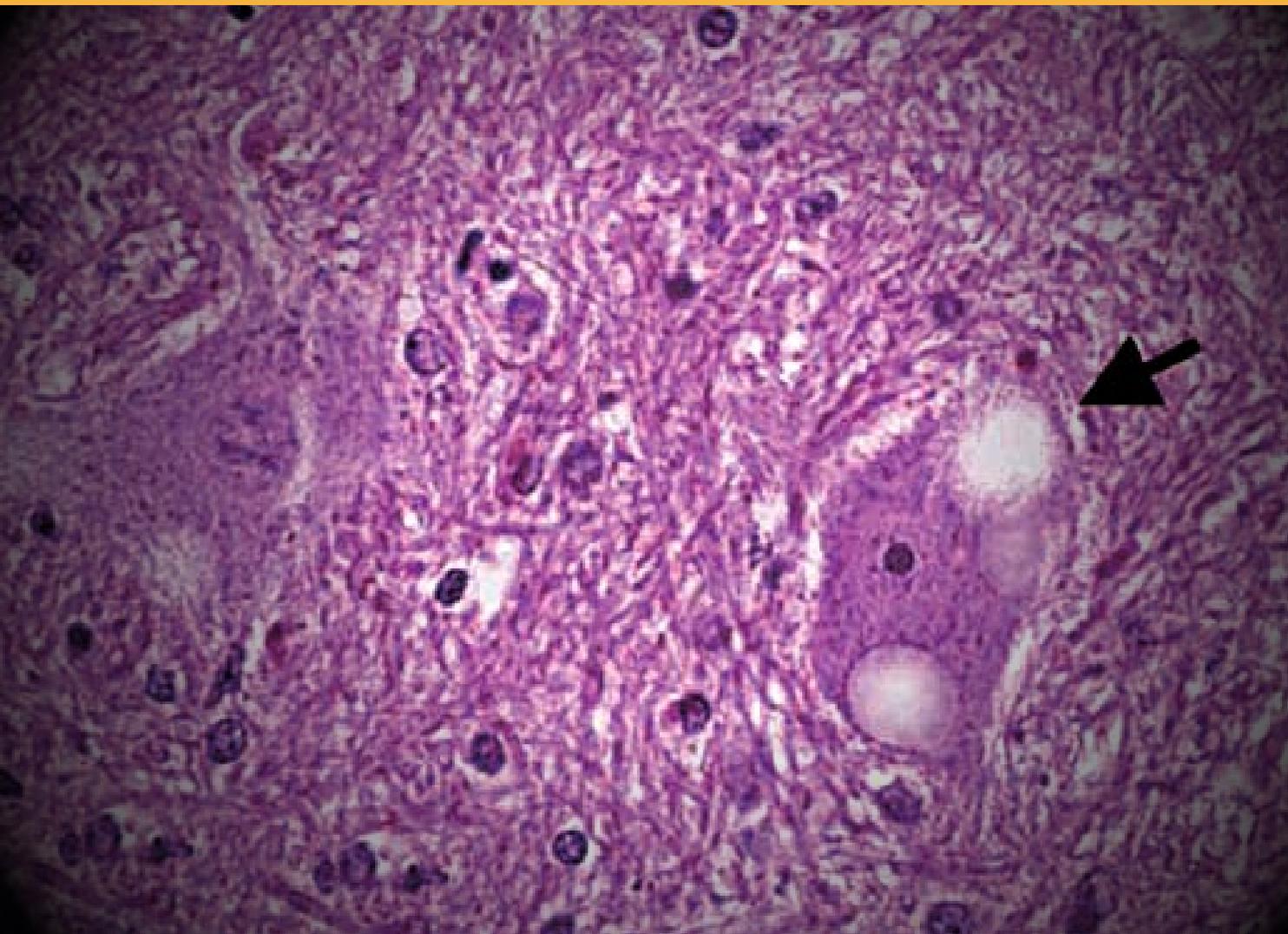




Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

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

Volumen 8 | N° 1 | 2020



Nota del editor

El comienzo del año 2020 no ha sido, bajo ningún punto de vista, como todos lo esperábamos. La emergencia de una nueva enfermedad infecciosa en los humanos causada por el SARS-Cov-2, que provoca la enfermedad COVID-19 (de su sigla en inglés, coronavirus disease 2019), ha afectado profundamente nuestras vidas y, en consecuencia, nuestra actividad profesional. Nada queda excluido de esta situación y es por eso que me permito una serie de reflexiones que, aunque a priori parecen no tener que ver con la Neurología Veterinaria, me gustaría compartir con todos los lectores de nuestra revista.

La pandemia COVID-19 ha tomado por sorpresa a los Sistemas Sanitarios de los diferentes países y a los Organismos Internacionales y Regionales encargados de su prevención y control. La economía mundial ha sido severamente afectada y se plantean situaciones de crisis de muy difícil solución en el corto plazo. Las medidas sanitarias para controlar la pandemia en los diferentes países han puesto de manifiesto las grandes diferencias entre diversos modelos socioeconómicos, cuyas decisiones evidencian una clara dicotomía al momento de priorizar la salud o la economía. De aquí en adelante, nada será igual que en el pasado. Sin duda, esta pandemia debería generar una toma de conciencia acerca de nuestra relación con el planeta en general, y con nuestros congéneres en particular. Los momentos de crisis generan nuevas oportunidades, y debemos ser creativos para aprovecharlas.

En este contexto, me gustaría destacar el rol de nuestra profesión en el marco de esta pandemia. Muchos gobiernos de todo el mundo han tomado medidas restrictivas para evitar la circulación viral, que incluyen el cese de las actividades "no esenciales". Estas decisiones generan un profundo debate



sobre el papel del veterinario en la sociedad. En el marco de este debate, la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Mundial de Veterinarios destacan que las actividades específicas de los servicios veterinarios deben ser considerados como negocios "esenciales". Esta afirmación no solamente apunta a garantizar toda la cadena de servicios de inspección y regulación veterinaria nacionales y regionales que aseguran el suministro de alimentos para la población. Los veterinarios estamos muy capacitados en principios de bioseguridad y biocontención, que aplicamos permanentemente en el control de epizootias, y que pueden ser de gran utilidad para apoyar a las autoridades de salud pública. Y también brindamos la atención médica necesaria para los animales en un momento en que muchas personas dependen más que nunca de sus mascotas para obtener un apoyo emocional crítico. Como profesionales de la salud, es fundamental que continuemos ejerciendo responsablemente nuestras actividades, implementando los protocolos apropiados de bioseguridad para nuestra propia protección y la de los que nos rodean, asegurando que los propietarios de los animales estén informados sobre las medidas de precaución vigentes.

Si bien la pandemia COVID-19 excede largamente a la Neurología Veterinaria, no quería dejar de referirme brevemente a este fenómeno que nos toca vivir y que, sin duda, marcará un hito en la historia de la salud mundial.

En relación al tema específico que nos ocupa, no puedo dejar de mencionar el impacto que ha tenido el VII Congreso Latinoamericano de Neurología Veterinaria, que incluyó también el II Congreso de Neurocirugía Veterinaria y el X Encuentro de Neurología Veterinaria del Cono Sur. Excelentes disertantes, un programa atractivo y de gran actualidad, una gran organización y un maravilloso entorno natural. ¿Qué más se puede pedir de un encuentro científico de esta magnitud?

En este marco se eligieron las nuevas autoridades de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria, que ejercerán su mandato hasta el año 2021. La nueva Junta Directiva está integrada por los Dres. Bruno Benetti Junta Torres (presidente), María Elena Martínez (vicepresidente), Roy Mac Gregor (secretario), Alan Labra (segundo secretario), Andrés Diblasi (tesorero), Richard Filgueiras (segundo tesorero), Daniel Farfallini (fiscal), Javier Green (director científico), Carlos Cifuentes y Veruschka Quintero (comunicación). Caras nuevas con gran entusiasmo para revitalizar las actividades de nuestra Asociación. La primera decisión de la Junta ha sido la elección de Ecuador como la próxima sede para desarrollar el Congreso Neurolatinvet 2021. Allí nos encontraremos nuevamente para seguir cultivando esta maravillosa especialidad que es la Neurología Veterinaria.

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable

Vol. 8, Nº 1, 2020
Buenos Aires, Argentina
ISSN: 1853-1512

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. Elizabeth L. Pacheco
Méd. Vet. María Laura Vazzoler
Méd. Vet. Adriana Paula Rosso

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 y diagramación

© 2020 – 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.

Enfermedades degenerativas primarias del sistema nervioso central

Parte 1. Clasificación. Degeneraciones del cuerpo neuronal

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Definición

La degeneración del Sistema Nervioso (SN) es un proceso de deterioro progresivo que resulta finalmente en la muerte neuronal; puede ser de origen primario, pero también puede ser adquirido. Los *procesos degenerativos adquiridos* ocurren en forma secundaria a un grupo diverso de alteraciones no necesariamente neurológicas (nutricionales, tóxicas, traumáticas o metabólicas) (March 1996; Lorenzo Fernández y Bernardini 2007). En la herniación extrusiva del disco intervertebral, por ejemplo, la degeneración del SN es secundaria a una compresión producida sobre el parénquima medular. Aunque los cambios celulares observados en el núcleo pulposo de perros de razas condrodistróficas tienen un origen genético (inserción del retrogen *FGF4* en el cromosoma 12, responsable de la condrodistrofia y de la susceptibilidad a la EDIV por enfermedad de Hansen tipo I) (Brown et al. 2017),

la hernia discal extrusiva resultante de la degeneración del núcleo pulposo representa un trauma medular agudo y los procesos degenerativos sobre el parénquima de la médula espinal, cuando suceden, son secundarios al aumento de presión intramedular y a la isquemia resultante. Sin embargo, la enfermedad de disco intervertebral, con todas sus variantes, se incluye en la categoría de trastornos degenerativos, aunque sus características clínicas no necesariamente son semejantes a las de las enfermedades degenerativas primarias (Lorenzo Fernández y Bernardini 2007).

Los trastornos primarios se originan en una alteración genética probada o fuertemente sospechada, y se agrupan bajo el término **Enfermedades Degenerativas Primarias** (EDP). Se caracterizan porque el tejido nervioso se desarrolla normalmente, pero degenera en forma temprana. Generalmente se heredan con un patrón autosómico recesivo (March 1996; Sisó 2006).

En general, las EDP tienen un comienzo insidioso, un curso lentamente progresivo y son no dolorosas. Usualmente afectan solo a razas determinadas. La edad de inicio es variable; algunas se manifiestan en animales jóvenes poco tiempo después del nacimiento (por ejemplo, la mayoría de las degeneraciones cerebelosas corticales); con menos frecuencia se afectan los animales adultos (por ejemplo, la mielopatía degenerativa). La mayoría de las veces, las lesiones que producen son bilaterales y simétricas (March 1996; Sisó 2006; Lorenzo Fernández y Bernardini 2007; Montoliu et al. 2012).

Desde el punto de vista clínico, las EDP pueden llegar a ser muy frustrantes. Son difíciles de diagnosticar directamente, y la mayoría de las veces solamente puede establecerse un diagnóstico presuntivo más o menos sólido, después de haber realizado un exhaustivo proceso de exclusión de otro tipo de trastornos. No tienen tratamiento específico,

de modo que en general finalizan en la muerte del paciente, ya sea por la propia evolución de la enfermedad o porque llevan a situaciones clínicas incompatibles con una buena calidad de vida, que resultan en eutanasia (Lorenzo Fernández y Bernardini 2007; Montoliu et al. 2012).

Clasificación

En medicina humana las EDP se clasifican en base a las características de las neuroimágenes sofisticadas, los hallazgos histopatológicos y, fundamentalmente, el mapeo genético, que revolucionó la comprensión de este grupo de trastornos y esclareció la capacidad de diversas mutaciones para producir la misma lesión neuropatológica (Urkasemsin y Olby 2014; Vanderver et al. 2015).

En medicina veterinaria, la anomalía intrínseca que provoca la degeneración del SN es desconocida en la mayoría de los casos. En consecuencia, la clasificación de las EDP es bastante arbitraria y complicada (Braund 2003). Se basa en criterios neuroanatómicos, en la población celular específica afectada y en las características neuropatológicas (Summers et al. 1995; Sisó et al. 2006). Sin embargo, algunas enfermedades son difíciles de clasificar según estos criterios, por varios motivos. En relación a la localización neuroanatómica y al tipo celular afectado, es frecuente que los procesos degenerativos no se restrinjan a un solo tipo de estructura; de este modo, aunque desde el punto de vista clínico pueden predominar signos que sugieren afección de un compartimiento único (por ejemplo, mielopatía o encefalopatía), los hallazgos histopatológicos suelen revelar

compromiso difuso o multifocal a lo largo de todo el SNC, y eventualmente del SNP (Lorenz et al. 2012a,c; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016). En relación a la neuropatología, existen determinados trastornos cuyas características impiden encuadrarlos en las clasificaciones tradicionales; por ejemplo, en las enfermedades de almacenamiento las alteraciones son secundarias a los productos acumulados en las neuronas o a la toxicidad sobre la mielina (Montoliu et al. 2012). En otros trastornos, a medida que se va esclareciendo su fisiopatología y/o su etiología, se va modificando su categorización; para algunas enfermedades (por ejemplo, las acidurias orgánicas y las encefalopatías mitocondriales) se ha demostrado un defecto en una vía metabólica celular y, en la actualidad, se consideran encefalomielopatías metabólicas primarias (Lorenz et al. 2012c; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016).

Las EDP pueden ocasionar trastornos que afecten primariamente a los cuerpos neuronales, a la vaina de mielina o a los axones. De este modo, de acuerdo a sus características neuroanatómicas, se clasifican en: a) **Degeneraciones del Cuerpo Neuronal** (abiotrofias); b) **Mielinopatías Centrales**; c) **Axonopatías Degenerativas**; y d) **Distrofias Neuroaxonales** (Summers et al. 1995; Sisó et al. 2006). A su vez, cada una de estas categorías se subclasifica de acuerdo a las poblaciones celulares afectadas y las características neuropatológicas (tabla 1). Es importante destacar que esta clasificación seguramente evolucionará en los próximos años, en la medida que se incremente el conocimiento de las bases genéticas de las EDP (Urkasemsin y Olby 2014).

El SN también pueden ser afectados por otras enfermedades multifocales y multisistémicas, como las *Enfermedades de Almacenamiento Lisosomal*, que no encajan en ninguna de las categorías mencionadas.

Degeneraciones del cuerpo neuronal (abiotrofias)

El término *abiotrofia* se refiere a la degeneración neuronal prematura, que ocurre posteriormente a una diferenciación celular normal (de Lahunta 1990; Summers et al. 1995; March 1996; Sisó et al. 2006). Indica la carencia de algún elemento sustancial para el trofismo de la neurona, por lo que sugiere una metabolopatía intrínseca (de Lahunta 1990; Sisó et al. 2006). En la actualidad se sabe que muchas de estas enfermedades no son primariamente metabólicas, por lo que se prefiere denominarlas **Degeneraciones del Cuerpo Neuronal** (Urkasemsin y Olby 2014).

