

Volumen 3 N° 1
Diciembre 2013

REVISTA ARGENTINA
DE NEUROLOGÍA
VETERINARIA

neuro
vet



ASOCIACION ARGENTINA DE
NEUROLOGIA
VETERINARIA

Órgano de difusión de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria
y de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria



Neurología



Revista Argentina de Neurología Veterinaria

Vol. 3, Nº 1, Diciembre 2013
Buenos Aires, Argentina

Revista de publicación anual de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria (NEUROVET Argentina). Órgano de difusión de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria (NEUROLATINVET).

Editor Responsable

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial

Méd. Vet. Daniel Farfallini
Méd. Vet. María Elena Martínez
Méd. Vet. Andrés Patricelli

Comité Evaluador

Los árbitros externos son designados por el Comité Editorial en función de la temática de los trabajos recibidos.

Informes

Comité Editorial de la Revista Argentina de Neurología Veterinaria
Portela 929 - C1406FDS
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tel.: (54-11) 4611-7995
e-mail: neurovet@neurovetargentina.com.ar

Armado, diagramación e impresión

© 2011 - by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.
Junín 917 - Piso 1º "A" - C1113AAC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tels.: (54-11) 4961-7249 / 4961-9234 / 4962-3145

FAX: (54-11) 4961-5572

E-mail: info@inter-medica.com.ar

E-mail: ventas@inter-medica.com.ar

http://www.inter-medica.com.ar

Los artículos de la revista no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin la autorización expresa del Comité Editorial. La dirección no se responsabiliza por los conceptos vertidos en los artículos publicados, los que tienen sus respectivos autores responsables.

Contenido

Neurología

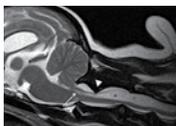
- Enfermedades inflamatorias no infecciosas encefálicas 82



- Técnica neuroquirúrgica de estereotaxia en ratas para colocación de cánulas intracerebrales 105



- La unión cráneo-cervical: una revisión de las malformaciones de Chiari, bandas dures y la superposición atlanto-occipital 117



Nota del editor

Uno de los principales objetivos de las revistas científicas es la divulgación de los resultados de la investigación básica o de la investigación aplicada, para que la comunidad profesional, sea asistencial, académica o científica, se mantenga informada y actualizada. En el caso de nuestra revista, agregamos como meta prioritaria el intercambio y la integración cultural y científica latinoamericana, tan necesaria para el crecimiento de nuestra región.

Sin embargo, es una realidad que los profesionales sudamericanos son reacios a comunicar los resultados de sus trabajos a través de las publicaciones científicas. Conozco muchos colegas que son brillantes en su desempeño profesional, y realizan continuamente aportes novedosos y originales a la Medicina Veterinaria, diseñados y ejecutados en el contexto de una realidad socioeconómica que refuerza su valor. No obstante, estas actividades solamente se divulgan a través de comunicaciones personales y, obviamente, los resultados son conocidos y reconocidos solamente por los que tenemos la posibilidad de dialogar personalmente con estos colegas.

Hay profesionales que marcan caminos en la profesión, a fuerza de estudiar, observar, analizar y ensayar distintas alternativas adaptadas a la realidad en las que les toca desempeñarse. Son colegas exitosos en la práctica de la Medicina Veterinaria, con un bagaje de conocimientos y de trayectoria en investigación aplicada sorprendente. Sin embargo, la trascendencia de sus actos se diluye porque no tienen el ejercicio de publicar sus hallazgos.



Es imprescindible tomar conciencia que la comunicación científica no solo es un acto académico, reservada únicamente a los profesionales que desarrollan actividades en ámbitos universitarios o en organismos de investigación. Es un acto curricular, recordando que el *currículum vitae* es una concepción latina que signifi-

ca *carrera de la vida*. En consecuencia, escribir nuestras experiencias es, ni más ni menos, una de las actividades propias de nuestra vida profesional.

Por otra parte, aquellos profesionales que han logrado algún hallazgo relevante o han hecho algún aporte original a la profesión tienen la obligación de comunicarlo, para que la comunidad veterinaria pueda beneficiarse con su conocimiento. En algún punto, este hecho deja de ser una elección para convertirse, de

algún modo, en una responsabilidad social.

Por estos motivos es importante tomar conciencia de la importancia de la comunicación científica bajo la forma de trabajos de investigación (básica o aplicada), comunicación de casos clínicos o revisiones bibliográficas. Es la manera adecuada de establecer intercambios efectivos de experiencias dentro de una comunidad profesional, y es vital para la consolidación de un espacio en el que los veterinarios latinoamericanos podamos manifestar nuestros conocimientos y preferencias, y publicar nuestros aportes originales.

Invitamos una vez más a todos los colegas apasionados por la Neurología a participar activamente de nuestras propuestas, para establecer vínculos reales que permitan el crecimiento mancomunado de toda nuestra comunidad profesional..

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable



Enfermedades inflamatorias no infecciosas encefálicas

Fernando Carlos Pellegrino

MV, PhD. Facultad de Ciencias Veterinarias, Área Anatomía. Universidad de Buenos Aires.
E-mail: fernando.pellegrino@speedy.com.ar

Las enfermedades inflamatorias del Sistema Nervioso Central (SNC) son un grupo de trastornos inflamatorios que afectan el encéfalo y/o la médula espinal en ausencia de causas infecciosas (LeCouter 2011). En las últimas décadas se han identificado varias condiciones inflamatorias de este tipo en diferentes razas de perros como el Pug, el Maltés y el terrier de Yorkshire entre otras, que presentan síndromes específicos. Estos síndromes tienen algunos componentes comunes a todas ellas, como el tipo de infiltrado celular, y otras características que son específicas de cada raza, como la localización principal de las lesiones. Varios estudios han demostrado que la infiltración celular sigue un cierto patrón relativamente predecible, por lo que determinados signos clínicos se pueden anticipar (Schmall 2010). Sin embargo, estas enfermedades son objeto de estudio y de revisión constante. Se denominan en conjunto Meningoencefalitis no infecciosas (MNI) (Talarico y Schatzberg 2010) o Enfermedades Inflamatorias Idiopáticas del SNC (Amude et al. 2010; LeCouter 2011).

Se han hecho muchas especulaciones acerca de la etiología de las MNI, y la información disponible aún debe ser organizada y sistematizada. La mayoría de

las MNI identificadas histopatológicamente son casos de Meningoencefalomielitis Granulomatosa (MEMG), una enfermedad relativamente común del SNC caracterizada por acúmulos de células mononucleares dispuestas en forma angiocéntrica (Braund et al. 1978; Fankhauser et al. 1972; Koestner y Zeman 1962). Sin embargo, existen otras MNI que difieren clínica e histopatológicamente de MEMG, denominadas genéricamente Encefalitis Necrotizantes (EN) (Granger et al. 2010; Talarico y Schatzberg 2010). Las EN han sido reconocidas como importantes condiciones inflamatorias del cerebro que afectan razas de pequeño tamaño, particularmente razas toy (Lezmi et al. 2007; Higgins et al. 2008). Dentro de este grupo se encuentra la Meningoencefalitis Necrotizante (MEN), un trastorno de causa desconocida con una tendencia característica a provocar necrosis cavitaria en el parénquima del SNC (Higginbotham et al. 2007; Amude et al. 2010). Aunque se describió inicialmente en Pugs, MEN afecta también otras razas pequeñas. Una forma distinta de EN conocida como Leucoencefalitis Necrotizante (LEN), ha sido descrita principalmente en terriers de Yorkshire (Higginbotham et al. 2007; LeCouteur 2010; Amude et al. 2010). Aunque cada una de estas enfermedades tie-

Neurología

ne características histopatológicas que las distinguen, todas ellas parecen ser provocadas por una respuesta inmune aberrante dirigida hacia el SNC (Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2010; LeCouteur 2011).

El diagnóstico ante mortem de las variantes específicas de las MNI constituye un verdadero desafío, y son un dilema común en la práctica clínica (Platt 2006). En la mayoría de los casos es posible establecer un diagnóstico presuntivo ante mortem a través de una aproximación multimodal que incluye la reseña, la anamnesis, la localización neuroanatómica de los signos clínicos, el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), las imágenes de alta complejidad y las pruebas para enfermedades infecciosas. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza únicamente mediante la confirmación histopatológica (Talarico y Schatzberg 2010).

Se ha demostrado que la impronta genética puede influenciar la apariencia histopatológica de las enfermedades inflamatorias cerebrales. A partir de modelos de encefalitis autoinmune en ratas se ha comprobado que pequeñas modificaciones en el haplotipo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) resultan en distintos patrones reproducibles de inflamación cerebral luego de la exposición a la glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos. En este sentido, se ha sugerido que la desmielinización cortical en meningoencefalitis autoinmunes de los humanos dependería de combinaciones particulares de isotipos y alelos del CMH clase I y II (Storch et al. 2006). Como la MEMG presenta una gran variabilidad en su presentación clínica, en los resultados del análisis de LCR y en los hallazgos del diagnóstico por imágenes de alta complejidad (Adamo et al. 2007a; Ryan et al. 2001; Granger et al. 2010), algunos autores piensan que las meningoencefalitis específicas de razas podrían ser en realidad variantes clínicas de MEMG que resultarían de las diferencias genéticas entre ellas, modificaciones genéticas y/o variaciones en exposiciones antigénicas (Higgins y LeCouteur 2007; Granger et al. 2010; LeCouteur 2010; LeCouteur 2011).

Por estos motivos, y a la luz de las observaciones realizadas hasta el presente se ha acuñado el término de Meningoencefalitis de Origen Desconocido (MOD) para aquellos casos en los que los hallazgos clínicos sugieren una etiología inflamatoria no infecciosa pero no se puede acceder al diagnóstico histopatológico (Zarfoss et al. 2006; Adamo et al. 2007b; Schatzberg 2007). En la actualidad la relación entre los casos de MNI diagnosticados solamente en base a la características clínicas y los casos definitivamente diagnosticados

mediante histopatología es desconocida (Granger et al. 2010).

Meningoencefalitis granulomatosa

La Meningoencefalitis Granulomatosa o, más propiamente, Meningoencefalomielitis Granulomatosa (MEMG) (LeCouteur 2011) es una enfermedad diagnosticada frecuentemente, que podría representar entre el 5 y el 25% de las enfermedades del SNC de los perros (Cuddon y Smith-Maxie 1984; Braund 1994; Tipold 1995). Esta denominación refleja los cambios histopatológicos aislados y su localización neuroanatómica, y no una etiología específica. Por consiguiente, probablemente será revisada en el futuro (Schamall 2010).

La MEMG es difícil de distinguir clínicamente de otras formas de encefalitis. Fue documentada por primera vez en 1978 (Braund et al. 1978), pero probablemente haya sido descrita mucho antes utilizando diferente terminología (Koesner y Zema 1962; Braund et al. 1978). Si bien pueden afectarse muchas razas de perros, esta enfermedad se observa con más frecuencia en animales de razas toy jóvenes o de mediana edad, y hay algunas evidencias que sugieren una predilección por las hembras (Braund et al. 1978; Braund 1985; Nuhsbaum et al. 2002). La causa exacta de MEMG se desconoce en la actualidad. Diversas técnicas como cultivos de sangre y de LCR buscando bacterias, virus y hongos, así como también tinciones especiales de tejidos y pruebas de reacción de cadena de polimerasa para el aislamiento de ADN viral han fracasado en el objetivo de la identificación del agente causal (Braund et al. 1978; Cordy 1979; Braund 1985; Thomas y Eger 1989; Adamo y O'Brien 2004; Schatzberg et al. 2005).

El término actual MEMG se emplea para designar una enfermedad de etiología desconocida que afecta al encéfalo y la médula espinal, que probablemente fuera descrita por primera vez en 1936 y sigue generando confusión y un largo sinfín de sinónimos (reticulosis inflamatoria, linforreticulosis, reticulosis neoplásica, entre otros) que son un simple reflejo de los cambios en la terminología en el área de la inmunología (LeCouteur 2010).

El término reticulosis fue utilizado previamente para describir la MEMG porque era similar a una enfermedad de los humanos (Koestner y Zeman 1962; Frankhauser et al. 1972). En el sentido estricto de la palabra, reticulosis implica proliferación de las células del sistema fagocítico mononuclear originadas en cualquier tejido (monocitos, macrófagos, histiocitos)



Neurología

(Cuddon y Smith-Maxie 1984). En ese tiempo se pensó que las lesiones asociadas con MEMG no eran proliferativas, y que solamente resultaban de la migración y la maduración de monocitos derivados de la sangre (Cordy 1979). Esta característica distintiva, junto a la clásica apariencia histológica de MEMG, es la base para definirla (Cordy 1979). La reticulosis primaria ha sido comunicada en perros (Fankhauser et al. 1972; Harris et al. 1988), pero desde su primera descripción ha sido raramente mencionada en la literatura. Este hecho refleja la opinión común respecto a que probablemente, lo que se pensaba que era reticulosis fue, en realidad, MEMG (Summers et al. 1995).

Como las lesiones de MEMG contienen histiocitos, por definición representaría una forma de reticulosis (Cuddon y Smith-Maxie 1984). En 1972 la reticulosis fue dividida en 3 categorías: inflamatoria o granulomatosa, neoplásica, y microgliomatosis o sarcoma de células reticulares (Fankhauser et al. 1972). Desde el punto de vista histopatológico, en la forma inflamatoria de la reticulosis se observan células histiocíticas junto a linfocitos, células plasmáticas y otros leucocitos, mientras que en la forma neoplásica predominan los leucocitos monomórficos (Summers et al. 1995). Más recientemente, la forma inflamatoria ha sido denominada MEMG (Braund et al. 1978, Braund 1985, Sorjonen 1989, Thomas y Eger 1989, Summers et al. 1995) y la reticulosis neoplásica se reclasificó como linfosarcoma histiocítico primario cerebral (Vandeveldt et al. 1981).

Típicamente, MEMG presenta un inicio agudo y un curso progresivo que puede ser rápidamente fatal si no se realiza tratamiento (Sorjonen 1990; Summers et al. 1995; Munana y Luttgen 1998). No presenta predilección racial, aunque las razas toy y los terriers parecen afectarse con mayor frecuencia (Cordy 1979; Braund 1985; Munana y Luttgen 1998). La edad media de presentación es de 5 años, con un rango de 6 meses a 12 años (Summers et al. 1995; Munana 1996; Munana y Luttgen 1998; Granger et al. 2010). No parece haber predisposición sexual; sin embargo, se ha comunicado una mayor prevalencia en hembras con una relación hembra:macho de 1.8-3:1 (Bailey y Higgins 1986; Sorjonen 1990; Kipar et al. 1998; Munana y Luttgen 1998). Contrariamente, en otro estudio se describió una mayor incidencia en machos, con una relación macho:hembra de 1.5:1 (Thomas y Eger 1989).

Aunque MEMG es altamente variable, existen 3 formas básicas de la enfermedad, que se describen por

los patrones de distribución de lesiones en el cerebro y en la médula espinal (Cuddon y Smith-Maxie 1984; LeCouteur 2011). Esta última localización es característica de MEMG y la distingue de las EN (LeCouteur 2010; LeCouteur 2011).

En la MEMG focal, una lesión única puede estar localizada en la médula espinal, el tronco encefálico, el mesencéfalo, el tálamo, los nervios ópticos, los hemisferios cerebrales o, más raramente, en el cerebelo (Summers et al. 2005; Lobetti y Pearson, 1996; Kitagawa et al. 2004). Los signos cerebro-talámicos han sido comunicados como los más frecuentemente asociados a la forma focal (Munana y Luttgen 1998). En la actualidad se discute si esta última forma es un proceso neoplásico en lugar de inmunoproliferativo (LeCouteur 2010; LeCouteur 2011). Estos casos tienen a menudo un curso más largo en relación a las otras formas de enfermedad (Braund 1985; Munana y Luttgen 1998). Los signos clínicos sugieren una lesión única, con un síndrome bien diferenciado que reflejará la localización neuroanatómica del granuloma (Alley et al. 1983; Braund 1985). La forma ocular u oftálmica, en la que la inflamación se encuentra inicialmente restringida a las porciones retinianas y pos retinianas del nervio óptico (Summers et al., 1995; Nuhsbaum et al., 2002), sería una presentación particular de la forma focal (LeCouteur 2011). La forma ocular es la más rara de MEMG. Los signos clínicos, incluyendo ceguera, midriasis, papiledema, hemorragias retinianas y ocasionalmente coriorretinitis (especialmente en la región no tapetal), reflejan usualmente la localización aislada (Braund 1985; Summers et al., 1995; Ryan et al., 2001; Nuhsbaum et al., 2002). La forma focal debe ser diferenciada de histiocitosis maligna y linfosarcoma del SNC (Talarico y Schatzberg 2010).

En la MEMG diseminada o generalizada, las lesiones expresan una localización multifocal, y el paciente se presenta con signos que reflejan las áreas involucradas. Se ha comunicado que los signos clínicos que se asocian más frecuentemente a esta forma de presentación son vestibulo-cerebelosos y medulares, junto a convulsiones y deficiencias visuales (Summers et al. 1995). La hiperestesia cervical también puede estar asociada con la forma diseminada de MEMG (Cuddon y Smith-Maxie 1984). En esta forma de presentación las lesiones más intensas aparecen en la médula espinal cervical craneal, tronco encefálico, mesencéfalo y cerebelo, a menudo con una extensión rostral menos intensa hacia la sustancia blanca de los hemisferios cere-

Neurología

brales (Alley et al. 1983; Summers et al. 1995; Munana y Luttgen 1998; LeCouteur 2011). En estos casos el inicio es agudo y la progresión, rápidamente fatal (Munana y Luttgen, 1998). Las lesiones pueden hallarse también en la sustancia gris, la leptomeninges y los plexos coroideos. Si los múltiples manguitos perivascuales coalescen puede llegar a formarse un granuloma solitario, representando la forma focal de MEMG (Summers et al. 1995). Ocasionalmente la fiebre puede acompañar a los signos neurológicos (Braund 1985).

En la forma diseminada con expansión angiocéntrica se forman lesiones múltiples de masas coalescentes de distribución similar (LeCouteur 2011). Del mismo modo que la forma diseminada, las lesiones pueden expresar una localización multifocal, y el paciente se presenta con signos que reflejan las áreas involucradas, pero también muchas lesiones con expansión angiocéntrica pueden coalescer de para formar una gran masa ocupante de espacio, semejando una distribución focal.

Los estudios en base a diversos marcadores antigénicos (p.ej. Thy-1, MHC clase II, B7.1, B7.2, TCR $\alpha\beta$, $\gamma\delta$, CD1 b,c, CD3, CD4 a,b, CD 8 a,b, CD11 b,c,d, CD20, CD45, CD 45R, CD79a) y oncogénicos (MIB-1) sugieren que las formas generalizada y la diseminada con expansión angiocéntrica tienen patrones fenotípicos similares. Sin embargo, la forma focal parece tener un fenotipo neoplásico de células dendríticas histiocitarias (LeCouteur 2010).

MEMG se caracteriza desde el punto de vista histopatológico por una encefalitis granulomatosa angiocéntrica (Braund et al. 1978; Cordy 1979). Una de las características que distingue MEMG de las EN es que en la primera no existe tejido necrótico ni cavitación secundaria (Suzuki et al. 2003a). Al examen histológico, MEMG está caracterizada por una infiltración celular inflamatoria generalizada en un patrón espiralado o arremolinado alrededor de los pequeños vasos sanguíneos situados en el interior del parénquima nervioso (manguitos perivascuales), con malacia secundaria y hemorragias petequiales (Cordy 1979; Braund 1985; Thomas y Eger 1989; Ryan et al. 2001). El infiltrado celular contiene linfocitos, un número variable de macrófagos, histiocitos y células plasmáticas. Los macrófagos pueden diferenciarse en células epitelioides, que suelen formar nidos en el interior de los manguitos en las lesiones granulomatosas (Kipar et al. 1998; Fisher 2002; Suzuki et al. 2003a,b; Kitagawa et al. 2004; Fliegner et al. 2006; Kitagawa et al. 2009; Talarico y Schatz-

berg 2010). La infiltración de todos estos tipos celulares en el parénquima nervioso es mínima; sin embargo, como la población perivascular involucra numerosos vasos, se expande y coalesce comprimiendo el tejido nervioso y provocando una lesión ocupante de espacio (Summers et al. 1995). En muchos casos las lesiones macroscópicas son obvias. El neurópilo que rodea las lesiones granulomatosas muestra una moderada reacción glial y edema. En casos crónicos hay confluencia de lesiones, proliferación vascular y cambios reparativos (Braund 1985; Summers et al. 1995).

En las IMR, estas lesiones aparecen iso o hipointensas en secuencias T1 (fig. 1A) e hiperintensas en secuencias T2 (fig. 1B), y pueden mostrar realce meníngeo (Dzyban y Tidwell 1996; Lobetti y Pearson 1996; Barone et al. 2002; Mellema et al. 2002). Generalmente se observan lesiones multifocales, que a menudo incluyen el tronco encefálico. Si bien MEMG tiene predilección por la sustancia blanca, no está asociada con una topografía que la distinga, como sucede con MEN o con LEN (Higginbotham et al. 2007, LeCouteur 2011). La TC puede contribuir también al diagnóstico de MEMG (Jungreis y Grossman 1991). Las lesiones se observan hipodensas, con realce variable tras la aplicación de la sustancia de contraste (Speciale et al. 1992).

Aunque la causa exacta de MEMG es desconocida, se han postulado varias hipótesis en relación a su fisiopatología que hacen hincapié en causas genéticas, autoinmunes, infecciosas, neoplásicas y tóxicas (Talarico y Schatzberg 2010).

Si realmente hubiera una mayor predisposición en las hembras, este hecho sería similar al que ocurre en otras enfermedades autoinmunes desmielinizantes como la esclerosis múltiple y la encefalitis alérgica experimental (Munana y Luttgen 1998; Hoffman et al. 2001; Storch et al. 2006; Herrera et al. 2007). La patogenia de la predisposición sexual para las enfermedades autoinmunes no es clara, pero podría estar envuelta una conexión entre alteraciones en las citosinas producidas por células Th1 asociadas a esteroides sexuales, supresión de citosinas reguladoras y alelos de susceptibilidad ligados al cromosoma X (Hoffman et al. 2001; Storch et al. 2006; Herrera et al. 2007).

Varias comunicaciones describen la naturaleza de las células inflamatorias en el interior de las lesiones asociadas con la MEMG diseminada. Los tipos celulares predominantes incluyen linfocitos T CD3+ y macrófagos que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH II) (Kipar et al. 1998; Matsuzki et

Neurología

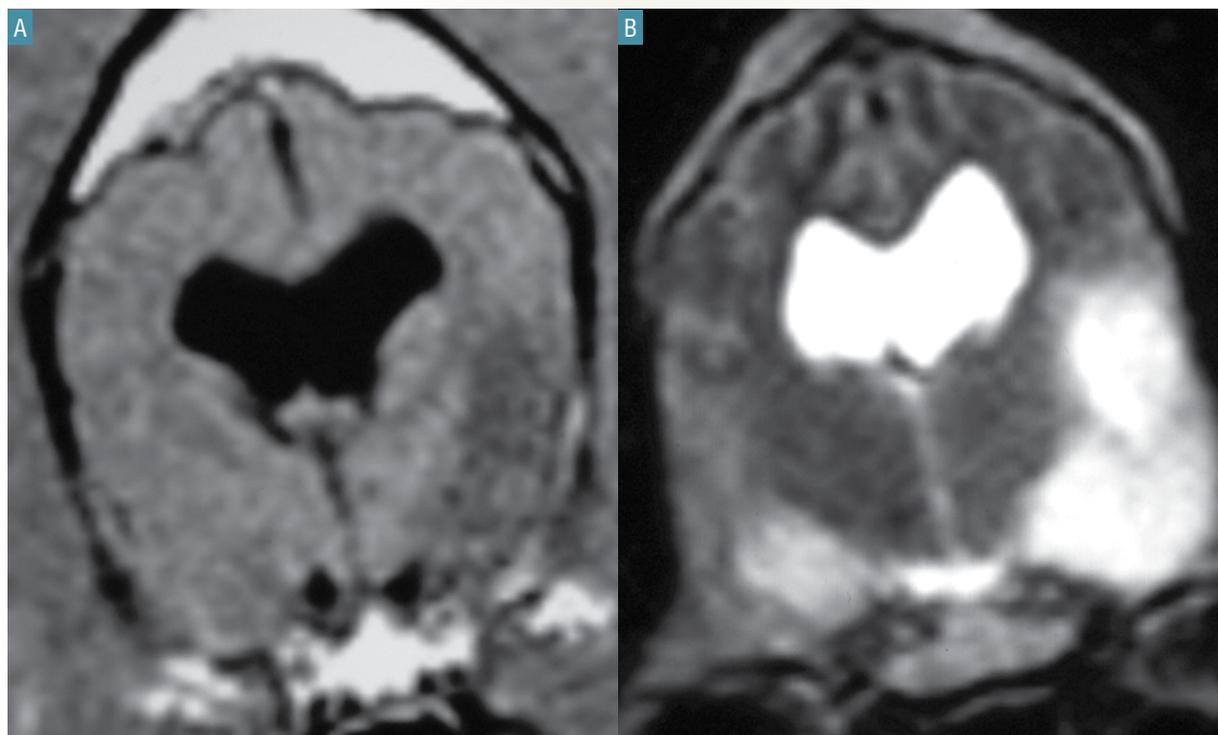


Figura 1. IRM del cerebro de un labrador de 4 años de edad con signos supratentoriales. A- secuencia T1. Nótese las imágenes hipointensas en el lóbulo piriforme del lado izquierdo; B: IRM en secuencia T2. Nótese la hiperintensidad de las lesiones.

al. 2004). CD3 es un grupo de moléculas de membrana que se unen al receptor de los linfocitos T (TCR) formando el complejo TCR/CD3. Estas moléculas tienen la función de transmitir las señales recibidas de un antígeno hacia el interior celular. Estos mecanismos implican la formación de segundos mensajeros, que son capaces de regular la transcripción específica de un amplio número de genes que participan en los procesos de crecimiento, división y diferenciación celular. El resultado final es la activación de diferentes factores de transcripción celular que determinan la producción de citosinas por linfocitos T CD4+. Por este motivo se ha sugerido que en la patogenia de MEMG podría estar implicada una reacción de hipersensibilidad tardía con una base autoinmune (Kipar et al., 1998; Matsuki et al., 2004). La hipersensibilidad tardía está mediada por linfocitos T específicamente sensibilizados e inducidos a producir citocinas que median inflamación local. La fase de sensibilización comienza cuando un antígeno ingresa al organismo por primera vez, es procesado y presentado junto con las moléculas del CMH II en una célula presentadora de antígenos, que induce a la activación y diferenciación linfocitaria hacia células Th1, que liberan citocinas importantes para el desa-

rollo de la hipersensibilidad. Si bien otros investigadores (Suzuki et al. 2003b) han confirmado el predominio de linfocitos T CD3+ en las lesiones, el mismo grupo no ha podido demostrar diferencias significativas en el número de linfocitos CD3+ entre MEMG y MEN o MEMG e histiocitosis maligna del SNC (Suzuki et al. 2003a Suzuki et al. 2003b; Suzuki et al. 2003b).

Algunos autores (Braund 1985; Munana y Luttgen 1998; LeCouteur 2010) han sugerido que las lesiones de MEMG focal muestran similitudes con ciertas neoplasias, como el linfoma de células B. En el estudio de los linfocitos que se encuentran en el interior de los mangitos perivasculares se han hallado grados variables de pleomorfismo y de índice mitótico, lo que sugiere una conducta neoplásica (Braund 1985). Por otra parte, ocasionalmente se observan linfoblastos en el LCR de los animales afectados. Es poco claro si estos linfocitos anormales en las lesiones cerebrales son células inflamatorias reactivas o representan una verdadera población tumoral (Talarico y Schatzberg 2010). Como se ha dicho más arriba, en base a la estadificación de los patrones fenotípicos de las distintas formas de MEMG con Ki-67/MIB-1 se ha observado que la forma focal parece tener un fenotipo neoplásico de células dendrí-

Neurología

ticas histiocitarias (LeCouteur 2010). Ki-67 es una proteína nuclear que solamente se expresa en las células que se encuentran proliferando. MIB-1 es un anticuerpo murino monoclonal preparado contra epítopes del antígeno Ki-67 recombinante que puede reconocer el antígeno en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina (Briones et al. 2003; Lindboe et al. 2003).

