scrapie cases from blood by infrared spectroscopy. *J Gen Virol*. 2005;86:3425-3431.
- Eghiaian F, Grosclaude J, Lesceu S, Debey P, Doublet B, Tréguer E, Rezaei H, Knossow M. Insight into the PrP<sup>C</sup> → PrP<sup>Sc</sup> conversion from the structures of antibody-bound ovine prion scrapie-susceptibility variants *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:10254-10259.
- Eloit M, Adjou K, Couplier M, Fontaine JJ, Hamel R, Lilin T, Messiaen S, Andreoletti O, Baron T, Bencsik A, Biacabe AG, Beringue V, Laude H, Le Dur A, Vilotte JL, Comoy E, Deslys JP, Grassi J, Simon S, Lantier F, Sarradin P. BSE agent signatures in a goat. *Vet Rec*. 2005;156:523-524.
- European Food Safety Authority [EFSA] Scientific Expert Group. Scientific report of the European Food Safety Authority on the evaluation of rapid post mortem TSE tests intended for small ruminants. EFSA; 2005 May. 17 p. Question no. EFSA-Q-2003-084. Available at: [http://www.efsa.eu.int/science/tse\\_assessments/bse\\_tse/983/biohaz\\_sr31\\_smallruminanttsetests\\_en1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/983/biohaz_sr31_smallruminanttsetests_en1.pdf). Accessed 4 Apr. 2007.
- Everest SJ, Thorne L, Barnicle DA, Edwards JC, Elliott H, Jackman R, Hope J. Atypical prion protein in sheep brain collected during the British scrapie-surveillance programme. *J Gen Virol*. 2006;87:471-7.
- Foster J, McKenzie C, Parnham D, Drummond D, Chong A, Goldman W, Hunter N. Lateral transmission of natural scrapie to scrapie-free New Zealand sheep placed in an endemically infected UK flock. *Vet Rec*. 2006;159:633-634.
- Gavier-Widen D, Noremark M, Benestad S, Simmons M, Renstrom L, Bratberg B, Elvander M, af Segerstad CH. Recognition of the Nor98 variant of scrapie in the Swedish sheep population. *J Vet Diagn Invest*. 2004;16:562-567.