Las Degeneraciones del Cuerpo Neuronal son un grupo de trastornos neurodegenerativos que afectan primariamente a los somas de neuronas pertenecientes al Sistema Nervioso Somático y/o al Sistema Nervioso Autónomo (SNA) (March 1996; Montoliu et al. 2012; Morales 2012). Pueden producir una patología hiperselectiva, con degeneración y depleción de poblaciones neuronales específicas (como sucede, por ejemplo, en la Degeneración Cerebelosa Cortical), o pueden afectar a diversos grupos de células nerviosas distribuidos en distintos sitios del SNC y, eventualmente, en los ganglios del SNP (Sisó et al. 2006; Montoliu et al. 2012;

Tabla 1. Clasificación de las EDP en base a sus características neuroanatómicas, las poblaciones celulares afectadas y las características neuropatológicas

Degeneraciones del cuerpo neuronal

- **Ataxias Hereditarias**
 - Degeneraciones Cerebelosas Corticales
 - Degeneraciones Espinocerebelosas
 - Degeneración Multisistémica Canina
 - Ataxias Cerebelosas sin Neurodegeneración Significativa
 - Ataxia Episódica
- **Enfermedades de Motoneurona**
- **Disautonomía Canina y Felina**

Mielinopatías centrales

- **Hipomielinogénesis**
- **Leucodistrofias**
- **Leucoencefalomielinopatías**
- **Mielinolisis**
- **Degeneración Espongiforme de la sustancia blanca**

Axonopatías degenerativas

- **Axonopatías Centrales**
- **Axonopatías Centrales-Periféricas**
- **Axonopatías Periféricas (Neuropatías)**

Distrofias neuroaxonales

de origen cerebeloso (Urkasemsin y Olby 2014). Existen muchos otros trastornos degenerativos cuyo blanco es el cerebelo, como las enfermedades de almacenamiento, las distrofias neuroaxonales o las degeneraciones espongiiformes, que se clasifican y describen por separado.

En medicina humana, las ataxias hereditarias se clasifican actualmente según el modo de herencia y la causa o locus genético (De Michele et al. 2004; Klockgether y Paulson 2011; Jayadev y Bird 2013). El mapeo genético de estos trastornos mejoró la comprensión de los mecanismos de enfermedad y permitió optimizar la clasificación que, previamente, era puramente neuropatológica. De este modo, hoy se sabe que un mismo fenotipo clínico puede ser causado por distintas mutaciones genéticas (Jayadev y Bird 2013) o, a la inversa, una mutación genética puede producir fenotipos clínicos diversos (Klockgether y Paulson 2011).

En medicina veterinaria, la clasificación de estos trastornos todavía se basa en los hallazgos neuropatológicos, debido a que las causas genéticas están mucho menos definidas. Sin embargo, en la actualidad la investigación es muy activa en este sentido, y sin duda el conocimiento evolucionará a medida que avance la comprensión de sus bases genéticas. Actualmente, las categorías de enfermedades incluidas bajo el término ataxias hereditarias incluye: a) **Degeneración Cerebelosa Cortical** (también conocida como abiotrofia cerebelosa, degeneración cerebelosa o ataxia cerebelosa), en la que la neurodegeneración se encuentra limitada a la corteza cerebelosa; b) **Degeneración Espinocerebelosa**, en la que

Urkasemsin y Olby 2014). En la mayoría de las degeneraciones de los cuerpos neuronales ha sido demostrado o se sospecha fuertemente un modo de herencia autosómico recesivo (Sisó et al. 2006; Montoliu et al. 2012).

En base a su fenotipo clínico y a los hallazgos neuropatológicos, las degeneraciones del cuerpo neuronal pueden dividirse en (véase **tabla 1**): a) **Ataxias hereditarias**: Si bien producen signos predominantemente cerebelosos, pero la distribución de las lesiones puede exceder al cerebelo; b) **Enfermedades de Motoneurona**: Afectan fundamentalmente a las neuronas motoras de la médula espinal y, en menor medida, las del tronco encefálico; y c) **Disautonomía Canina y Felina**: Afecta a los cuerpos neuronales

del SNA localizados en los ganglios, en la médula espinal y en el tronco encefálico, pero también puede comprometer a neuronas centrales y periféricas del sistema somático (Urkasemsin y Olby 2014; Montoliu et al. 2012; Morales 2012).

A continuación, se describirán las principales características de cada una de ellas.

Ataxias hereditarias

Las **Ataxias Hereditarias** son un grupo extenso y heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas heredadas que se caracterizan básicamente por la presencia de trastornos cerebelosos o espinocerebelosos. Desde el punto de vista clínico se manifiestan por signos progresivos y simétricos de ataxia

los cambios degenerativos no solamente involucran al cerebelo, sino también a la médula oblonga y/o la médula espinal; c) **Degeneración Multisistémica Canina**, en la que los cambios degenerativos no solamente se observan en el cerebelo, sino que se extienden al núcleo olivar, la sustancia negra, putamen, núcleo caudado, tálamo y, eventualmente, a la médula espinal; d) **Ataxias Cerebelosas sin Neurodegeneración Significativa**, en las que hay claros signos clínicos de alteración cerebelosa sin cambios microscópicos histopatológicos evidentes; y e) **Ataxias Episódicas**, en las que los signos clínicos se presentan en forma paroxística, con normalidad entre los episodios, y sin alteraciones histopatológicas (Urkasemsin y Olby 2014).

Es necesario enfatizar que en la literatura veterinaria se encuentran muchos y variados términos haciendo referencia a estas enfermedades, cuya clasificación va cambiando a medida que avanza el conocimiento; tal es el caso de la ataxia cerebelosa del Terrier de Staffordshire americano, Pitbull americano y razas tipo Pitbull en general, que a partir del año 2010 se sabe que resulta de una mutación del gen *ARSG* que lleva a una deficiencia de sulfatasa asociada a lipofuscinosis cerioidea, y en la actualidad se considera una enfermedad de almacenamiento lisosomal (Abitbol et al. 2010). En algunos casos pueden ocurrir enfermedades muy similares desde el punto de vista clínico, pero genéticamente diferentes (por ejemplo, los distintos tipos de ataxia que afectan al grupo Russel Terrier), lo que resulta en una situación extremadamente confusa (Wessmann et al. 2004; Simpson et al. 2012; Forman et al. 2013; Gilliam et al. 2014).

Degeneración cerebelosa cortical

Históricamente denominada *Abiotrofia Cerebelosa* (de Lahunta 1990; Sisó et al. 2006), en la actualidad se prefiere la denominación **Degeneración cerebelosa cortical** (DDC), porque describe mucho mejor el proceso neuropatológico subyacente (Urkasemsin y Olby 2014). Las enfermedades degenerativas cerebelosas pueden afectar selectivamente a las células de Purkinje (**fig. 1**), a las células granulosas (degeneraciones granuloprivas) (**fig. 2**), o a ambos tipos celulares (Sisó et al. 2006; Montoliu et al. 2012; Urkasemsin y Olby 2014) (**tabla 2**). En otros casos puede haber compromiso adicional de los tractos de sustancia blanca asociados al cerebelo por degeneración axonal secundaria, retrógrada o anterógrada (degeneración neuronal transináptica), subsecuente al defecto en las aferencias o eferencias de las células afectadas (March 1996; Sisó et al. 2006; Lorenz et al. 2012b). Los signos clínicos varían en edad de inicio (neonatales, juveniles o de inicio en la edad adulta), severidad y ritmo de progresión (de Lahunta 1993; Lorenz et al. 2012b, Urkasemsin y Olby 2014).

La DCC ha sido descrita en muchas razas de perros (véase **tabla 2**), y esporádicamente en gatos (Summers et al. 1995; Barone et al. 2002; Negrin 2006). La mayoría de los síndromes familiares comunicados en perros tienen un modo de herencia autosómico recesivo, como sucede en Viejo Pastor Inglés (Steinberg et al. 2000; Agler et al. 2014), Gordon Setter (de Lahunta et al. 1980; Agler et al. 2014), Terrier Escocés (Urkasemsin et al. 2010), Sabueso Finlandés (Kyöstilä et al. 2012),

Ridgeback Rodesiano (Chieffo et al. 1994), Beagle (Forman et al. 2012), Kelpie Australiano (Shearman et al. 2011) y Spinone Italiano (Forman et al. 2015). En Pointer Inglés se ha comunicado un trastorno ligado al cromosoma X (O'Brien 1993). Además, existen numerosos informes esporádicos de degeneración cerebelosa en distintas razas, que probablemente sean hereditarias (Urkasemsin y Olby 2014).

Los signos clínicos pueden estar presentes desde el nacimiento (Samoyedo, Beagle, Setter Irlandés) (**video 1**) (Cummings y de Lahunta 1988; Yasuba et al. 1988; Palmer et al. 1973; de Lahunta 1993; Kent et al. 2000), o tan precozmente como a las 2-4 semanas de vida, con una rápida progresión que generalmente termina en eutanasia (Chieffo et al. 1994; van Tongern et al. 2000; Kyöstilä et al. 2012). El Beagle, además de la forma neonatal, puede mostrar un inicio precoz de los signos clínicos, a las 2-3 semanas de vida, con un curso lentamente progresivo (**video 2**; **video 3**, que muestra la evolución luego de unos meses) (Sanders 2016). En el Caniche miniatura los primeros signos se observan entre las 3 y 4 semanas de vida (**video 4**), con una rápida progresión (Cummings y de Lahunta 1988), del mismo modo que sucede en el Bulldog Inglés (Gandini et al. 2005). En Labrador, Collie del límite y Kelpie Australiano el inicio de los signos clínicos se produce entre las 6 y las 12 semanas, y la progresión también es rápida (**video 5**) (Gill y Hewland 1980; Thomas y Robertson 1989; de Lahunta 1990; Summers et al. 1995; Sandy et al. 2002; Braund 2003; Shearman et al. 2011). En Vizsla húngaro los signos comienzan alrededor de los 3 meses, con

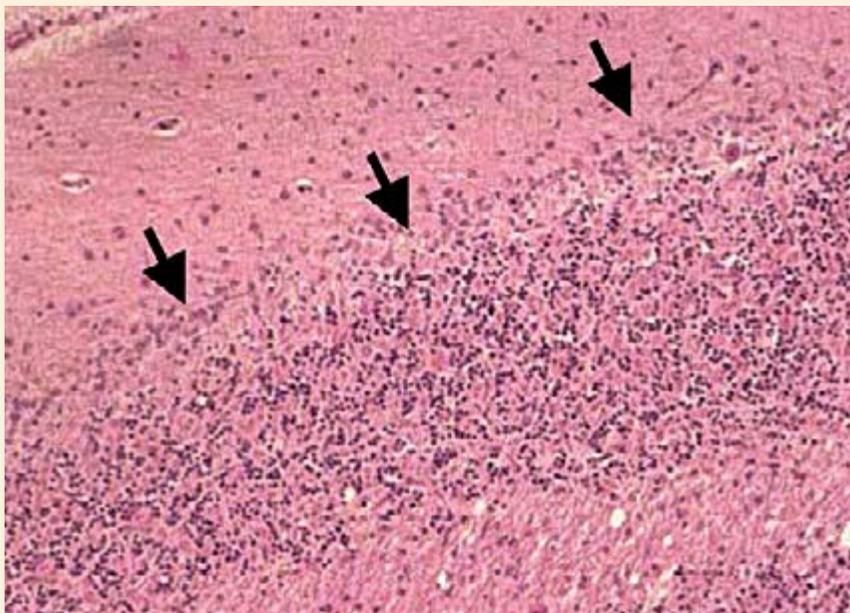


Figura 1. Histopatología correspondiente a un Pastor de Berna con pérdida completa de las células de Purkinje (flechas) y gliosis marcada. HE 100X (Sisó S., Hanzlíček D., Fluehmann G., et al. 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. The Veterinary Journal. 171: 20–38).

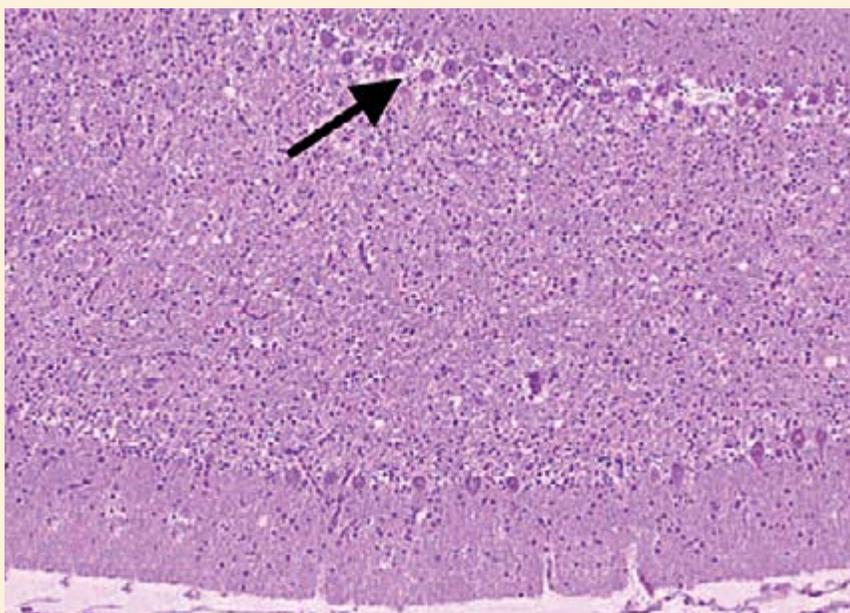


Figura 2. Histopatología correspondiente a un Coton de Tulear con degeneración de las células granulosas del cerebelo. Nótese que la capa de células de Purkinje (flecha) se encuentra intacta. HE 40X (Sisó S., Hanzlíček D., Fluehmann G., et al. 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. The Veterinary Journal. 171: 20–38).

una progresión rápida (Fenn et al. 2016). En algunas razas la enfermedad puede detener su avance luego de su expresión temprana, estabilizándose sin deterioro adicional, como sucede en la ataxia cerebelosa del Collie de pelo largo (Hartley et al. 1978; Sanders 2016). En los gatos la enfermedad se puede manifestar tanto en la edad temprana como en la adultez (**video 6**) (de Lahunta 1993; Inada et al. 1996; Aye et al. 1998; Barone et al. 2002; Negrin 2006).

En Gordon Setter y Viejo Pastor Inglés se ha comunicado una condición juvenil, con inicio de los signos clínicos entre los 2-12 meses de edad y una lenta progresión durante varios años (de Lahunta et al. 1980; Steinberg et al. 1981; Agler et al. 2014). En el Terrier Escocés el inicio también ocurre en el período juvenil; la progresión es lenta y los signos se estabilizan con el tiempo, resultando en un fenotipo clínico leve durante toda la vida (**video 7**) (Urkasemsin et al. 2010). En Spinone Italiano los signos se manifiestan aproximadamente a los 4 meses de vida, y los perros afectados pierden la capacidad ambulatoria alrededor del año (Forman et al. 2015).