Otra hipótesis sugiere una patogénesis autoinmune de MEMG, sustentada en el hallazgo de autoanticuerpos contra astrocitos en el LCR de perros con MEMG focal confirmada por histopatología (Matsuki et al. 2004). Sin embargo, es incierto si los anticuerpos son la causa o la consecuencia de la inflamación. También se ha sugerido la posibilidad de una encefalitis autoinmune inducida por anticuerpos anti PGFA en el LCR (Uchida et al. 1999; Matsuki et al. 2004; Shibuya et al. 2007; Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2011).

También se ha considerado la existencia de potenciales disparadores infecciosos para MEMG (Schatzberg 2005). En este sentido, se ha relacionado su presencia con el virus de Borna (Weissenbock et al. 1998), y con inmunohistoquímica positiva para virus del Nilo occidental, parainfluenza canina y encefalomiocarditis (Schwab et al. 2007). Estos hallazgos son poco claros e inespecíficos debidos a potenciales reacciones cruzadas con proteínas endógenas. También se han identificado especies de Bartonella y Mycoplasma en casos confirmados de MEMG. Todos estos datos refuerzan la teoría que MEMG es una respuesta inflamatoria inmunológica inespecífica en respuesta a múltiples disparadores ambientales (agentes patógenos, vacunaciones) y factores genéticos (Schatzberg 2007; Talarico y Schatzberg 2010).

El diagnóstico provisional de MEMG se basa en la reseña, los signos clínicos y la presencia de lesiones focales o multifocales en la IMR o en la TC (Jungreis y Grossman 1991; Plummer et al. 1992; Adamo et al. 2007a). Los perros con MEMG suelen presentar un recuento elevado de células nucleadas (pleocitosis) y proteínas en el LCR. Suelen hallarse valores que varían de 50 a 900 células/ul2 (Cuddon y Smith-Maxie 1984; Sorjonen 1987; Sorjonen 1990; Munana y Luttgen 1998); sin embargo hay una marcada variabilidad (de 0 a 11.840 células/ul2) y se comunicó que del 10 al 16% de los perros tienen valores normales (Thomas y Eger 1989; Granger et al. 2010), especialmente si han recibido corticosteroides hasta 6 semanas antes de la obtención de la muestra (LeCouteur 2011). La pleocitosis asociada a MEMG se caracteriza por predominio mo-

nonuclear, incluyendo pequeños linfocitos (60-90%), monocitos (10-20%) y grandes macrófagos (Braund 2005) (fig. 2). Los neutrófilos usualmente representan entre el 1 y el 20% de la población celular, aunque ocasionalmente pueden ser el tipo predominante con una presencia de 50-60% (Bailey y Higgins 1986; Suzuki et al. 2003a; Braund 2005). Se ha comunicado que, si bien la pleocitosis mononuclear es lo más frecuente en MEMG diseminada, un 17% de los perros presentan una inflamación predominantemente neutrofílica (Munana y Luttgen 1998), lo que demuestra la variabilidad de los hallazgos en LCR. La pleocitosis puede observarse también en perros con la forma focal de MEMG, si las lesiones se encuentran en vecindad al sistema ventricular o a las meninges (Cuddon y Smith-Maxie 1984; Munana y Luttgen 1998). La concentración de proteínas en el LCR puede incrementarse a causa de la ruptura de la BHE, con niveles variables que van desde 40 a 400 mg/dl (Sorjonen et al. 1991; Braund 2005).

Es necesario recurrir a la histopatología para el diagnóstico definitivo (Higginbotham et al. 2007; Flegel et al. 2008a; LeCouteur 2010; Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2011). El pronóstico es malo, y casi todos los perros acaban sucumbiendo tras un período variable de tiempo, a pesar del tratamiento, que consiste básicamente en la administración de agentes inmunosupresores (LeCouteur 2010; Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2011).

Meningoencefalitis necrotizante

La Meningoencefalitis Necrotizante (MEN) es una enfermedad de distribución mundial que se describió en los EE.UU. en los años '70 en perros Pug juveniles y adultos jóvenes como una meningoencefalitis no supurativa, únicamente necrotizante (de Lahunta 1983; Cordy y Holliday 1989; Bradley 1991; Kobayashi et al. 1994; Summers et al. 1995; Kuwabara et al. 1998; Uchida et al. 1999; Hasegawa et al. 2000). La enfermedad fue identificada por primera vez en 1982 en California y Massachusetts, y desde entonces comenzó a ser reconocida cada vez más frecuentemente a lo largo de Estados Unidos y de otros países (de Lahunta 1983; Cordy y Holliday 1989; Bradley 1991; Kobayashi et al. 1994; Levine et al. 2008). Por muchos años fue denominada Encefalitis del perro Pug porque se pensó que era estrictamente específica de esa raza. Desde 1989, y a partir de los patrones morfológicos de las lesiones macro y microscópicas, la enfermedad se ha descrito en otras razas pequeñas como el Maltés, Chihuahua, Pe-

Neurología

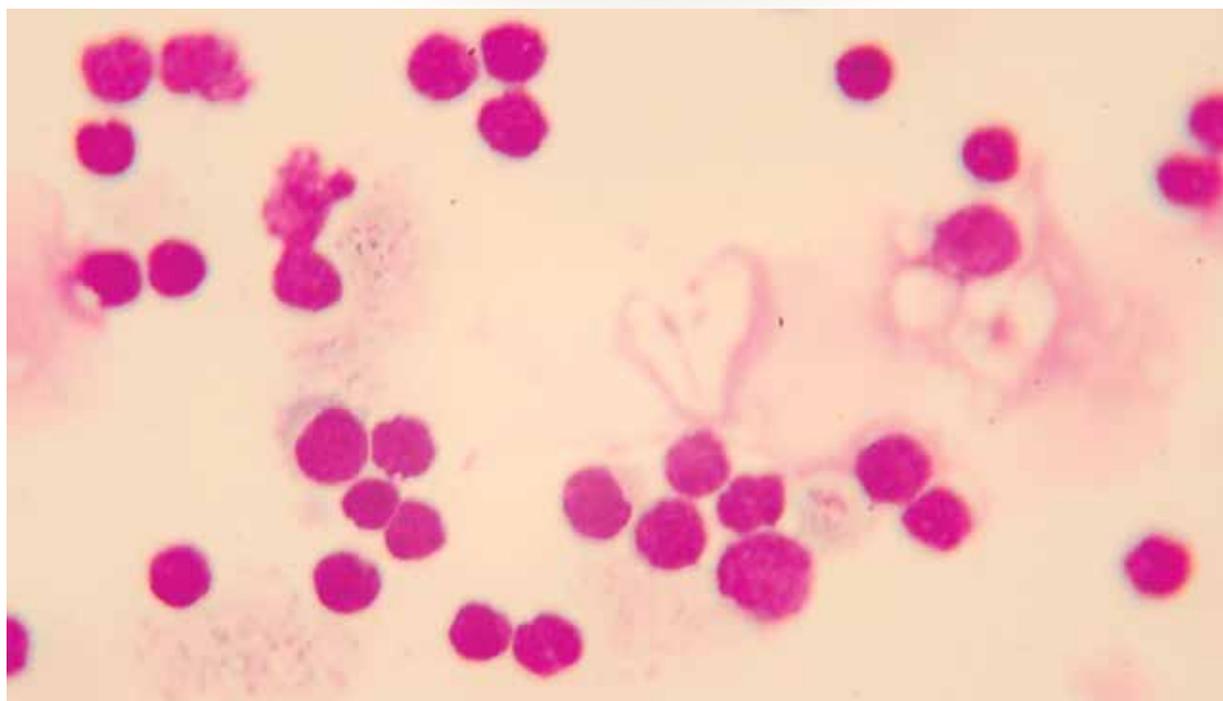


Figura 2. Citología de LCR de un maltés hembra de 4 años de edad, con diagnóstico de meningoencefalomielitis inmunomediada. La citología muestra predominio absoluto de pequeños y grandes linfocitos, con un conteo celular total de 1830 células (colorante tipo Romanowsky, panótico, aumento de 1000x).

También había marcada hiperproteínorraquia.

quinés, Boston terrier, Shih Tzu, Coton du Tulear, Papillon y Pinscher miniatura (Pancier et al. 1987; Stalis et al. 1995; Cantile et al. 2001; Suzuki et al. 2003a; Fearnside et al. 2004; Higgins et al. 2008; Amude et al. 2010; LeCouteur 2010; Couto et al. 2013). Por ese motivo, en la actualidad se prefiere denominarla con el término, más descriptivo, de MEN (Talarico y Schatzberg 2010).

A excepción de un Retriever dorado en el que se describió la presencia de MEN (Suzuki et al. 2003a), curiosamente, la enfermedad solo se ha descrito en perros de raza pequeña (Amude et al. 2010). No tiene una predilección sexual y afecta machos y hembras por igual, tanto enteras como esterilizadas (Higginbotham et al. 2007). El inicio de los signos clínicos varía desde los 6 meses a los 7 años de edad, con una media de 29 meses (Cordy y Holliday 1989; Levine et al. 2008, LeCouteur 2011)). El signo clínico predominante consiste en la alteración de la conciencia, que puede ser explicada por la predilección que presenta esta enfermedad por los hemisferios cerebrales (Higginbotham et al. 2007). Otros signos clínicos, que reflejan el compromiso casi exclusivo supratentorial (cerebro y/o tálamo) pueden incluir letargia, anorexia, ceguera central, marcha en círculos, presión de la cabeza contra objetos, crisis par-

ciales o convulsiones (Higginbotham et al. 2007; LeCouteur 2010; LeCouteur 2011). A diferencia de lo que sucede con otras encefalitis no supurativas, en MEN es raro el compromiso cerebeloso, troncal y espinal. Si se presentan, las lesiones son muy leves y consisten en hemorragias petequiales (Bradley 1991; Kobayashi et al. 1994; Summers et al. 1995). Por este motivo, los signos vestibulocerebelosos son observados ocasionalmente (de Lahunta 1983; Summers et al. 1995). El dolor cervical y la rigidez pueden acompañar el cuadro clínico, dependiendo del grado de compromiso leptomeningeo (Cordy y Holliday 1989).

Se han observado 2 formas de presentación de la enfermedad, una aguda y una crónica (Cordy y Holliday 1989; Stalis et al. 1995; Suzuki et al. 2003a); Algunos perros afectados muestran lesiones después de unos pocos días de manifestar signos clínicos, mientras que otros lo hacen en grado variable por varias semanas a meses (Cordy y Holliday 1989).

La patogénesis o etiología permanecen sin esclarecer en la actualidad. Recientemente se ha identificado anticuerpos dirigidos contra los astrocitos y la proteína gliofibrilar ácida (PGFA) en el LCR y en el suero de perros Pugs con MEN (Uchida et al. 1999; Matsuki et al.



Neurología

2004; Shibuya et al. 2007). Aunque no está establecido el papel de estos anticuerpos, una posible explicación es que MEN puede representar una enfermedad autoinmune primaria dirigida contra los astrocitos y las células gliales.

En varias enfermedades de los seres humanos, incluida esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré, se han identificado autoanticuerpos dirigidos contra antígenos propios del SN (Koski 1990; Wucherpfennig et al. 1997). Como alternativa, los anticuerpos podrían desarrollarse en forma secundaria al daño inducido por una lesión primaria independiente. En este escenario, los autoanticuerpos desempeñarían un papel menor, si es que lo tuvieran, en la fisiopatología total. Aunque se pensaba que este tipo de anticuerpos era específico de los casos de MEN en Pugs, un estudio reciente (Matsuki et al. 2004) describió la presencia de los mismos anticuerpos en el LCR de otras razas con MEN confirmada por examen histopatológico, y con MEMG focal. Todos los perros Pugs examinados (9 animales) tuvieron los títulos más elevados (>1:100), pero 13 perros de otras razas diagnosticados con MEN tuvieron títulos en un rango de 1:1 a más de 1:100, y 3 perros con MEMG focal presentaron títulos variables (Matsuki et al. 2004). También se han detectado estos anticuerpos en perros con tumores cerebrales y en animales clínicamente sanos (Shibuya et al. 2007; Toda et al. 2007).

En la encefalitis por herpesvirus tipo α de los humanos y otros animales existe una fuerte predilección por los hemisferios cerebrales y una extensa necrosis (Percy et al. 1968; Hill et al. 1984). Se ha sugerido que los casos de MEN son en realidad una recurrencia de infección neonatal por herpesvirus canino tipo 1, aunque nunca se pudo aislar el virus a partir de animales afectados (Cordy y Holliday 1989). Otra posibilidad es la presencia de un agente patógeno en niveles no detectables que provoque una respuesta inmune auto sostenida, fenómeno descrito para la infección por flavivirus (Krueger y Reid 1994). En la actualidad se estima que una causa viral subyacente de MEN es improbable (Schatzberg et al. 2005).

Recientemente se evaluó el árbol genealógico de una extensa cohorte de perros Pug, y se demostró un fuerte patrón hereditario familiar (Greer et al. 2009). Como este hallazgo era esperable y no se ha podido comprobar un patrón simple de herencia mendeliana, se ha sugerido que MEN es un trastorno multifactorial (Talarico y Schatzberg 2010). Este tipo de multicau-

alidad ha sido confirmada en la encefalopatía aguda necrotizante (EAN) en los niños, que ocurre en asociación a infecciones virales comunes como influenza y parainfluenza (Neilson et al. 2009). Se han encontrado mutaciones en heterocigosis de un gen que codifica una proteína componente del poro nuclear denominada Ran Binding Protein 2 (RANBP2), en un número significativo de pacientes con la forma familiar o recurrente de EAN. La presencia de esta mutación genética haría más susceptibles a los portadores de padecer esta forma de la enfermedad. Una combinación similar de factores genéticos y disparadores infecciosos podría ser responsable de MEN. Esta hipótesis está siendo investigada en la actualidad a partir de estudios moleculares (Talarico y Schatzberg 2010).

Una necrosis miocárdica concurrente ha sido comunicada en 2 casos de Pugs con MEN (Bradley 1991; Kobayashi et al. 1994). La correlación entre lesión aguda del SNC y necrosis de miocardio ha sido bien establecida en los humanos, y se ha podido inducir experimentalmente en modelos animales, en los que se piensa que ocurre por liberación de catecolaminas por el sistema simpático (King et al. 1982; Weidler 1974). Este hallazgo ha sido comunicado en pacientes veterinarios con trauma agudo, y también con enfermedades inflamatorias (King et al. 1982). El uso experimental de antagonistas de receptores β ha sido probadamente eficaz en la prevención de la lesión miocárdica en animales con trauma craneano inducido (Hawkins y Clower 1979). Este tratamiento no ha sido evaluado en pacientes con MEN.

MEN tiene un patrón de distribución anatómico y lesiones histológicas que son características. Las lesiones macroscópicas son áreas bilaterales multifocales asimétricas de encefalitis aguda o focos crónicos de malacia, necrosis y colapso de las sustancias blanca y gris de los hemisferios cerebrales, cuyos límites son imposibles de distinguir, con dilatación asimétrica de los ventrículos laterales (Cordy y Holliday 1989; Kobayashi et al. 1994; Stalis et al. 1995; Higgins et al. 2008; Amude et al. 2010). La intensidad de las lesiones disminuye en sentido rostro-caudal (Summers et al. 2005; de Lahunta y Glass 2009; Higginbotham et al. 2009; Talarico y Schatzberg 2010).

Desde el punto de vista histopatológico, la MEN se caracteriza por una meningoencefalitis necrotizante no supurativa (Amude et al. 2010), visualizándose en algunas áreas zonas de necrosis sin inflamación, lo que podría sugerir que la necrosis sea la lesión prima-



Neurología

ria (Talarico y Schatzberg 2010). Puede haber regiones de necrosis con licuefacción y cavitación (Cordy y Holliday 1989; Kobayashi et al. 1994; Amude et al. 2010). Las zonas de necrosis y malacias a veces se asocian con células Gitter y lesiones cribiformes o quísticas (Cordy y Holliday 1989; Stalis et al. 1995; Higgins et al. 2008; Amude et al. 2010). Las lesiones pueden observarse tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. También ocurren, en grados variables, meningitis diseminada, coroiditis y encefalitis (Higginbotham et al. 2007).

Se han descrito 2 tipos de reacciones inflamatorias en MEN: una aguda y una crónica, que varían por el grado de respuesta inflamatoria, leve a moderada en la primera, y severa en la última (Suzuki et al. 2003a). Las lesiones crónicas son altamente inflamatorias, con meningitis e infiltrados histiocíticos en el parénquima cerebral y la microglía, y manguitos perivasculares con linfocitos y células plasmáticas (Kobayashi et al. 1994). Puede haber una encefalitis aguda no supurativa en coexistencia con las lesiones crónicas en el hipocampo, núcleos septales y tálamo (Stalis et al. 1995; Aresu et al. 2007). En los casos en los que la enfermedad tiene un curso más prolongado puede observarse pérdida neuronal e infiltración de gemistocitos (Cordy y Holliday 1989; Stalis et al. 1995).

Las alteraciones se encuentran casi exclusivamente en el parénquima cerebral, aunque pueden encontrarse lesiones mínimamente inflamatorias en el cerebelo, tronco encefálico y médula espinal (Cordy y Holliday 1989; Stalis et al. 1995; Summers et al. 1995; Aresu et al. 2007; Lezmi et al. 2007). Las regiones cerebrales más comprometidas, y los surcos y fisuras cerebrales a menudo contienen los infiltrados más intensos (Kobayashi et al. 1994). El infiltrado inflamatorio se extiende desde las leptomeninges hacia la corteza cerebral adyacente, donde ocupa la sustancia gris y se introduce en la sustancia blanca subyacente.

El diagnóstico presuntivo se basa en la historia, reseña, hallazgos clínicos, los resultados del análisis del LCR y por las técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen (Plummer et al. 1992; LeCouteur 2010; Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2011). En el análisis del LCR suele haber un aumento leve a moderado de células nucleadas y proteína. La mayoría de las células nucleadas son linfocitos. Una característica única de MEN en los perros Pugs es el recuento diferencial de leucocitos en LCR (Higginbotham et al. 2007). En un estudio de perros con MEN confirmados por histopa-

tología, el LCR de la mayoría (16 de 17 animales) contenía un abrumador predominio de pequeños linfocitos, con un porcentaje promedio del 90% (Summers et al. 1995). En otro estudio que incluyó una extensa revisión bibliográfica, el análisis de LCR resultó normal en el 22% de los casos de MEN confirmados por histopatología (Granger et al. 2010).

Existen solamente unos pocas comunicaciones de detección de MEN por medio de IRM (Kuwabara et al. 1998; Higginbotham et al. 2007; Flegel et al. 2008b; Young et al. 2009; Farfallini 2010). Las lesiones se observan en todas las zonas de los hemisferios cerebrales, pero no fueron vistas en tronco encefálico ni en cerebelo (Kuwabara et al. 1998; Farfallini 2010). De acuerdo a otro trabajo (Higginbotham et al. 2007), las lesiones se localizan más frecuentemente en la zona de unión entre las sustancias gris y blanca. Como resultado, se observan áreas multifocales con una pérdida definitiva de la demarcación entre la sustancia blanca y la sustancia gris de la corteza cerebral (Flegel et al. 2008b; Young et al. 2009). En relación a la apariencia de las lesiones, se ha comunicado que se observan hipointensas en secuencia T1 (fig. 3A), hiperintensas en T2 (fig. 3B) y en FLAIR (fig. 3C), y solo ligeramente realzadas luego de la administración de contraste EV en los sitios donde el proceso de necrosis se encuentra activo (Kuwabara et al. 1998; Higginbotham et al. 2007; Young et al. 2009; Farfallini, 2010). La TC puede contribuir también al diagnóstico de MEN. En estadios agudos pueden apreciarse lesiones hipodensas, que pueden o no realzar tras la aplicación de la sustancia de contraste. En la forma crónica las lesiones primarias se caracterizan por necrosis y cambios quísticos (Plummer et al. 1992; Thomas 1998).

El pronóstico es malo incluso tras el tratamiento antiinflamatorio, inmunosupresor o, incluso la quimioterapia agresiva. Casi todos los perros mueren o son sacrificados en los 6 meses siguientes al inicio de los signos clínicos (Higginbotham et al. 2007; LeCouteur 2010; Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2011).

Los Malteses pueden afectarse por MEN de una forma casi idéntica a la que lo hacen los Pugs (Kobayashi et al. 1994; Stalis et al. 1995). En ambas razas la MEN es no supurativa, puede afectar perros de cualquier edad y sexo, y ha sido comunicada como un proceso específico de la raza (Panciera et al. 1987; Stalis et al. 1995). En el Maltés la MEN fue notificada por primera vez en 1987 (Panciera et al. 1987), y desde entonces ha sido hallada en los Estados Unidos y en otras partes del mundo. Esta enfermedad ha

Neurología

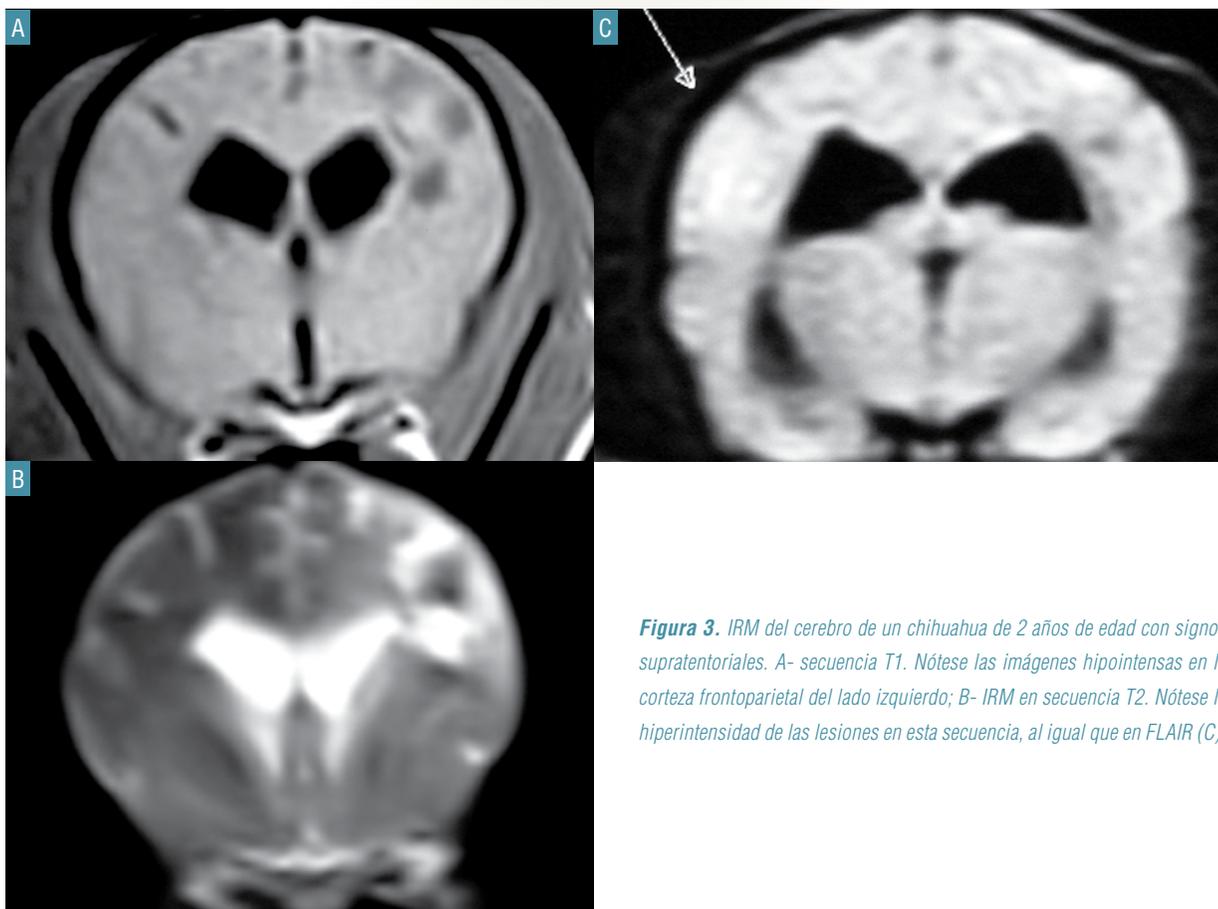


Figura 3. IRM del cerebro de un chihuahua de 2 años de edad con signos supratentoriales. A- secuencia T1. Nótese las imágenes hipointensas en la corteza frontoparietal del lado izquierdo; B- IRM en secuencia T2. Nótese la hiperintensidad de las lesiones en esta secuencia, al igual que en FLAIR (C).

sido comunicada solamente en un pequeño número de animales. Los signos clínicos, el inicio, la progresión y las anomalías histológicas son casi idénticos a las que se describen en los Pugs.

Todos los Malteses con MEN se presentaron inicialmente con convulsiones. Los análisis de LCR revelaron una elevada concentración de proteínas con pleocitosis linfocítica, y la apariencia de las lesiones en IRM es similar a la de los Pugs (Panciera et al., 1987; Stalis et al. 1995). Dada las similitudes, se ha sugerido que los procesos patológicos que suceden tanto en Malteses como en Pugs son la misma enfermedad, y no necesariamente un trastorno específico de esta raza (Stalis et al. 1995; Schatzberg, 2005).

Leucoencefalitis necrotizante

La Leucoencefalitis Necrotizante (LEN) es una encefalitis no supurativa, necrotizante y multifocal con grado variable de compromiso leptomeníngeo (Tipold et al. 1993; Jull et al. 1997; Ducoté et al. 1999; Lotti et al. 1999; Kuwamura et al. 2002, Higginbotham et al. 2007).

Fue descrita por primera vez en perros terrier de Yorkshire (Tipold et al. 1993) y desde entonces ha sido comunicada en muchos perros de esa raza (Tipold et al. 1993; Ducoté et al. 1999; Lezmi et al. 2007; Kuwamura et al. 2002; Amude et al. 2010), más recientemente en Bulldog francés y Chihuahua (Sawashima et al. 1996; Jull et al. 1997; Ducoté et al. 1999; Lotti et al. 1999; Kuwamura et al. 2002; Amude et al. 2010; Spitzbarth et al. 2010; Mandara et al. 2011). Tiene un patrón de distribución de las lesiones y un tipo histopatológico diferentes a los de la MEN (Amude et al. 2010; LeCouteur 2011).

LEN ha sido denominada en la literatura como Encefalitis Necrotizante en Terriers de Yorkshire, pero algunos autores han sugerido que LEN es un término más adecuado, porque la enfermedad ha ocurrido también en otras razas y algunos de sus aspectos son únicos entre los tipos de EN (Schatzberg 2005).

Se han descrito 2 formas de presentación, aguda y crónica aunque esta última es la que se observa con más frecuencia (Amude et al. 2010). En los casos agudos se observa en la necropsia una coloración grisácea



Neurología

de la sustancia blanca afectada, con ausencia de formaciones quísticas (Tipold et al. 1993). En los casos crónicos generalmente se observan lesiones multifocales necróticas y quísticas en la sustancia blanca más profunda del cerebro (Tipold et al. 1993; Kuwamura et al. 2002; Lezmi et al. 2007; Timman et al. 2007). En ambas formas de presentación existe dilatación leve a moderada de los ventrículos laterales y curiosamente, las lesiones que ocupan el tronco encefálico suelen no involucrar al cerebelo (Tipold et al. 1993; Kuwamura et al. 2002; Timman et al. 2007). Las lesiones a menudo suelen prevalecer en un solo compartimiento (cerebro o tronco encefálico) y macroscópicamente son generalmente unilaterales, aún en los casos con lesiones multifocales (Tipold et al. 1993).

En la mayoría de las comunicaciones, las lesiones asociadas con la enfermedad se encuentran en la sustancia blanca del cerebro (telencéfalo y diencefalo) y/o en el tronco encefálico respetando la sustancia gris. La sustancia blanca afectada incluye el centro semioval, la corona radiada, la cápsula interna, tálamo, mesencéfalo, puente y médula oblonga (Tipold et al. 1993; Summers et al. 1995; Kuwamura et al. 2002; Lezmi et al. 2007; Timman et al. 2007). La presencia de LEN en estas regiones es una característica importante para distinguirla de otros tipos de EN, en las que las lesiones están restringidas principalmente al cerebro (Higginbotham et al. 2007; Talarico y Schatzberg 2010).