- Georgsson G, Sigurdarson S, Brown P. Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years. *J Gen Virol.* 2006;87:3737-3740.
- Goldmann W, Hunter N, Smith G, Foster J, Hope J. PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J Gen Virol.* 1994;75:989-995.
- Gombojav A, Ishiguro N, Horiuchi M, Shinagawa M. Unique amino acid polymorphisms of PrP genes in Mongolian sheep breeds. *J Vet Med Sci.* 2004;66:1293-1295.
- Greenwood P. Federal disease control--scrapie. *Can Vet J.* 2002;43:625-629.
- Irani DN. Scrapie [online]. Johns Hopkins Department of Neurology. Resource on prion diseases. Available at: <http://www.jhu-prion.org/animal/ani-scrapie2-hist.shtml>. \* Accessed 7 Nov 2001.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2003. Scrapie. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/102400.htm>.
- Kariv-Inbal Z, Ben-Hur T, Grigoriadis NC, Engelstein R, Gabizon R. Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity. *Neurodegener Dis.* 2006;3:123-128
- Konold T, Davis A, Bone G, Bracegirdle J, Everitt S, Chaplin M, Saunders GC, Cawthraw S, Simmons MM. Clinical findings in two cases of atypical scrapie in sheep: a case report. *BMC Vet Res.* 2007;13;3:2.
- Lacroux C, Corbiere F, Tabouret G, Lugan S, Costes P, Mathey J, Delmas JM, Weisbecker JL, Foucras G, Cassard H, Elsen JM, Schelcher F, Androletti O. Dynamics and genetics of PrP<sup>Sc</sup> placental accumulation in sheep. *J Gen Virol.* 2007;88:1056-1061.
- Le Dur A, Beringue V, Androletti O, Reine F, Lai TL, Baron T, Bratberg B, Vilotte JL, Sarradin P, Benestad SL, Laude H. A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:16031-16036.
- Luhken G, Buschmann A, Brandt H, Eiden M, Groschup MH, Erhardt G. Epidemiological and genetical differences between classical and atypical scrapie cases. *Vet Res.* 2007;38:65-80.
- Onnasch H, Gunn HM, Bradshaw BJ, Benestad SL, Bassett HF. Two Irish cases of scrapie resembling Nor98. *Vet Rec.* 2004;155:636-637.
- Orge L, Galo A, Machado C, Lima C, Ochoa C, Silva J, Ramos M, Simas JP. Identification of putative atypical scrapie in sheep in Portugal. *J Gen Virol.* 2004;85:3487-3491.
- Moum T, Olsaker I, Hopp P, Moldal T, Valheim M, Moum T, Benestad SL. Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J Gen Virol.* 2005;86:231-235.
- Promed Mail. BSE, sheep - UK: experimental transmission. Aug 19, 2005. Archive Number 20050819.2432. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 2 Apr 2007.
- Promed Mail. Scrapie, atypical, sheep - USA (WY): 1st report. Mar 18, 2007. Archive Number 20070318.0949. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 2 Apr 2007.
- Ryder S, Dexter G, Bellworthy S, Tongue S. Demonstration of lateral transmission of scrapie between sheep kept under natural conditions using lymphoid tissue biopsy. *Res Vet Sci.* 2004;76:211-217.
- Sabuncu E, Petit S, Le Dur A, Lan Lai T, Vilotte JL, Laude H, Vilette D. PrP polymorphisms tightly control sheep prion replication in cultured cells. *J Virol.* 2003;77:2696-2700.
- Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, Kranich J, Schwarz P, Gaspert A, Seifert B, Miele G, Aguzzi A. Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science.* 2005;310:324-326.
- Shimada K, Hayashi HK, Ookubo Y, Iwamaru Y, Imamura M, Takata M, Schmerr MJ, Shinagawa M, Yokoyama T. Rapid PrP<sup>(Sc)</sup> detection in lymphoid tissue and application to scrapie surveillance of fallen stock in Japan: variable PrP<sup>(Sc)</sup> accumulation in palatal tonsil in natural scrapie. *Microbiol Immunol.* 2005;49:801-804.
- Smith M, Sherman D. Goat medicine. Pennsylvania: Lea and Febiger; 1994. Scrapie; p. 133-135.
- Touzeau S, Chase-Topping ME, Matthews L, Lajous D, Eychenne F, Hunter N, Foster JD, Simm G, Elsen JM, Woolhouse ME. Modelling the spread of scrapie in a sheep flock: evidence for increased transmission during lambing seasons. *Arch Virol.* 2006;151:735-751.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Scrapie eradication. State-Federal-Industry uniform methods and rules. USDA APHIS; 2003 Oct. APHIS 91-55-066. Available at: [http://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/animal\\_diseases/scrapie/downloads/umr.pdf](http://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/scrapie/downloads/umr.pdf). Accessed 22 Mar 2007.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Centers for Epidemiology and Animal Health. Highlights of phase II: Scrapie: Ovine slaughter surveillance study 2002-2003 [online]. USDA APHIS; 2004 March. Available at: [http://nahms.aphis.usda.gov/sheep/SOSS\\_highlights.pdf](http://nahms.aphis.usda.gov/sheep/SOSS_highlights.pdf). Accessed 5 Apr 2007.
- Vaccari G, Di Bari MA, Morelli L, Nonno R, Chiappini B, Antonucci G, Marcon S, Esposito E, Fazzi P, Palazzini N, Troiano P, Petrella A, Di Guardo G, Agrimi U. Identification of an allelic variant of the goat PrP gene associated with resistance to scrapie. *J Gen Virol.* 2006;87:1395-1402.
- Vascellari M, Nonno R, Mutinelli F, Bigolaro M, Di Bari MA, Melchiotti E, Marcon S, D'Agostino C, Vaccari G, Conte M, De Grossi L, Rosone F, Giordani F, Agrimi U. PrP<sup>Sc</sup> in salivary glands of scrapie-affected sheep. *J Virol.* 2007 Feb 14; [Epub ahead of print]

World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines [online]. Paris: OIE; 2004. Scrapie. Available at: [http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A\\_00074.htm](http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00074.htm). Accessed 25 Mar 2007.

Zanusso G, Casalone C, Acutis P, Bozzetta E, Farinazzo A, Gelati M, Fiorini M, Forloni G, Sy MS, Monaco S, Caramelli M. Molecular analysis of iatrogenic scrapie in Italy. *J Gen Virol*. 2003;84:1047-1052.

\*El enlace caducó en 2007.