En algunas razas (por ejemplo, Terrier Escocés, Gordon Setter y Viejo Pastor Inglés) los signos pueden aparecer durante la edad adulta (más de 3 años de edad), con una progresión lenta (**video 8**) (Steinberg et al. 2000; van der Merwe y Lane 2001; Urkasemsin et al. 2010; Montoliu et al. 2012; Urkasemsin y Olby 2014). En un mestizo de Schnauzer y Beagle se comunicó el inicio a los 6 años de edad (Chrisman et al. 1983). Se ha comunicado también una degeneración cerebelosa de inicio tardío en una hembra de raza Bóxer, con inicio de los signos

Tabla 2. Razas en las que se ha comunicada Degeneración Cortical Cerebelosa

Pérdida primaria de Células de Purkinje

Comunicaciones familiares	Edad de Inicio	Progresión	Gen	Modo de Herencia
Beagle	2-3 semanas	Lenta	-----	Autosómico recesiva
Beagle	Neonatal	Rápida	<i>SPTBN2</i>	Autosómico recesiva
Sabueso Finlandés	4-12 semanas	Rápida	<i>SEL1L</i>	Autosómico recesiva
Vizsla húngaro	3 meses	Rápida	<i>SNX14</i>	Autosómico recesiva
Ridgeback Rodesiano	2 semanas	Rápida	-----	Autosómico recesiva
Podenco Portugués	2-3 semanas	Rápida	-----	-----
Collie del Límite	6-16 semanas	Rápida	-----	-----
Collie de pelo largo	4-8 semanas	Estable	-----	Autosómico recesiva
Setter Irlandés	Neonatal	Rápida	-----	Autosómico recesiva
Gordon Setter	6-10 meses	Lenta	<i>RAB24</i>	Autosómico recesiva
Viejo Pastor Inglés	6-40 meses	Lenta	<i>RAB24</i>	Autosómico recesiva
Terrier Escocés	6-84 meses	Lenta	-----	Autosómico recesiva
Kelpie Australiano	5-12 semanas	Lenta	<i>CFA3</i>	Autosómico recesiva
Spinone Italiano	4 meses	Lenta	<i>ITPR1</i>	Autosómico recesiva
Comunicaciones esporádicas	Edad de Inicio	Progresión	Gen	Modo de Herencia
Papillon	5 meses	Lenta		
Caniche miniatura	Neonatal	Rápida		
Schnauzer miniatura	3,25 meses	Rápida		
Bulldog Inglés	10-12 semanas	Rápida		
Labrador	7-17 semanas	Lenta/Rápida		
Bóxer	40 meses	-----		
Lagotto Romagnolo	5 semanas	Lenta		
Degeneración Granulopriva				
Comunicaciones familiares	Edad de Inicio	Progresión	Gen	Modo de Herencia
Collie del Límite	40 meses	Rápida	-----	
Comunicaciones esporádicas	Edad de Inicio	Progresión	Gen	Modo de Herencia
Sabueso Bávaro de Montaña	3 meses	Lenta		
Sabueso Italiano	3 meses	Rápida		
Kelpie Australiano	6 semanas	Rápida		
Lagotto Romagnolo	13 semanas	Rápida		
Labrador	13 meses	Rápida		
Coton de Tulear	7-8 semanas	Rápida		

clínicos a los 3 años de edad, y una progresión a lo largo de los 10 meses siguientes (Gumber et al. 2010). El autor también ha observado una condición similar en esta raza, con un diagnóstico presuntivo (por exclusión de causas) de DCC (**fig. 3**, **video 9**).

En Terrier de Staffordshire americano, Pitbull americano y razas tipo Pitbull en general ha sido comunicada una DCC de inicio en la edad adulta, entre los 18 meses y los 9 años (aunque la mayoría de los propietarios acuden a consulta entre los 4 a 6 años de edad), con un curso lentamente progresivo (**video 10** y **video 11**) (Olby et al. 2004). En el año 2010 se comunicó una mutación del gen *ARSG* en los animales afectados, que lleva a una deficiencia de arilsulfatasa G asociada a lipofuscinosis ceroida neuronal. Actualmente esta DCC se incluye entre las enfermedades de almacenamiento lisosomal (Abitbol et al. 2010).

Las manifestaciones clínicas de las DCC indican claramente el compromiso cerebeloso e incluyen tremor cefálico, ataxia troncal, hipermetría simétrica, espasticidad, ausencia de respuesta de amenaza, nistagmo espontáneo, opsoclonos y aumento de la base de sustentación, además de los signos que puedan caracterizar a alguna de las enfermedades específicas. Las DCC de los gatos pueden no ser reconocidas a simple vista, a diferencia de lo que sucede en los perros (Lorenz et al. 2012b; Urkasemsin y Olby 2014; Sanders 2016). En ambas especies, el diagnóstico definitivo se restringe al examen de necropsia, aunque en algunos casos las imágenes sofisticadas (IRM) pueden revelar la atrofia del cerebelo (Thames et al. 2010). Las imágenes sagitales ponderadas en T2 son particularmente útiles porque

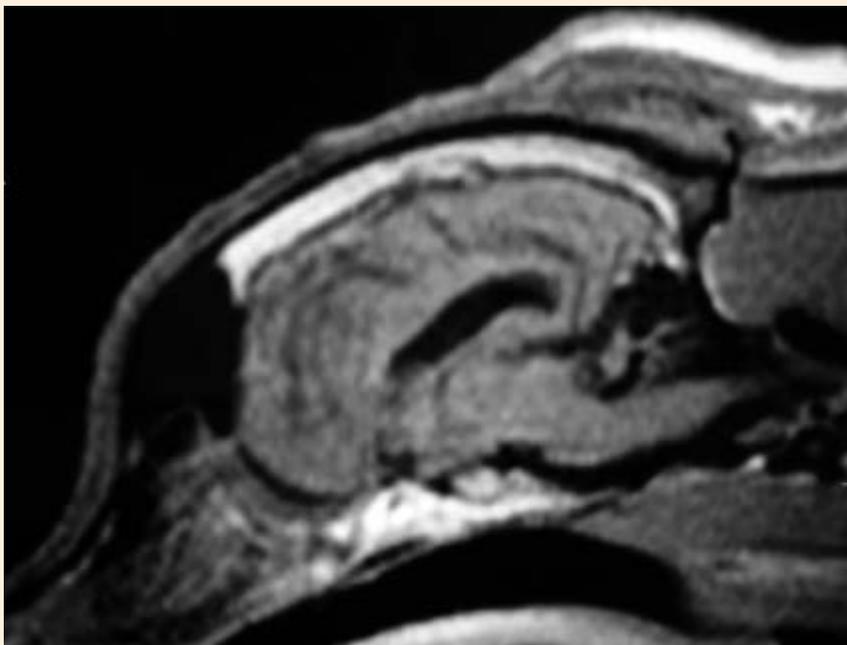


Figura 3. Resonancia magnética en secuencia T1, correspondiente al Bóxer de 6 años con degeneración cortical cerebelosa del video 9. La atrofia del cerebelo se manifiesta por el aumento de la cantidad de líquido entre los surcos.

realzan el incremento de volumen de LCR alrededor de las folias cerebelosas atrofiadas (**fig. 4**) (Lorenz et al. 2012b; Sanders 2016). En diferentes razas con DCC se ha desarrollado un marcador que se obtiene a partir de las IRM denominado *índice de atrofia cerebelosa*. Consiste en el cálculo de la proporción del área de sección del tronco encefálico en relación a la del cerebelo. Un valor superior al 89% tiene un 100% de sensibilidad y especificidad para detectar individuos afectados (Thames et al. 2010). En algunas razas hay disponibilidad de pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico (véase **tabla 2**) (Urkasemsin y Olby 2014; Forman et al. 2015).

Los cambios neuropatológicos consisten en una depleción progresiva del número total de células, fundamentalmente por pérdida de las células de Purkinje. Las neuronas remanentes

exhiben cambios degenerativos como cromatólisis. También se ven cambios secundarios, como por ejemplo la contracción de la capa molecular en las áreas cerebelosas más afectadas, proliferación de la glía de Bergmann (un tipo de astrocito especializado de la corteza del cerebelo relacionado estrechamente con las sinapsis que establece la célula de Purkinje), canastas celulares vacías y formación de esferoides o torpedos axonales de las células de Purkinje en la capa de células granulosas y/o en la sustancia blanca del cerebelo (**fig. 5A**, **fig. 5B** y **fig. 5C**). Puede observarse además una degeneración retrógrada transneuronal secundaria de las células granulosas, que puede también afectar a los núcleos cerebelosos. En gatos y en Labrador se ha descrito la degeneración neuronal retrógrada de los núcleos olivares (Tiemeyer et al.

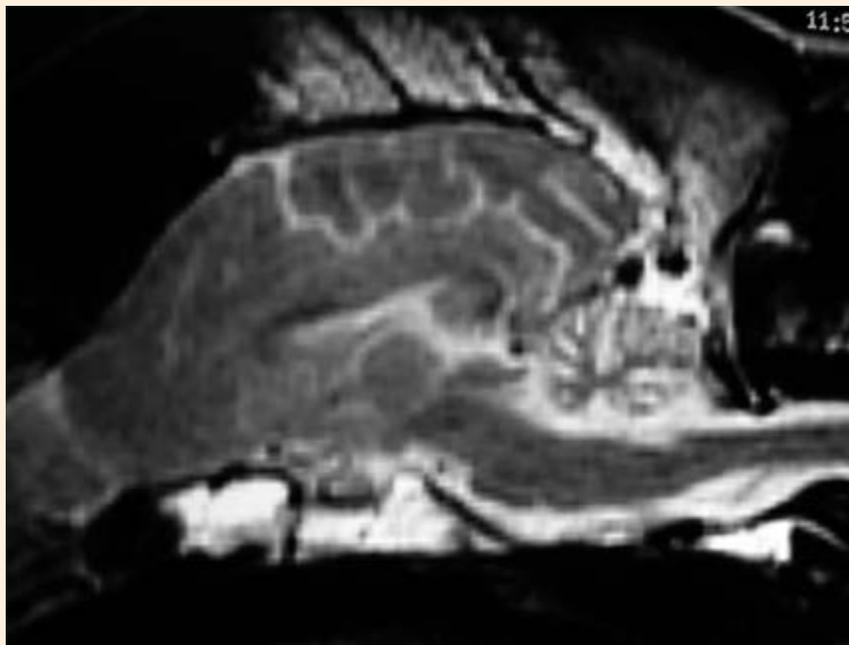


Figura 4. Resonancia magnética en secuencia T2 correspondiente a un Labrador de 6 meses con degeneración cortical cerebelosa. Nótese la atrofia del cerebelo, caracterizada por la disminución de tamaño y por el aumento de la cantidad de líquido entre los surcos.

1984; Troncoso et al. 1985; March 1996; Agler et al. 2014). En Spinone Italiano los cambios histopatológicos son leves, y consisten fundamentalmente en una moderada variación de la densidad de las células de Purkinje (Forman et al. 2015). En Viejo Pastor Inglés y Gordon Setter se encuentran grandes inclusiones intracitoplasmáticas de ubiquitina en la corteza cerebelosa, y esferoides axonales en la sustancia blanca que contienen vacuolas autofágicas. En Terrier Escocés se encuentran cuerpos de poliglucosano en la capa molecular (Urkasemsin et al. 2012). Estudios morfométricos indican que la afección de la parte ventral del cerebelo es menos severa en Terrier Escocés, Sabueso Finlandés, Beagle, Viejo Pastor Inglés y Gordon Setter (Kent et al. 2000; Urkasemsin et al. 2012; Agler et al. 2014); se desconoce

la significación de esta susceptibilidad diferencial al proceso neurodegenerativo.

En relación a las causas moleculares de las DCC, en Sabueso Finlandés se describió una mutación del gen *SEL1L*, que codifica una glicoproteína transmembrana localizada en el retículo endoplasmático (RE). Esta mutación podría provocar una alteración de la maquinaria involucrada en la degradación asociada al RE, lo que resulta en una sobrerregulación del estrés del RE sensible a genes, con la consecuente degeneración neuronal (Kyöstiä et al. 2012). Existe una prueba genética comercial disponible para el diagnóstico de esta mutación. En Viejo Pastor Inglés y Gordon Setter se comunicó una mutación en el gen *RAB24*. La proteína codificada por este gen podría desempeñar un papel en estadios tardíos de

autofagia, particularmente en la fusión del autofagosoma con el lisosoma en el que se degradan las proteínas de larga vida y las organelas celulares. Este defecto en la autofagia neuronal puede resultar en la incapacidad para remover proteínas u organelas anormales o disfuncionales, con la consecuente muerte celular (Agler et al. 2014). También existe una prueba genética comercial para este trastorno. En la DCC del Vizsla húngaro se comunicó una mutación del gen *SNX14*. La proteína que codifica este gen cumple un papel esencial en el desarrollo y la función neural, particularmente en la vía de degradación autofágica (Fenn et al. 2016). En la DCC de comienzo neonatal del Beagle se ha descrito una mutación del gen *SPTBN2* (Forman et al. 2012). Este gen codifica una proteína citoesquelética del SNC (β -III espectrina), que se expresa fuertemente en las células de Purkinje, y es importante para el mantenimiento de varias estructuras cruciales, incluyendo la densidad de los canales de sodio, la localización del transportador de glutamato EAAT4 y el tráfico de vesículas. Existe una prueba genética comercial para su diagnóstico. En humanos se describieron mutaciones del mismo gen en la ataxia espinocerebelosa tipo 5 (Hershenson et al. 2012; Jayadev y Bird 2013). En Spinone Italiano se ha descrito una mutación del gen *ITPR1*, que codifica el receptor tipo 1 de inositol 1,4,5-trifosfato. Se trata de un canal intracelular de calcio que utiliza como segundo mensajero inositol trifosfato (IP3); la señalización a través de IP3 y la liberación de calcio desempeña un papel importante en distintos procesos celulares como la división celular, la transmisión sináptica, la expresión génica y la apoptosis (Forman et