El rango de edad de los perros afectados es de 4 meses a 10 años, con una media de aproximadamente 4,5 años (Kuwamura et al. 2002; Higginbotham et al. 2007; LeCouteur 2011). Aunque el curso de esta enfermedad puede ser muy variable, generalmente es crónico y progresivo. Los perros afectados presentan típicamente una combinación de signos supratentoriales (cerebrales o talámicos) y alteraciones troncales que dependerán de la localización de las lesiones (de Lahunta y Glass 2009). Los signos clínicos incluyen alteración de la conciencia, deficiencias de la visión, trastornos vestibulares centrales, deficiencias en el acomodamiento propioceptivo y en la reacción del salto y convulsiones (Higginbotham et al. 2007).

El diagnóstico definitivo es obtenido a través del examen histopatológico; sin embargo se puede establecer un diagnóstico presuntivo ante mortem mediante una combinación de datos clínicos y patológicos. El análisis de LCR es utilizado a menudo en casos de enfermedades inflamatorias del SNC. Los resultados incluyen con frecuencia pleocitosis moderada con prevalencia de

células mononucleares (macrófagos, monocitos, linfocitos, células plasmáticas) y leve a moderada elevación de la concentración de proteína (Lotti et al. 1999).

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) han sido utilizadas en muchos trabajos para contribuir al diagnóstico en pacientes con sospecha de LEN (Jungreis y Grossman 1991; Sawashima et al. 1996; Jull et al. 1997; Lotti et al. 1999; Kuwamura et al. 2002; von Praun et al. 2006). La IRM es uno de los métodos de diagnóstico primarios que permiten obtener un diagnóstico presuntivo ante mortem. Se han descrito lesiones múltiples, bilaterales y asimétrica que afectan principalmente la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (von Praun et al. 2006). Las lesiones pueden observarse en secuencias T1, T1 con contraste y T2. Las regiones afectadas aparecen hipointensas o iso-intensas en T1 (fig. 4A), hiperintensas en T2 (fig. 4B), y realzan de manera variable con la administración de sustancias de contraste EV (Jull et al. 1997; Ducoté et al. 1999). Las lesiones proporcionan imágenes características en T1 y T2 con intensidad similar a la del LCR. Sin embargo, en secuencias FLAIR las lesiones permanecen hiperintensas (fig. 4C), hecho que refleja un alto contenido proteico en el interior de las lesiones comparado con los niveles del LCR. También se han observado grados variables de ventriculomegalia (Sawashima et al. 1996; Jull et al. 1997; Lotti et al. 1999; Ducoté et al. 1999; Kuwamura et al. 2002).

En un trabajo (Ducoté et al. 1999) se encontró un elevado nivel de la isoenzima tipo cerebro de creatinina, junto con un trazado electroencefalográfico caracterizado por elevado voltaje y actividad lenta en un terrier de Yorkshire que, posteriormente, fue diagnosticado con LEN en el examen pos mortem. Ninguna de estas pruebas ha sido usada con asiduidad en la contribución al diagnóstico de LEN.

Los hallazgos histopatológicos en LEN son únicos y, curiosamente, el cerebelo y la superficie meníngea habitualmente no están afectados (Tipold et al. 1993; Lezmi et al. 2007; Timman et al. 2007). En los casos agudos la sustancia blanca afectada presenta una estructura característica con un centro claro rodeado de un anillo denso. El centro consiste de células linfocíticas y macrófagos ocasionales (células Gitter) y proliferación de astrocitos fibrilares y gemistocitos. El anillo denso que lo rodea consta de proliferación vascular, manguitos perivasculares mononucleares, intensa proliferación microglial y cantidades variables de tejido fibroso (Tipold et al. 1993; Timman et al. 2007). Los casos cró-

Neurología

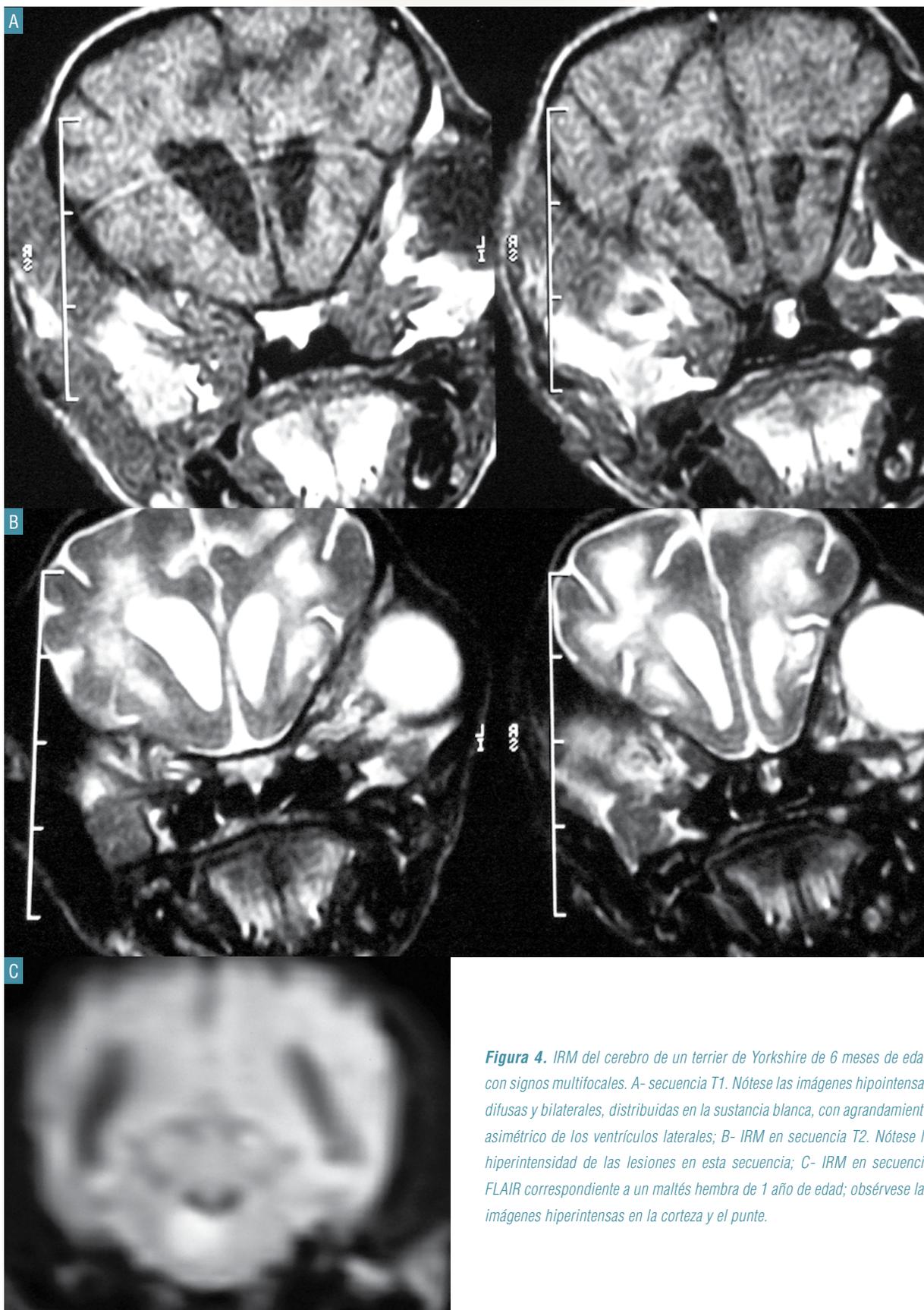


Figura 4. IRM del cerebro de un terrier de Yorkshire de 6 meses de edad con signos multifocales. A- secuencia T1. Nótese las imágenes hipointensas difusas y bilaterales, distribuidas en la sustancia blanca, con agrandamiento asimétrico de los ventrículos laterales; B- IRM en secuencia T2. Nótese la hiperintensidad de las lesiones en esta secuencia; C- IRM en secuencia FLAIR correspondiente a un maltés hembra de 1 año de edad; obsérvese las imágenes hiperintensas en la corteza y el punte.



Neurología

nicos se caracterizan por necrosis cavitaria extensiva multifocal, asociada a menudo con una fuerte reacción inflamatoria no supurativa compuesta de manguitos perivasculares linfocitarios, células plasmáticas y macrófagos (Tipold et al. 1993; Summers et al. 1995; Kuwamura et al. 2002; Lezmi et al. 2007; Timman et al. 2007). Las grandes lesiones necrotizantes malácicas bilaterales y asimétricas están confinadas en la sustancia blanca y, al examen histopatológico predominan las lesiones en la sustancia blanca del cerebro y del tálamo. Las regiones típicamente afectadas incluyen el centro semioval, las fibras talamocorticales, la cápsula interna y el tálamo. Las zonas de necrosis a menudo coalescen para formar áreas cavitarias de tamaño variable, que depende de la severidad y la duración de la enfermedad. En el interior de la sustancia blanca se visualizan numerosos axones hinchados y necróticos, gemistocitos, células microgliales fagocitarias (macrófagos locales), microglía reactiva y ocasionales infiltrados perivascuales (Jull et al. 1997; Kuwamura et al. 2002). Es característico que la corteza y las meninges no están afectadas. El compromiso leptomeníngeo, cuando existe, es generalmente mínimo; sin embargo, puede observarse la infiltración por un pequeño número de linfocitos y células plasmáticas. Las neuronas en el interior de la sustancia gris no aparecen afectadas, a pesar de la inflamación circundante (Jull et al. 1997; Lotti et al. 1999).

LEN siempre presenta una reacción inflamatoria no supurativa, aún en los casos agudos (Suzuki et al. 2003a). Estas características, específicas de LEN, distinguen la enfermedad de otras formas de EN, y han impulsado el cambio en la nomenclatura (Higginbotham et al. 2007).

Las características de las imágenes, los signos neurológicos y el análisis del LCR varían con la intensidad y la localización de las lesiones pero solo permiten un diagnóstico diferencial clínico. Como se ha mencionado, el diagnóstico definitivo es por histopatología (Higginbotham et al. 2007; LeCouteur 2010; Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2011).

Algunos autores también han visto Malteses con LEN, con lesiones similares a las descritas en terriers de Yorkshire (Higginbotham et al. 2007).

Otras razas con enfermedades inflamatorias del SNC

Han sido publicados muchos casos aislados de enfermedades inflamatorias del SNC en otras razas distintas a las que se han nombrado más arriba, incluyen-

do Shih tzu, Lhasa apsos, Chihuahuas y Pastor de las montañas de Berna (Presthus 1991; Higginbotham et al., 2007). La patología clínica, las imágenes y los hallazgos histopatológicos fueron idénticos a aquellos otros casos con MEN. Un único reporte de MEN en un Pekinés (Cantile et al., 2001) resultó muy similar a la MEN de los Pugs y los malteses. La única diferencia radicó en una segunda lesión, aparentemente no relacionada, situada exclusivamente en el hipocampo derecho. Se desconoce si esta patología constituye una variación de la MEN o es una enfermedad específica de los Pekineses.

También existe una comunicación de una meningoencefalitis no supurativa en 14 Greyhounds de 4 a 18 meses de edad (10 machos, 4 hembras) en Irlanda provenientes de 3 criaderos distintos, separados uno de otro por más de 24 km (Callanan et al. 2002). La patología en todos estos animales fue similar e incluyó lesiones inflamatorias infiltrativas en los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico caudal, la médula espinal craneal y la capa molecular del cerebelo. Desde el punto de vista histopatológico las lesiones se caracterizaron por gliosis nodular y difusa debida a prominentes células microgliales y astrocitos. Los manguitos perivascuales estaban compuestos de linfocitos y células plasmáticas y, en algunos individuos, agregados de histiocitos. Las lesiones se vieron frecuentemente acompañadas de infiltración linfocitaria y de células plasmáticas en las meninges del cerebro y del cerebelo. No hubo evidencia de necrosis o microcavitación en ninguno de estos perros, lo que excluye esta condición como una variante de la MEN. La historia, la descripción de las lesiones y la distribución geográfica sugieren fuertemente una causa genética o infecciosa. Pese a ello, las pruebas serológicas de múltiples enfermedades infecciosas, las tinciones inmunohistoquímicas para agentes protozoarios y las hibridación in situ para la demostración de ARNm de virus de moquillo han fracasado en la demostración de la causa de enfermedad en estos animales (Callanan et al. 2002). Cuatro de los perros afectados fueron evaluados mediante IRM. Las lesiones afectaron predominantemente los bulbos olfatorios y el lóbulo olfatorio, la sustancia gris de la corteza frontal y frontotemporal y el núcleo caudado en forma bilateral. Las secuencias FLAIR y T2 fueron las más útiles para observar la naturaleza, severidad, extensión y patrón topográfico de las lesiones, que se mostraron predominantemente hiperintensas en T2 y FLAIR, e isointensas en T1, con mínimo realce tras

Neurología

la aplicación de la sustancia de contraste (Terzo et al. 2012). Aunque este trabajo pareció ser la descripción de una nueva condición patológica en Greyhounds, no se han documentado casos adicionales desde su comunicación en el 2002 (Talarico y Schatzberg 2010).

Más recientemente se ha comunicado un tipo de MEN en 5 Chihuahuas (Kube et al. 2005). El curso clínico fue similar a la MEN de otras razas. Las características de las IRM fueron una pérdida de diferenciación en la unión entre las sustancias gris y blanca en la mayor parte de los hemisferios cerebrales. La hiperintensidad cortical de las imágenes en secuencias T2 sugería la existencia de cavitación. Los hallazgos macroscópicos en el examen pos mortem confirmaron la presencia de MEN no supurativa, multifocal con cavitación quística.

Diagnóstico diferencial

De forma clásica, las enfermedades inflamatorias del SNC resultan en signos neurológicos de tipo multifocal. El diagnóstico diferencial de pacientes que se presentan con trastornos multifocales incluye enfermedad inflamatoria, encefalitis infecciosa, anomalías congénitas, desórdenes metabólicos, neoplasia intracraneana y exposición a toxinas (Braund 1978; de Lahunta 1983; Sarfati et al. 1986; Meric 1988; Munana 2001; Fenner 2004; Bagley 2005; Chrisman et al. 2005; Lorenz y Kornegay 2006; Dewey 2008).

En general, los pacientes con encefalopatías tóxicas y metabólicas se presentan con alteraciones simétricas, mientras que el resto de las causas que provocan signos multifocales suelen resultar en signos asimétricos. Las causas infecciosas de encefalitis incluyen rabia, herpesvirus, moquillo canino y, más raramente, adenovirus tipo I y parainfluenza canina (Summers et al. 1995). De esas virosis, el moquillo canino es uno de los más importantes diagnósticos diferenciales que deben incluirse en casos sospechados de LEN, porque la distribución histopatológica y la desmielinización de la sustancia blanca que ocurre en la infección por el virus del moquillo son similares a las que ocurren en LEN (Tipold et al. 1993; Amude et al. 2010). Este patrón de desmielinización puede producir signos neurológicos similares. Sin embargo, los perros afectados con virus de moquillo pueden presentar signos extraneurales como hiperqueratosis plantar o del hocico, mioclonías, incontinencia fecal y urinaria y caquexia (Tipold 1995; Amude et al. 2010). La alteración de la conciencia y las convulsiones pueden producirse por hidrocefalia, desórdenes metabólicos (encefalopatía hepática o renal, hipoglu-

cemia), y diferentes neoplasias intracraneanas (Braund 1978; de Lahunta 1983; Sarfati et al. 1986; Meric 1988; Munana 2001; Fenner 2004; Bagley 2005; Chrisman et al. 2005; Lorenz y Kornegay 2006; Dewey 2008).

Tratamiento

No se han realizado hasta el momento una gran cantidad de estudios a largo plazo y con un número suficiente de animales como para recomendar un tratamiento estándar de las MNI. Hasta el año 2010 solamente se habían publicado 9 estudios retrospectivos focalizados en el tratamiento de MEMG y MOD (tabla 1) (Granger et al. 2010).

Tradicionalmente, la base del tratamiento de las MNI del SNC ha sido la utilización de corticosteroides con un rango de dosis desde antiinflamatorias (prednisona 0.5 a 1 mg/kg/día) hasta inmunosupresoras (prednisona 2 a 4 mg/kg/día) (Higginbotham et al. 2007; LeCouteur 2010; Talarico y Schatzberg 2010; LeCouteur 2011). El éxito y los tiempos de sobrevida comunicados son sumamente variables y pueden depender mucho de la severidad del cuadro clínico en el momento en que se inició el tratamiento. La mediana de sobrevida para perros tratados solamente con corticosteroides varía de acuerdo a distintos autores de 28 a 357 días (n=43) (Granger et al. 2010). La monoterapia con esteroides, aunque puede resolver temporariamente los signos clínicos asociados a MNI, es insuficiente para su resolución (Talarico y Schatzberg 2010). En un estudio (Hasegawa et al., 2000), un único Pug fue tratado utilizando una combinación de anticonvulsivantes, corticosteroides, antibióticos y remedios florales, con una sobrevida de 533 días desde el inicio del tratamiento.

La inmunosupresión también se ha usado como base del tratamiento de MEMG y de MOD. Se han empleado muchas drogas junto a la prednisona para tratar esta enfermedad (Munana y Luttgen 1998; Sturges et al. 1998; Nuhsbaum et al. 2002; Adamo y O'Brien 2004; Gnirs 2006; Zarfos et al. 2006; Adamo et al. 2007b; Coates et al. 2007; de Stefani et al. 2008; Flegel et al. 2008a,b; Lujan-Feliu-Pascual et al. 2008; Menaut et al. 2008; Pakozdy et al. 2008; Uriarte et al. 2008; Wong et al. 2010). La mediana de sobrevida para perros tratados con corticosteroides junto a otras drogas inmunosupresoras varía de 240 a 590 días (n=96), y es similar en distintos grupos de perros con distintos protocolos (Granger et al. 2010). Sin embargo, en un estudio con una terapia multidrogas con corticosteroides, ciclosporina y ketoconazol (Adamo et al. 2007b), se observó



Neurología

una mediana de sobrevida de 930 días. El ketoconazol, en este caso, se utilizó para disminuir la depuración renal de ciclosporina por inhibición del sistema hepático microsomal citocromo P450 3A (Plumb 2005). En otro estudio (Wong et al. 2010) se evaluó el tratamiento de 40 casos de MOD con una combinación de azatioprina y prednisona; el 60% de los perros tuvo una respuesta completa con resolución de los signos clínicos. La mediana del tiempo de sobrevida fue de 1834 días (rango de 50 a 2469 días).

En varios casos de MEMG o MOD el tratamiento combinado con prednisona a dosis inmunosupresoras y arabinósido de citosina mostró resultados promisorios (Tabla 1) (Nuhsbaum et al. 2002; Zarfos et al. 2006; de Stefani et al. 2008; Menaut et al. 2008). El arabinósido de citosina, un agente antineoplásico, impide la síntesis de ADN por inhibición de la ADN polimerasa durante la fase S del ciclo celular (Plumb 2005). Su beneficio sobre los corticoides incluye la ausencia de poliuria, polidipsia y polifagia. También evita la potencial hepatopatía esteroidea y no requiere una dosificación diaria (Nuhsbaum et al. 2002). Aunque la mielosupresión es infrecuente, se sugiere el control rutinario de los parámetros hematológicos sanguíneos.

La ciclosporina también se ha mostrado como una alternativa promisoriosa en el tratamiento de MEMG y MOD (Tabla 1) (Adamo y O'Brien 2004; Gnirs 2006; Adamo et al. 2007b; Pakozdy et al. 2008). Es un polipéptido lipofílico, usado primariamente para inhibir el rechazo de órganos pos trasplante. En forma específica, la droga inhibe la transcripción de la interleucina-2 y del α -interferón (Daigle 2002). El bloqueo de la transcripción de la interleucina-2 conduce a una disminución de la activación de los linfocitos T. El α -interferón es una citocina que provee señales amplificatorias para la activación de los macrófagos y los monocitos. Se supone que la ciclosporina contrarresta la reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células T, ya mencionada como mecanismo fisiopatológico propuesto. En un trabajo que utilizó ciclosporina, los signos clínicos en 2 de 3 perros con diagnóstico presuntivo de MEMG diseminada fueron controlados por más de 12 meses (Adamo y O'Brien 2004).

La procarbazona es otro antineoplásico que se ha mostrado como una alternativa en el tratamiento de MEMG (Coates et al. 2007). Es un potente agente alquilante que se usa a menudo como tratamiento de linfoma en perros y gatos (Plumb 2005). Es un lípido soluble capaz de atravesar rápidamente la BHE (Cuddon et

al. 2002). El mecanismo exacto de citotoxicidad de la procarbazona es desconocido, pero se supone que altera principalmente la síntesis proteica, de ADN y de ARN (Coates et al. 2007). Sus mayores efectos adversos incluyen mielosupresión, disturbios gastrointestinales y efectos sobre el SNC (Plumb 2005). La trombocitopenia más severa se produce a las 4 semanas aproximadamente, por lo que debe hacerse un control hematológico de rutina. Otros potenciales efectos adversos que deben controlarse consisten en náuseas, vómitos, diarrea y trastornos hepáticos. Los efectos neurotóxicos pueden incluir sedación, agitación, pérdida de los reflejos tendinosos y mialgia (Cuddon et al. 2002; Plumb 2005). En un estudio (Coates et al. 2007) se evaluaron 31 perros con MEMG sospechada o confirmada. Veintiún perros fueron tratados con terapia combinada de prednisona y procarbazona, mientras que los otros 10 quedaron sin tratamiento. Mientras que la mediana del tiempo de sobrevida de todos los perros fue de 4,5 meses, la del grupo tratado fue de 15 meses y la del grupo no tratado fue de 0,62 meses. La dosis de procarbazona es de 25 a 50 mg/m²/día y puede ser preparada bajo la forma de un elixir para facilitar su dosificación (Cuddon et al. 2002; Coates et al. 2007). Después del primer mes de tratamiento puede intentarse la reducción de la dosis diaria. El uso de la procarbazona estuvo significativamente asociado con el tiempo de sobrevida.

La leflunomida es una droga inmunomoduladora experimental que ha sido utilizada para el tratamiento de diferentes enfermedades inmunomediadas (Gregory et al. 1998). Inhibe la síntesis de novo de pirimidina (Boothe 2001). En 3 perros con lesiones cerebrales inflamatorias o malácicas se utilizó leflunomida, después de obtener la resolución parcial o completa de signos clínicos utilizando glucocorticoides (Sturges et al. 1998). Los 3 perros vivieron por más de 12 meses después de haber comenzado con leflunomida. Se utiliza en dosis de 2,5 a 3,5 mg/kg una vez al día durante 1 a 6 semanas (Plumb 2005).

El micofenolato ha sido usado en combinación con prednisolona en 4 perros, con una mediana de sobrevida de 118 días (Lujan-Feliu-Pascual et al. 2008). Es una prodroga que debe ser hidrolizada in vivo a ácido micofenólico para que sea farmacológicamente activa. El ácido micofenólico inhibe en forma no competitiva pero reversible la inosina monofosfato dehidrogenasa, que limita la velocidad de la síntesis de novo de los nucleótidos guanosina. De este modo inhibe a los



Neurología

Tabla 1. Tiempos de sobrevida comunicados para perros con MEMG o MOD con protocolos inmunosupresores*

Tratamiento	Número de perros	Mediana sobrevida	Rango de sobrevida
Ciclosporina ^a	6	240	30-365
	10	930	60-1290
	7	423	6-840
Lomustina ^a	8	287	150-740
	7	335	ND
Citarabina ^a	10	531	46-1025
	9	519	120-900
	11	384	78-603
Procarbazina ^a	21	425	8-464
Micofenolato ^a	4	118	10-240
Leflunomidaa	3	365	ND
Radioterapia ^a	30	14	1-1215
Azatioprina ^a	40	1834	50-2469
Corticosteroides	26	36	2-1200
	7	28	3-63
	10	357	ND

^a Junto con corticosteroides; ND: datos no disponibles

linfocitos T y B, que necesitan de este nucleótido y no pueden utilizar vías alternativas, suprimiendo la producción de anticuerpos por los linfocitos B. la dosis recomendada es de 12-17 mg/kg vía oral una vez al día o dividido en 2 tomas (Plumb 2005).

La asociación de prednisolona con azatioprina fue la combinación más exitosa en el tratamiento de MOD, proporcionando una mediana de sobrevida de 1834 días en una población de 40 perros afectados (Wong et al. 2010). La azatioprina antagoniza el metabolismo de las purinas inhibiendo la síntesis del ARN, del ADN y la mitosis. También puede causar una ruptura cromosómica secundaria a la incorporación en los ácidos nucleicos, y además puede alterar el metabolismo celular debido a su capacidad para inhibir la formación de coenzimas. Tiene mayor actividad sobre la hipersensibilidad retardada y la inmunidad celular que sobre la respuesta humoral. La respuesta clínica a la azatioprina requiere hasta 6 semanas. La dosis es de 1-2 mg/kg/día, evaluando el hemograma completo cada 7 a 15 días (Plumb 2005).

La radioterapia ha sido usada como tratamiento adyuvante en casos de MEMG focal. El criterio racional para su empleo se basa en las cualidades aparen-

temente neoplásicas de las células que se hallan en las lesiones (Sisson et al. 1989; Vandeveldt et al. 1981; Braund 1985; Munana y Luttgen 1998). En un estudio (Munana y Luttgen 1998), 6 de 7 perros con diagnóstico de MEMG focal tuvieron una mediana de tiempo de sobrevida mayor de 404 días recibiendo una combinación de corticosteroides y radioterapia de megavoltaje mediante teleterapia cobalto-60 o con un acelerador lineal de 6 mV. Esta modalidad de tratamiento puede no ser útil en casos de MEMG diseminada. Es necesario realizar estudios de radioterapia y combinación de varias drogas con mayor cantidad de animales y a largo término para determinar el protocolo óptimo de tratamiento para este tipo de trastornos.

Conclusiones

Las MNI que afectan a los perros presentan muchos problemas en su clasificación y en las posibilidades de diagnóstico de certeza para cada una de ellas in vivo, debido a su naturaleza extremadamente heterogénea y a las dificultades para definir criterios clínicos que las identifiquen.

En términos de reseña, muchas razas son igualmente afectadas por MEMG o MOD, sin diferencias en cuanto



Neurología

a edad o sexo entre los grupos afectados. Asimismo, la localización neuroanatómica de las lesiones es multifocal para la mayoría de las MNI, a excepción de MEN, cuyos signos son casi exclusivamente supratentoriales, y MEMG que es la única que puede presentar signos espinales. En relación a las IRM, aunque es la modalidad diagnóstica más sensible, aparentemente es incapaz de identificar todas las lesiones producidas por MEMG o MOD. A su favor, puede contribuir a identificar las lesiones específicas de las EN, que no han sido reportadas en MEMG. El análisis de LCR es extremadamente variable en MEMG, MOD y EN, con muy pocas diferencias entre estos grupos. Por otra parte, la posibilidad de no hallar alteraciones es del 16% para los casos de MEMG, 22% para los de MOD y 12,5% para las EN (Granger et al. 2010), especialmente si han recibido corticosteroides hasta 6 semanas antes de la obtención de la muestra (LeCouteur 2011), práctica habitual en este tipo de pacientes antes de iniciar el protocolo diagnóstico. Por estos motivos, la información exclusiva que surge solamente a partir del análisis de LCR es insuficiente (Vandeveldt y Spano 1977; Bohn et al. 2006).

El tratamiento óptimo para cada uno de los trastornos individuales es desconocido en la actualidad, debido a que la gran mayoría de los casos son tratados en base a protocolos de inmunosupresión empíricos, sin diagnóstico definitivo. Una aproximación alternativa sería definir criterios de inclusión estrictos en base exclusivamente a las características clínicas, para poder categorizar una población de perros relativamente uniforme (Granger et al. 2010).

Un trabajo reciente (Granger et al. 2010) comparó las historias clínicas de 457 perros con diagnóstico definitivo de MEMG (244 casos) o EN en general (138 casos) con las historias clínicas de perros con sospecha clínica de MOD (59 casos). El objetivo fue separar subpoblaciones de perros con MNI en base a las características clínicas solamente, sin diagnóstico histopatológico, para lograr categorías homogéneas. Las conclusiones fueron las siguientes:

- En general, las MNI afectan con más frecuencia a las razas pequeñas. La MEMG afectó, en orden de frecuencia, a Caniche miniatura, Maltés, Dachshund, West Highland Terrier y Chihuahua; las EN al Pug, terrier de Yorkshire, Maltés, Chihuahua y Shih Tzú, y la MOD a Chihuahua, West Highland Terrier y Dachshund. Sin embargo, se han comunicado casos aislados en razas de gran tamaño, como el

Golden retriever, Labrador, Boxer y Basset Hound (datos no publicados).

- En relación al momento de presentación, si bien todas las MNI afectan animales de mediana edad, se hallaron diferencias significativas en la distribución de la edad de los perros enfermos. Las EN afectaron predominantemente animales de menos de 4 años, con una mediana de edad de 18 meses, mientras que el pico de presentación de MEMG se produce entre los 4 y los 8 años de edad.
- Respecto a la neurolocalización, los casos de MEMG presentan por igual signos supratentoriales, troncales o multifocales, y solo el 8% de los casos se manifiesta con signos sugerentes de mielopatía transversa. En las EN predominan los signos supratentoriales (77%), mientras que los signos multifocales y troncales son infrecuentes (14 y 8% respectivamente). Los perros con MOD presentan un mayor porcentaje de signos multifocales (40%) y, menos frecuentemente, signos supratentoriales solamente (18%).
- El análisis de LCR resulta extremadamente variable en cada uno de los 3 grupos, aunque hay muy pocas diferencias entre ellos. Además, las probabilidades que el análisis de LCR sea normal es similar: 16% en MEMG, 12,5% en EN y 22% en MOD. La mediana de concentración de proteínas también es similar, con un rango de 0,54 a 0,70 g/L. En la mayoría de los casos se puede obtener suficiente información como para determinar el tipo celular predominante. Los linfocitos predominan en el 42% de las MEMG y en el 71% de las MOD, mientras que los monocitos y linfocitos se encuentran en proporciones similares en las EN. Sin embargo, la variabilidad en el recuento celular impide la diferenciación entre las MNI usando solamente esta metodología.
- En relación al diagnóstico por imágenes, la IRM en secuencia T2 resulta la modalidad más útil. Sin embargo, la sensibilidad es del 60% para MEMG y MOD, debido a que el método no es capaz de identificar todas las lesiones causadas por estas enfermedades; los hallazgos más frecuentes consisten en regiones de hiperintensidad en secuencias T2 (93%) y realce variable luego de la aplicación del contraste (69%) en secuencias T1. En cambio, la sensibilidad resulta mucho más alta para las EN, en las que las lesiones características estuvieron bien documentadas por los métodos imagenológicos; el



Neurología

hallazgo más frecuente consiste en la presencia de lesiones corticales quísticas multifocales y asimétricas asociadas con hipointensidad en secuencias T1 e hiperintensidad en T2.

- Respecto a las causas de muerte, se observa un cambio en el patrón en relación a un punto discreto marcado por el año 1992, cuando fue descrita la primera imagen de MEMG. Previo a este año, el 88% de los perros eran eutanasiados y el resto moría en forma espontánea; posteriormente a 1992 el porcentaje de perros eutanasiados descendió al 70%. Estos datos sugieren que en la actualidad el intento de tratar estas enfermedades es más común y los protocolos terapéuticos son más agresivos y eficaces.
- En ausencia de diagnóstico histopatológico que identifique MEMG, MEN o LEN se puede alcanzar un diagnóstico altamente presuntivo de MOD a partir de los siguientes datos:
 - Animales mayores de 6 meses con evidencias clínicas de enfermedad neurológica central focal, multifocal o difusa, con IRM que muestre lesiones hiperintensas intraaxiales únicas, múltiples o difusas en secuencia T2.
 - El análisis de LCR debe ser hipercelular, con más de 50% de células mononucleares (monocitos/linfocitos). Deben excluirse los perros que presenten predominancia de neutrófilos o eosinófilos.
 - Debe descartarse la presencia de enfermedades infecciosas.
 - Deben excluirse los perros con signos espinales.
 - Deben excluirse los perros de raza Pug, terrier de Yorkshire, Maltés, Shih Tzú y Chihuahuas con IRM que muestre lesiones corticales quísticas asimétricas e hipointensas en secuencias T1.
 - Deben excluirse los perros de raza Pug con convulsiones y con IRM que muestre pérdida de demarcación y edema de sustancia gris y blanca, sugerido por regiones hiperintensas en secuencia T2.
 - También deben excluirse los casos que solamente presenten neuritis óptica sin otras deficiencias neurológicas, con IRM y análisis de LCR normales.

Referencias bibliográficas

1. Adamo EP, O'Brien R.T. 2004. Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *J.A.V.M.A.*; 225(8):1211-1216.
2. Adamo, P.F., Adams, W.M., Steinberg, H., 2007a. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *Compendium on Continuing Education for Veterinarians*; 29, 678-690.
3. Adamo P.F., Rylander H., Adams W.M., 2007b. Cyclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J. Small An. Pract.* 48: 486-496.
4. Alley M.R., Jones B.R., Johnstone A.C. 1983. Granulomatous meningoencephalomyelitis of dogs in New Zealand. *N. Z. Vet. J.*; 37:117-119.
5. Amude A.M., Alfieri A.F., Alfieri A.A. 2010. The role of viruses in encephalitis of unknown origin in dogs. In: Mendez-Vilas (Ed.), *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*, Formatex, Badajoz, España, pp. 729-736.
6. Aresu L., D'Angelo A., Zanatta R., Valenza F., Capucchio M.T. 2007. Canine necrotizing encephalitis associated with anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J. Comp. Pathol.*;136:279-282.
7. Bagley R.S. 2005. Clinical features of important and common diseases involving the intracranial nervous system of dogs and cats: Metabolic encephalopathies. En: *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, pp 129-131. Bagley R.S. Blackwell Publishing, Iowa.
8. Bailey C.S., Higgins R.J. 1986. Characteristics of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalitis: a retrospective study. *J.A.V.M.A.*; 188:418-421.
9. Barone G., Mikszewski J., Vite C. 2002. Diagnosis of intra-cranial disease based on the combination of MRI and cerebrospinal fluid analysis in 46 dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*;16:369.
10. Bohn A.A., Wills T.B., West C.L., Tucker R.L., Bagley R.S. 2006. Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: a retrospective study. *Vet. Clin. Pathol.*; 35:315-320.
11. Boothe D.M. 2001. *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders.
12. Bradley G.A. 1991. Myocardial necrosis in a pug dog with necrotizing meningoencephalitis. *Vet. Pathol.*;28(1):91-93.
13. Braund K.G., Vandeveld M., Walker T.L., Redding R.W. 1978. Granulomatous meningoencephalomyelitis in six dogs. *J.A.V.M.A.*; 172(10):1195-1200.



Neurología

14. Braund K.G. 1985. Granulomatous meningoencephalomyelitis. *J.A.V.M.A.*; 86(2):138-141.
15. Braund KG. 1994. Granulomatous meningoencephalomyelitis, in Braund KG (ed): *Clinical Syndrome in Veterinary Neurology*, ed 2. St Louis, Mosby, pp 135-139.
16. Braund K. 2005. Granulomatous meningoencephalomyelitis, in Vite C (ed): *Clinical Neurology in Small Animals—Localization, Diagnosis and Treatment*. Ithaca, NY, International Veterinary Information Service.
17. Briones E, Calderón M., Muñoz J., Venegas F, Araya N. 2002. El anticuerpo monoclonal Ki.67 como elemento de valor diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas. *Rev. Chil. Anat.*; 20(2):165-68.
18. Callanan J.J., Mooney C.T., Mulcahy G., et al. 2002. A novel nonsuppurative meningoencephalitis in young greyhounds in Ireland. *Vet. Pathol.* 39:56-65.
19. Cantile C., Chianini F, Arispici M., et al. 2001. Necrotizing meningoencephalitis associated with cortical hippocampal hamartia in a Pekingese dog. *Vet. Pathol.*; 38:119-122.
20. Chrisman C., Mariani C., Platt S., Clemmons R. 2005. *Neurología para el clínico de pequeños animales*. Roca, São Paulo. 336p.
21. Coates J.R., Barone G., Dewey C.W., Vitale C.L., Holloway-Azene N.M., Sessions J.K., 2007. Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998-2004). *J. Vet. Int. Med.*, 21(1):100-106.
22. Cordy D.R. 1979. Canine granulomatous meningoencephalomyelitis. *Vet. Pathol.*; 16(3):325-333.
23. Cordy D.R., Holliday T.A. 1989. A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Vet. Pathol.*; 26:191-194.
24. Couto R.M., Franca S.A., Ríos M.A., Rosado I.R., Costa P.M., Ecco R. 2013. Clinical and pathological findings of necrotizing meningoencephalitis in a Maltese dog. *Braz. J. Vet. Pathol.*; 6(1):31-36.
25. Cuddon P., Smith-Maxie L. 1984. Reticulosis of the central nervous system in the dog. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*; 6:23-2.
26. Cuddon P.A., Coates J.R., Murray M. 2002. New treatments for granulomatous meningoencephalomyelitis. *Proc 21st ACVIM*:319-321.
27. Daigle J.C. 2002. More economical use of cyclosporine through combination drug therapy. *J.A.A.H.A.*; 38:205-208.
28. de Lahunta A. 1983. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. WB Saunders, Philadelphia.
29. de Lahunta A., Glass E. 2009. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. 3rd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA. p 525
30. de Stefani A., De Risio L., Matiasek L., Lujan Feliu-Pascual A., 2008. Intravenous cytosine arabinoside in the emergency treatment of nine dogs with central nervous system inflammatory disease of unknown etiology. In: *Proceedings of the 20th ECVN Congress Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 22, 508 pp.
31. Dewey C.W. 2008. Encephalopathies: disorders of the brain. *Hepatic encephalopathy*, pp 143-147. En: *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.). Dewey C.R. Wiley-Blackwell, Singapur.
32. Ducoté J.M., Johnson K.E., Dewey C.W., et al. 1999. Computed tomography of necrotizing meningoencephalitis in 3 Yorkshire terriers. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 40(6):617-621.
33. Dzyban L.A., Tidwell A.S. 1996. Imaging diagnosis -granulomatous meningoencephalitis in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 37:428-430.
34. Fankhauser R., Fatzer R., Luginbuhl H., et al. 1972. Reticulosis of the central nervous system (CNS) in dogs. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*; 16:35-71.
35. Farfallini D. 2010. Diagnóstico de la encefalitis necrotizante del perro Pug por resonancia magnética nuclear. *Experiencia en la Argentina*. *Rev. Arg. Neurol. Vet.*; 1(1):35-38.
36. Fearnside SM, Kessel AE, Powe JR. 2004. Cervical hyperaesthesia in a Maltese Terrier with necrotizing meningoencephalitis. *Aust. Vet. J.*; 82: 550-552.
37. Fenner W.R. 2004. *Enfermedades del cerebro*, pp 586-638. In: *Tratado de Medicina Interna Veterinaria: enfermedades del perro y del gato*. Eds.: Ettinger S.J., Feldman E.C. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2156 p.
38. Fisher M. Disseminated granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Can. Vet. J.* 2002; 43: 49-51.
39. Fliegner R.A., Holloway S.A., Slocombe R.F. 2006. Granulomatous meningoencephalomyelitis with peripheral nervous system involvement in a dog. *Aust. Vet. J.*; 84: 358-361
40. Flegel T., Böttcher I., Matiasek K., Henke D., 2008a. Treatment of immune mediated non-infectious



Neurología

- encephalitis: alternative lomustine. In: Proceedings of the 20th ECVN Congress Journal of Veterinary Internal Medicine, vol. 22, 508 pp.
41. Flegel T., Henke D., Boettcher I.C., Aupperle H., Oechtering G., Matiasek K., 2008b. Magnetic resonance imaging findings in histologically confirmed Pug dog encephalitis. *Vet. Radiol. Ultrasound* 49: 419–424.
 42. Gnirs, K., 2006. Cyclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *J. Small An. Pract.* 47:201–206.
 43. Granger N., Smith P.M., Jeffery N.D. 2010. Clinical findings and treatment of noninfectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Vet. J.*; 184(3):290–297.
 44. Greer KA, Schatzberg SJ, Porter BF, Jones KA, Famula TR, Murphy KE. 2009. Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. *Res. Vet. Sc.*;86, 438–442.
 45. Gregory C.R., Stewart A., Sturges B.K., et al. 1998. Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapies. *Proc 16th ACVIM*:113.
 46. Harris C.W., Didier P.J., Parker A.J. 1988. Simultaneous central nervous system reticulosis in two related Afghan hounds. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*; 10:304–311.
 47. Hasegawa T., Uchida K., Sugimoto M., et al. 2000. Long-term management of necrotizing meningoencephalitis in a pug dog. *Can. Pract.*; 25(1):20–23.
 48. Hawkins W.E., Clower B.R. 1979. Myocardial damage after head trauma and simulated intracranial hemorrhage in mice: The role of the autonomic nervous system. *Cardiovasc. Res.*; 5:524–529.
 49. Higginbotham M.J., Kent M., Glass E.N. 2007. Noninfectious inflammatory central nervous system diseases in dogs. *Compend. Contin. Educ. Vet.*; 29(8):488–97.
 50. Hill B.D., Hill M.W.M., Chung Y.S., et al. 1984. Meningoencephalitis in calves due to bovine herpesvirus type 1 infection. *Aust. Vet. J.* 61:242–243.
 51. Herrera B. M., Cader M. Z., Dymont D. A., Bell J. T., DeLuca G. C., Willer C. J., Lincoln M. R., Ramagopalan S. V., Chao M., Orton S. M., Sadovnick A. D., Ebers G. C. 2007. Multiple sclerosis susceptibility and the X chromosome. *Multiple Sclerosis*; 13:856–864.
 52. Higgins R. J., LeCouteur R. A. 2007. GME, NME, and breed specific encephalitis and allied disorders: variations of the same theme or different diseases? A clinical and pathological perspective. 20th Annual Symposium of of the European College of Veterinary Neurology. Bern, Switzerland. pp 35–37.
 53. Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, Moore P.F., Couto S.S., Vernau K.M., Sturges B.K., Lecouteur R.A. 2008. Necrotizing meningoencephalitis in five Chihuahua dogs. *Vet. Pathol.*; 45:336–346.
 54. Hoffman G. E., Le W. W., Murphy A. Z., Koski C.L. 2001. Divergent effects of ovarian steroids on neuronal survival during experimental allergic encephalitis in Lewis rats. *Experimental Neurology*; 171:272–284.
 55. Jull B.A., Merryman J.I., Thomas W.B., et al. 1997. Necrotizing encephalitis in a Yorkshire terrier. *J.A.V.M.A.*; 211(8):1005–1007.
 56. Jungreis C.A., Grossman R.I. 1991. Intracranial infectious and inflammatory diseases. pp 303–346. In: MR and CT Imaging of the head, Neck and Spine. 2 ed. Latchaw R.E., editor. Mosby, St.Louis.
 57. King J.M., Roth L., Haschek W.M. 1982. Myocardial necrosis secondary to neural lesions in domestic animals. *JAVMA*;180:144–148, 1982.
 58. Kipar A., Baumgärtner W., Vogl C., et al. 1998. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalitis. *Vet. Pathol.*; 35:43–52.
 59. Kitagawa M., Kanayama K., Satoh T., et al. 2004. Cerebellar focal granulomatous meningoencephalitis in a dog: Clinical findings and MR imaging. *J.A.V.M.A.*; 51:277–279.
 60. Kitagawa M., Okada M., Watari T., et al. 2009. Ocular granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog: magnetic resonance images and clinical findings. *J. Vet. Med. Sci.*; 71: 233–237.
 61. Kobayashi Y., Ochiai K., Umemura T., et al. 1994. Necrotizing meningoencephalitis in pug dogs in Japan. *J. Comp. Pathol.*; 110(2):129–136.
 62. Koestner A., Zeman W. 1962. Primary reticuloses of the central nervous system in dogs. *Am. J. Vet. Res.*; 23:381–393.
 63. Koski CL. 1990. Characterization of complement-fixing antibodies to peripheral nerve myelin in Guillain-Barré syndrome. *Ann. Neurol.*; 27:44–47.
 64. Krueger N., Reid H.W. 1994. Detection of louping ill virus in formalin-fixed, paraffin wax-embedded tissues of mice, sheep and a pig by the avidinbio-



Neurología

- tin-complex immunoperoxidase technique. *Vet. Rec.*;135, 224–225
65. Kube S.A., Dickinson P.J., Affolter T.W., et al. 2005. Necrotizing meningoencephalitis in Chihuahua dogs [abstract]. *Proc 23rd ACVIM*:912.
 66. Kuwabara M., Tanaka S., Fujiwara K. 1998. Magnetic resonance imaging and histopathology of encephalitis in a pug. *J. Vet. Med. Sci.*; 60(12):1353–1355.
 67. Kuwamura M., Adachi T., Yamate J., et al. 2002. Necrotizing encephalitis in the Yorkshire terrier: A case report and literature review. *J. Small Anim. Pract.*; 43:459–463.
 68. LeCouteur R. 2010. Enfermedad inflamatoria cerebral [abstract]. *Proc Southern European Veterinary Conference*. Barcelona, España.
 69. LeCouteur R. 2011. Canine Idiopathic Inflammatory CNS Diseases. *NAVCC Clinician's Brief*; January, pp19-23.
 70. Levine J. M., Fosgate G. T., Porter B., Schatzberg S.J., Greer K. 2008. Epidemiology of necrotizing meningoencephalitis in Pug dogs. *J. Vet. Int. Med.*; 22, 961–968.
 71. Lezmi S., Toussaint Y., Prada D., Lejeune T., Ferreira-Neves P., Rakotovoava F., Fontanine J.J., Marchal T., Cordonnier N. 2007. Severe necrotizing encephalitis in a Yorkshire Terrier: topographic and immunohistochemical study. *J. Vet. Med. Series A*;54:186-190.
 72. Lindboe C.E., von der Ohe G., Torp S.H. 2003. Determination of proliferation index in neoplasms using different Ki-67 equivalent antibodies. *APMIS*; 111(5):567-70.
 73. Lobetti R.G., Pearson J. 1996. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of focal granulomatous meningoencephalitis in two dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 37(6):424–427.
 74. Lorenz M.D., Kornegay J.N. 2006. *Neurologia Veterinária*. 4ª ed. Manole, São Paulo. 467p.
 75. Lotti D., Capucchio M.T., Gaidolfi E., et al. 1999. Necrotizing encephalitis in a Yorkshire terrier: Clinical, imaging, and pathologic findings. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 40(6):622–626.
 76. Lujan Feliu-Pascual A., Matiassek L., Kneissl S., de Stefani A., Beltran E., De Risio L., 2008. Efficacy of Mycophenolate Mofetil for the treatment of presumptive granulomatous meningoencephalomyelitis: preliminary results. In: *Proceedings of the 20th ECVN Congress Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 22, pp 509.
 77. Mandara M.T., Cantile C., Baroni M., Bernardini M. 2011. Patologie infettive e infiammatorie. En: *Neuropatologia e neuroimaging*. Testa Atlante (1ª ed). Milano, Polleto editore;95-159.
 78. Matsuki N., Fujiwara K., Tamahara S., et al. 2004. Prevalence of autoantibody in cerebrospinal fluids from dogs with various CNS diseases. *J. Vet. Med. Sci.*; 66(3):295–297.
 79. Mellema L.M., Samii V.E., Vernau K.M., et al. 2002. Meningeal enhancement on magnetic resonance imaging in 15 dogs and 3 cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 43(1):10–15.
 80. Menaut P., Landart J., Behr S., Lanore D., Trumel C., 2008. Treatment of 11 dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin with a combination of prednisolone and cytosine arabinoside. *Vet. Rec.*162:241–245.
 81. Meric S.M. 1988. Canine meningitis: a changing emphasis. *J. Vet. Int. Med.*; 2:26-35.
 82. Munana K. R. 1996. Encephalitis and meningitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 26: 857–875.
 83. Munana K.R. 2001. Encephalitis and meningitis. *Vet. Clin. North Am.*; 26:857-874.
 84. Munana K.R., Luttgen P.J. 1998. Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982–1996). *J.A.V.M.A.*; 212(12):1902–1906.
 85. Neilson DE, Adams MD, Orr CM, Schelling DK, Eiben RM, Kerr DS, Anderson J, Bassuk AG, Bye AM, Childs AM, Clarke A, Crow YJ, Di Rocco M, Dohna-Schwake C, Dueckers G, Fasano AE, Gika AD, Gionnis D, Gorman MP, Grattan-Smith PJ, Hackenberg A, Kuster A, Lentschig MG, Lopez-Laso E, Marco EJ, Mastroianni S, Perrier J, Schmitt-Mechelke T, Servidei S, Skardoutsou A, Uldall P, van der Knaap MS, Goglin KC, Tefft DL, Aubin C, de Jager P, Hafler D, Warman ML. 2009. *Am. J. Hum. Gen.*; 84, 44–51
 86. Nuhsbaum M.T., Powell C.C., Gionfriddo J.R., et al. 2002. Treatment of granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. *Vet. Ophthalmol.*; 5(1):29–33.
 87. Pakozdy A., Leschnik M., Kneissl S., Gumpenberger M., Gruber A., Thalhammer J.G., 2008. Cyclosporine therapy improves survival time in dogs with suspected granulomatous meningoencephalomyelitis. In: *Proceedings of the 20th ECVN Congress Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 22, 509–510 pp.



Neurología

88. Panciera D.L., Duncan I.D., Messing A., Rush J.E., Tursk P.A. 1987. Magnetic resonance imaging in two dogs with central nervous system disease. *J. Small Anim. Pract.*; 28:587-596.
89. Percy DH, Olander HJ, Carmichael LE. 1968. Encephalitis in the newborn pup due to a canine herpesvirus. *Pathol. Vet.* 5:135-145.
90. Platt SR. Canine central nervous system inflammatory diseases: a common quandary? 2006. *J. Small Anim. Pract.*; 47:571-72.
91. Plumb D.C. 2005. *Veterinary Drug Handbook*. Ames, Iowa State University Press.
92. Plummer S.B., Wheeler S.J., Thrall D.E., et al. 1992. Computed tomography of primary inflammatory brain disorders in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 33(5):307-312.
93. Presthus J. 1991. Aseptic suppurative meningitis in Bernese mountain dogs. *Europ. J. Comp. Anim. Pract.*; 1:24-28.
94. Ryan K., Marks S.L., Kerwin S.C. 2001. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*; 23(7):644-650.
95. Sarfaty D., Carrillo J.M., Greenlee P.G. 1986. Differential diagnosis of granulomatous meningoencephalitis, distemper, and suppurative meningoencephalitis in the dog. *J.A.V.M.A.*; 188:387-392.
96. Sawashima Y., Sawashima K., Taura Y., et al. 1996. Clinical and pathological findings of a Yorkshire terrier affected with necrotizing encephalitis. *J. Vet. Med. Sci.*; 58(7):659-661.
97. Schamall R.F. 2010. Meningoencefalomielitis en perros y gatos. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; 1:30.34
98. Schatzberg S.J. 2005. An update on granulomatous meningoencephalitis, necrotizing meningoencephalitis and necrotizing leukoencephalitis. *Proc 23rd ACVIM*:351-353.
99. Schatzberg S.J., Haley N.J., Barr S.C., et al. 2005. Polymerase chain reaction screening for DNA viruses in paraffin-embedded brains from dogs with necrotizing meningoencephalitis, necrotizing leukoencephalitis, and granulomatous meningoencephalitis. *J. Vet. Intern. Med.*; 19(4):553-559.
100. Schatzberg S. 2007. Polymerase chain reaction for viral, bacterial, and rickettsial nucleic acid detection in dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. 20th Annual Symposium of the European College of Veterinary Neurology, Bern, Switzerland, pp 63-64.
101. Shibuya M., Matsuki N., Fujiwara K., Imajoh-Ohmi S., Fukuda H., Pham N.T., Tamahara S., Ono, K. 2007. Autoantibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from Pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J. Vet. Med. Sci.*; 69, 241-245.
102. Schwab S., Hereden C., Seeliger F, Papaioannou N., Psalla D., Polizopoulou Z., Baumgartner W. 2007. Non-suppurative meningoencephalitis of unknown origin in cats and dogs: an immunohistochemical study. *J. Comp. Pathol.*; 136, 96-110.
103. Sisson A.F, LeCouteur S.W., Gillette E.L. 1989. Radiation therapy of granulomatous meningoencephalomyelitis of dogs. *Proc.7th ACVIM Forum*; 7:26-26.
104. Sorjonen D.C. 1987. Total protein, albumin quota, and electrophoretic patterns in cerebrospinal fluid of dogs with central nervous system disorders. *Am. J. Vet. Res.*; 48:301-305.
105. Sorjonen D. C. 1989. Cerebrospinal fluid electrophoresis. Use in canine granulomatous meningoencephalomyelitis. *Veterinary Medicine Report*; 1: 399-403
106. Sorjonen D.C. 1990. Clinical and histopathological features of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*; 26:141-147.
107. Sorjonen D.C., Golden D.L., Levesque D.C., Shores A., Moore M.P. 1991. Cerebrospinal fluid protein electrophoresis: a clinical evaluation of a previously reported diagnostic technique. *Prog. Vet. Neurol.*; 2:261-267.
108. Speciale J., Van Winkle T.J., Steinberg S.A., Wortman J.A. 1992. Computed tomography in the diagnosis of focal granulomatous meningoencephalitis: retrospective evaluation of three cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*; 28:327-332.
109. Spitzbarth I., Schenk H.C., Tipold A., et al. 2010. Immunohistochemical characterization of inflammatory and glial responses in a case of necrotizing leukoencephalitis in a French Bulldog. *J. Comp. Pathol.*; 142: 235-241.
110. Stalis I.H., Chadwick B., Dayrell-Hart B., et al. 1995. Necrotizing meningoencephalitis in Maltese dogs. *Vet. Pathol.*; 32:230-235.
111. Storch, M.K., Bauer, J., Linington, C., Olsson, T., Weissert, R., Lassmann, H. 2006. Cortical demyelination can be modeled in specific rat models of autoimmune encephalomyelitis and is major his-



Neurología

to compatibility complex (MHC) haplotypes related. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 65: 1137–1142.

112. Sturges B.K., LeCouteur R.A., Gregory C.R., et al. 1998. Leflunomide for treatment of inflammatory or malacic lesions in three dogs: A preliminary clinical study [abstract]. *Proc 16th ACVIM*:40.

113. Summers B.A., Cummings J.F, de Lahunta A. 1995. *Veterinary Neuropathology*. Mosby, St Louis. 527p.

114. Suzuki M., Uchida K., Morozumi M., Yanai T., Nakayama H., Yamaguchi R., Tateyama S. 2003a. A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *J. Vet. Med. Sci.*; 65(11):1233–1239.

115. Suzuki M., Uchida K., Morozumi M., Yanai T., Nakayama H., Yamaguchi R., Tateyama S. 2003b. A comparative pathological study on granulomatous meningoencephalomyelitis and central malignant histiocytosis in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*; 65(11):1319–1324

116. Talarico L.R., Schatzberg S.J. 2010. Idiopathic granulomatous and necrotizing inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J. Small Anim. Pract.*; 51(3):138–49.

117. Terzo E., McConnell F, Shiel R.E., McAllister H., Behr S., Priestnall S.L., Smith K.C., Nolan C.M., Callanan J.J. 2012. Unique topographic distribution of Greyhound nonsuppurative meningoencephalitis. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 53(6):636–642.

118. Thomas J.B., Eger C. 1989. Granulomatous meningoencephalomyelitis in 21 dogs. *J. Small Anim. Pract.*; 30:287–293.

119. Thomas W.B. 1998. Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clin. Techn. Small Anim. Pract.*; 13, 167–178.

120. Timmann D., Konar M., Howardy J., Vandavelde M. 2007. Necrotizing encephalitis in a French bulldog. *J. Small Anim. Pract.*; 48:339–342.

121. Tipold A. 1995. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: A retrospective study. *J. Vet. Intern. Med.*; 9(5):304–314.

122. Tipold A., Fatzer R., Jaggy A., Zurbriggen A., Vandavelde M. 1993. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J. Small Anim. Pract.*; 34:623–628.