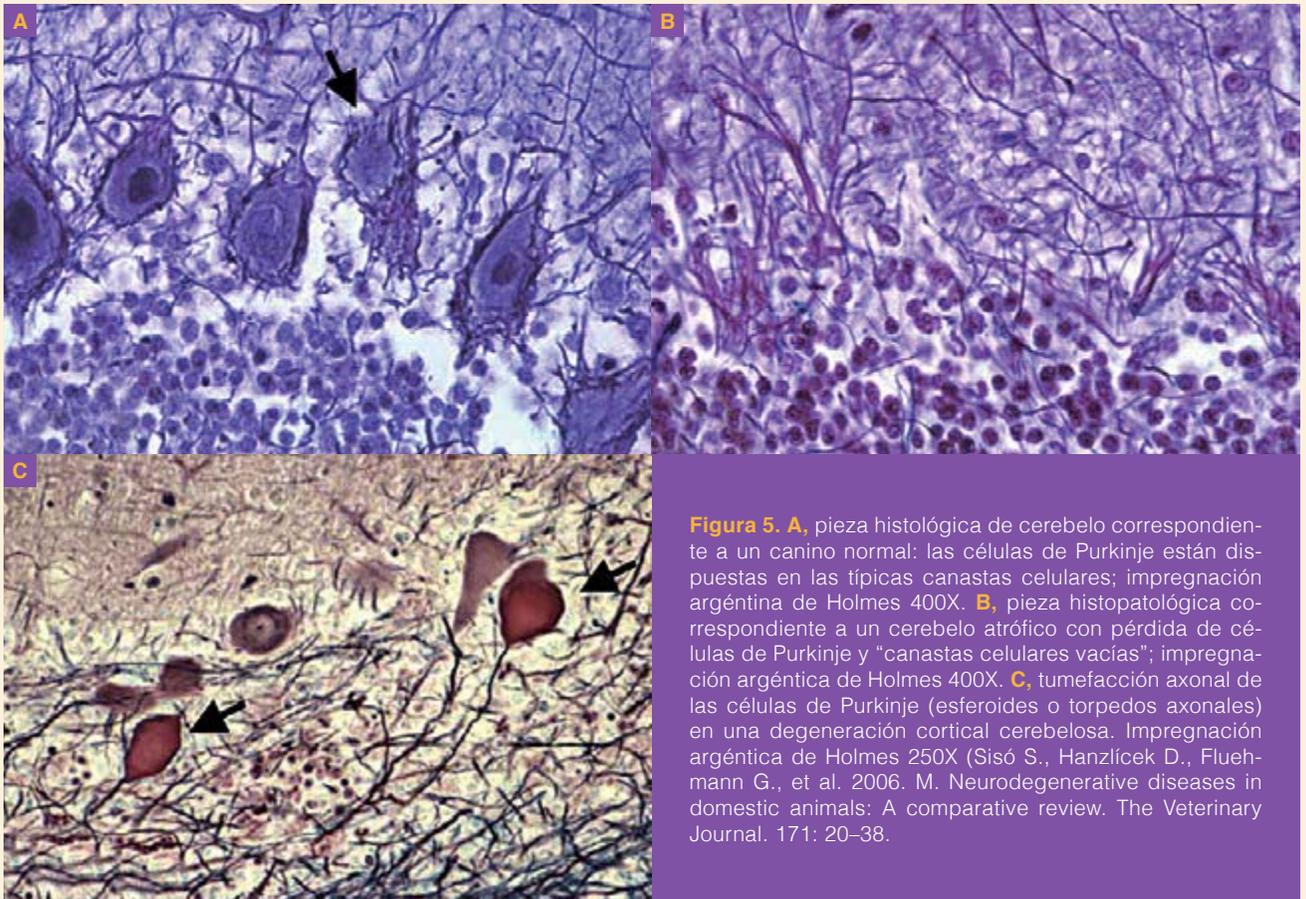


Figura 5. A, pieza histológica de cerebelo correspondiente a un canino normal: las células de Purkinje están dispuestas en las típicas canastas celulares; impregnación argéntina de Holmes 400X. B, pieza histopatológica correspondiente a un cerebelo atrófico con pérdida de células de Purkinje y "canastas celulares vacías"; impregnación argéntina de Holmes 400X. C, tumefacción axonal de las células de Purkinje (esferoides o torpedos axonales) en una degeneración cortical cerebelosa. Impregnación argéntina de Holmes 250X (Sisó S., Hanzlíček D., Fluehmann G., et al. 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. The Veterinary Journal. 171: 20–38).

al. 2015). Existe en la actualidad una prueba genética comercial disponible para su diagnóstico. En los humanos, una delección heterocigota del gen *ITPR1* provoca la ataxia espinocerebelosa tipo 15 (Huang et al. 2012). Finalmente, un locus en el cromosoma 3 ha sido asociado con la DCC del Kelpie Australiano (Shearman et al. 2011).

En algunas razas caninas se ha documentado la degeneración primaria de carácter hereditario de las células granulosas del cerebelo, que se conoce como **Degeneración Granulopriva** (Urkasemsin y Olby 2014). Se ha comunicado en Jack y Parson Russel Terriers (Coates et al. 1996), y en una familia de Collie del límite con una enfermedad rápidamente progresiva

(Sandy et al. 2002). También se han comunicado casos esporádicos de degeneración granulopriva en Lagotto Romagnolo (Jokinen et al. 2007), Labrador (Huska et al. 2013), Kelpie Australiano (Huska et al. 2013), Coton de Tulear (Tipold et al. 2000), Sabueso Italiano (Cantile et al. 2002) y Sabueso Bávaro de Montaña (Flegel et al. 2007). La edad de inicio tiene un rango de 2 a 13 meses. Desde el punto de vista neuropatológico la característica es la depleción progresiva de las células granulosas del cerebelo, adelgazamiento de la capa correspondiente y gliosis, con preservación de las células de Purkinje (véase **fig. 2**). Respecto a las posibles causas, se ha postulado una respuesta inmunomediada congénita contra las

células granulosas en ejemplares de Coton de Tulear, en base a la extensa infiltración de células T en la corteza cerebelosa (Tipold et al. 2000).

Ambas formas de DCC, afectando a las células de Purkinje y a las células granulosas, pueden encontrarse en la misma raza, por ejemplo, en Lagotto Romagnolo (Jokinen et al. 2007), Labrador (Perille et al. 1991; Bildfell et al. 1995; Huska et al. 2013) y Kelpie Australiano (Thomas y Robertson 1989; Shearman et al. 2011; Huska et al. 2013). No está claro si estas diferencias histopatológicas representan distintas enfermedades, o son una expresión diferente de la misma enfermedad, pero con un sustrato genético distinto (Urkasemsin y Olby 2014).

Degeneración espinocerebelosa

La **Degeneración Espinoce-rebelosa** (DEC) ha sido comunicada en Spaniel bretón (Higgins et al. 1998), en Buhund Noruego (Mari et al. 2018), en el “grupo Russell terriers” (Jack y Parson Russel Terrier y Fox Terrier de pelo liso) (Bjorck et al. 1957; Wessmann et al. 2004; Rohdin et al. 2010a; Simpson et al. 2012; Forman et al. 2013; Gilliam et al. 2014) y en 2 camadas de Dachshbracke de los Alpes (Letko et al. 2019) (**tabla 3**). En el Spaniel bretón la DEC se caracteriza por el inicio de los signos clínicos, que se presentan en animales adultos (7 a 13 años de edad), lo que le ha valido el nombre de **Degeneración Espinoce-rebelosa de Comienzo Tardío**. La progresión varía de meses a años, y las hembras suelen afectarse con mayor frecuencia. Debido a la excesiva hipermetría de los miembros torácicos, esta condición se conoce como “enfermedad del saludo” (Higgins et al. 1998) (**video 12** y **video 13**). No se observan cambios macroscópicos ni atrofia cerebelosa. Las células de Purkinje se reducen fundamentalmente en el vermis cerebeloso (32-67%); los hemisferios cerebelosos son el sitio de menor pérdida celular (30-50%). La acumulación masiva de neurofilamentos fosforilados parece preceder a la degeneración difusa de las células de Purkinje. Adicionalmente se observa degeneración neuronal bilateral y simétrica en el cuerno dorsal de sustancia gris de la médula espinal, los núcleos propioceptivos de la médula oblonga, junto a degeneración axonal secundaria de los tractos espinocerebelosos. La causa genética y el modo de herencia no han podido ser determinados (Higgins et al. 1998).

En el Buhund Noruego los signos comienzan a las 12 semanas de vida, y la progresión es lenta. Los cambios neuropatológicos consisten en células de Purkinje oscuras, sin otros cambios degenerativos evidentes; las lesiones extracerebelosas también son leves, y se observan en el puente y el núcleo olivar, el tegmento y las láminas VI a IX de la médula espinal. Los resultados de los análisis de pedigrí sugieren un modo de herencia autosómico recesivo (Mari et al. 2018). Recientemente se ha identificado en 2 perros afectados un polimorfismo de nucleótido simple en el gen *KCNIP4*, que causa una sustitución de triptófano a arginina en una región del canal de potasio dependiente de voltaje (Kv4) que interactúa con la proteína KCNIP4. Los autores postulan que el complejo formado por el canal Kv4 y la subunidad accesoria KCNIP4 tiene un papel esencial en la funcionalidad del canal en el cerebelo (Jenkins et al. 2020).

En el “grupo Russell terriers” la ataxia hereditaria se presenta con una diversa variedad de signos clínicos, provocados por al menos 2 enfermedades diferentes (Urkasemsin y Olby 2014). Una de ellas es la **Ataxia Espinoce-rebelosa con Mioquimia, Convulsiones o Ambas** (de su sigla en inglés, SAMS) (Wessmann et al. 2004; Bhatti et al. 2011; Vanhaesebrouck et al. 2013), provocada por una mutación del gen *KCNJ10*, que codifica para un canal de potasio rectificador interno Kir4.1, y se expresa en las células gliales (Gilliam et al. 2014). El comienzo de la ataxia se produce entre los 2 y los 10 meses de edad y progresa en unas pocas semanas, para estabilizarse con períodos intermitentes de deterioro. Los perros afectados muestran

hipermetría, marcha espástica y deficiencias en las reacciones posturales y la acomodación propioceptiva en los miembros torácicos (**video 14**; **video 15**, gentileza del Dr. Danilo Abarca). El signo predominante es la ataxia cerebelosa; aproximadamente el 33% de los animales afectados presenta convulsiones (Wessmann et al. 2004), y unos pocos desarrollan distrés respiratorio que puede ser fatal. Otros perros desarrollan ataxia seguida por mioquimia y neuromiotonía (**video 16**, gentileza del Dr. Danilo Abarca) (Bhatti et al. 2011; Vanhaesebrouck et al. 2013). Los potenciales evocados del tronco encefálico (de su sigla en inglés, BAER) son frecuentemente anormales en los perros afectados (Urkasemsin y Olby 2014). La mayoría de los animales son eutanasiados aproximadamente al año del comienzo de los signos clínicos, aunque se han descrito algunos fenotipos más leves y lentamente progresivos (Wessmann et al. 2004). La enfermedad se transmite en forma autosómica recesiva y puede ser identificada por medio de pruebas genéticas, disponibles comercialmente (Gilliam et al. 2014; Urkasemsin y Olby 2014). Sin embargo, no todos los perros con el fenotipo SAMS son homocigotas para la mutación *KCNJ10*, lo que sugiere que otras mutaciones diferentes podrían ser responsables para esta presentación (Gilliam et al. 2014; Rohdin et al. 2015). Esta condición también se ha descrito en otras razas como el terrier de Yorkshire, Maltés, Collie del límite, Dachshund y mestizos (Reading y McKerrel 1993; Van Ham et al. 2004; Vanhaesebrouck et al. 2010, 2011). Los hallazgos histopatológicos corresponden fundamentalmente a una axonopatía central, más severa en la

Tabla 3. Razas en las que se ha comunicado Degeneración Espinocerebelosa

Comunicaciones familiares	Edad de Inicio	Progresión	Gen	Modo de Herencia
Spaniel bretón	5-10,5 años	Lenta	-----	-----
Parson Russel Terrier	6-12 meses	Variable	<i>CAPN1</i>	Autosómico recesiva
Jack Russel Terrier	2-12 meses	Variable	<i>KCNJ10</i>	Autosómico recesiva
Fox terrier de pelo liso	4- 6 meses	Variable	<i>KCNJ10</i>	Autosómico recesiva
Daschbrake de los Alpes	Neonatal	Rápida	<i>SCN8A</i>	Autosómico recesiva
Buhund Noruego	12 semanas	Lenta	<i>KCNIP4</i>	Autosómico recesiva

médula espinal pero presente en todo el encéfalo (Gilliam et al. 2014).

El otro tipo de trastorno que segrega en Parson Russell terrier provoca una **Ataxia Espinoce-rebelosa** pura. Está causada por una mutación sin sentido en el gen *CAPN1*, que codifica una cisteína proteasa intracelular calcio-dependiente llamada calpaína 1. No se conoce su función exacta, pero se supone que desempeña un papel en el mantenimiento y la remodelación neuronal (Forman et al. 2013). Existe una prueba genética comercial para identificar esta enfermedad (Urkasemsin y Olby 2014).

Para complicar más el diagnóstico clínico de las ataxias hereditarias del grupo Terrier, en Parson Russel Terrier se ha comunicado una degeneración granulopriva de comienzo precoz (menos de 2 semanas de edad), descrita más arriba (Coates et al. 1996). En Fox Terrier de pelo liso también se comunicó una ataxia hereditaria de probable herencia autosómico recesiva (Bjorck et al. 1957; Rohdin et al. 2010a). En 3 individuos de esta raza y en 2 Fox terrier toy con ataxia hereditaria se demostró la homocigosis para la mutación *KCNJ10*. La misma variante fue hallada en estado heterocigoto en perros Tenterfield terrier no

afectados clínicamente. De este modo, la mutación *KCNJ10*, asociada con la DEC autosómica recesiva en Jack Russel terrier, Parson Russell terrier y Russel terrier segrega en al menos 3 razas más que descienden de un ancestro común. Los miembros atáxicos de estas 3 razas, Fox terrier de pelo liso y Fox terrier toy son homocigotas para esta mutación, sugiriendo que este defecto genético es causativo tanto para la enfermedad conocida como *Ataxia Hereditaria en Fox Terriers*, como para *SAMS* en el grupo Russell terrier (Rohdin et al. 2015).

En Daschbracke de los Alpes se comunicó una ataxia espinocerebelosa con inicio en el período neonatal, cuando los cachorros empezaron a caminar. Los signos predominantes fueron cerebelosos, pero la visión también estaba disminuida en los perros afectados. Los cambios neuropatológicos consistieron en astrogliosis en la capa molecular del cerebelo, con vacuolas dispersas. También se encontró astrogliosis difusa severa tanto en la sustancia gris como en la blanca, más notoria en los núcleos vestibulococleares, tálamo y tronco encefálico. Se identificó una mutación sin sentido en el gen *SCN8A* que codifica un canal de sodio dependiente de voltaje.

Se supone un modo de herencia autosómico recesivo monogénico (Letko et al. 2019).

Degeneración multisistémica canina

Este tipo de trastornos, además de afectar a las neuronas de la corteza cerebelosa, pueden involucrar a una cantidad de células ubicadas en otros compartimientos celulares, ocasionando una degeneración neuronal multifocal. Producen cambios degenerativos en los núcleos extrapiramidales y en otros sistemas motores (núcleos septales, globo pálido, núcleos subtalámicos, sustancia negra, techo del mesencéfalo, cuerpo geniculado medial, núcleos cerebelosos y vestibulares), con degeneración axonal secundaria. Otras veces se observan cambios más sutiles en los cuerpos neuronales o en sus prolongaciones, que conducen a una disfunción de los circuitos neuronales asociados (March 1996; Lorenz et al. 2012c). La Degeneración Multisistémica Canina (DMSC) es análoga a la Atrofia Multisistémica de los humanos (Lin et al. 2014), y se ha comunicado en varias razas de perros (tabla 4).

Un tipo de DMSC con compromiso nuclear extrapiramidal, de

Tabla 4. Razas en las que se ha comunicado Degeneración Multisistémica Canina

Comunicaciones familiares	Edad de Inicio	Progresión	Gen	Modo de Herencia
Terrier Azul de Kerry	9-16 semanas	Rápida	<i>SERAC1</i>	Autosómico recesiva
Perro Crestado Chino	3-6 meses	Rápida	<i>SERAC1</i>	Autosómico recesiva
Terrier Ruso Negro	3 meses	Rápida	<i>RAB3GAP1</i>	Autosómico recesiva
Husky de Alaska	4-5 meses	Rápida	<i>RAB3GAP1</i>	Autosómico recesiva
Rottweiler	6 semanas- 4 meses	Rápida	<i>RAB3GAP1</i>	Autosómico recesiva
Bóxer	6 meses	Rápida	-----	-----
Cocker Spaniel Dorado	12 meses	Lenta	-----	-----
Cairn Terrier	2,5-5 meses	Variable	-----	-----
Lapland Sueco	5-7 semanas	Rápida	-----	Autosómico recesiva
Caniche miniatura	Neonatal	Rápida	-----	-----
Pastor Belga Malinois	3 semanas	Rápida	<i>KCNJ10</i>	Autosómico recesiva
Pastor Belga Malinois	3 semanas	Rápida	<i>ATP1B2</i>	Autosómico recesiva
Retriever de Nueva Escocia	2 meses-5 años	Rápida	-----	-----

transmisión autosómica recesiva, ha sido descrita en Terrier Azul de Kerry y en Perro Crestado Chino (antiguamente denominada *degeneración estriatonigral y cerebeloolivar*), conocida como **DMSC en Terrier Azul de Kerry y Perro Crestado Chino**. En ambas razas el trastorno parece ser el mismo (de Lahunta y Averill 1976; O'Brien et al. 2005). Si bien los signos de compromiso cerebeloso son los que predominan a lo largo del curso de la enfermedad, también se observan cambios degenerativos en los núcleos extrapiramidales y en otros sistemas motores, que provocan alteraciones de las reacciones posturales y caídas. Los signos clínicos se manifiestan entre las 9 semanas y los 6 meses de vida, y el curso de la enfermedad es de aproximadamente 1 año (de Lahunta y Averill 1976; Deforest et al. 1978; Montgomery y Storts 1983,1984; O'Brien et al. 2005).