123. Toda Y., Matsuki N., Shibuya M., Fujioka I., Tamahara S., Ono K. 2007. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotising meningoencephalitis. *Vet. Rec.*; 161, 261–264

124. Uchida K., Hasegawa T., Ikeda M., et al. 1999. Detection of an autoantibody from pug dogs with necrotizing encephalitis (pug dog encephalitis). *Vet. Pathol.*; 36:301–307.

125. Uriarte A., Thibaud J.L., Gnirs K., Blot S., 2008. Lomustine treatment in noninfectious meningoencephalitis in 8 dogs. In: *Proceedings of the 20th ECVN Congress Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 22, 509 pp.

126. Vandavelde M., Spano J.S. 1977. Cerebrospinal fluid cytology in canine neurologic disease. *Am. J. Vet. Res.*; 38: 1827–1832.

127. Vandavelde M., Fatzer R., Fankhauser R. 1981. Immunohistochemical studies on primary reticulosis of the canine brain. *Vet. Pathol.*; 18:577–588.

128. von Praun F., Matiasek K., Grevel V., Alef M., Flegel T. 2006. Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers. *Vet. Radiol. Ultrasound*; 47: 260–264

129. Weidler D.J. 1974. Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage: A critical review. *Stroke*; 5:579–764.

130. Weissenbock H., Nowotny N., Caplazi P., Kolodziejek J., Ehrensperger F. 1998. Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *J. Clin. Microbiol.*; 36: 2127–2130.

131. Wong M.A., Hopkins A.L., Meeks J.C., Clarke J.D. 2010. Evaluation of treatment with a combination of azathioprine and prednisone in dogs with meningoencephalomyelitis of undetermined etiology: 40 cases (2000–2007). *JAVMA*; 237(8):929–935.

132. Wucherpfennig K.W., Catz I., Hausmann S., et al. 1997. Recognition of the immunodominant myelin basic protein peptide by autoantibodies and HLA-DR2-restricted T-cell clones from multiple sclerosis patients. Identity of key contact residues in the B-cell and T-cell epitopes. *J. Clin. Invest.*; 100:1114–1122.

133. Young B.D., Levine J.M., Fosgate G., de Lahunta A., Flegel T., Matiasek K., Miller A., Silver G., Sharp N., Greer K., Schatzberg S.J. 2009. Magnetic resonance imaging characteristics of necrotizing meningoencephalitis in pug dogs. *J. Vet. Int. Med.*; 23, 527–535.

134. Zarfoss M., Schatzberg S., Venator K., Cutter-Schatzberg K., Cuddon P., Pintar J., Weinkle T., Scarlett J., Delahunta A., 2006. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J. Small An. Pract.* 47:588–595.



Neurología

Técnica neuroquirúrgica de estereotaxia en ratas para colocación de cánulas intracerebrales

Lucas Serrano, Manuel Guevara, Pascual Gargiulo

Laboratorio de Neurociencias y Psicología Experimental (IMBECU-CONICET), Área de Farmacología, Departamento de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Resumen

El empleo de cirugía estereotáxica para el emplazamiento de cánulas intracerebrales en ratas constituye una crucial herramienta dentro de la neurobiología experimental, con el objetivo de estudiar la fisiología y fisiopatología de distintas estructuras cerebrales. Dado el pequeño tamaño del cerebro murino, es necesaria la implementación de una muy meticulosa técnica quirúrgica que permita una correcta y precisa implantación de las cánulas en las diminutas estructuras intracerebrales. Asimismo es fundamental que los implantes queden firmemente sujetos al cráneo, evitando que el animal logre desprenderlo durante los días consecutivos. Es por ello que el objetivo del presente trabajo es brindar una guía detallada acerca de la técnica neuroquirúrgica de estereotáxica en ratas utilizando materiales que fácilmente se encuentran disponibles en nuestro país.

Introducción

Los inicios de la neurocirugía estereotáxica para experimentación en animales se remonta a principios del siglo XX. En 1908 el neurocirujano Sir Victor Horsley y el psicólogo Robert H. Clarke del University College Hos-

pital de Londres introdujeron este método basado en la implementación de un marco que permitía abordar diversas estructuras del cerebro de animales a través del sistema tridimensional de coordenadas espaciales.

“Nosotros no hemos intentado ampliar los estudios incluyendo en ellos a los caninos, porque el cerebro del gato es superior a los propósitos neurológicos elementales; los tractos nerviosos están mejor marcados, el tamaño del encéfalo es más conveniente para realizar cortes seriados y, lo más importante de todo, la cabeza del gato presenta una forma y tamaño mucho más uniforme que la de los perros; en síntesis, las variaciones interminables en el tamaño y la forma de las cabezas de los perros los hace inadecuados para la investigación, que requiere una precisa topografía cráneo-encefálica”. Esta fue la sentencia de Horsley y Clarke cuando hicieron la descripción del primer aparato estereotáxico. (Pellegriño 2000).

Los instrumentos diseñados para este fin fueron perfeccionados en forma creciente hasta la aparición en la década de 1930 de dispositivos mejorados para neurocirugía estereotáxica animal que han sufrido pocas variaciones hasta la actualidad en cuanto a sus fundamentos esenciales (Philip et. al. 1988, Patrick et. al 1991).

Neurología

Los trabajos de Lim, Liu y Mofflit demostraron que la variabilidad de las cabezas de los perros no era necesariamente un obstáculo, y aplicaron en los caninos la técnica estereotáxica de Horsley y Clarke. A partir de tales estudios, se multiplicaron las posibilidades en la investigación de la neuroanatomía del perro. (Pellegrino 2000).

Actualmente, las técnicas de neurocirugía estereotáxica en animales, especialmente en roedores, se encuentran ampliamente difundidas en el campo de las neurociencias dada la posibilidad de manipular diversas estructuras cerebrales causando mínimas lesiones parenquimatosas. Si bien estas técnicas pueden utilizarse para diversos fines como inyección intracerebral inmediata de diversos agentes (Cetin et. al. 2006, Watson et. al. 2006), toma de biopsias (Horner et. al. 1984), colocación de electrodos (Heat et. al. 1976), entre muchas otras, es común la aplicación de estos procedimientos quirúrgicos para la colocación de cánulas a través de las cuales realizar la administración de principios activos en forma no inmediata sino retardada en el tiempo postquirúrgico (Gargiulo et. al. 2002).

A pesar de la amplia difusión y utilización de estas técnicas para la colocación de cánulas intracraneales, en nuestra práctica hemos observado que con frecuencia existen errores básicos en la ejecución de las mismas, fundamentalmente en el recién iniciado. Es por ello que vemos la necesidad de elaborar una guía que permita aclarar conceptos fundamentales con respecto a la correspondiente técnica quirúrgica

ca a fin de facilitar el logro de mejores resultados así como optimización del tiempo de cirugía y experimentación, teniendo en cuenta que cualquier pequeño error que no fuera tenido en cuenta al momento de la cirugía puede resultar en la inutilidad de los resultados posteriores obtenidos a través de experimentos efectuados en dicho animal.

Materiales

El laboratorio deberá contar de un marco estereotáxico para ratas como el que se expone en la figura 1. Asimismo, se deberá constatar la existencia y buen estado del material necesario para el comienzo de la cirugía. El mismo puede ser observado en la figura 2.

Posicionamiento y fijación del animal al marco estereotáxico

Previo al comienzo de cualquier procedimiento quirúrgico, es fundamental el reconocimiento de un suficiente estado anestésico del animal. Para esto se deberá comprobar la ausencia del reflejo corneano-palpebral y de respuesta nociceptiva flexora al pinchar superficialmente la planta del pie del animal (fig. 3).

Luego de la inducción de la anestesia se procede a la colocación de las orejeras, en nuestro caso utilizamos una combinación de ketamina 65 mg/kg y xilazina 2,5 mg/kg. por vía intraperitoneal, que proporciona un adecuado plano anestésico y un buen tiempo quirúrgico de 60 minutos aproximadamente, cabe recordar que el cerebro no tiene receptores propios del dolor, no

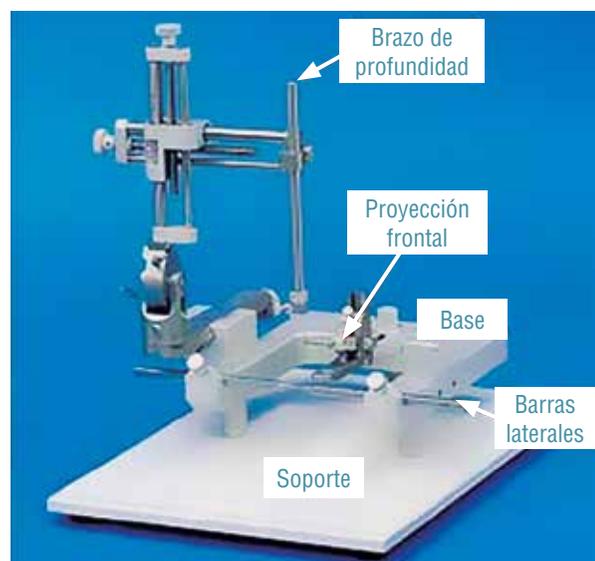


Figura 1. Marco para realización de cirugía estereotáxica en ratas.



Figura 2. Material de cirugía estereotáxica para colocación de cánulas intracraneales. 1- Contenedor de polvo acrílico. 2- Orejeras. 3- Hoja de bisturí. 4- Hilo mononylon con aguja. 5- Tornillo, cánula, tapón de cánula. 6- Taladro manual pequeño. 7- Taladro manual grande. 8- Atornillador. 9- Pinza de disección. 10- Pinza de precisión con musca porta-tornillo. 11- Instrumento para colocación y manipulación de acrílico líquido. 12- Tijera curva. 13- Rasuradora. 14- Tijera recta. 15- Porta-agujas. 16- Iodopovidona. 17- Clorhexidina. 18- Algodón. 19- Acrílico.

Neurología



Figura 3. Comprobación del estado anestésico. Colocación relajada del animal (A). Ausencia de respuesta nociceptora plantar de flexión (B). Ausencia de reflejo corneano-palpebral (C).

así la piel, el periostio y las meninges, por lo que la colocación de las cánulas se considera un procedimiento que produce un dolor moderado.

Las orejeras deberán ser introducidas a través del meato auditivo externo, el cual constituye el reparo anatómico correcto para el posicionamiento de la cabeza en el marco estereotáctico. Anatómicamente, el límite externo del conducto auditivo externo óseo (perteneciente al hueso temporal) se encuentra inmediatamente posterior al cuello y cóndilo articular de la rama de la mandíbula. El piso del conducto auditivo externo guarda relación con las estructuras blandas de la fosa infratemporal y celda parotídea, no habiendo ningún reparo óseo superficial directamente ubicado por debajo de este conducto. El conocimiento de estos conceptos anatómicos básicos será fundamental para la correcta colocación de las orejeras, dado que

un error frecuentemente cometido durante este paso es la colocación de las mismas por debajo del conducto auditivo externo. Cabe resaltar que en el caso de que esto suceda, el eje de inclinación céfalo-caudal del cráneo puede variar significativamente como para inducir errores en la colocación de cualquier dispositivo intracraneal (fig. 4).

En principio se sugiere entonces sujetar las orejeras entre los dedos pulgar e índice de la mano derecha. Tomando con la mano izquierda el cuello del animal, se debe traccionar delicadamente el pabellón auricular izquierdo de la rata con el dedo índice izquierdo, dejando visible el correspondiente meato auditivo externo (fig. 5A). Una vez identificado el orificio se debe colocar la orejera correspondiente (fig. 5B), sosteniendo firmemente la misma con el dedo índice de la mano derecha a fin de evitar el despla-

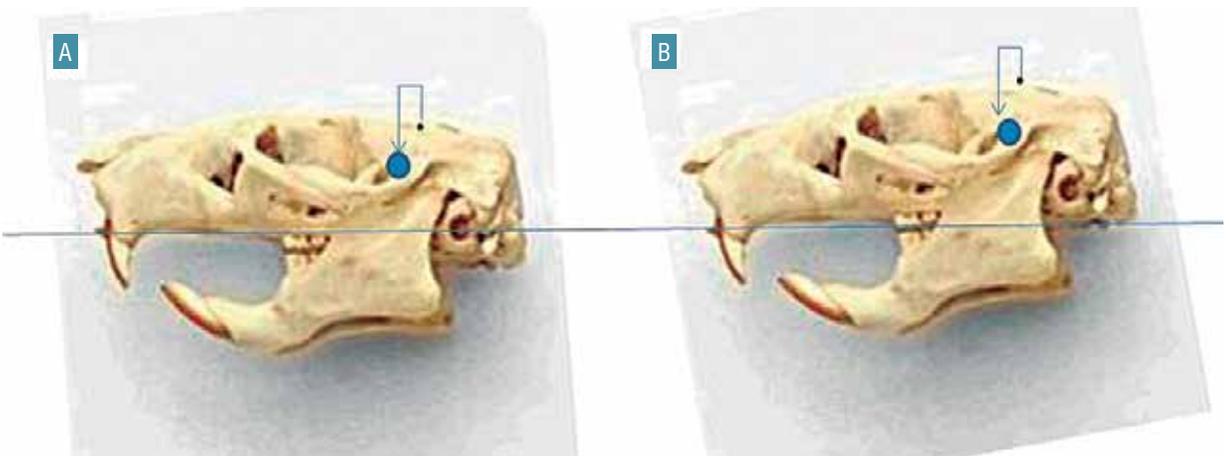


Figura 4. La correcta colocación del cráneo con su eje de inclinación céfalo-caudal determinado por la fijación en el conducto auditivo externo y el punto de unión de la arcada dentaria con los incisivos superiores permite que las coordenadas señaladas por los atlas tomadas desde el bregma (punto negro en las figuras) localicen el núcleo que se desee (A). Una fijación del cráneo a través de otros puntos derivará en la incorrecta localización de las cánulas con respecto a la estructura intracraneal buscada, a pesar de que las coordenadas estereotáxicas a partir del bregma sean tomadas correctamente (B).

Neurología

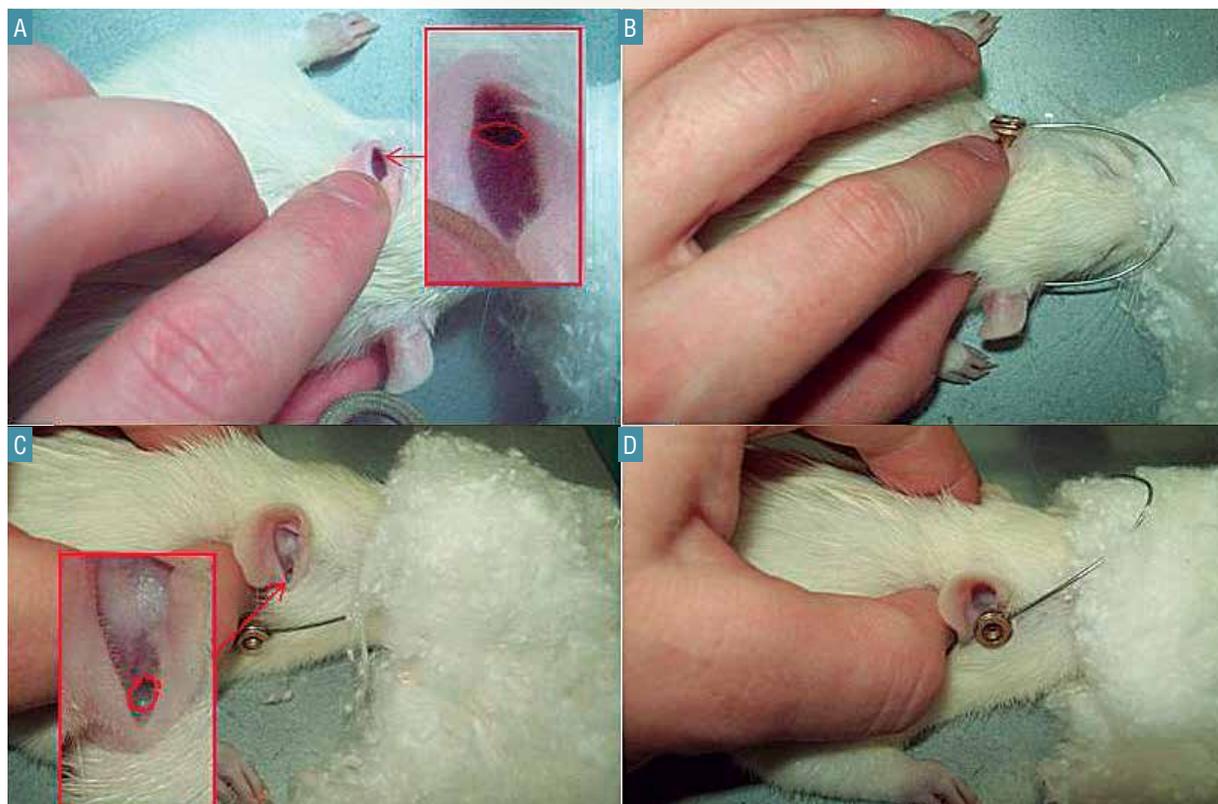


Figura 5. Para la colocación de las orejeras primero se deberá divisar el meato auditivo externo izquierdo del animal (señalado en color rojo en A) y, luego del posicionamiento de la orejera correspondiente (B) se procederá de igual manera contra lateralmente (C y D).

zamiento y la pérdida del reparo anatómico correctamente tomado. Para la colocación de la orejera contralateral, el dedo pulgar de la mano izquierda, sin dejar de sostener firmemente el cuello, puede ser desplazado caudalmente a fin de facilitar la exposición del meato auditivo externo de la oreja derecha del animal. En el caso de no ser visible este orificio, la tarea podrá ser facilitada con ayuda del pulgar de la mano derecha. Una vez divisado el meato auditivo externo derecho, el pulgar de la mano derecha introduce la orejera en el mismo (fig. 5C y D).

El conducto auditivo externo sigue una dirección de afuera a adentro y de atrás hacia adelante. De esta manera, la colocación de las orejeras en forma perpendicular al eje longitudinal del cráneo a través de este conducto, será limitado al chocar con la pared posterior del conducto auditivo externo. La percepción palpable de este límite óseo en la colocación de las orejeras es fundamental en el reconocimiento de la correcta colocación de las mismas. En el caso de no palpase este reparo óseo y percibirse sólo estructuras blandas, es muy probable que las orejeras

se hayan desplazado en sentido inferior, encontrándose en la fosa infratemporal. En este caso todo el procedimiento deberá ser repetido.

Luego de la correcta colocación de las orejeras, se fijarán las mismas a las barras laterales del marco estereotáctico. Es fundamental corroborar en este momento que la cabeza del animal se encuentre centrada con respecto a los planos sagital y coronal. Asimismo el extremo de la nariz del animal debe quedar centrado en relación a la proyección frontal del marco estereotáctico (fig. 6).

Para completar la fijación de la cabeza del animal se procede a colocar los incisivos superiores dentro del orificio de la proyección frontal del marco. Gentilmente se debe ajustar primeramente la nariz del animal a esta proyección (fig. 7A). Posteriormente, se desplazará suavemente esta prolongación del marco en sentido anterior hasta que el desplazamiento sea limitado por el borde posterior de los incisivos superiores del animal (fig. 7B). Es allí cuando se ajustará el tornillo que sujeta la proyección frontal del marco estereotáctico a la base del mismo.

Neurología

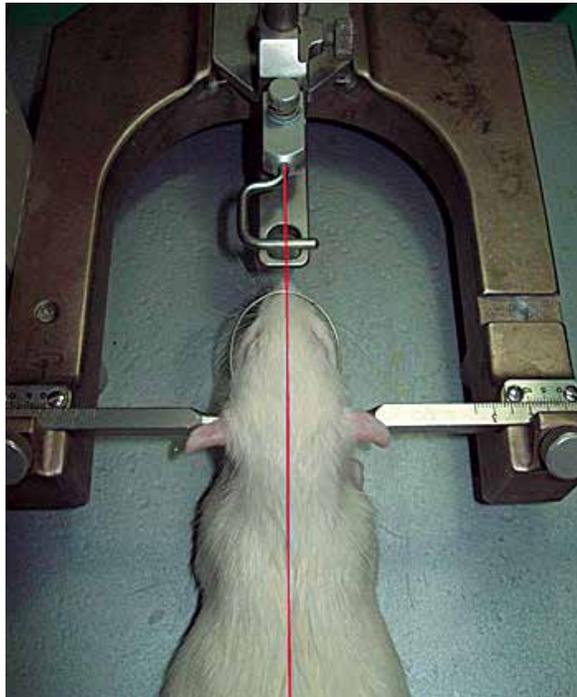


Figura 6. Una vez sujeto el animal con las barras laterales del marco estereotáxico se comprobará la alineación del eje sagital con respecto a la prolongación anterior del dispositivo de estereotaxia.



Figura 7. Para la fijación anterior del animal se deberá primeramente ajustar suavemente la proyección del marco estereotáxico al hocico de la ratona (A). Posteriormente se realizará una ligera tracción hacia anterior, hasta el límite brindado por la intersección de la arcada dentaria superior con los correspondientes incisivos para entonces ajustar el tornillo que fija la prominencia anterior del dispositivo estereotáxico. (B).

De esta manera, la posición de la cabeza quedará fija a nivel de ambos conductos auditivos externos y el punto de intersección entre el borde posterior de los dientes incisivos superiores y la arcada dentaria. Es importante notar que en el caso de que el cráneo quede

sujeto por otros puntos anatómicos, la inclinación de los tres ejes espaciales podrá diferir de la utilizada para establecer las coordenadas de estructuras cerebrales en los atlas de estereotaxia, induciendo imprecisiones en la ubicación de cualquier dispositivo intracraneal.

Neurología

Cirugía

Para el comienzo de la cirugía propiamente dicha, se expondrá el cuero cabelludo del animal rasurando el pelo con una hoja de afeitar o bisturí, o bien cortando el pelo con tijeras (fig. 8A). Para una mejor exposición del campo quirúrgico se sugiere la primera modalidad, sin embargo en nuestra experiencia no hemos evidenciado diferencias en los resultados ni incidencia de complicaciones (como infecciones o sangrado), con la utilización de una u otra técnica. Previo a efectuar la incisión en el cuero cabelludo deberá realizarse la antisepsia del área utilizando clorhexidina o iodopovidona al 10% (fig. 8B).

Teniendo en cuenta que la mayoría de las coordenadas para colocación de dispositivos intracraneales son tomadas con referencia al bregma (punto de conjunción de las suturas sagital y coronal), será indispensable tener una idea aproximada de la localización topográfica de este punto previo a realizar la incisión del cuero ca-

belludo. Empíricamente podemos decir que este punto se encuentra a nivel de la intersección de dos líneas imaginarias trazadas desde el punto medio de cada uno de los globos oculares con dirección hacia el pabellón auricular contralateral (fig. 8B). Es este punto el que guiará la incisión a realizar sobre el cuero cabelludo (fig. 8C), mientras que la longitud y dirección del corte dependerá de la estructura en la que se desee colocar cualquier tipo de dispositivo. Si bien sería óptimo seguir el trayecto de las líneas de tensión cutánea en el momento de decidir la incisión, en nuestra experiencia no hemos observado diferencias en cuanto a la cicatrización de la herida quirúrgica en cortes transversales o longitudinales.

Una vez realizada la incisión de piel (fig. 8D) se efectuará el corte de la gálea aponeurótica siguiendo la misma dirección que el corte cutáneo (fig. 8E).

Se procederá posteriormente a la divulsión de gálea aponeurótica, exponiendo la superficie del cráneo (fig. 8F).

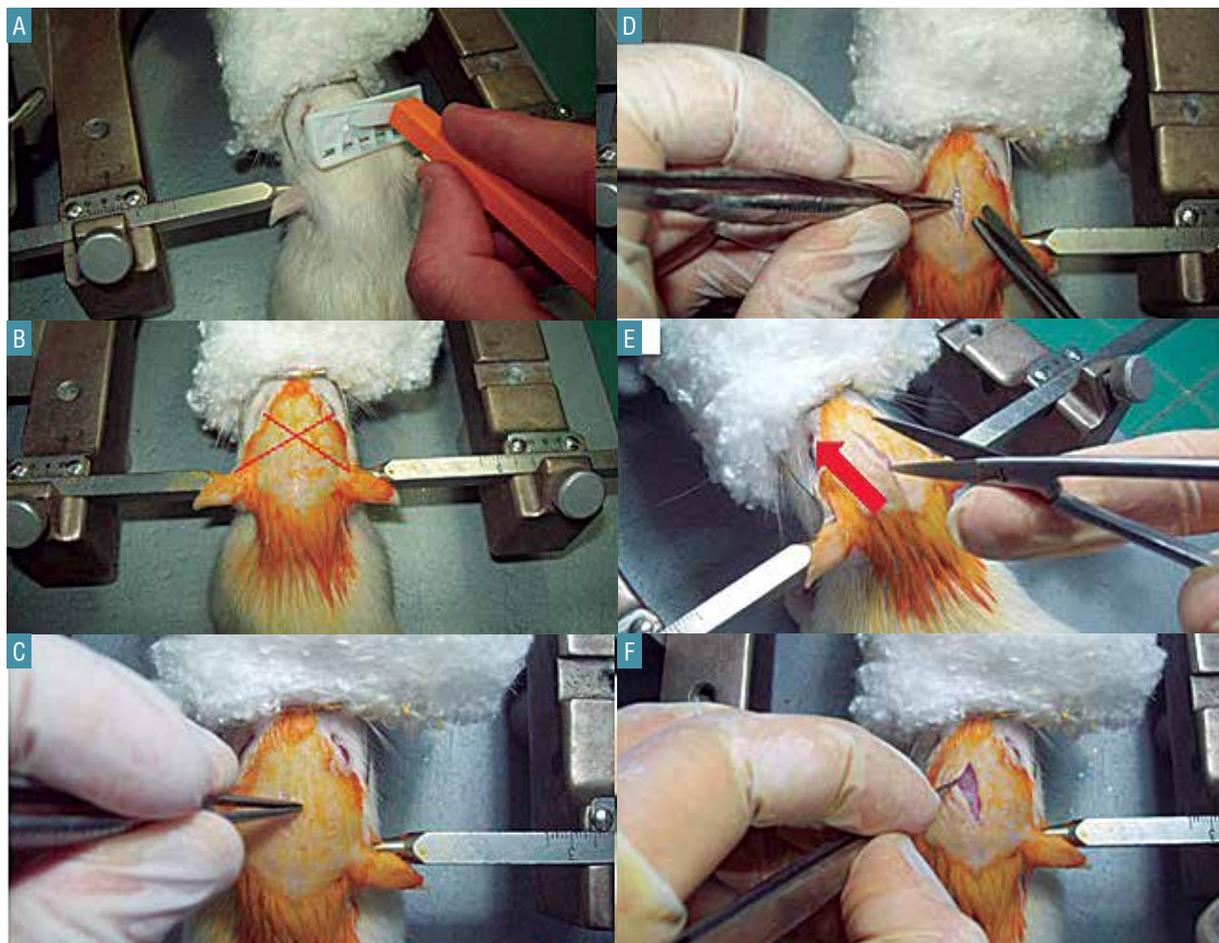


Figura 8. Rasurado del cuero cabelludo (A). Antisepsia del campo quirúrgico con identificación aproximada de localización del bregma como guía para la incisión (B y C). Incisión realizada con tijeras (D). Corte de gálea aponeurótica (E) y disección de la misma (F).

Neurología

Durante la divulsión aponeurótica se recomienda no raspar el cráneo a fin de evitar el sangrado excesivo de vasos periósticos. En este momento sugerimos efectuar una nueva antisepsia de la zona. Recomendamos en este caso la utilización de clorhexidina en lugar de iodopovidona, ya que esta última es inactivada por fluidos orgánicos como la sangre (fig. 9A).

Luego de secar la superficie craneal utilizando gasa o algodón, se deberá identificar el punto bregma (fig. 9B), definido por la unión de la sutura sagital con a coronal. Es importante destacar que en la rata, la sutura metópica se extiende hasta la coronal. En la mayoría de los casos el punto de unión de la sutura sagital con la coronal coincide con el punto de unión de la metópica con la coronal. Sin embargo, con cierta frecuencia existe incongruencia en el punto de unión de las suturas metópica y sagital con la coronal. En estos casos será fundamental el recuerdo anatómico de la definición del bregma como unión de las suturas sagital y coronal para evitar errores en la identificación de este fundamental punto de referencia.

Habiéndose identificado entonces el bregma, podrá ser marcado realizando un superficial orificio (el cual nunca deberá superar los límites del díploe) con el taladro pequeño. Esta pequeña muesca tiene sólo el objetivo de no perder la identificación del bregma y podrá ser no realizado según la preferencia de cada operador (fig. 9C).

Para que la colocación de las cánulas quede completamente inmóvil y fija en la ubicación deseada, las mismas serán incluidas en un implante de acrílico el cual es fijado el cráneo a través de un tornillo. De esta manera, es fundamental que el tornillo quede firmemente adosado al cráneo para fijar eficientemente el implante

que contiene la cánula.

En primer lugar se deberá decidir el sitio de ubicación del tornillo. La localización del tornillo dependerá de las coordenadas de la estructura cerebral en la que se desee colocar cualquier dispositivo. En cualquiera de los casos recomendamos que el tornillo se encuentre a una distancia que no supere 1 cm desde el sitio aproximado de colocación de la cánula y nunca deberá colocarse sobre la línea media por el riesgo de lesión del seno sagital superior y una consecuente hemorragia intracraneal importante o trombosis del seno. Asimismo sugerimos la racionalidad en la elección del sitio de inserción del tornillo a fin de evitar la necesidad de grandes e innecesarias incisiones quirúrgicas.

En el sitio elegido para la introducción del tornillo, se realizará un orificio (fig. 10A) con el taladro pequeño, el cual atravesará la tabla craneal externa y el díploe. Ese orificio deberá ser lo suficientemente grande como para permitir la inserción del tornillo. Sin embargo es deseable que no sea demasiado amplio, dado que el tornillo debe entrar con cierta justeza para poder quedar firmemente adherido al cráneo (fig. 10B). Luego de realizar el orificio se deberá sujetar el tornillo en la hendidura realizada con la pinza acondicionada para tal fin (fig. 10C). Sujetando firmemente el tornillo con la pinza y apoyando la misma con seguridad sobre el cráneo realizaremos el atornillado (fig. 10D) y posterior comprobación de la estabilidad del mismo (fig. 10E).

Se procederá luego a la toma de coordenadas correspondientes al punto bregma. Para esto se deberá colocar la cánula a implantar en el brazo descendente del marco estereotáxico. Luego de trabar el brazo estereotáxico de manera de dejarlo perpendicular a la superficie del cráneo, se harán los desplazamientos en los ejes antero-posteriores (AP) y latero-mediales (LM)

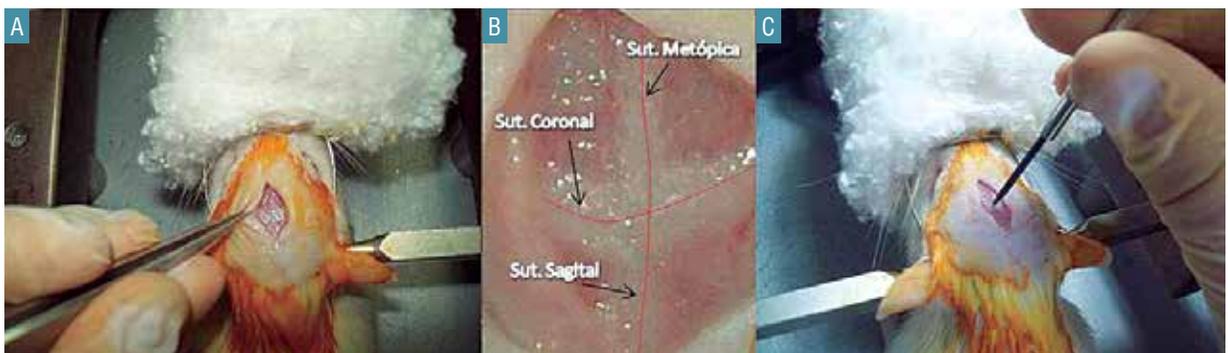


Figura 9. Luego de la disección de la gálea aponeurótica se efectuará antisepsia interna utilizando clorhexidina (A). Se procederá a identificar el punto bregma determinado por la intersección de la sutura coronal y sagital (B) y posteriormente marcaremos este punto de referencia (C).

Neurología

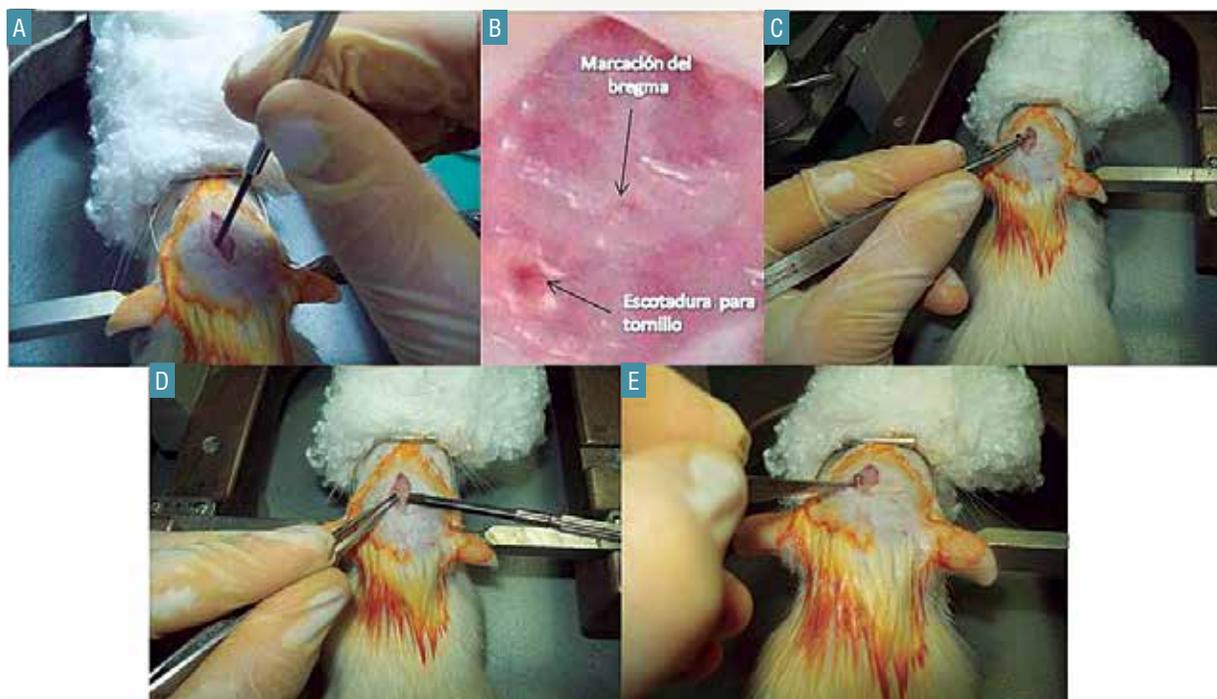


Figura 10. Rasurado del cuero cabelludo (A). Antisépsis del campo quirúrgico con identificación aproximada de localización del bregma como guía para la incisión (B y C). Incisión realizada con tijeras (D). Corte de gálea aponeurótica (E) y disección de la misma (F).

de manera de hacer coincidir exactamente el extremo inferior de la cánula con el bregma. Es allí donde se tomarán las coordenadas correspondientes a este punto mediante una técnica descrita en la [figura 11](#).

Luego de tomar las coordenadas respecto del bregma se harán los desplazamientos en dirección AP y LM del brazo estereotáctico dependiendo de la estructura cerebral en la que se desee colocar la cánula ([fig. 12A y B](#)). La toma de coordenadas correspondientes a la estructura blanco se basará en los mismos principios establecidos para las mediciones del bregma.

Una vez localizado el brazo estereotáctico en el sitio de inserción de la cánula ([fig. 12C](#)) se deberá identificar la profundidad a la que se debe introducir la cánula ([fig. 12D](#)). En relación a este punto cabe señalar que los atlas de estereotaxia establecen las coordenadas de profundidad en relación a la duramadre. Es así que la forma más precisa para la toma de estas coordenadas sería tras la realización de una craneotomía o eventualmente un significativo orificio de trépano. Sin embargo, para reducir la morbilidad operatoria existen otras dos opciones igualmente válidas según nuestra experiencia. La primera de ellas es la realización de un pequeño orificio de

trépano en el punto donde se introducirá la cánula hasta corroborar la caída de resistencia producida al traspasarse la tabla interna craneal y entrar en contacto con la duramadre. Allí se tomará la coordenada basal de profundidad y a partir de esta se descenderá suavemente la cánula dentro del encéfalo hasta la profundidad equivalente a la establecida para la estructura en cuestión en el atlas de estereotaxia. Otra posibilidad es la de tomar primeramente la coordenada de profundidad basal desde la superficie externa del cráneo, luego realizar el orificio de trépano en el punto de inserción y finalmente descender la cánula dentro del encéfalo a una profundidad igual a la señalada en el atlas de estereotaxia para dicha estructura, adicionándole $1 \pm 0,2$ mm más de profundidad, correspondiente al espesor del cráneo (considerado para animales de entre 250 a 290 gr) ([figs. 12E y 13](#)).

La fijación de la cánula al tornillo a través de la colocación de cementos o acrílicos será fundamental para la correcta estabilidad e inmovilidad del implante. Se recomienda darle al cemento o acrílico una consistencia lo suficientemente viscosa como para no generar un escurrimiento excesivo que resulta en implantes poco prolijos, así como evitar la prolongación del tiempo

Neurología



Figura 11. Una vez centrada la guía estereotáxica sobre el bregma (A) se tomarán las coordenadas antero-posteriores (B) y latero-mediales (C) correspondientes a este punto. Como se indica en B, la unidad y su decimal se consideran a partir de la numeración que figura a la derecha (flecha negra). Para el caso observado en B, correspondería a 4,3. El centesimal se considera encontrando la marcación izquierda que coincide con una marca de la barra localizada a la derecha de la imagen (flecha anaranjada). En el caso ilustrado se puede observar cómo el 5 izquierdo coincide exactamente con una marca contra lateral, algo que no sucede para ninguna otra marca del lado izquierdo, por lo tanto las coordenadas finales serían 4,35.

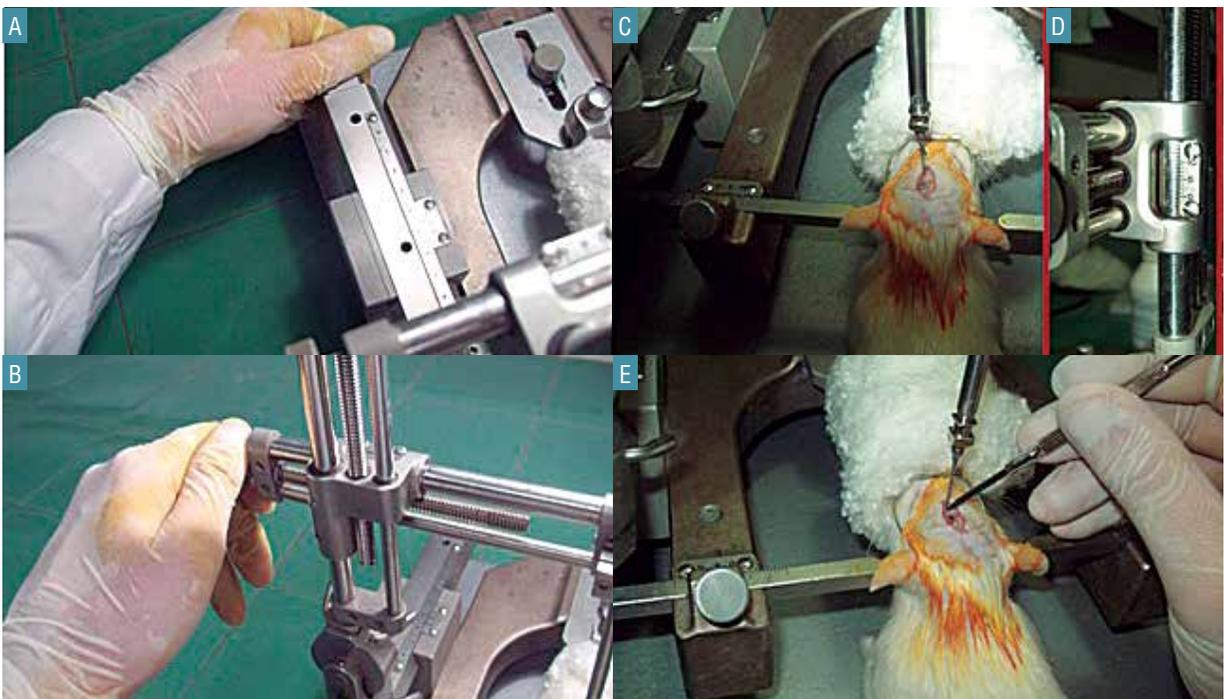


Figura 12. Se efectuarán los desplazamientos en sentido antero-posterior (A) o latero-mediales (B) con respecto al bregma dependiendo de la estructura donde se desee implantar la cánula. Una vez en el sitio de inserción de la misma se determinarán las coordenadas basales de profundidad previo a la realización de un orificio de trépano en perfecta aposición con el punto de ingreso de la cánula. Como se describe en el texto, otra posibilidad es la toma de coordenadas basales de profundidad respecto de la superficie dural. Para el cálculo de profundidad de descenso intracerebral se deberá tener en cuenta cuál es el punto elegido para la toma de coordenadas de profundidad basales (superficie craneal externa o duramadre) y realizar las correcciones respectivas como se describe en el texto.

Neurología

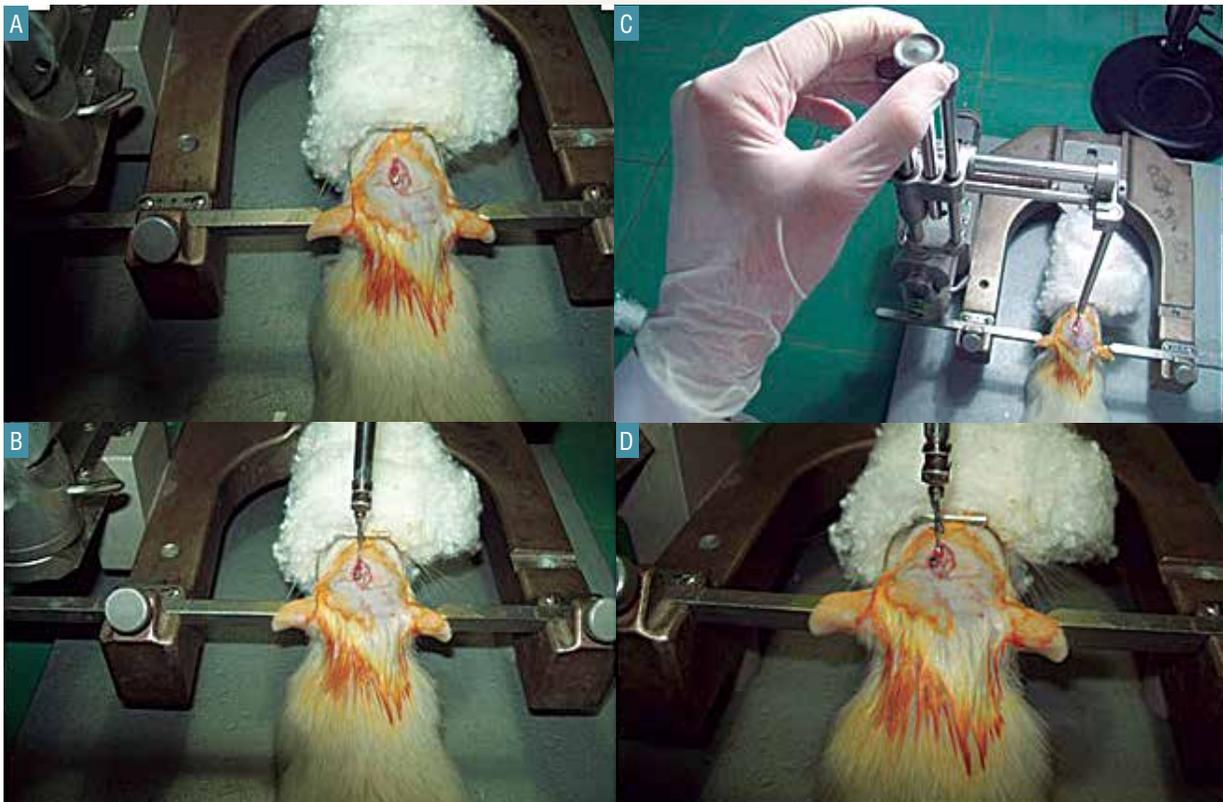


Figura 13. Ya realizado el orificio de trépano para la inserción de la cánula (A) se deberá corroborar que la cánula atraviese el cráneo sin ser desviada por excrescencias óseas en el orificio o una incorrecta aposición del orificio con el sitio donde se debería introducir la cánula. Vemos en la ilustración una perfecta correlación entre el sitio de colocación de la cánula con el orificio de trépano (B). De esta manera se descenderá la cánula hasta la profundidad deseada (C) dejando la protuberancia de estaño de cara al tornillo (D).

quirúrgico por retraso del endurecimiento. Una vez preparado el acrílico, el mismo deberá colocarse de tal manera de unir la cánula con el tornillo. Será necesario rodear totalmente la cánula y cubrir la totalidad del tornillo (fig 14 A). Asimismo el acrílico deberá cubrir la protuberancia de estaño que posee cada cánula, gesto que reduce el riesgo de desplazamiento de la misma ante cargas axiales. Sugerimos que antes de colocar el acrílico se manipule la herida quirúrgica de manera de dejar suficiente espacio alrededor de la cánula y del tornillo como para cubrir todos estos espacios con el acrílico. Una vez volcado el acrílico, la manipulación del mismo deberá efectuarse con movimientos desde afuera hacia adentro de la herida y no viceversa, con el fin de evitar zonas en las que el acrílico quede adherido a la piel así como para favorecer el compactado de este material contra la cánula y el tornillo. Por otro lado es muy importante evitar que el implante de acrílico adquiera bordes filosos o puntiagudos que inducirán molestias al animal.

El brazo estereotáctico guía podrá ser retirado de la cánula una vez comprobado el endurecimiento del acrílico dado por su consistencia duro pétrea. Para retirar la guía estereotáctica en primer lugar se sujetará la cánula con pinzas (acto que brinda mayor seguridad) y luego se retirará la guía haciendo girar suavemente la “perilla” de profundidad en sentido contrario a las agujas del reloj (fig 14 B y C). Al liberar la cánula del brazo estereotáctico guía, comprobaremos las estabilidad y firmeza del implante realizado.

Los procedimientos anteriores se repetirán para cada cánula a insertar, luego de lo cual se procederá a suturar la herida quirúrgica. Previo al cierre de la herida deberá comprobarse que dentro de la misma no queden coágulos o fragmentos sueltos de acrílico u algún otro material, así como se recomienda también limpiar el campo una vez más con solución de clorhexidina antes de cerrar.

Para el cierre de la herida sugerimos la utilización de puntos separados o surget pasado, no habiendo

Neurología

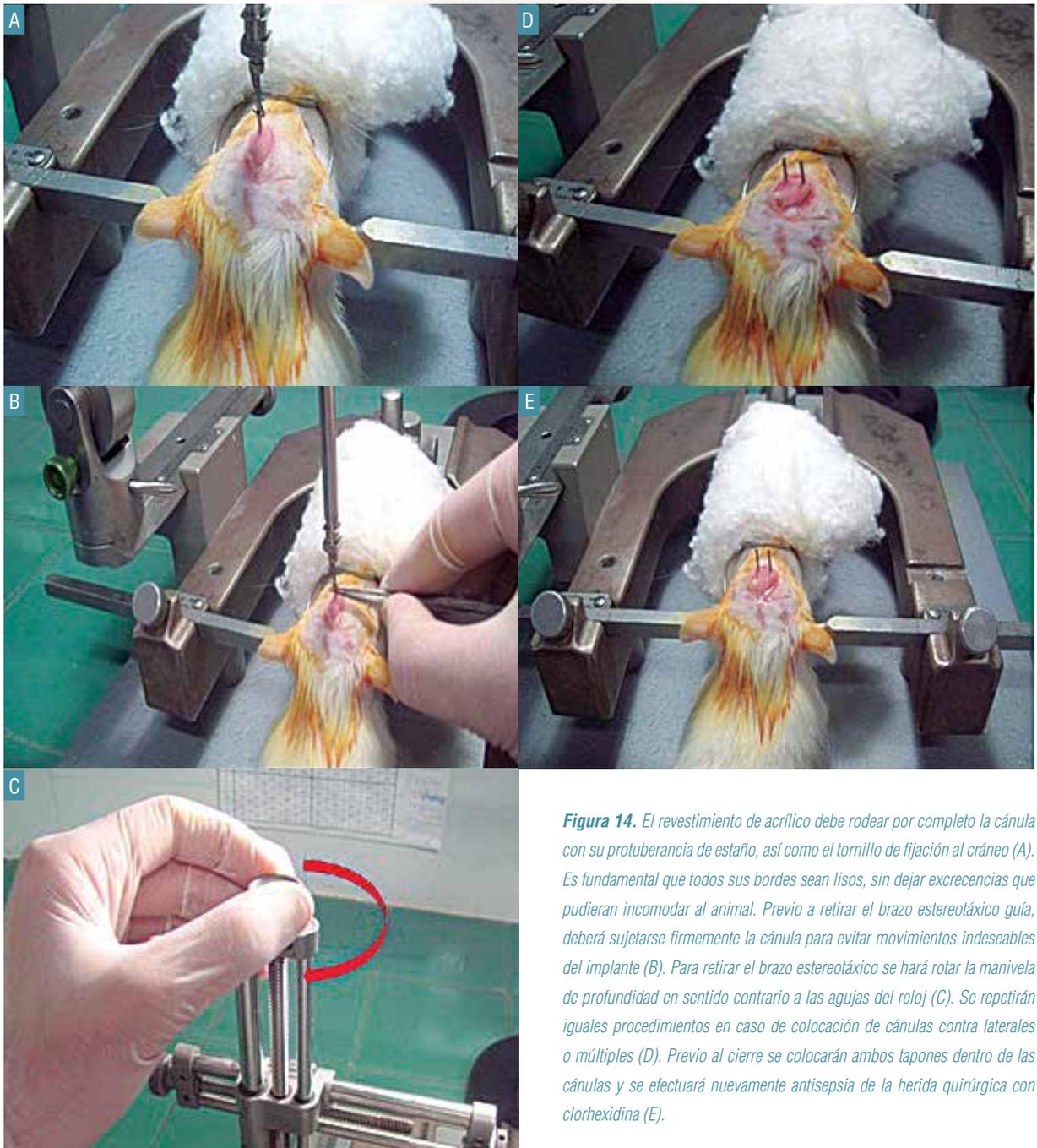


Figura 14. El revestimiento de acrílico debe rodear por completo la cánula con su protuberancia de estaño, así como el tornillo de fijación al cráneo (A). Es fundamental que todos sus bordes sean lisos, sin dejar excrecencias que pudieran incomodar al animal. Previo a retirar el brazo estereotáxico guía, deberá sujetarse firmemente la cánula para evitar movimientos indeseables del implante (B). Para retirar el brazo estereotáxico se hará rotar la manivela de profundidad en sentido contrario a las agujas del reloj (C). Se repetirán iguales procedimientos en caso de colocación de cánulas contra laterales o múltiples (D). Previo al cierre se colocarán ambos tapones dentro de las cánulas y se efectuará nuevamente antisepsia de la herida quirúrgica con clorhexidina (E).

observado en nuestra experiencia inconvenientes como dehiscencia de sutura, hemorragia o infecciones al utilizar cualquiera de estas técnicas (fig. 15). Finalmente se colocará iodopovidona o clorhexidina sobre la herida y se retirará gentilmente al animal del marco estereotáctico para comenzar con los cuidados post-operatorios acordes a las normas de cada laboratorio.

Conclusiones

Creemos que la cirugía estereotáctica es una herramienta valiosa para la investigación en neurología veterinaria, la correcta realización de la técnica permitirá nuevos conocimientos, principalmente en la fisiopatología, farmacología y terapéutica neurológica, los años que venimos utilizando y desarrollando esta técnica avalan lo anteriormente descrito.

Neurología

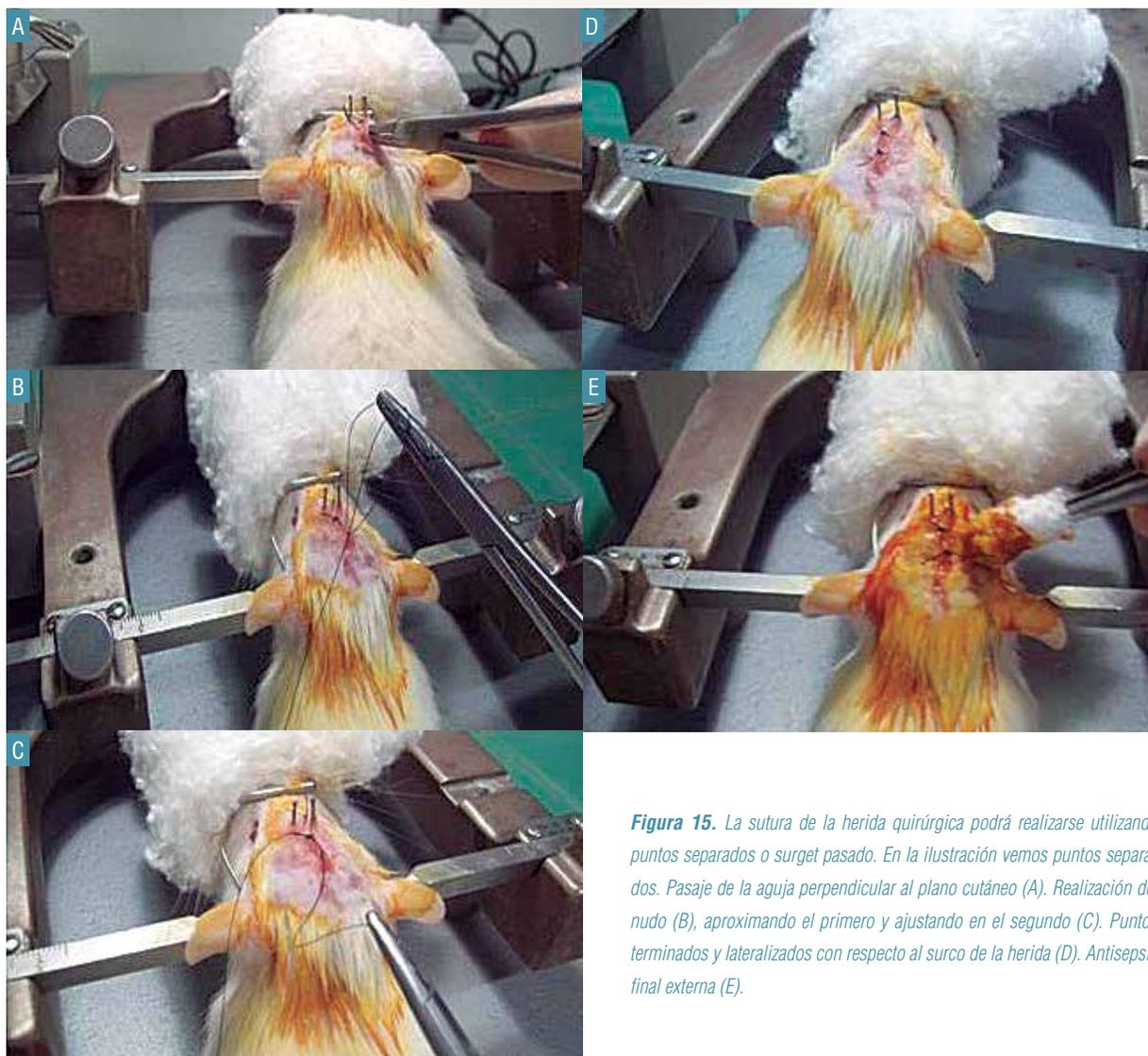


Figura 15. La sutura de la herida quirúrgica podrá realizarse utilizando puntos separados o surget pasado. En la ilustración vemos puntos separados. Pasaje de la aguja perpendicular al plano cutáneo (A). Realización del nudo (B), aproximando el primero y ajustando en el segundo (C). Puntos terminados y lateralizados con respecto al surco de la herida (D). Antisepsia final externa (E).