En las IRM en secuencia T2 se observa un incremento de la intensidad de la señal en el núcleo caudado y la sustancia negra, y ligera atrofia cerebelosa y de la corteza cerebral (Vite et al. 1996; O'Brien et al. 2005). En los animales afectados, la degeneración de las células de Purkinje y de las células granulosas es seguida en forma sucesiva por la afección de los núcleos olivares primero, y por los núcleos de la base (caudado y putamen) y la sustancia negra después. La necrosis en estos centros es extensa y es visible macroscópicamente como una masa gelatinosa y cavitada. Microscópicamente se observa una marcada depleción neuronal con cavitación en los núcleos olivares, pérdida de neuronas y gliosis en la sustancia negra, y degeneración neuronal de tipo isquémica en los núcleos de la base. Las conexiones anatómicas entre estos centros nerviosos sugieren una

forma de degeneración transináptica (de Lahunta y Averill 1976; Deforest et al. 1978; Montgomery y Storts 1984; O'Brien et al. 2005). En cada una de las razas se han identificado diferentes mutaciones en el gen *SERAC1* (O'Brien et al. 2013). La proteína codificada por este gen se localiza en la interfase de la mitocondria y el RE, donde se produce el intercambio de fosfolípidos. Es vital para la función mitocondrial y la movilización de colesterol. Existen pruebas genéticas disponibles comercialmente para las 2 razas. En humanos, las mutaciones del mismo gen provocan el síndrome de aciduria 3-metilglutacónica con sordera sensorineural, encefalopatía y síndrome símil Leigh (Urkasemsin y Olby 2014).

En Terrier Ruso negro se comunicó una polineuropatía con parálisis laríngea de inicio juvenil; las investigaciones desarrolladas permitieron caracterizar el

trastorno, que fue denominado **Polineuropatía con Anormalidades Oculares y Vacuolización Neuronal** (de su sigla en inglés, POANV) (Mhlanga-Mutangadura et al. 2016a). En Husky de Alaska también se comunicó este mismo trastorno. En ambas razas se identificó una mutación genética consistente en una inserción de elementos dispersos cortos (de su sigla en inglés, SINE) en el gen *RAB3GAP1*. Se supone un modo de herencia autosómico recesivo (Wiedmer et al. 2015). En el Terrier Ruso negro los signos comienzan a los 3 meses de edad y consisten en microoftalmia, cataratas congénitas y neuropatía periférica axonal con parálisis laríngea; si bien no hay ataxia, se observan alteraciones neuropatológicas en el cerebelo (Mhlanga-Mutangadura et al. 2016a). En Husky de Alaska los signos comienzan a los 4-5 meses de edad, y se caracterizan por microoftalmia, miosis, cataratas y membranas pupilares persistentes; también pueden presentarse cambios en el ladrido y megaesófago, pero no se observa parálisis laríngea. Con el tiempo, los perros afectados desarrollan severa ataxia sensitiva. La histopatología revela vacuolización neuronal y neuropatía axonal (Wiedmer et al. 2015). Esta patología es semejante al síndrome de Warsburg de los humanos. El gen *RAB3GAP1* codifica una proteína involucrada en la formación, transporte, anclaje y fusión de una variedad de estructuras de membrana que sirven como factores intercambiadores de GDP inactivo a GTP activo (Hutagalung y Novick 2011).

Un cuadro denominado **Vacuolización Neuronal y Degeneración Espinocerebelosa del Rottweiler** (de su sigla en inglés, NVSD) ha sido descrito en

ejemplares de esta raza de 6 semanas a 4 meses de edad (Kortz et al. 1997; Eger et al. 1998; van den Ingh et al. 1998; Pumarola et al. 1999), y en un mestizo fenotípicamente distinto al Rottweiler (Salvadori et al. 2007). Se comunicó también un trastorno muy semejante en 2 camadas de Bóxer, con inicio de los signos clínicos a los 6 meses de edad (Geiger et al. 2009). Se manifiesta clínicamente por debilidad, ataxia de los miembros pelvianos que progresa en semanas a tetraparesia, marcha hiperométrica y parálisis laríngea (Lorenz et al. 2012c). Las maniobras posturales están alteradas, y otras anormalidades frecuentes son estrabismo posicional, temblores de intención cefálicos, nistagmo y cambios de conducta. Algunos perros presentan anormalidades oculares congénitas concurrentes (cataratas, membrana pupilar persistente, microoftalmia y displasia retiniana) (Dewey 2016). Las alteraciones histopatológicas consisten en vacuolización neuronal intracitoplasmática (**fig. 6**) y cambios espongiiformes en los núcleos cerebelosos y núcleos del sistema extrapiramidal, el tálamo, la sustancia gris de la médula espinal y en neuronas de los ganglios espinales y del sistema nervioso autónomo. En algunas regiones se identifican neuronas cromatólicas y en proceso de degeneración. En casos avanzados, en las células de Purkinje también pueden reconocerse vacuolización, degeneración neuronal y esferoides axonales. Las lesiones en la sustancia gris se acompañan de degeneración walleriana en los tractos ventromediales y dorso-laterales de la sustancia blanca medular (Kortz et al. 1997; Pumarola et al. 1999). En el nervio laríngeo recurrente se observa

pérdida de fibras mielinizadas de gran diámetro y signos de desmielinización y remielinización en fibras de pequeño diámetro (Salvadori et al. 2005). Las semejanzas entre los fenotipos clínicos de la NVSD del Rottweiler y del POANV del Terrier Ruso negro y Husky de Alaskaska condujeron investigaciones que encontraron la misma mutación genética *RAB3GAP1:c.743delC* en Rottweiler afectados (Mhlanga-Mutangadura et al. 2016b).

En un perro mestizo dolicocefalo de 12 semanas de edad se comunicó una afección semejante a la NVSD del Rottweiler. Se observó vacuolización neuronal simétrica y bilateral en los núcleos cerebelosos, en los núcleos vestibulares y en el núcleo del tracto espinal del trigémino, asociada con degeneración de la sustancia blanca de la médula espinal y parálisis laríngea. Se encontraron afectadas muy pocas células de Purkinje y neuronas talámicas, con vacuolización intracitoplasmática. Los signos clínicos consistieron en estridor respiratorio, ataxia espinal, aumento de la base de sustentación, acomodación propioceptiva alterada y tetraparesia espástica. La progresión fue rápida, lo que determinó la eutanasia del animal (Salvadori et al. 2007).

En el Cocker Spaniel dorado se describió un cuadro hereditario, que se ha denominado **Degeneración Neuronal Multisistémica del Cocker Spaniel**. El inicio de los signos clínicos se produce aproximadamente al año de edad, con una progresión lenta, de varios meses. Las manifestaciones clínicas indican compromiso cerebeloso y cerebral e incluyen ataxia, temblor, hipermetría, cambios en el comportamiento, deficiencias visuales y propioceptivas, marcha circular y convulsiones.

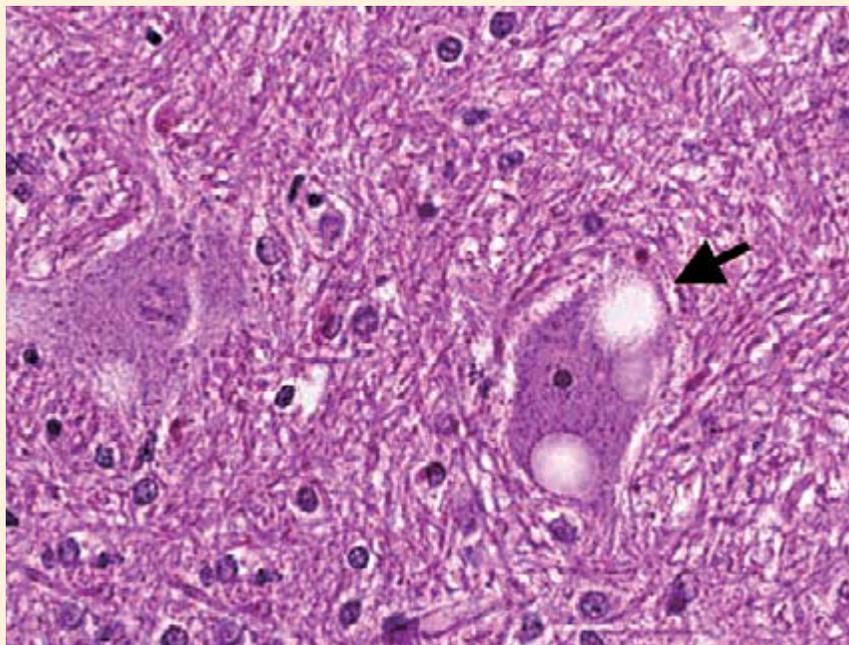


Figura 6. Vacuolización neuronal en el tronco encefálico de un Rottweiler con Vacuolización Neuronal y Degeneración Espinocerebelosa. HE 400X (Sisó S., Hanzlíček D., Fluehmann, G., et al. 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. The Veterinary Journal. 171: 20–38).

Las lesiones consisten en pérdida neuronal a nivel de los núcleos de la base, septales y subtalámicos, el cuerpo geniculado medial, los núcleos tectales, los núcleos cerebelosos y los núcleos vestibulares. También se observan esferoides axonales y gliosis en la sustancia blanca cerebelosa, el cuerpo calloso, el cuerpo semioval y el fórnix, con degeneración y desmielinización axonales (Jaggy y Vandeveldt 1988; Sisó 2006).

En Cairn Terrier se ha descrito con detalle un tipo de DMSC denominada **Degeneración Cromatolítica Multisistémica del Cairn Terrier**, que produce un cuadro clínico muy heterogéneo (Palmer y Blakemore 1989; Cummings et al. 1991; Zaal et al. 1997). Los signos clínicos sugieren atrofia muscular espinal, por lo que también se ha denominado a este trastorno *Neuronopatía Progresiva* (Palmer y

Blakemore 1989; Zaal et al. 1997); las primeras manifestaciones aparecen entre los 2,5 y los 5 meses de edad y consisten en debilidad progresiva de los miembros pelvianos con episodios de paraparesia o tetraparesia. A medida que la enfermedad progresa se observa también ataxia, rotación cefálica, tremor cefálico, deficiencias de las reacciones posturales, reflejos disminuidos en los miembros pelvianos y ataques cataplécticos. Las lesiones consisten en cromatólisis neuronal en las motoneuronas de la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal, en los ganglios entéricos, en los núcleos sensitivos y motores del tronco encefálico y en los núcleos del cerebelo (Palmer y Blakemore 1989; Cummings et al. 1991; Zaal et al. 1997).

En Lapland Sueco se ha descrito un cuadro autosómico recesivo

denominado **Abiotrofia Hereditaria en perros Lapland Suecos** (Sandefeldt et al. 1973, 1976). Los signos se inician entre las 5-7 semanas de vida y progresan rápidamente en las 2 semanas siguientes. Consisten fundamentalmente en tetraparesia/plejía. Los reflejos espinales se encuentran reducidos o ausentes, y la atrofia y acortamiento muscular es notable en distal de los miembros, resultando en anquilosis y deformidad articular. Aunque los signos clínicos son sugestivos de enfermedad de motoneurona, los cambios degenerativos no se limitan a las neuronas motoras medulares, sino que también se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal, células de Purkinje y núcleos cerebelosos profundos. También se observa daño axonal en las raíces dorsales, en los cordones dorsales de la médula espinal, en los tractos espinocerebelosos, y en los nervios Trigémino, Óptico y Vestibulococlear, probablemente por un fenómeno de tipo “muerte retrógrada” (Sandefeldt et al. 1973, 1976; Summers et al. 1995).

En 2 cachorros machos de Caniche Miniatura se describió un cuadro denominado **Degeneración Neuronal Cerebelosa y Autonomía**. Los perros presentaron trastornos evidentes de la postura y del equilibrio luego del nacimiento. Se detectaron alteraciones en las neuronas cerebelosas, cerebrales y autonómicas, consistentes en degeneración vacuolar y depleción de células de Purkinje, cambios degenerativos en el núcleo dentado y en la corteza cerebral. En uno de los perros también se produjo vacuolización de somas neuronales autonómicos, localizados en el plexo mientérico del intestino delgado (Cummings y de Lahunta 1988).

En gatos domésticos que presentaron signos progresivos de trastornos cerebelosos con inicio en la edad adulta se describió un cuadro que fue denominado **Atrofia Olivopontocerebelosa**. Los cambios histopatológicos observados consistieron en degeneración cerebelosa con pérdida de todos los tipos celulares, extendida también a los núcleos pontinos y olivares (Resibois y Poncelet 2004). Cambios similares fueron descritos en el cerebelo de perros con hipoglucemia (Morita et al. 2004).

Las **Degeneraciones Espongiformes de la Sustancia Gris** son infrecuentes en los pequeños animales. Se caracterizan por la formación de vacuolas en las neuronas y en el neurópilo, constituido por las prolongaciones neuronales (axones y dendritas), las prolongaciones de los astrocitos, oligodendrocitos y microglía, y los vasos sanguíneos. Este tipo de enfermedades hereditarias se describieron primariamente en Saluki (galgo persa) de 3 meses de edad (Luttgen y Storts 1987), en mestizos de Pastor Belga Malinois de 3 semanas de edad (Cachin y Vandeveldt 1991; Kleiter et al. 2011), en gato Birmano, Doméstico y Persa de 2 a 6 semanas de edad (van den Ingh et al. 1998), en Bullmastiff (Carmichael et al. 1983) y en Cocker spaniel (Morales et al. 2000). En Saluki y Cocker Spaniel los signos clínicos predominantes son supratentoriales (convulsiones y cambios de conducta). En los mestizos de Malinois prevalecen los signos cerebelosos, y en Bullmastiff los signos multifocales. En esta raza también se comunicó la presencia de hidrocefalia, diagnosticada mediante IRM (Johnson et al. 2001). Los

gatos birmanos presentaron ataxia y paraparesia, con cambios espongiformes en el neurópilo del cerebro, tálamo y todo el tronco encefálico, y degeneración walleriana en la sustancia blanca de la médula espinal.