Referencias

- Pellegrino F. Revisión anatómica del neopallio del perro. Rev. Chil. Anat. V. 18 n.1 Temuco 2000.
- Cetin A, Komai S, Eliava M, Seeburg PH, Osten P. Stereotaxic gene delivery in the rodent brain. Nat Protoc. 2006;1(6):3166-73.
- Heath RG, John SB, Fontana CJ. Stereotaxic implantation of electrodes in the human brain: a method for long-term study and treatment. IEEE Trans Biomed Eng. 1976 Jul;23(4):296-304.
- Horner NB, Potts DG. A comparison of CT-stereotaxic brain biopsy techniques. Invest Radiol. 1984 Sep-Oct;19(5):367-73.
- Martínez G, Ropero C, Funes A, Flores E, Blotta C, Landa AI, Gargiulo PA. Effects of selective NMDA and non-NMDA blockade in the nucleus accumbens on the plus-maze test. Physiol Behav. 2002 Jun 1;76(2):219-24.
- Patrick J. Kelly, "Introduction and Historical Aspects", Tumor Stereotaxis, Philadelphia:W.B. Saunders Company (1991)
- Philip L. Gildenberg, "Stereotactic Surgery: Present and Past", Stereotactic Neurosurgery, (Editor: M. Peter Heilbrun) Baltimore: Williams and Wilkins (1988)
- Watson DJ, Walton RM, Magnitsky SG, Bulte JW, Poptani H, Wolfe JH. Structure-specific patterns of neural stem cell engraftment after transplantation in the adult mouse brain. Hum Gene Ther. 2006 Jul;17(7):693-704.



envíe

La unión cráneo-cervical: una revisión de las malformaciones de Chiari, bandas durales y la superposición atlanto-occipital

Sofía Cerdá-González

DVM, Diplomada ACVIM (Neurología), Profesor Adjunto de Neurología y Neurocirugía,
Cornell University College de Medicina Veterinaria; Katherine Bibi, Cornell University College de Medicina Veterinaria.

Anatomía de la unión cráneo-cervical

La unión cráneo-cervical se compone de la unión entre el atlas, el axis, y la superficie caudal del cráneo.¹⁻³ Este último, más específicamente el hueso occipital, se compone de los huesos basioccipital, supraoccipital, y exoccipital, y forma los márgenes del agujero magno (*foramen magnum*). Los cóndilos occipitales se articulan con las fosas articulares craneales (*foveas articulares cranialis*) del atlas para formar la articulación atlanto-occipital (AO), que permite la movilidad de la cabeza en el plano dorsoventral. Las fosas articulares caudales (*foveas articulares caudales*) del atlas articulan a su vez con el axis para formar la articulación atlanto-axial (AA), que permite el movimiento rotacional y lateral de la cabeza. La estabilidad adicional en la unión AA es proporcionada por la articulación del diente del axis (dens) con la fosa del diente (*fovea dentis*) del atlas.^{1,2}

Las articulaciones AO y AA están conectadas a través de una cápsula articular única, numerosos ligamentos estabilizadores y membranas específicas. Estos incluyen las membranas dorsales y ventrales AO, los ligamentos laterales bilaterales AO, la membrana AA dorsal, el ligamento dorsal AA y los ligamentos transversos del atlas, del vértice del diente (apical) y alares.¹ La membrana AO dorsal se extiende desde el borde dorsal del agujero magno hasta el borde craneal del arco dorsal del atlas, mientras que la membrana AO ventral se extiende desde la cara ventral del agujero magno hasta el arco ventral del atlas. Estas membranas sirven para reforzar la cápsula articular. Los ligamentos laterales AO corren bilateralmente desde el proceso paracondilar del hueso occipital hasta el borde lateral del arco dorsal del atlas, para limitar los movimientos laterales de esta articulación.^{2,3}

Neurología

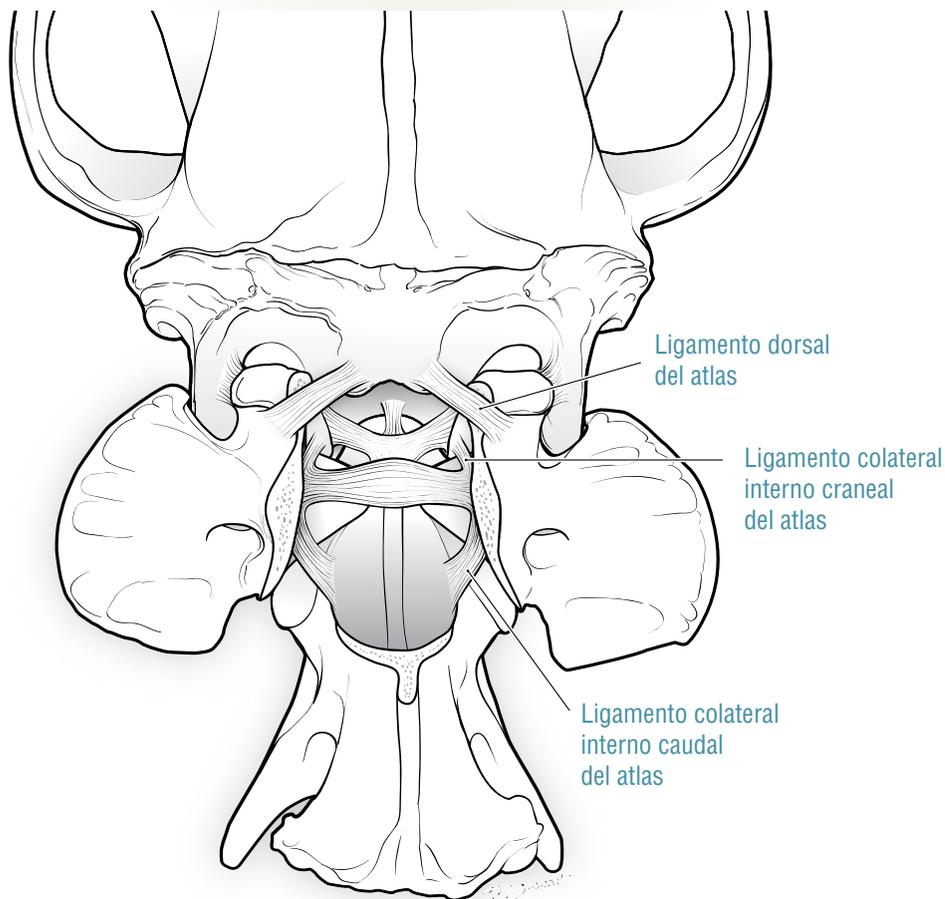


Figura 1. Dibujo que demuestra la anatomía de las uniones Atlantooccipital y atlantoaxial

En la articulación AA, la membrana AA dorsal se extiende entre el arco dorsal del atlas y la espina del axis, de una manera similar a la membrana AO dorsal. El ligamento transverso del atlas, a su vez, corre dorsalmente al diente asegurándolo en su lugar. El ligamento del vértice del diente (apical), un remanente de la notocorda, discurre entre la superficie craneal del diente y el hueso basioccipital, mientras que el par de ligamentos alares se extienden desde el diente del axis hasta la superficie medial de cada cóndilo occipital, creando así una estructura en forma de V a medida que viajan alejándose del ligamento del vértice del diente.^{2,3} (fig. 1).

Recientemente se han añadido nuevos ligamentos a la lista de las estructuras responsables de la estabilización de la unión cráneo-cervical. Estos incluyen el par de ligamentos dorsales del atlas y los ligamentos colaterales internos, craneal y caudal del atlas. Los ligamentos dorsales, izquierdo y derecho del atlas corren desde la superficie craneal de las alas del atlas al hueso supraoccipital, dorsalmente al agujero magno. Estos ligamentos

forman un ángulo recto con su correspondiente ligamento lateral.

Los ligamentos colaterales internos craneales del atlas corren a cada lado del ligamento transverso hacia los cóndilos del occipital, dorsalmente a los puntos de fijación de los ligamentos alares. Finalmente, los ligamentos colaterales internos caudales del atlas se encuentran en el interior del canal vertebral, discurrendo desde la superficie articular craneal del axis a la superficie lateral del agujero vertebral del atlas. Estos ligamentos colaterales estabilizan el axis mediante la prevención de su rotación extrema y evitando el movimiento excesivo del diente dentro de su fosa³ (fig. 2).

Imágenes

La resonancia magnética (RMN) es la técnica de imagen ideal para la visualización de los tejidos blandos y neurales de la unión cráneo-cervical. Permite determinar la ubicación y la extensión de la compresión de las estructuras neurales, y evalúa

Neurología

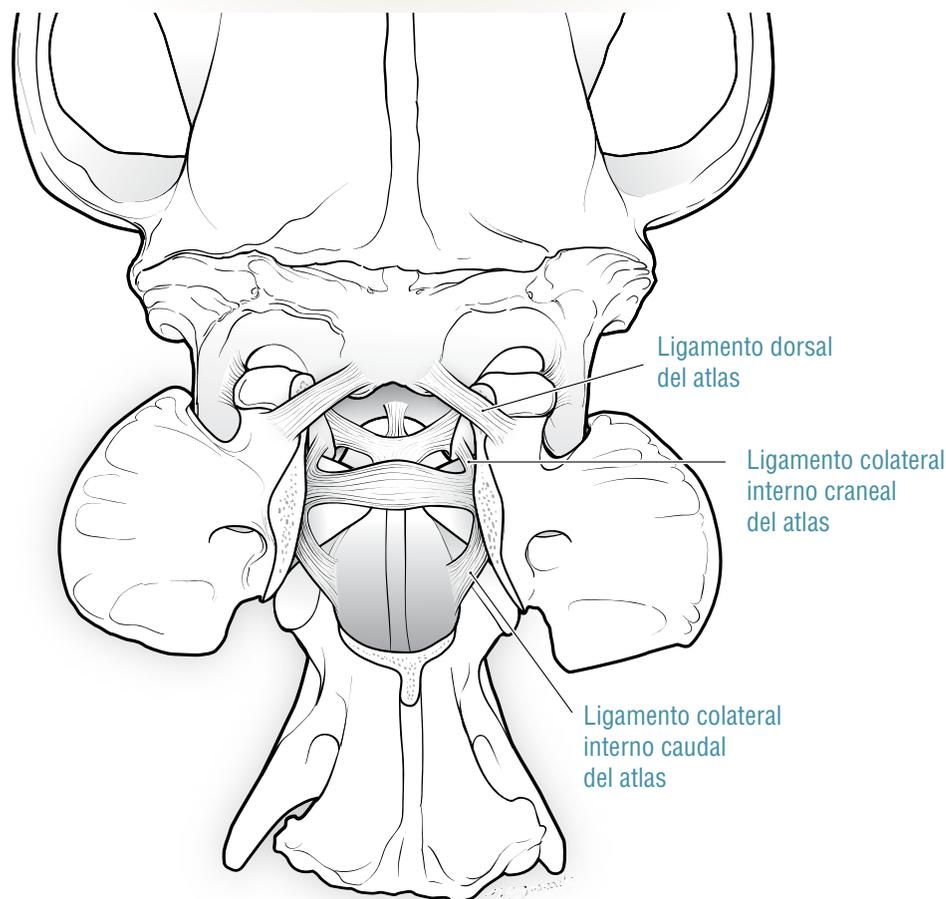


Figura 2. Dibujo que ilustra la ubicación de los ligamentos dorsales del atlas y los ligamentos colaterales internos craneal y caudal del atlas.

la presencia de lesiones intraparenquimatosas tales como siringomielia. La tomografía computarizada (TAC), a su vez, permite optimizar la visualización de las estructuras óseas, en particular cuando se combina con la reconstrucción de la imagen en 3 dimensiones, para la evaluación de trastornos tales como la superposición atlantoccipital (SAO). El posicionamiento de la unión cráneo-cervical, en postura tanto flexionada como extendida para la TAC, puede ayudar a identificar SAO dinámica y/o inestabilidad (véase más adelante). Sin embargo, antes de realizar esta maniobra debe ser descartada la inestabilidad AA, porque la flexión puede empeorar esta condición.¹

La ecografía se puede utilizar a través de la ventana de la cisterna cerebelomedular para determinar la presencia o ausencia de herniación cerebelosa y retorcimiento medular (kinking medular), así como para conocer la extensión de la hernia cerebelosa, si la misma estuviera presente. Es importante señalar,

sin embargo, que la estrechez de la ventana de visualización de la ecografía de la unión cráneo-cervical no permite una evaluación completa del área; anomalías concurrentes tales como siringomielia, e inclusive las bandas durales pueden no ser vistas.⁴ Es particularmente importante realizar una evaluación integral de la zona cuando se evalúa la unión cráneo-cervical, ya que con frecuencia se hallan presentes dos o más patologías a la vez (fig. 3). Sin tener en cuenta este hecho no es posible formular un plan de tratamiento adecuado.⁵⁻⁷ Además, debido a que este método de adquisición de imágenes requiere el posicionamiento de la cabeza y el cuello en flexión completa, la inestabilidad AA debe ser descartada antes de realizar ultrasonografía.⁴ Del mismo modo, aunque las radiografías pueden ser utilizadas como un método diagnóstico inicial para detectar anomalías tales como inestabilidad atlantoaxial y neoplasia ósea, no permiten una evaluación completa de las estructuras neurales dentro de la unión cráneo-cervical.^{1,7}



Neurología

Con imágenes de esta región específica, se pueden obtener mediciones a partir de estudios de RMN y TAC que contribuyan a confirmar si se encuentra presente una anomalía en particular y determinar su importancia clínica. Por ejemplo, pueden ser medidos el volumen relativo de la fosa caudal, y la altura y el diámetro de la siringomielia.^{5,8} A continuación, serán discutidas mediciones específicas de estas estructuras y sus condiciones asociadas.

Anomalías congénitas de la unión craneocervical

Malformación de Chiari

Se han asignado muchos nombres a este trastorno, tales como Malformación de Chiari (a partir de su homólogo humano), Síndrome de malformación occipital caudal, Hipoplasia occipital o siringomielia. Procurando un consenso en la nomenclatura, una mesa redonda organizada por el grupo de trabajo del Cavalier Club del Reino Unido, propuso en el año 2006 una terminología homogénea para denominar esta condición, proponiendo la de Malformación de Chiari (MC) y siringomielia (SM).⁹

Este trastorno se define por la disminución del volumen de la fosa caudal del cráneo, lo que resulta en la herniación del cerebelo, y a veces del tronco encefálico, en el interior o a través del agujero magno. A menudo se combina con indentación del cerebelo caudal por el hueso supraoccipital y la pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la unión cráneo-cervical.^{5, 9,10} Estas anomalías anatómicas en conjunto pueden alterar la dinámica del flujo del LCR local, lo que resulta en una mayor velocidad de circulación y un flujo no laminar en la unión cráneo-cervical. Los cambios en la dinámica del flujo del LCR están a su vez asociados con SM.^{11,12} La patogénesis de la MC en sí es multifactorial y no se ha aclarado por completo; sin embargo, se cree que una falta de coincidencia entre el volumen relativo de la fosa caudal y las estructuras neurales contenida dentro de ella desempeñan un papel en el desarrollo de la MC en el Cavalier King Charles Spaniel (CKCS).^{5,13-15}

Las malformaciones de Chiari son heredables en el CKCS y en el Griffon de Bruselas, específicamente como un rasgo oligogénico con moderada a alta heredabilidad (CKCS).^{6,16} El trastorno afecta principalmente a estas dos razas, si bien también están predispuestos los perros de razas toy y de razas pequeñas en general. De hecho, la incidencia de MC en CKCS se ha informa como del 100% (78-100%), y en Griffon de Bru-

selas en cifras tan altas como 61% en grupos seleccionados de perros sintomáticos y asintomáticos de estas razas.^{5,6,10,17}

Los perros jóvenes o de mediana edad desarrollan más comúnmente los signos clínicos característicos de esta enfermedad, que incluyen rascado de la cabeza, cuello y región del hombro sin hacer contacto (es decir, “guitarra aérea” o “rascado aéreo”), dolor a la palpación en la cabeza y el cuello o cuando son tomados por las axilas y/o el tórax, episodios de llanto, rubor facial y escoliosis. Los signos clínicos generalmente se ven amplificados por episodios de estrés, los cambios del clima y el aseo. En casos más severos pueden desarrollarse signos cerebelo-vestibulares, alteraciones de nervios craneales, ataxia espinal y síndrome espinal central.^{1, 5, 6,10}

El dolor, el rascado y el rubor facial son manifestaciones de hiperalgesia (es decir, aumento de la sensibilidad al dolor), de alodinia (es decir, el dolor debido a estímulos normalmente no dolorosos) y parestesias (es decir, sensación de hormigueo, cosquilleo o sensación de picazón en la piel que carece de una aparente causa física),¹⁸⁻²⁰ También puede desarrollarse sensibilización central, es decir sensibilidad anormalmente alta a la entrada de estímulos a través del sistema de neuronas nociceptivas del sistema nervioso central.¹⁹ Aunque las convulsiones se han descrito en asociación con MC en CKCS, es importante tener en cuenta el papel de las enfermedades concomitantes a las que estas razas también están predispuestas como causa de las convulsiones en perros afectados, tales como la epilepsia idiopática.^{10,21}

Diagnóstico

El diagnóstico radiológico de MC se hace mediante la búsqueda de herniación y/o indentación cerebelosa, y, con RMN se determina la ausencia de LCR en el agujero magno (fig. 3).^{1,9} Sin embargo, no se puede hacer un diagnóstico sin tener una historia clínica compatible y hallazgos de apoyo de la exploración neurológica. También es importante evaluar por completo la región para descartar otras anomalías que puedan explicar los signos clínicos observados, ya que la MC se puede descubrir como un hallazgo incidental. Este es particularmente cierto en el caso de las razas CKCS y Griffon de Bruselas, donde la incidencia de este trastorno es mayor.^{5, 6,10,22} De hecho, un gran número de trastornos superponen sus signos con MC, y con frecuencia se presentan al mismo tiempo, como por ejemplo SAO, bandas durales, otitis media pseudomembranosa o

Neurología

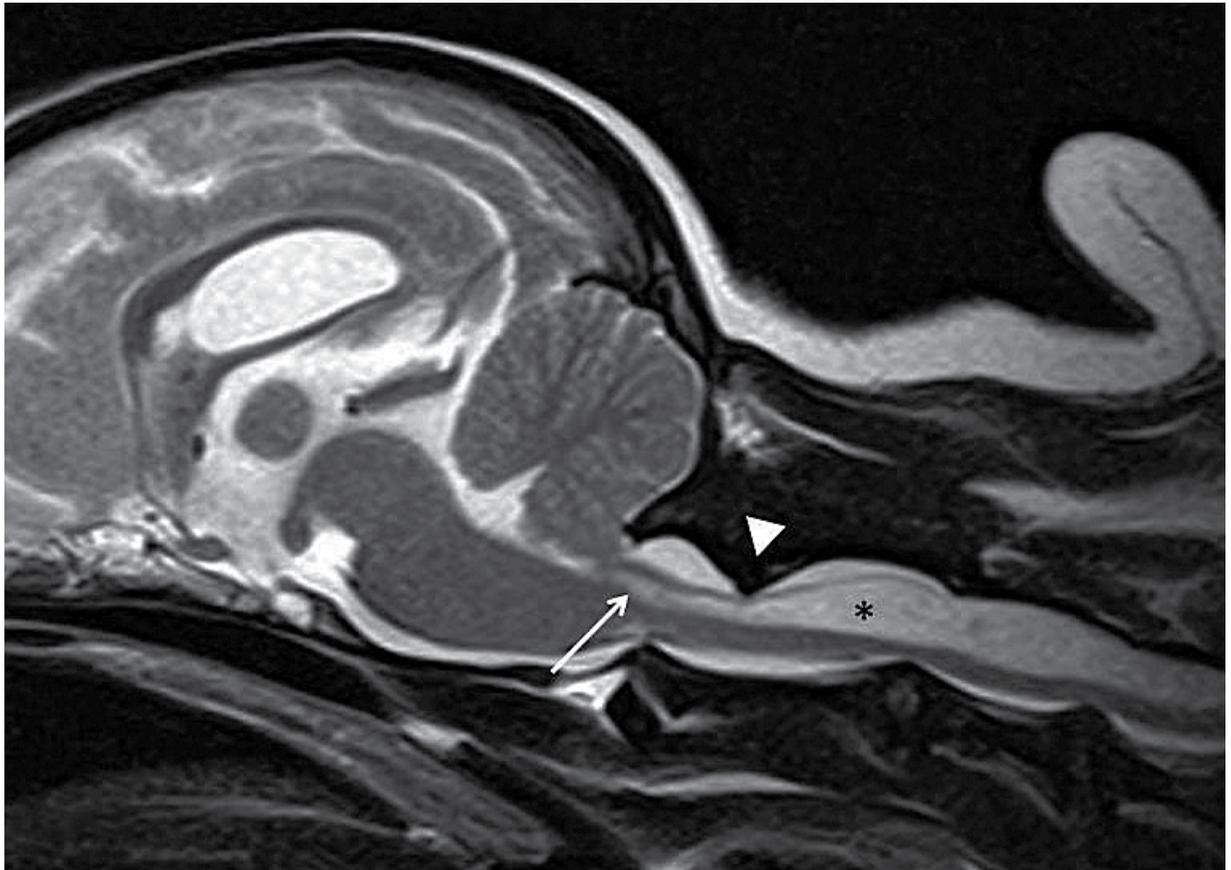


Figura 3. Imagen ponderada en T2 de cerebro y columna cervical craneal de un Chihuahua 10 años de edad con antecedentes de un solo episodio convulsivo. Hay evidencia de múltiples anomalías concurrentes para las que el perro se encontraba asintomático, incluyendo: una malformación de Chiari con herniación del cerebelo e indentación; siringomielia dentro de la médula espinal cervical (asterisco), una banda dural causando la compresión del espacio subaracnoideo dorsal en el nivel de la unión de C1-C2 (punta de flecha), y hernia de disco intervertebral en C2-C3, C3-C4, and C4-C5 y espacios de los discos intervertebrales. Hay hiperintensidad en el tejido nervioso en el nivel del óbex sugerente de siringobulbia (flecha).

enfermedad de los discos intervertebrales^{5, 7,17,22} (fig. 3). Grupos de estudio de exhibición de perros con MC han encontrado estrangulamiento de la médula en su unión con la columna cervical en hasta un 68% de los casos (66% de CKCS), y compresión dorsal de la médula espinal por una banda dural que recubre la unión AA en el 38% de los casos (42% de CKCS).^{5,17} La SAO también se ha descrito hasta en un 28% de los perros con MC^{7, 17,23} Por último, la displasia occipital se ve con frecuencia junto con MC en raza toy y razas braquicéfalas, aunque con carácter incidental.²⁴⁻²⁶

Pueden ser útiles mediciones particulares para tratar de determinar la importancia clínica de la MC en un paciente específico, en particular en aquellos individuos con múltiples anomalías. Específicamente, una fosa caudal con un volumen menor al 13,3% en relación a la cavidad craneana (CKCS),⁵ la presencia

de SM, y una mayor altura, anchura y asimetría de la SM se han asociado con la presencia y/o gravedad de los signos clínicos.^{5,27} De estos, la SM es más común en los perros con MC, estando presente en el 75% de CKCS sintomáticos con MC.¹⁸ Es importante señalar, sin embargo, que MC sintomáticos pueden ocurrir sin la presencia de siringomielia y, a la inversa, la siringomielia no siempre es sintomática.^{5, 6,10,18} Esto último está particularmente sustentado por un estudio de evaluación de 555 CKCS declarados asintomáticos por sus propietarios, de los cuales el 46% presentaba SM. En este grupo asintomático, el 70% de los individuos mayores de 6 años tenían SM.²⁸ En el Griffon de Bruselas la incidencia de SM asintomática fue igualmente alta, hallándose en el 85% de los casos.⁶ De este grupo de perros con diagnóstico de SM, el 23% no tenía MC. De modo que se debe enfatizar que otros



Neurología

desordenes distintos a MC pueden resultar en la presencia de SM.⁶

Los factores que pueden ser utilizados para identificar probable SM sintomática incluyen el ancho y la simetría de las siringes, y el grado de afección del cuerno dorsal de la médula espinal, ya que estas variables están asociados con la presencia de signos clínicos.^{20, 27, 29} En un estudio, el 95% de CKCS que presentaban una siringe máxima igual o mayor a 0,64 cm, fueron sintomáticos para su SM.³⁰ Del mismo modo, la congestión de la fosa caudal y el aumento de tamaño ventricular se asocian con la presencia y gravedad de la enfermedad clínica, al igual que el tamaño total de la siringe y su altura relativa, calculada como un porcentaje de la altura de la médula espinal, y.^{5, 29}

La SM canina asociada con MC se produce principalmente en la médula espinal cervical, aunque en algunos casos puede afectar además otros segmentos de la médula espinal caudal. Un estudio encontró que el 76% de CKCS con una siringe en la médula espinal cervical, también tenía SM en otros segmentos más caudales, aunque la probabilidad de SM disminuye a medida que la médula espinal progresa caudalmente.¹⁸ En concreto, el 76% de los perros con SM en región C1-C4, tenían también siringes en C5-T1 y/o T2-L2, y el 48% tenía en la región L3-L7. La extensión de SM más allá de la médula espinal cervical puede explicar el hallazgo común de dolor espinal en todo el neuroeje en perros sintomáticos.¹⁸ Se cree que la relación entre SM y signos clínicos proviene de la compresión de las raíces nerviosas de C1, y la interrupción nociceptiva ascendente y descendente en la sustancia gris del cuerno dorsal y del tronco encefálico.³¹ Además, han sido identificados niveles anormales de neurotransmisores en la médula espinal de los perros con dolor neuropático debido a la SM, con disminución de los niveles de sustancia P, pero con asimetría incrementada en su expresión, encontrándose en mayores cantidades en el parénquima circundante a la siringe.²⁰

En los perros diagnosticados con MC se puede realizar punción de LCR para determinar la presencia de enfermedad inflamatoria concurrente que pueda estar contribuyendo a la presencia de signos clínicos. Cabe señalar, sin embargo, que las características del LCR pueden estar alteradas en CKCS con MC, con aumentos leves en los niveles de concentración de proteína y recuento de células nucleadas, siendo este último parámetro proporcional al tamaño de la siringe.³² También se han encontrado niveles elevados

de citocinas pro-inflamatorias, interleucina-6 (IL-6) y sustancia P en el LCR de CKCS, en asociación con un estado clínico doloroso, en particular en los casos con SM asimétrica (elevada sustancia P) y el compromiso del cuerno dorsal (elevación de IL-6 y de sustancia P).^{20, 27} Estos hallazgos sugieren un papel potencial de estas sustancias en la determinación de la situación clínica. En los perros normales, la sustancia P y la IL-6 juegan un papel importante en la función inmune de la médula espinal, respondiendo ante una lesión y a la regeneración de la misma. En el contexto del dolor neuropático, sin embargo, también son responsables del aumento de la excitabilidad de las neuronas sensoriales primarias y el empeoramiento de la sensibilidad central.^{33, 34} Paradójicamente, se han encontrado niveles más bajos de la sustancia P en el parénquima de médula espinal en CKCS con SM sintomática, aunque la expresión de este neuropéptido fue más asimétrica que aquella de los CKCS asintomáticos, beagles, y perros de raza mixta.²⁰

Tratamiento

El tratamiento de la MC y SM asociadas comprende terapias médicas y quirúrgicas. La decisión quirúrgica se determina típicamente por la gravedad de los signos clínicos, la rapidez de la progresión de la enfermedad, el grado de respuesta al tratamiento médico, las características del propietario y la preferencia clínica. También debe ser evaluado en virtud de la probabilidad de resolución de los signos clínicos, el riesgo de recurrencia y los riesgos del procedimiento en sí. Antes de la operación debe buscarse la reducción del dolor neuropático, ya sea con pregabalina o gabapentina. Dependiendo de la preferencia del médico clínico también se pueden usar antiinflamatorios glucocorticoides. Los perros con dolor neuropático de moderado a severo son tratados con una infusión de analgésicos a velocidad continua durante 24-48 horas antes de la cirugía, comenzando con la adición de fentanilo y dexmedetomidina, lidocaína y/o ketamina, dependiendo de la severidad del dolor neuropático y la respuesta al tratamiento. En la experiencia de un autor (SCG) infusiones de ketamina administrada por más de 12-24 horas resultaron en mayor riesgo de alteraciones de comportamiento y disforia, y pueden complicar la capacidad de un médico para evaluar el nivel de dolor.¹ Por último, también puede ser utilizada Furosemida como un medicamento peri-operatorio, en particular si será realizado el desvío siringosubaracnoideo.³⁵

Neurología

La descompresión del agujero magno (es decir craneotomía suboccipital) es el procedimiento de elección para el tratamiento de MC/SM, y con frecuencia se acopla con una laminectomía dorsal de C1 y C2 en algunos casos para hacer frente a la compresión neural mas allá de la unión AO. Si es necesario, también puede realizarse una incisión en la banda dural que recubre el cerebelo y la médula espinal cervical craneal (durotomía), con el fin de restaurar el flujo del LCR a través de esta región. Después de la descompresión, y dependiendo de las preferencias del cirujano, pueden realizarse un injerto dural o malla de titanio y placa de polimetilmetacrilato (craneoplastia).^{1, 36-38} Si se realiza una craneoplastia, se hace una TAC antes de la recuperación de la anestesia, con el fin de evaluar la colocación del implante. Para el tratamiento de la siringomielia en los perros también se puede realizar un desvío siringo-subaracnoideo para el tratamiento de la siringomielia en los perros, ya sea solo o en combinación con la descompresión del agujero magno.³⁵

Después de la operación, además del manejo de la incisión y los cuidados posoperatorios, puede utilizarse fentanilo en infusión continua para obtener analgesia, y luego discontinuarla de forma gradual a partir de las primeras 48-72 horas. Se añaden otros analgésicos de la misma forma que antes de la cirugía, según el nivel de dolor y la respuesta al tratamiento a los analgésicos orales y corticosteroides (véase más arriba). Los pacientes se mantienen sin ingerir alimentos durante las primeras 24 horas; el agua y los alimentos se van incorporando gradualmente.