La degeneración espongiforme del Pastor Belga Malinois se manifiesta con una gran heterogeneidad genética para fenotipos clínicos similares. Recientemente se han descrito 2 tipos de ataxia cerebelosa en esta raza, ocasionados por diferentes mutaciones genéticas, que se han denominado **Degeneración Espongiforme con Ataxia Cerebelosa tipo 1** (de su sigla en inglés, **SDCA1**) y **tipo 2 (SDCA2)** (Mauri et al. 2017a,b; Van Poucke et al. 2017). En ambos casos, se supone que se hereda en forma autosómica recesiva (Kleiter et al. 2011). Si bien predominan los signos de ataxia cerebelosa, algunos animales presentan convulsiones, marcha en círculos y amaurosis. La progresión de los signos es rápida. En SDCA1 se comunicó una variante patológica del gen *KCNJ10* (semejante a la responsable de la DEC del Jack Russel Terrier) que codifica el canal de potasio Kir4.1 presente en los astrocitos (Mauri et al. 2017a; Van Poucke et al. 2017); SDCA1 es el modelo animal para el síndrome EAST de los humanos. En SDCA2 se comunicó una variante estructural en el exón 2 del gen *ATP1B2*, consistente en una inserción SINE (Mauri et al. 2017b). Este gen codifica una isoforma de la subunidad $\beta 2$, descrita como una molécula de adhesión de la glía. Se expresa fundamentalmente en el cerebro y se une preferentemente a la subunidad $\alpha 2$, que se encuentra principalmente en los astrocitos, formando la holoenzima $\alpha 2\beta 2$

ATPasa Na^+/K^+ . Este complejo restablece la homeostasis extracelular de potasio luego de la despolarización neuronal (Antonicek et al. 1987; Gloor et al. 1990). *ATP1B2* es un gen candidato para las ataxias hereditarias de los humanos, y *SCDA2* podría ser un modelo animal para este trastorno. Existen pruebas genéticas disponibles comercialmente para las 2 variantes de esta enfermedad.

En perros Retriever de Nueva Escocia (RNE) se ha comunicado recientemente un trastorno que se ha denominado **Encefalopatía Degenerativa del RNE**, cuyas manifestaciones clínicas comienzan entre los 2 meses y los 5 años de edad. Se caracteriza por episodios frecuentes y progresivos de movimientos corporales exagerados durante el sueño REM, exceso de ansiedad, fobia a los ruidos, conductas obsesivas, movimientos anormales durante la natación y anormalidades de la marcha. Las IRM muestran imágenes bilaterales y simétricas en el núcleo caudado, hiperintensas en secuencia T2, coincidentes con necrosis secundaria a la degeneración de la sustancia gris. El examen *post mortem* revela malacia simétrica del núcleo caudado y distrofia axonal en el tronco encefálico y la médula espinal. Todos los perros presentan neuritis eosinofílicas tumefactas en las capas granular y molecular del cerebelo, en los núcleos profundos del cerebelo, los núcleos olivares, trapezoides, cuneiforme y grácil. También se observan unas pocas neuritis inflamadas con forma de gotas en el tálamo, hipocampo, núcleo estriado, núcleo coclear y colículos. Se supone un modo de herencia autosómico recesivo (Barker et al. 2016).

Ataxia cerebelosa sin neurodegeneración significativa

Este tipo de trastorno ha sido identificado en perros de la raza Coton de Tulear (Coates et al. 2002). Se denomina también **Ataxia Neonatal** o **Ataxia Neonatal de Bandera**, y se hereda en forma autosómica recesiva. Los perros afectados se identifican dentro de la camada cuando todos comienzan a caminar. En ese momento presentan temores de intención, inestabilidad y dificultad para pararse o marchar. Pueden mantener el decúbito esternal por períodos variables, y utilizan movimientos de propulsión para las actividades motoras dirigidas hacia un objetivo. Frecuentemente quedan en decúbito lateral con movimientos de pedaleo, adoptando una postura de descerebelación. Los reflejos de corrección se encuentran muy demorados. El posicionamiento propioceptivo consciente se encuentra severamente retrasado o ausente y las reacciones posturales son leve a moderadamente anormales, con espasticidad. Los animales afectados presentan ausencia de respuesta de amenaza y movimientos oculares anormales, como temores verticales en reposo, dismetría sacádica y nistagmo vertical. Los signos suelen permanecer estáticos a lo largo del tiempo. No se observan lesiones macroscópicas ni microscópicas evidentes, aunque en el examen ultraestructural se evidencian anomalías sinápticas afectando las espinas dendríticas de las células de Purkinje en la capa molecular, varicosidades en las fibras paralelas y cuerpos laminares en las células de Purkinje (Coates et al. 2002). En los perros

afectados se identificó una mutación del gen *GRM1* (Zeng et al. 2011). Este gen es crucial para el desarrollo neonatal de la corteza cerebelosa; también es esencial para la plasticidad sináptica del cerebelo y del hipocampo, el aprendizaje y la memoria. Codifica un receptor metabotrópico de glutamato (mGluR1), que regula los niveles intracelulares de calcio y la excitabilidad neuronal (Guergueltcheva et al. 2012). En la actualidad hay una prueba comercial para identificar la mutación genética (urkasemsin y Olby 2014).

Ataxia episódica

En medicina veterinaria se ha comunicado un trastorno cerebeloso episódico en un Bichón frisé macho de 4 meses de edad, que presentaba signos neurológicos intermitentes, pero progresivos (Hopkins y Clarke 2010). Consistían en episodios de hipermetría y espasticidad en los 4 miembros con caídas frecuentes, aumento de la base de sustentación, balanceo del tronco y de la cabeza, y ausencia de respuesta de amenaza. Los episodios duraban de minutos a horas, y su severidad iba en aumento a lo largo del tiempo. El tratamiento con 4-aminopiridina, un bloqueante de canales de potasio dependientes de voltaje, resultó en el completo control de la aparición espontánea de los signos clínicos, aunque podían desencadenarse luego de un ejercicio extenuante o viajes prolongados en auto. La causa genética no ha sido descubierta en la actualidad. Los autores consideraron este trastorno como un análogo a la ataxia episódica tipo 2 de los humanos (Strupp et al. 2011).

Enfermedad de la motoneurona

El término **Enfermedad de la Motoneurona** (EMN) describe un grupo de trastornos degenerativos cuyas principales características clínicas y patológicas están relacionadas a la degeneración y a la pérdida de las neuronas motoras inferiores (motoneuronas alfa) de la médula espinal, el tronco encefálico y la corteza motora (Olby 2004; Sisó et al. 2006). Las fibras motoras de los nervios periféricos suelen sufrir degeneración axonal, ocasionando la atrofia neurogénica en el músculo correspondiente. Debido a esta mioatrofia progresiva, estas enfermedades se agrupan globalmente bajo la denominación de **Atrofiás Musculares Espinales** (Dewey y da Costa 2016). También se conocen como **Neuronopatías** (Lorenz et al. 2012a; Ródenas 2012).

En medicina humana la EMN es una condición bien establecida y, aunque incluye un variado y complejo grupo de enfermedades, puede ser globalmente dividida en 3 categorías principales (Price et al. 1994): a) **Neuronopatías Motoras del adulto**: la más común es la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA); son enfermedades que afectan la neurona motora superior (por ejemplo, el tracto corticoespinal) y la neurona motora inferior, y se manifiestan en la edad adulta; b) **Neuronopatías Infantiles y Juveniles**: también llamadas Atrofiás musculares Espinales de la Infancia (de su sigla en inglés, SMA); constituyen un grupo de enfermedades de la neurona motora inferior que se heredan en forma autosómica recesiva; y c) **Atrofia Bulboespinal** (síndrome de Kennedy): el inicio de los signos clínicos es en la edad adulta con

un patrón de herencia ligado al cromosoma X, recesivo, que provoca atrofia de los músculos de la cintura con signos bulbares prominentes (fasciculaciones faciales, debilidad y atrofia lingual).

En los perros y gatos, los signos clínicos resultantes de la pérdida de motoneuronas consisten en debilidad muscular progresiva y atrofia muscular, acompañadas a menudo por temores musculares y fasciculaciones. A medida que progresa la enfermedad puede aparecer tetraparesia o tetraplejía y ventroflexión cervical. Si los núcleos motores del tronco encefálico se ven afectados, también se observa disfonía, disfagia, megaesófago y oftalmoplejía externa. La muerte puede ocurrir debido a falla respiratoria. Si el inicio de los signos clínicos ocurre mientras el animal está creciendo pueden producirse diversos grados de deformación de los ángulos articulares debido a las contracturas musculares y a la mioatrofia. Los reflejos espinales están preservados hasta las etapas finales de la enfermedad, lo que distingue esta enfermedad de las neuropatías periféricas. Esto se debe a que los reflejos pueden obtenerse mientras todavía haya motoneuronas funcionales. No hay ataxia, ya que el componente sensitivo del SN no está afectado. La distribución y la progresión de los signos clínicos son específicas de cada enfermedad (Olby 2004; Sisó et al. 2006; Rohdin et al. 2010b; Lorenz et al. 2012a; Dewey y da Costa 2016).

Los hallazgos electrofisiológicos incluyen alteraciones en el EMG consistentes en presencia de actividad eléctrica espontánea (potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas) en los músculos denervados. Los hallazgos en la velocidad de conducción nervio-

sa dependen de la extensión y del estadio de la enfermedad. Clásicamente, la velocidad de conducción es normal, con reducción de la amplitud de la onda M, lo que refleja la pérdida de algunos axones, y la capacidad de los que sobreviven para conducir el impulso nervioso en forma adecuada. La biopsia muscular muestra evidencia de denervación bajo la forma de variaciones en el tamaño de las miofibrillas, y marcada atrofia angular de las miofibras denervadas. La biopsia de nervio puede ser normal o puede mostrar una disminución en el número de axones, con evidencias de degeneración axonal, dependiendo del estadio de la enfermedad (Olby 2004). El diagnóstico definitivo es *pos mortem*. Se observa depleción de motoneuronas en el cuerno ventral de sustancia gris medular y en los núcleos del tronco encefálico. Clásicamente se encuentra neuronofagia (focos de macrófagos en los sitios donde estaba la motoneurona afectada) y gliosis local. Las células afectadas pueden presentar cromatólisis y presentarse vacuoladas (fig. 7). En algunas formas de EMN pueden observarse grandes cantidades de neurofilamentos desorganizados en los cuerpos neuronales y en la parte proximal de los axones (Summers et al. 1995).

Las teorías acerca de la patogénesis de la EMN se orientaron hacia el daño oxidativo, la excitotoxicidad, la inflamación, trastornos de tipo autoinmunes y desórdenes en los neurofilamentos, aunque en la actualidad la fisiopatología permanece sin esclarecer por completo (Olby 2004; Ródenas 2012).

En medicina veterinaria se han descrito con bastante detalle formas hereditarias de esta enfermedad en el Spaniel bretón, que se ha denominado **Atrofia muscular**

espinal canina hereditaria del Spaniel bretón (de su sigla en inglés, HCSMA), y se considera un modelo espontáneo de la SMA. Se hereda con un patrón autosómico dominante (Sack et al. 1984). En esta raza, la enfermedad se manifiesta con paraparesia que evoluciona a tetraparesia flácida, y se han comunicado 3 fenotipos diferentes: a) homocigotos (*gen dominante*): es la forma más grave, con inicio de los signos a las 6-8 semanas y una rápida progresión de tetraparesia a tetraplejía y disfagia. Los animales afectados mueren a los 4-5 meses, usualmente por dificultades deglutorias y respiratorias; b) heterocigotos (*forma intermedia*): el inicio de los signos es entre los 6 meses y los 2 años de edad, con una progresión lenta que lleva a la eutanasia a los 6-7 años; c) heterocigotos (*forma crónica*): los signos son leves, con una mínima paresia y atrofia muscular (Lorenz et al. 1979; Sack et al. 1984). En la evaluación EMG, la velocidad de conducción nerviosa es normal, pero se identifica denervación muscular. La biopsia confirma la presencia de atrofia por denervación, principalmente en las fibras tipo I. La falla de la unidad motora resulta de un trastorno en la transmisión sináptica en la unión neuromuscular, provocado por corrientes reducidas en la placa terminal; estos cambios funcionales se instalan antes del desarrollo de cambios patológicos visibles (Balice-Gordon et al. 2000; Rich et al. 2002). Los cambios histopatológicos se limitan a las motoneuronas de la médula espinal y del tronco encefálico, y se caracterizan por cromatólisis y acumulación de neurofilamentos orientados en forma anormal en el cuerpo neuronal y en la parte proximal del axón (Cork et al. 1979, 1980). La fisiopatología de

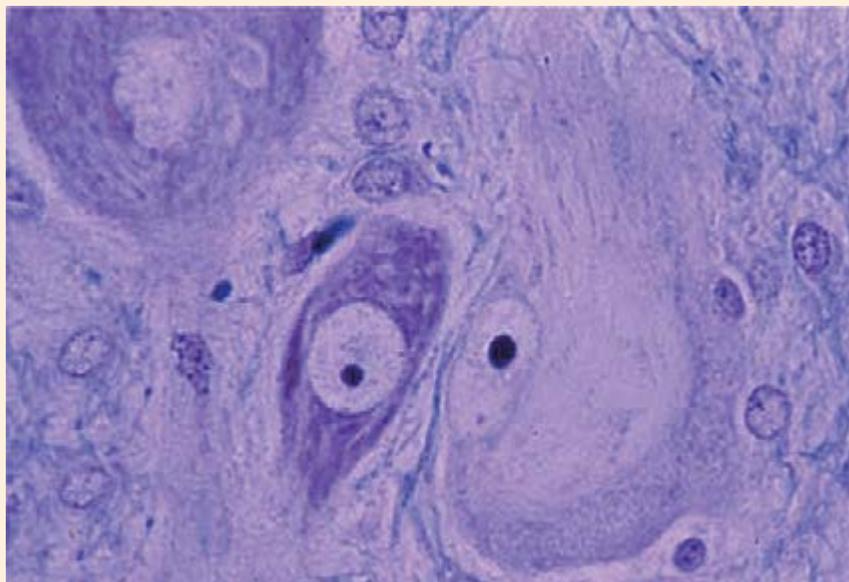


Figura 7. Enfermedad de motoneurona en gato, mostrando el cuerno ventral de sustancia gris medular. Nótese la neurona cromatolítica con el núcleo desplazado periféricamente. Luxol azul rápido-violeta de cresilo 400X. (Sisó S., Hanzlíček D., Fluehmann G., et al. 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. *The Veterinary Journal*. 171: 20–38).

la enfermedad permanece sin esclarecer. La búsqueda de los genes implicados en SMA fue negativa (Blazej et al. 1998; Green et al. 2002). Aunque hay algunos indicadores de estrés oxidativo (variaciones en los niveles séricos de vitamina E y de cobre), estos cambios parecen ser un efecto de la enfermedad más que la causa (Green et al. 2001).

Hay comunicaciones aisladas de Atrofia Muscular Espinal en cachorros de muchas otras razas, y se piensa que son hereditarias. Incluyen al Pointer Inglés (Inada et al. 1978), Pastor Alemán (Cummings et al. 1989), Rottweiler (Shell et al. 1987), Lapland Sueco (Sandefeldt et al. 1976), mestizos de Gran Danés (parálisis de Stockard) (Stockard 1936), Cairn Terrier (Zaal et al. 1997), Briquet Grifón Vendeano (Mandara y Di Meo 1998), Saluki (Kent et al. 1999), Collie, Pug, Dachshund y Fox terrier (Hartley

1963). También se ha comunicado en gatos (Vandeveldt et al. 1976; He et al. 2005).