El tratamiento médico apunta a una mejoría de los signos clínicos y de la calidad de vida.³⁹ Como era de esperar, la presencia de siringomielia sintomática se asocia con una peor calidad de vida en CKCS afectados y, más concretamente, en los comportamientos relacionados al miedo y a la separación, excitabilidad, y la voluntad de realizar ejercicios.³⁹ El tratamiento es multimodal, con la participación de agentes analgésicos y antiinflamatorios, como se mencionó anteriormente, además de miorrelajantes tales como metocarbamol, tramadol, y amantadina. Perfiles específicos de farmacoterapia varían según el médico. La acetazolamida, furosemida u omeprazol también se pueden usar para modular la producción de LCR y, en el caso de la acetazolamida, para deprimir la excitabilidad neuronal. En la práctica de los autores, los agentes de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático incluyen los moduladores de los canales de calcio, pregabalina

y gabapentina. Los glucocorticoides se incorporan a menudo por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, y para la modulación de la producción de LCR. Por último, el metocarbamol puede ser utilizado, en particular para los casos en que se observaron espasmos musculares. Las terapias no farmacológicas incluyen la acupuntura y la terapia física.^{1, 31}

Pronóstico

La mejora tras el tratamiento médico o quirúrgico varía, dependiendo no sólo de la modalidad de tratamiento que se utiliza, sino también de la severidad de los signos clínicos que se manifiestan antes del tratamiento, y su respuesta frente al mismo.⁴⁰ Un informe de evaluación que muestra la mejoría clínica de 48 CKCS controlados médicamente por dolor neuropático debido a MC, informó empeoramiento de los síntomas clínicos en el 75% de estos perros durante un período de seguimiento promedio de 39 meses (es decir, 3,3 años). Sorprendentemente, a pesar de este deterioro, los propietarios de estos perros no percibieron como severamente comprometida la calidad de vida de los mismos al final del estudio. De hecho, sólo nueve perros fueron sacrificados debido a la gravedad de su dolor neuropático. De los perros restantes, el 15% se mantuvo estático y el 10% mejoró.⁴¹ La progresión de la enfermedad también se observó en un informe de evaluación de los hallazgos morfológicos en la RMN para CKCS, inicialmente diagnosticados con MC y rechequeados después de un período de 3 meses a 7 años (promedio 9.5 meses). En este estudio, la amplitud de la SM se incrementó significativamente en las imágenes de seguimiento, al igual que la longitud observada de la herniación cerebelosa (el estado clínico no se evaluó en este estudio).⁴²

En CKCS tratados quirúrgicamente con descompresión del agujero magno se observó una mejoría a corto plazo en aproximadamente el 80% de los individuos, aunque la resolución completa de los signos solamente se vio en algunos casos. En los pacientes que mejoran después de la operación, el tiempo medio en un estudio para la mejora máxima fue de 12,8 semanas.³⁶ Sin embargo, a pesar de la mejora general en los signos clínicos, los rascados y la SM generalmente permanecen sin cambios.^{23, 36-38, 43} En general, los signos clínicos tienden a resolverse más frecuentemente después de la operación en los perros que experimentaron una menor duración de los signos clínicos antes de la cirugía, lo que podría constituir un argumento a favor de la



Neurología

realización de la cirugía temprana en el curso de esta enfermedad.

A largo plazo, sin embargo, el 25-47% de los perros experimentan una recurrencia o un empeoramiento de sus síntomas clínicos dentro de los 3 primeros años después de la cirugía, normalmente debido al desarrollo de tejido cicatrizal que comprime en el sitio original de la cirugía. Esta recurrencia puede requerir que sea realizada una segunda cirugía.^{36-38, 43} Se ha sugerido que una craneoplastía puede limitar el desarrollo de este tejido, y por lo tanto ayudar a reducir la tasa de recurrencia de los síntomas clínicos; el seguimiento a largo plazo es necesario para evaluar plenamente sus efectos de protección.³⁷

Banda Dural

Una banda de tejido constrictivo, llamada banda dural o fibrosa, puede encontrarse causando la compresión dorsal de las estructuras neurales a nivel del agujero magno y la unión AA. Se puede ver de forma independiente o conjuntamente a MC, inestabilidad atlanto-axial, o SAO,^{5,7,17,36,38,43} La incidencia de la formación de la banda dural que recubre la unión AA fue del 38% en un grupo mixto de perros pequeños y de razas toy con MC,¹⁷ y del 20% en un grupo de CKCS seleccionados por anomalías de la unión cráneo-cervical.⁵ Los signos clínicos observados con la formación de la banda dural se asemejan a los desórdenes de otros trastornos de la unión craneo-cervical.¹

Las bandas durales se identifican mediante RMN como un sitio focal de compresión dorsal que cubre las uniones AA y/o AO. El grado de compresión varía desde una compresión mínima del espacio subaracnoideo subyacente a una marcada compresión focal dorsolateral de la médula espinal.^{1,5,7,17,36,38,43} (fig. 4) La siringomielia puede comenzar inmediatamente caudal al sitio de la compresión, adjudicándole a la banda dural un papel en su formación, tal como se describe en los seres humanos.^{5, 44}

Se supone que el tejido constrictivo surge de la duramadre subyacente y/o del ligamento amarillo. Su composición incluye tejido conectivo fibroso, áreas osificadas, y áreas de inflamación linfoplasmocítica. Aunque su etiología no ha sido completamente aclarada, se sospecha que el movimiento anormal y/o la inestabilidad de la unión cráneo-cervical juegan un papel en su desarrollo.^{1, 5,36}

El tratamiento consiste en el manejo médico de los síntomas, junto con la resección del tejido constrictivo.

La banda se ve fácilmente durante la cirugía como un área focal de constricción, seguida por la dilatación caudal del espacio subaracnoideo, que se resuelve luego de la resección de la banda.^{1, 5} Faltan informes de resultados posoperatorios para perros con esta condición, aunque un autor (SCG) ha señalado la resolución de los signos clínicos después de la resección de la banda en perros con banda dural solamente, sin ninguna otra anomalía de la unión cráneo-cervical.

Superposición atlanto-occipital (SAO)

La SAO se caracteriza por la superposición anormal del hueso supraoccipital con la superficie craneal del arco dorsal del atlas, quedando este último directamente al lado del agujero magno o dentro de él. Esto puede resultar en indentación del cerebelo, obliteración de la cisterna cerebelomedular y retorcimiento de la médula (kinking) en la unión cráneo-cervical.^{1, 7,17,23} La SAO se asemeja al desorden humano llamado "Impresión basilar" (también conocida como invaginación basilar), donde una porción del atlas y/o el axis se encuentra dentro del agujero magno, ya sea como resultado de un trastorno del tejido conectivo o de una anomalía congénita.^{45, 46} En contraste con el humano, no han sido demostrados trastornos del tejido conectivo en perros con SAO.^{1,7,8}

Diagnóstico

Como ocurre con la mayoría de las anomalías de la unión craneo-cervical, la SAO se ve típicamente en perros toy y de razas pequeñas.^{7, 17,23} De hecho, en un informe de evaluación de 274 perros pequeños y de razas toy con MC, se encontró SAO en el 28% de ellos. Curiosamente, la SAO se encontró en sólo el 20% de los CKCS de esa población de estudio, mientras que el 55% de los perros que no eran de raza CKCS tenían esta condición.¹⁵ Los signos clínicos observados en esta patología se parecen a los descritos para la MC, aunque predominan el dolor de cuello y la mielopatía cervical.^{7, 17,23}

Las radiografías cervicales son inconcluyentes en perros con SAO. Un diagnóstico presuntivo inicial puede ser obtenido mediante RMN, señalando la superposición de la superficie craneal del arco del atlas con el agujero magno, particularmente si se encuentra combinado con indentación o compresión cerebelosa, pérdida de la cisterna cerebelomedular, o estrangulamiento y/o compresión de la médula oblonga y de la médula espinal cervical craneal.^{1,7} Esta modalidad de imagen también permite al médico determinar si están presentes otras anomalías de la unión cráneo-cervical.

Neurología

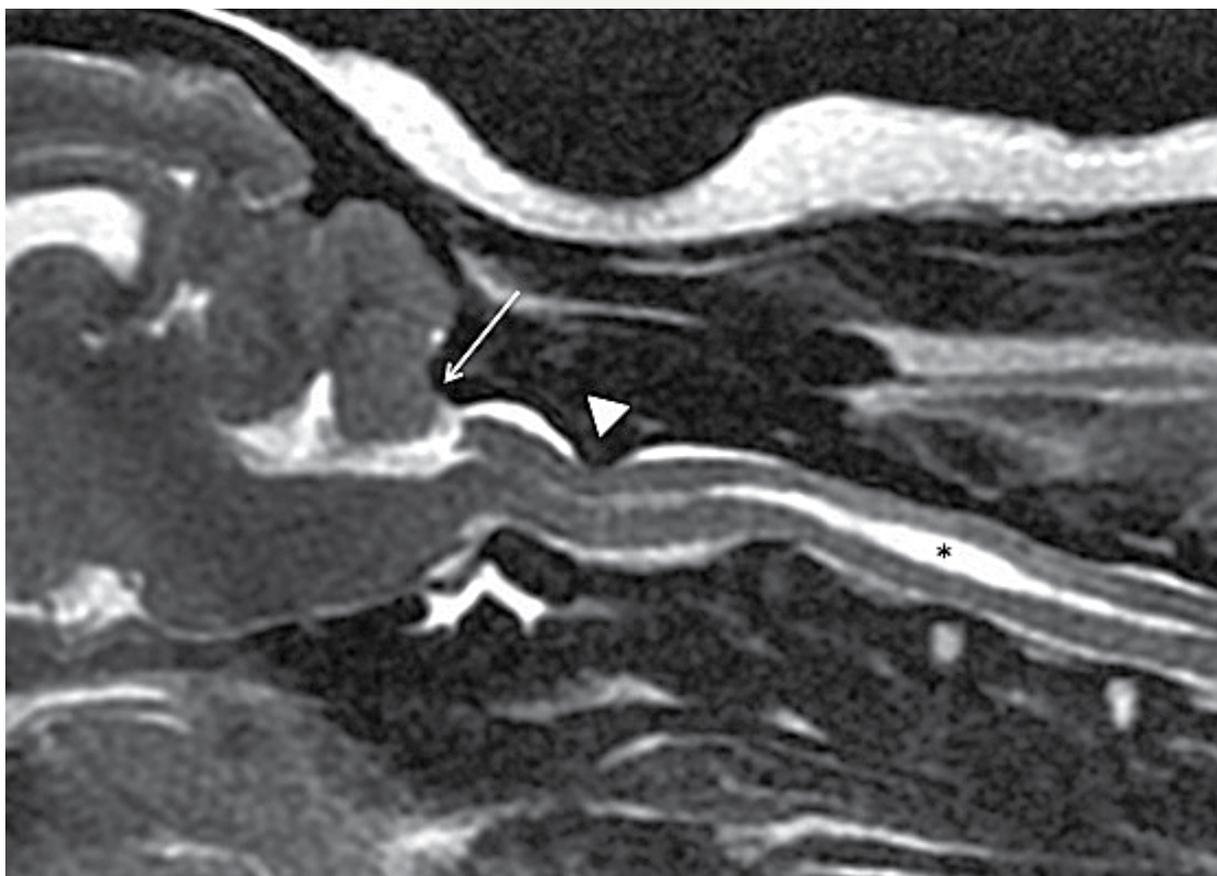


Figura 4. Imagen ponderada en T2 de la unión cráneo-cervical con evidencia de una banda dural causando compresión de la médula espinal dorsal en la unión C1-C2 (punta de flecha). Dilatación simultánea del canal central y siringomielia presente dentro de la médula espinal cervical (*), además de indentación cerebelosa y superposición atlanto-occipital (flecha). También está presente una hernia de disco intervertebral en el espacio de disco C5-C6.

A continuación se utiliza la TAC con reconstrucción en 3 dimensiones en los planos sagital y dorsal para confirmar la presencia de SAO.^{1,7,17} (fig. 5b) Lo ideal es realizarlo con el paciente colocado con la cabeza ligeramente flexionada y la posición del cuello semejante a la de un perro de pie, y luego, con una posición ligeramente extendida (es decir, boca abajo). Esto es necesario para identificar los casos en los que la superposición es dinámica, en los que el grado de superposición se agrava cuando la articulación cráneo-cervical del perro se extiende.^{1,23}

Como el MC, SAO se encuentra con frecuencia junto con otras anomalías de la unión cráneo-cervical.^{5-7,15,17,21,22} (fig. 5a) En el grupo antes mencionado de razas toy y perros de razas pequeñas con MC, el 28% de ellos también tenía SAO, el 68 % tenía estrangulamiento medular (kinking), y el 38% tenía compresión dorsal de la médula espinal suprayacente a la unión AA.¹⁷ La SAO también se ha reportado junto con la inestabilidad at-

lantoaxial, displasia occipital y SM.^{1,7,17,23} Del mismo modo, la impresión basilar se produce junto con otras anomalías de la unión cráneo-cervical, en particular con SM, y contribuye al desarrollo de esta última a través de la obstrucción del flujo del LCR en el agujero magno y a través de alteraciones en el flujo de sangre a través de la arteria basilar.^{8,46-48} Aunque se sospecha que la SAO juega un papel en la formación de SM en perros, esta relación aún no se ha confirmado.^{1,15,21,22}

En los seres humanos se utilizan mediciones específicas para confirmar el diagnóstico de impresión basilar y ayudar a determinar su etiología. Esto se utiliza luego para guiar las decisiones de tratamiento. Las medidas incluyen la línea de Chamberlain, la línea basal de McGregor, línea de base clivus de Wackenheim, y la línea de McRae, entre otros.^{8,48} Aunque el uso clínico de este tipo de medidas no se describe en la medicina veterinaria, un informe detalló la utilización del índice de compresión del cerebelo para predecir la presencia

Neurología

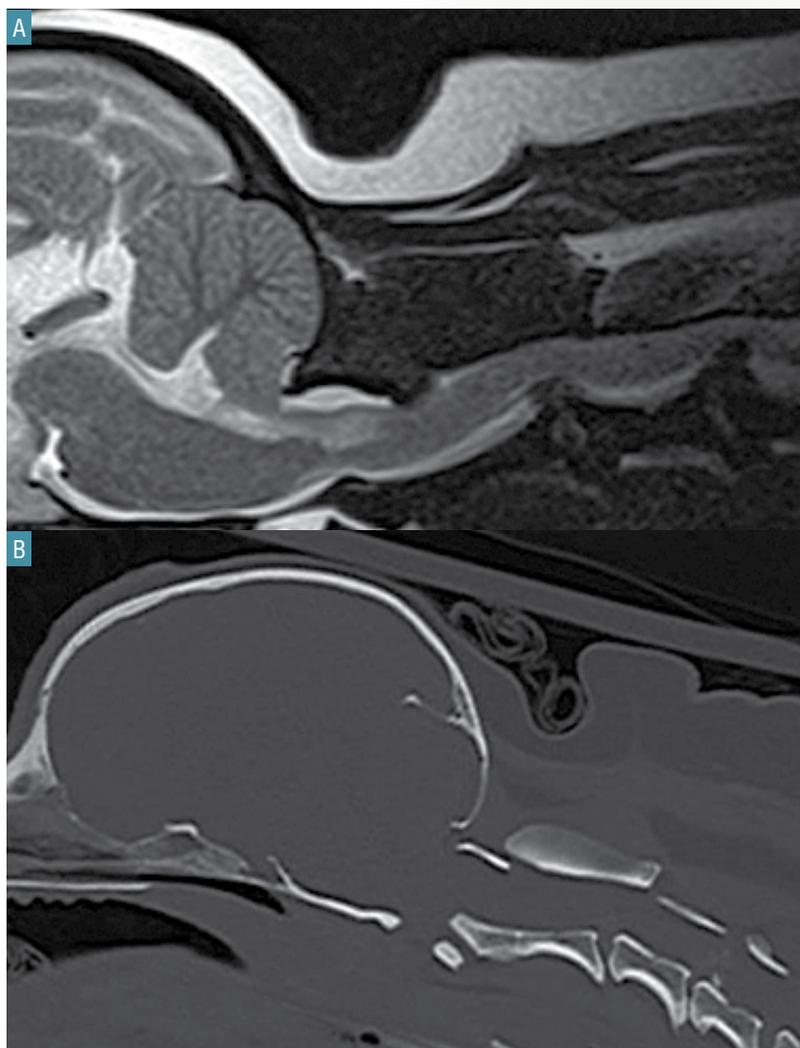


Figura 5. Superposición Atlanto-occipital , como se ve inicialmente mediante resonancia magnética (a) y luego confirmado mediante tomografía computarizada (b). Este último (b) permite la visualización de la superficie craneal de la lámina del atlas en relación con el foramen magnum (reconstrucción sagital de imagen de TC). Sin embargo, el uso de la RM (Imagen ponderada en T2 de la unión cráneo-cervical) permite ver múltiples anomalías concurrentes, entre ellas: la formación de la banda dural, hernias de disco intervertebral, y siringobulbia. La siringomielia también estuvo presente (no se visualiza en la imagen actual).

de SAO. Este grupo encontró que por cada aumento de 10% en el índice de compresión del cerebelo el riesgo de encontrar SAO casi se duplicó. Se ha encontrado un punto de corte óptimo para el uso del índice de compresión del cerebelo para predecir SAO en CKCS que es del 16%, mientras que una raza no CKCS requería un índice superior al 12%.¹⁷

Tratamiento

Al igual que en MC, el tratamiento médico de SAO se centra en el manejo del dolor (véase MC, más arriba). Aún no se ha descrito el tratamiento quirúrgico de SAO en un gran grupo de perros. Un informe describe el resultado de un único perro con MC y SAO dinámica que era inicialmente refractario al tratamiento médico. El perro sufrió una descompresión del agujero magno con craneoplastia y la estabilización de la unión AO.

Durante la cirugía, una banda fibrosa transversal se observó en el cruce cérico-medular y fue eliminada. A pesar de las recaídas en el dolor que se observaron en el corto plazo, los signos clínicos del perro se resolvieron en un período de 5 meses, permitiendo eventualmente la suspensión de todos los medicamentos.^{21, 22}

Referencias

1. Cerda-Gonzalez S, Dewey CW. 2010. Congenital diseases of the craniocervical junction in the dog. *Vet Clin North Am Small AnimPract.* 40:121-141.
2. Evans HE, deLahunta A. The skeleton, the vertebral column. In: *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2013:168-174.
3. Kupczynska M, Wieladek A, Janczyk P. 2012. Craniocervical junction in dogs revisited—new liga-



Neurología

- ments and confirmed presence of enthesisfibrocartilage. *Res Vet Sci.* 92:356-361.
- Schmidt MJ, Wigger A, Jawinski S, Golla T, Kramer M. 2008. Ultrasonographic appearance of the craniocervical junction in normal brachycephalic dogs and dogs with caudal occipital (chiari-like) malformation. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 49:472-476.
 - Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCullough S, Pease AP, Broadstone R, Osborne JA. 2009. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Radiol Ultrasound.* 50:37-45.
 - Rusbridge C, Knowler SP, Pieterse L, McFadyen AK. 2009. Chiari-like malformation in the Griffon Bruxellois. *J Small Anim Pract.* 50:386-393.
 - Cerda-Gonzalez S, Dewey CW, Scrivani PV, Kline KL. 2009. Imaging features of atlanto-occipital overlapping in dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 50:264-268.
 - Goel A. 2009. Basilar invagination, chiari malformation, syringomyelia: A review. *Neurol India.* 57:235-246.
 - Cappello R, Rusbridge C. 2007. Report from the chiari-like malformation and syringomyelia working group round table. *Vet Surg.* 36:509-512.
 - Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, Targett MP. 2003. Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 Cavalier King Charles spaniels with chiari type I-like malformations. *Vet Rec.* 153:260-263.
 - Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, Broadstone R, McCullough S, Osborne JA. 2009. Characteristics of cerebrospinal fluid flow in Cavalier King Charles spaniels analyzed using phase velocity contrast cine magnetic resonance imaging. *Vet Radiol Ultrasound.* 50:467-476.
 - Fernandez AA, Guerrero AI, Martinez MI, et al. 2009. Malformations of the craniocervical junction (chiari type I and syringomyelia: Classification, diagnosis and treatment). *BMC MusculoskeletDisord.* 10 Suppl 1:S1-2474-10-S1-S1.
 - Driver CJ, Rusbridge C, Cross HR, McGonnell I, Volk HA. 2010. Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim Pract.* 51:382-386.
 - Cross HR, Cappello R, Rusbridge C. 2009. Comparison of cerebral cranium volumes between Cavalier King Charles spaniels with chiari-like malformation, small breed dogs and labradors. *J. Small Anim Pract.* 50:399-405.
 - Carrera I, Dennis R, Mellor DJ, Penderis J, Sullivan M. 2009. Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles spaniels. *Am J Vet Res.* 70:340-345.
 - Rusbridge C, Knowler SP. 2004. Inheritance of occipital bone hypoplasia (chiari type I malformation) in Cavalier King Charles spaniels. *J. Vet Intern Med.* 18:673-678.
 - Marino DJ, Loughin CA, Dewey CW, et al. 2012. Morphometric features of the craniocervical junction region in dogs with suspected chiari-like malformation determined by combined use of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Am J Vet Res.* 73:105-111.
 - Loderstedt S, Benigni L, Chandler K, et al. 2011. Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles spaniels. *Vet J.* 190:359-363.
 - Sandkuhler J. 2009. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev.* 89:707-758.
 - Hu HZ, Rusbridge C, Constantino-Casas F, Jeffery N. 2012. Distribution of substance P and calcitonin gene-related peptide in the spinal cord of Cavalier King Charles spaniels affected by symptomatic syringomyelia. *Res Vet Sci.* 93:318-320.
 - Driver CJ, Chandler K, Walmsley G, Shihab N, Volk HA. 2013. The association between chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in Cavalier King Charles spaniels. *Vet J.* 195:235-237.
 - Dewey CW, Berg JM, Stefanacci JD, Barone G, Marino DJ. 2004. Caudal occipital malformation syndrome in dogs. *CompendContinEduPract Vet.* 26:886-895.
 - Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Scrivani PV, Looney AL, Silver GM. 2009. Surgical stabilization of a craniocervical junction abnormality with atlanto-occipital overlapping in a dog. *Comp Cont Ed Pract Vet.* 31:E1-E6.
 - Simoens P, Poels P, Lauwers H. 1994. Morphometric analysis of the foramen magnum in pekingese dogs. *Am J Vet Res.* 55:34-39.
 - Wright JA. 1979. A study of the radiographic anatomy of the foramen magnum in dogs. *J. Small Anim Pract.* 20:501-508.
 - Watson AG, de Lahunta A, Evans HE. 1989. Dor-



Neurología

- sal notch of foramen magnum due to incomplete ossification of supraoccipital bone in dogs. *J.SmAnimPract.* 30:666-673.
27. Schmidt MJ, Roth J, Ondreka N, Kramer M, Rummel C. 2013. A potential role for substance P and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain. *J. Vet Intern Med.* 27:530-535.
 28. Parker JE, Knowler SP, Rusbridge C, Noorman E, Jeffery ND. 2011. Prevalence of asymptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec.* 168:667-669.
 29. Bowen JE, Loderstedt S, Chandler K, Driver C, Craig A, Volk HA. 2012. Assessment of Morphology in Relation to Neuropathic Pain in Dogs with Chiari-Like Malformation and Syringomyelia. *J. Vet Intern Med.* 26:848.
 30. Rusbridge C, Carruthers H, Dube MP, Holmes M, Jeffery ND. 2007. Syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels: The relationship between syrinx dimensions and pain. *J. Small AnimPract.* 48:432-436.
 31. Rusbridge C, Jeffery ND. 2008. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *Vet J.* 175:164-172.
 32. Whittaker DE, English K, McGonnell IM, Volk HA. 2011. Evaluation of cerebrospinal fluid in Cavalier King Charles spaniel dogs diagnosed with chiari-like malformation with or without concurrent syringomyelia. *J. Vet Diagn Invest.* 23:302-307.
 33. Ozaktay AC, Kallakuri S, Takebayashi T, et al. 2006. Effects of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur Spine J.* 15:1529-1537.
 34. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. 2008. Cytokine mechanisms of central sensitization: Distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J. Neurosci.* 28:5189-5194.
 35. Motta L, Skerritt GC. 2012. Syringosubarachnoid shunt as a management for syringohydromyelia in dogs. *J. Small AnimPract.* 53:205-212.
 36. Dewey CW, Berg JM, Barone G, Marino DJ, Stefanacci JD. 2005. Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *J. Am Vet Med Assoc.* 227:1270-1275, 1250-1251.
 37. Dewey CW, Marino DJ, Bailey KS, et al. 2007. Foramen magnum decompression with cranioplasty for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *Vet Surg.* 36:406-415.
 38. Vermeersch K, Van Ham L, Caemaert J, et al. 2004. Suboccipitalcraniectomy, dorsal laminectomy of C1, durotomy and dural graft placement as a treatment for syringohydromyelia with cerebellar tonsil herniation in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Surg.* 33:355-360.
 39. Rutherford L, Wessmann A, Rusbridge C, et al. 2012. Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet J.* 194:294-298.
 40. Wolfe KC, Poma R. 2010. Syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel (CKCS) dog. *Can Vet J.* 51:95-102.
 41. Plessas IN, Rusbridge C, Driver CJ, et al. 2012. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Rec.* 171:501-505.
 42. Driver CJ, De Risio L, Hamilton S, et al. 2012. Changes over time in craniocerebral morphology and syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels with chiari-like malformation. *BMC Vet Res.* 8:215-6148-8-215.
 43. Rusbridge C. 2007. Chiari-like malformation with syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel: Long-term outcome after surgical management. *Vet Surg.* 36:396-405.
 44. Nakamura N, Iwasaki Y, Hida K, Abe H, Fujioka Y, Nagashima K. 2000. Dural band pathology in syringomyelia with chiari type I malformation. *Neuropath.* 1:38-43.
 45. Rao PV, Mbajjorgu EF, Levy LF. 2002. Bony anomalies of the craniocervical junction. *Cent. Afr J Med.* 48:17-23.
 46. Levine DN. 2004. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum; a critical review of existing theories and proposal of new hypotheses. *J.NeurolSci.* 220:3-21.
 47. Milhorat TH, Capocelli AL, Jr, Anzil AP, Kotzen RM, Milhorat RH. 1995. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: Analysis of 105 autopsy cases. *J. Neurosurg.* 82:802-812.
 48. Pearce JM. 2007. Platybasia and basilar invagination. *Eur. Neurol.* 58:62-64.