Disautonomía canina y felina

En medicina veterinaria, el término *disautonomía* hace referencia a un trastorno panautonómico agudo o subagudo idiopático, que involucra al sistema simpático y al parasimpático (O'Brien y Johnson 2002). La disautonomía fue comunicada por primera vez en Escocia en 1928, afectando a la especie equina; los residentes locales atribuían la enfermedad a ciertas pasturas, y observaban que los caballos que las comían en ciertas épocas del año tenían mayor riesgo de ser afectados (Pool 1928). No hubo nuevas comunicaciones de la enfermedad hasta 1982, cuando fue descrita por primera vez en gatos en el Reino Unido (Key y Gaskell

1982); le siguieron comunicaciones de cientos de casos en esta especie a lo largo de toda Europa (Edney y Gaskell 1988), con un pico de incidencia entre 1982 y 1986 (Symonds et al. 1995). El primer caso de disautonomía en perros fue comunicado en el año 1983 en Inglaterra (Rochlitz y Bennett 1983) y, en Estados Unidos, en 1991 (Wise y Lappin 1991).

La **Disautonomía canina y felina** es una enfermedad neurodegenerativa primaria, de causa desconocida. Es un desorden generalizado que afecta en forma predominante a los cuerpos neuronales del SNA localizados en los ganglios autónomos, en la médula espinal y en los núcleos parasimpáticos del tronco encefálico (nervios craneanos III y X). En menor grado pueden afectar-se también los ganglios espinales de las raíces dorsales, el cuerno ventral de sustancia gris espinal y los núcleos motores de otros nervios craneanos (V, VII y XII) (O'Brien y Johnson 2002; Ródenas 2012; Dewey y Talarico 2016). La etiología es desconocida, aunque se han sugerido posibles neurotoxinas o agentes infecciosos desencadenantes (Pollin y Griffiths 1992; Nunn et al. 2004).

La disautonomía tiene una distribución geográfica particular en ambas especies. En los gatos es más común en Europa, y se distribuye en Reino Unido y península Escandinava (Gaskey y Ednell 1985; Edney y Gaskell 1988). En los perros la mayoría de casos ocurren en ciertas regiones de Estados Unidos (Missouri, Kansas, Wyoming; colorado, Dakota del Norte, Montana, Iowa y Tennessee occidental) (Hull et al. 2015); es infrecuente en Europa (O'Brien y Johnson 2002). En esta especie también se observa una distribución

temporal, con mayor incidencia aparente a fines del verano y principios de primavera, entre febrero y abril, tal vez relacionada con la época de lluvia (Berghaus et al. 2001).

Los perros de ambientes rurales que viven en granjas y están en contacto con pasto, ganado o animales silvestres muertos presentan mayor riesgo de presentar disautonomía canina. Aunque la enfermedad puede afectar animales de cualquier edad, en general se observa más frecuentemente en adultos jóvenes, con edades medias entre 14 y 18 meses (Berghaus et al. 2001). Hay comunicaciones y datos no publicados de camadas enteras afectadas (Harkin et al. 2002; Hull et al. 2015). En los gatos, el promedio de aparición de los signos clínicos de disautonomía felina es de 2.25 años y, a diferencia de lo que ocurre en perros, no se han identificado factores de riesgo en esta especie (Sharp et al. 1984; Edney et al. 1987; Kidder et al. 2008)

Los hallazgos clínicos más consistentes son inespecíficos e incluyen anorexia, pérdida de peso y depresión. Los signos asociados a la disfunción parasimpática consisten en mucosas y ollares resecos, constipación, queratoconjuntivitis seca, pupilas fijas (midriáticas), regurgitación o vómitos, retardo del vaciamiento gastrointestinal, disuria y megae-sófago. Los signos asociados a la disfunción simpática resultan en colapso de la membrana nictitante, bradicardia y síncope. Puede haber signos somáticos como paraparesia leve y arreflexia anal (Lorenz et al. 2012c; Ródenas 2012; Dewey y Talarico 2016). En los gatos se describe una aparición aguda de los signos clínicos, con anorexia, pérdida de peso,

depresión, protrusión de la membrana nictitante y constipación, que se desarrollan en un período de 48 horas (Sharp et al. 1984; Edney et al. 1987; Kidder et al. 2008). En los perros la aparición es aguda o subaguda, con predominio de vómitos y diarreas, depresión e inapetencia; los signos clínicos se desarrollan en unas 2 semanas (O'Brien y Johnson 2002; Hull et al. 2015; Dewey y Talarico 2016).

Los principales cambios histopatológicos se han hallado en las neuronas simpáticas y parasimpáticas (Guscetti et al. 1991; Griffiths et al. 1985). Los casos agudos muestran cambios degenerativos en la mayoría de las neuronas, mientras que en los casos subagudos muchas neuronas sobreviven. En los ganglios simpáticos hay cantidad de células gliales, demostradas por medio de marcadores inmunohistoquímicos (GFAP, S-100) (Guscetti et al. 1991). Los principales cambios ultraestructurales consisten en núcleos excéntricos y crenados, pérdida de sustancia de Nissl y ribosomas, cisternas distendidas y vacuolas llenas de material floculante. A menudo se observan acúmulos de membranas lisas apiladas y vacuolas autofágicas (Griffiths et al. 1985).

No hay tratamiento eficaz para la Disautonomía, y el pronóstico es desfavorable. En los perros hay un índice de mortalidad de más del 92% (Berghaus et al. 2002). En los gatos se ha comunicado una mortalidad del 50% en los 2 primeros meses después del inicio de la enfermedad; luego de transcurridos 18 meses, el 70% de los animales mueren o son eutanasiados. La resolución completa ocurre en aproximadamente el 25% de los gatos afectados (Sharp et al. 1984).

Bibliografía

- Abitbol M., Thibaud J-L., Olby N., et al. 2010. A canine Arylsulfatase G (*ARSG*) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*;107(33):14775-14780. doi/10.1073/pnas.0914206107.
- Agler C., Nielsen D.M., Urkasemsin G., et al. 2014. Canine hereditary ataxia in old English sheepdogs and Gordon setters is associated with a defect in the autophagy gene encoding *RAB24*. *PLoS Genet*;10(2):e1003991.
- Antonicek H., Persohn E., Schachner M. 1987. Biochemical and functional characterization of a novel neuron-glia adhesion molecule that is involved in neuronal migration. *J Cell Biol*;104:1587-1595.
- Aye M.M., Izumo S., Inada S., et al. 1998. Histopathological and ultrastructural features of feline hereditary cerebellar cortical atrophy; a novel animal model of human spinocerebellar degeneration. *Acta Neuropathol*;96(4):379-387.
- Balice-Gordon R.J., Smith D.B., Goldman J., et al. 2000. Functional motor unit failure precedes neuromuscular degeneration in canine motor neuron disease. *Ann Neurol*;47:596-605.
- Barker E.N., Dawson L.J., Rose J.H., et al. 2016. Degenerative encephalopathy in Nova Scotian Duck Tolling Retrievers presenting with a rapid eye movements sleep behavior disorder. *J Vet Int Med*;30:1681-1689.
- Barone G., Foureman P., de Lahunta A. 2002. Adult-onset cerebellar cortical abiotrophy and retinal degeneration in 2 domestic shorthair cat. *J Am Anim Hosp Assoc*;38:51-54.

- Berghaus R.D., O'Brien D.P., Johnson G.C., et al. 2001. Risk factors for development of dysautonomia in dogs. *J Am Vet Med Assoc*;218:1285-1290.
- Bhatti S.F., Vanhaesebrouck A.E., Van Soens I., et al. 2011. Myokymia and neuromyotonia in 37 Jack Russell terriers. *Vet J*;189:284-288.
- Bildfell R.J., Mitchell S.K., de Lahunta A. 1995. Cerebellar cortical degeneration in a Labrador retriever. *Can Vet J*;36(9):570-2.
- Bjorck G., Dyrendhal S., Olsson S.E. 1957. Hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. *Vet Rec*;69:871-6.
- Blazej R.G., Mellersh C.S., Cork L.C., et al. 1998. Hereditary canine spinal muscular atrophy is phenotypically similar but molecularly distinct from human spinal muscular atrophy. *J Hered*;89:531-7.
- Braund K.G. 2003. Degenerative disorders of the Central Nervous System. In: Braund, K.G. (Ed.), *Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment*. International Veterinary Information Service, Ithaca, NY, Available from: <www.ivis.org>.
- Brown E.A., Dickinson P.J., Mansour T., et al. 2017. *FGF4* retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral disc disease in dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*;114(43):11476-11481. doi: 10.1073/pnas.1709082114/-DCSupplemental.
- Cachin M., Vandeveld M. 1991. Congenital tremor with spongy degeneration of the central nervous system in two puppies. *J Vet Intern Med*;5:87-90.
- Cantile C., Salvadori C., Modenato M., et al. 2002. Cerebellar granulo-prival degeneration in an Italian hound. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*;49(10):523-5.
- Carmichael S., Griffiths I.R., Harvey M.J. 1983. Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in bullmastiffs. *Vet Rec*;112:354-3548.
- Chieffo C., Stalis I.H., Van Winkle T.J., et al. 1994. Cerebellar Purkinje's cell degeneration and coat color dilution in a family of Rhodesian Ridgeback dogs. *J Vet Intern Med*;8(2):112-116.
- Chrisman C.L., Spencer C.P., Crane S.W., et al. 1983. Late-onset cerebellar degeneration in a dog. *J Am Vet Med Assoc*;182(7):717-720.
- Coates J.R., Carmichael K.P., Shelton G.D., et al. 1996. Preliminary characterization of a cerebellar ataxia in Jack Russell Terriers. *J Vet Intern Med*;10:176.
- Coates J.R., O'Brien D.P., Kline K.L., et al. 2002. Neonatal cerebellar ataxia in Coton de Tulear dogs. *J Vet Intern Med*;16(6):680-9.
- Cork L.C., Griffin J.W., Munnell J.F. et al. 1979. Hereditary canine spinal muscular atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*;38:209-21.
- Cork L.C., Griffin J.W., Adams R.J., et al. 1980. Animal model of human disease: motor neuron disease: spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol*;100:599-602.
- Cummings J.F., de Lahunta A. 1988. A study of cerebellar and cerebral cortical degeneration in miniature poodle pups with emphasis on the ultrastructure of Purkinje cell changes. *Acta Neuropathol*;75(3):261-71.
- Cummings J.F., George C., de Lahunta A., et al. 1989. Focal spinal muscular atrophy in two German shepherd pups. *Acta Neuropathol (Berl)*;79:113-116.
- Cummings J.F., de Lahunta A., Gasteiger E.L. 1991. Multisystemic chromatolytic neuronal degeneration in Cairn Terrier. A case with generalized cataleptic episodes. *J Vet Intern Med*;5:91-94.
- Deforest M.E., Eger C.E., Basrur P.K. 1978. Hereditary cerebellar neuronal abiotrophy in a Kerry Blue Terrier dog. *Can Vet J*;19(7):198-202.
- de Lahunta A., Averill D.R. Jr. 1976. Hereditary cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy in Kerry Blue Terriers. *J Am Vet Med Assoc*;168(12):1119-24.
- de Lahunta A., Fenner W.R., Indrieri R.J., et al. 1980. Hereditary cerebellar cortical abiotrophy in the Gordon Setter. *J Am Vet Med Assoc*;177(6):538-541.
- De Lahunta A. 1990. Abiotrophy in domestic animals: a review. *Can J Vet Res*;54(1):65-76.
- De Michele G., Coppola G., Cocozza S., et al. 2004. A pathogenetic classification of the hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol*;251(8):913-922.
- Dewey C.W. 2016. Cap. 7: Encephalopathies: Disorders of the Brain. En: Dewey C.W., da Costa R.C. (eds.). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Wiley Blackwell, New Delhi 141-236.
- Dewey C.W., da Costa R.C. 2016. Cap. 13: Myelopathies: Disorders of the Spinal Cord. En: Dewey C.W., da Costa R.C. (eds.). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Wiley Blackwell, New Delhi 329-404.
- Dewey C.W., Talarico R.L. 2016. Cap. 17: Disorders of the peripheral nervous system; mononeuropathies and polyneuropathies. En: Dewey C.W., da Costa R.C. (eds.). *Practical Guide to Canine*

- and Feline Neurology, 3rd ed. Wiley Blackwell, New Delhi 445-480.
- Dickinson P.J., LeCoteur RA. 2004. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin Small Anim Pract*;34:1307-1359.
 - Edney A.T.B., Gaskell C.J., Sharp N.J.H. 1987. Feline dysautonomia—an emerging disease. *J Small Anim Pract*;28:333-416.
 - Edney A.T., Gaskell C.J. 1988. Feline dysautonomia around the world. *Vet Rec*;123:451-452.
 - Eger C.E., Huxtable C.R.R., Chester Z.C., et al. 1998. Progressive tetraparesis and laryngeal paralysis in a young Rottweiler with neuronal vacuolation and axonal degeneration: an Australian case. *Aust Vet J*;76:733-737.
 - Fenn J., Boursnell M. Hitti, R.J., et al. 2016. Genome sequencing reveals a splice donor site mutation in the *SNX14* gene associated with a novel cerebellar cortical degeneration in the Hungarian Vizsla dog breed. *Genetics*;17:213. Doi 10.1186/s12863-016-0433-y
 - Flegel T., Matiasek K., Henke D., et al. 2007. Cerebellar cortical degeneration with selective granule cell loss in Bavarian mountain dogs. *J Small Anim Pract*;48(8):462-5.
 - Forman O.P., De Risio L., Stewart J., et al. 2012. Genome-wide mRNA sequencing of a single canine cerebellar cortical degeneration case leads to the identification of a disease associated *SPTBN2* mutation. *BMC Genet*;13:55.
 - Forman O.P., De Risio L., Mellersh C.S. 2013. Missense mutation in *CAPN1* is associated with spinocerebellar ataxia in the Parson Russell terrier dog breed. *PLoS One*;8(5):1-8.
 - Forman O.P., De Risio L., Matiasek K., et al. 2015. Spinocerebellar ataxia in the Italian Spinone dog is associated with an intronic GAA repeat expansion in *ITPR1*. *Mamm Genome*;26(1-2):108-117. doi: 10.1007/s00335-014-9547-6.
 - Gandini G., Botteron C., Brini E., et al. 2005. Cerebellar cortical degeneration in three English bulldogs: clinical and neuropathological findings. *J Small Anim Pract*;46(6):291-294.
 - Gaskell C.J., Edney A.T.B. 1985. Feline dysautonomia distribution. *Veterinary Record*;117:395.
 - Geiger D.A., Miller A.D., Cutter-Schatzberg K., et al. 1999. Encephalomyelopathy and polyneuropathy associated with neuronal vacuolation in two Boxer littermates. *Vet Pathol*;46(6):1160-1165.
 - Gill J.M., Hewland M. 1980. Cerebellar degeneration in the border collie. *N Z Vet J*;28(8):170.
 - Gilliam D., O'Brien D.P., Coates J.R., et al. 2014. A homozygous *KCNJ10* mutation in Jack Russell terriers and related breeds with spinocerebellar ataxia with myokymia, seizures, or both. *J Vet Intern Med*;28(3):871-877.
 - Gloor S., Antonicek H., Sweadner K.J., et al. 1990. The adhesion molecule on glia (AMOG) is a homologue of the beta subunit of the Na,K-ATPase. *J Cell Biol*;110:165-174.
 - Green S.L., Bouley D.M., Pinter M.J., et al. 2001. Canine motor neuron disease: clinicopathologic features and selected indicators of oxidative stress. *Vet Intern Med*;15:1121-19.
 - Green S.L., Tolwani R.J., Varma S., et al. 2002. Structure, chromosomal location, and analysis of the canine Cu/Zn superoxide dismutase (*SOD1*) gene. *J Hered*;93:119-124.
 - Griffiths I.R., Sharp N.J., McCulloch M.C., 1985. Feline dysautonomia (the Key-Gaskell syndrome): an ultra structural study of autonomic ganglia and nerves. *Neuropathology and Applied Neurobiology*;11:17-29.
 - Guscelli F., Pospischil A., Lauchli C., et al. 1991. Pathomorphology of feline dysautonomia (Key-Gaskell syndrome). Histologic, electron microscopic and immunohistologic findings in 4 cats. *Tieraerztliche Praxis K und G*;19:296-301.
 - Guergueltcheva V., Azmanov D.N., Angelicheva D., et al. 2012. Autosomal-recessive congenital cerebellar ataxia is caused by mutations in metabotropic glutamate receptor 1. *Am J Hum Genet*;91(3):553-64.
 - Gumber S., Cho D-y, Morgan T.W. 2010. Late onset of cerebellar abiotrophy in a Boxer dog. *Veterinary Medicine International*. Article ID 406275, 4 pages doi:10.4061/2010/406275.
 - Harkin K.R., Nietfeld J., Fischer J.R., et al. 2002. Dysautonomia in a family of German shorthaired pointers. *J Am Anim Hosp Assoc*;38:55-59.
 - Hartley W.J. 1963. Lower motor neuron disease in dogs. *Acta Neuropathol (Berl)*;2:334-342.
 - Hartley W.J., Barker J.S.F., Warner R.A., et al. 1978. Inherited cerebellar degeneration in the rough coated collie. *Aust Vet Pract*;8(2):79-85.
 - He Q., Lowrie C., Shelton G.D., et al. 2005. Inherited motor neuron disease in domestic cats: a model of spinal muscular atrophy. *Pediatr Res*;57:324-330.
 - Hersheshon J., Haworth A., Houlden H. 2012. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. *Hum Mutat*;33(9):1324-32.
 - Higgins R.J., LeCoteur RA., Kornegay J.N., et al. 1998. Late-onset progressive spinocerebellar degeneration in Brittany

- Spaniel dogs. *Acta Neuropathol*;96(1):97-101.
- Hopkins A.L., Clarke J. 2010. Episodic cerebellar dysfunction in a bichon frise: a canine case of episodic ataxia? *J Small Anim Pract*;51(8):444-446.
 - Huang L., Warman J., Carter M.T., et al. 2012. Missense mutations in *ITPR1* cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis*;7:67.
 - M.M. et al. 2015. Canine dysautonomia in a litter of Havanese puppies. *J Vet Diagn Investig*;27(5):627-631.
 - Huska J., Gaitero L., Snyman H.N., et al. 2013. Cerebellar granuloprival degeneration in an Australian kelpie and a Labrador retriever dog. *Can Vet J*;54(1):55-60.
 - Hutagalung A.H., Novick P.J. 2011. Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology. *Physiol Rev*;91:119-149.
 - Inada S., Sakamoto H., Haruta K., et al. 1978. A clinical study on hereditary progressive neurogenic muscular atrophy in Pointer dogs. *Nippon Juigaku Zasshi*;40:539-47.
 - Inada S., Mochizuki M., Izumo S., et al. 1996. Study of hereditary cerebellar degeneration in cats. *Am J Vet Res*;57(3):296-301.
 - Jaggy A., Vandeveld M. 1988. Multisystem neuronal degeneration in Cocker Spaniels. *J Vet Intern Med*;2:117-120.
 - Jayadev S., Bird T.D. 2013. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med*;15:673-683.
 - Jenkins C.A., Kalmar L., Matiasek K., et al. 2020. Characterisation of canine *KCNIP4*: a novel gene for cerebellar ataxia identified by whole-genome sequencing two affected Norwegian Buhund dogs. *PLOS Genetics* | <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008527>.
 - Jokinen T.S., Rusbridge C., Steffen F., et al. 2007. Cerebellar cortical abiotrophy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Small Anim Pract*;48(8):470-3.
 - Johnson R.P., Neer T.M., Partington B.P., et al. 2001. Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in bullmastiffs. *Vet Radiol Ultrasound*;42:246-249.
 - Jolly R.D., Ealkley S.U. 1997. *Lysosomal Storage Diseases: An Essay in Comparative Pathology*. *Vet Pathol*;34:527-548.
 - Jones B.R., Alley M.R., Shimada A. 1992. An encephalomyelopathy in related Birman kittens. *N Z Vet J*;40:160-163.
 - Kent M., Knowles K., Glass E., et al. 1999. Motor neuron abiotrophy in a saluki. *J Am Anim Hosp Assoc*;35:436-439.
 - Kent M., Glass E., deLahunta A. 2000. Cerebellar cortical abiotrophy in a beagle. *J Small Anim Pract*;41(7):321-323.
 - Key T.J., Gaskell C.J. 1982. Puzzling syndrome in cats associated with pupillary dilatation. *Vet Rec*;110:160.
 - Kidder A.C., Johannes C., O'Brien D.P., et al. 2008. Feline dysautonomia in the Midwestern United States: a retrospective study of nine cases. *J Feline Med and Surg*;10:130-136.
 - Kleiter M., Högl S., Kneissl S., et al. 2011. Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia in Malinois Puppies: A Hereditary Autosomal Recessive Disorder? *J Vet Intern Med*;25:490-96.
 - Klockgether T., Paulson H. 2011. Milestones in ataxia. *Mov Disord*;26(6):1134-1141.
 - Kortz G.D., Meier W.A., Higgins R.J., et al. 1997. Neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration in young Rottweiler dogs. *Vet Pathol*;34:296-302.
 - Kyöstilä K., Cizinauskas S., Seppälä E., et al. 2012. A *SEL1L* mutation links a canine progressive early-onset cerebellar ataxia to the endoplasmic reticulum-associated protein degradation (ERAD) machinery. *PLoS Genet*;8(6):e1002759.
 - Letko A., Dietschi E., Nieburg M., et al. 2019. A missense variant in *SCN8A* in Alpine Dachshund dogs affected by Spinocerebellar ataxia. *Genes*;10:362. [Doi:10.3390/genes10050362](https://doi.org/10.3390/genes10050362).
 - Lin D.J., Hermann K.L., Schmahmann J.D. 2014. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. *Mov Disord*;29(Suppl 3):294-304.
 - Lorenz M.D., Cork L.C., Griffin J.W., et al. 1979. Hereditary spinal muscular atrophy in Brittany spaniels: clinical manifestations. *J Am Vet Med Assoc*;175:833-9.
 - Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. 2012a. Cap. 7: Tetraparesis, Hemiparesis and Ataxia. En: Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th ed. Elsevier Saunders, St. Louis Missouri 162-200.
 - Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. 2012b. Cap. 8: Ataxia of the Head and the Limbs. En: Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th ed. Elsevier Saunders, St. Louis Missouri 250-281.
 - Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. 2012c. Cap. 15: Systemic or Multifocal Signs. En: Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th ed. Elsevier Saunders, St. Louis Missouri 432-439.
 - Lorenzo Fernández V., Bernardini M. 2007. Cap. 14: Enfermedades Degenerativas. En: Lorenzo Fernández V., Bernardini M. (eds.). *Neurología del Perro y del Gato*. Ed. Intermédica, Buenos Aires 283-293.

- Luttgen P.J., Storts R.W. 1987. Central nervous system status spongiosus of Saluky dogs. Proc 5th ACVIM meeting.
- Mandara M.T., Di Meo A. 1998. Lower motor neuron disease in the Griffon Briquet Vendeen dog. Vet Pathol;35:412-4.
- Mari L., Matiassek K., Jenkims C.A., et al. 2018. Hereditary ataxia in four related Norwegian Buhunds. J Am Vet Med Assoc;253(6):774-780.
- March P.A. 1996. Degenerative Brain Diseases. Vet Clin Small Anim;26(4):945-972.
- Mauri N., Kleiter M., Leschnik M., et al. 2017a. A missense variant in *KCNJ10* in Belgian Shepherd dogs affected by spongy degeneration with cerebellar ataxia (SDCA1). G3 (Bethesda);7:663-669.
- Mauri N., Kleiter M., Dietschi E., et al. 2017b. A SINE insertion in *ATP1B2* in Belgian Shepherd dogs affected by Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia (SCDA2). G3-Genes Genomes Genetic;7(8):g3.117.043018.
- Mhlanga-Mutangadura T., Johnson G.S., Schnabel R.D., et al. 2016a. A mutation in the Warburg syndrome gene, *RAB3GAP1*, causes a similar syndrome with polyneuropathy and neuronal vacuolation in Black Russian Terrier dogs. Neurobiol Dis;86:75-85.
- Mhlanga-Mutangadura T., Johnson G.S., Ashwini A., et al. 2016b. A homozygous *RAB3GAP1*:c.743delC mutation in Rottweilers with neuronal vacuolization and spinocerebellar degeneration. J Vet Intern Med;30:813-818.
- Montgomery D.L., Storts R.W. 1983. Hereditary striatonigral and cerebello-olivary degeneration of the Kerry Blue Terrier. I. Gross and light microscopic central nervous lesions. Vet Pathol;20:143-159.
- Montgomery D.L., Storts R.W. 1984. Hereditary striatonigral and cerebello-olivary degeneration of the Kerry Blue Terrier. II. Ultrastructural lesions in the caudate nucleus and cerebellar cortex. J Neuropathol Experim Neurol;43:263-275.
- Montoliu P., Morales C., Bernardini M. 2012. Cap. 6: Encefalopatías. En: Morales C., Montoliu P. (eds.). Neurología Canina y Felina. Multimédisca Ediciones Veterinarias, Barcelona 239-273.
- Morales C., Bernardini M., Pumarola M., et al. 2000. Familiar spongy degeneration in Cocker spaniel dogs. Proc. 14th ECVN Symposium, Londres.
- Morales C. 2012. Cap. 14: Problemas neurológicos en la micción y defecación. Alteraciones pupilares. Disautonomía. En: Morales C., Montoliu P. (eds.). Neurología Canina y Felina. Multimédisca Ediciones Veterinarias, Barcelona 509-534.
- Morita T., Nakamura K., Sawada M., et al. 2004. Inositol 1,4,5-triphosphate receptor protein immunohistochemistry of cerebellar Purkinje cells in two dogs with hypoglycemia. Vet Pathol;41:82-86.
- Negrin A., Bernardini M., Baumgärtner W., et al. 2006. Late onset cerebellar degeneration in a middle-aged cat. J Feline Med Surg;8(6):424-429.
- Nunn F., Cave T.A., Knottenbelt C., et al. 2004. Association between Key-Gaskell syndrome and infection by Clostridium botulinum type C/D. Vet Rec;155:111-115.
- O'Brien D. 1993. Hereditary cerebellar ataxia. From the Proceedings 11th ACVIM Forum. Washington, DC. p. 546-549.
- O'Brien D.P., Johnson G.C. 2002. Dysautonomia and autonomic neuropathies. Vet Clin Small Anim;32:251-265.
- O'Brien D.P., Johnson G.S., Schnabel R.D., et al. 2005. Genetic mapping of canine multiple system degeneration and ectodermal dysplasia loci. J Hered;96(7):727-734.
- O'Brien D.P., Zeng R., Schnabel R.D., et al. 2013. Identification of two breed-specific mutations associated with canine multiple system degeneration using whole genome resequencing. Proc ACVIM Forum.
- Olby N. 2004. Motor neuron disease: inherited and acquired. Vet Clin Small Anim;34:1403-1418.
- Olby N., Blot S., Thibaud J.L., et al. 2004. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire terriers. J Vet Intern Med;18(2):201-208.
- Palmer A.C., Payne J.E., Wallace M.E. 1973. Hereditary quadriplegia and amblyopia in the Irish Setter. J Small Anim Pract;14:343-352.
- Palmer A.C., Blakemore W.F., 1989. A progressive neuronopathy in the young Cairn terrier. J Small Anim Pract;30:101-106.
- Perille A.L., Baer K., Joseph R.J., et al. 1991. Postnatal cerebellar cortical degeneration in Labrador Retriever puppies. Can Vet J;32(10):619-21.
- Pollin M.M., Griffiths I.R. 1992. A review of the primary dysautonomias of domestic animals. J Comparative Pathol;106:99-119.
- Pool W.A. 1928. "Grass disease" in horses. Vet Rec;8:23-30.
- Price D.L., Cleveland D.W., Koliatsos V.E. 1994. Motor neuron disease and animal models. Neurobiol Dis;1:3-11.

- Pumarola M., Fondevila D., Borrás D., et al. 1999. Neuronal vacuolation in young Rottweiler dogs. *Acta Neuropathol*;97:192-195.
- Rich M.M., Waldeck R.F., Cork L.C., et al. 2002. Reduced endplate currents underlie motor unit dysfunction in canine motor neuron disease. *J Neurophysiol*;88:3293-304.
- Reading M.J., McKerrell R.E. 1993. Suspected myokymia in a Yorkshire Terrier. *Vet Rec*;132:587-588.
- Resibois A., Poncelet L., 2004. Olivopontocerebellar atrophy (OPCA) in two adult cats, sporadic cases or new genetic entity. *Vet Pathol*;41:20-29.
- Rochlitz I., Bennett .AM. 1983. Key-Gaskell syndrome in a bitch. *Vet Rec*;112:614-615.
- Ródenas S. 2012. Cap. 8: Enfermedades de sistema nervioso periférico, músculo y unión neuromuscular. En: Morales C., Montoliu P. (eds.). *Neurología Canina y Felina*. Multimédica Ediciones Veterinarias, Barcelona 323-394.
- Rohdin C., Ludtke L., Wohlsein P., et al. 2010a. New aspects of hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. *Vet Rec*;166(18):557-60.
- Rohdin C., Karistam E., Jaderlund K.H. et al. 2010b. Acquired motor neuron loss causing severe pelvic limb contractures in a young cat. *J Feline Med Surgery*;12:237-240.
- Rohdin C., Gilliam D., O'Leary C.A., et al. 2015. A *KCNJ10* mutation previously identified in the Russell group of terriers also occurs in smooth-haired fox terriers with hereditary ataxia and in related breeds. *Acta Veterinaria Scandinavica*;57:26.
- Sack G.H. Jr, Cork L.C., Morris J.M., ety al. 1984. Autosomal dominant inheritance of hereditary canine spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*;15:369-73.
- Salvadori C., Tartarelli C.L., Baroni M., et al. 2005. Peripheral nerve pathology in two Rottweilers with neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration. *Vet. Pathol*;42:852-855.
- Salvadori C., Tartarelli C.L., Baroni M., et al. 2007. Neuronal vacuolation, myelopathy and laryngeal neuropathy in a mixed-breed dog. *J Vet Med Physiol Pathol Clin Med*;54:445-448.
- Sandefeldt E., Cummings J.F., de Lahunta A., et al. 1973. Hereditary neuronal abiotrophy in the Swedish Lapland dog. *Cornell Veterinarian* 63:1-71.
- Sandefeldt E., Cummings J.F., de Lahunta A., et al. 1976. Animal model of human disease. Infantile spinal muscular atrophy, Werdnig-Hoffman disease. Animal model: Hereditary neuronal abiotrophy in Swedish Lapland dogs. *Am J Pathol*;82:649-652.
- Sanders S.G. 2016. Cap.12: Cerebellar diseases and tremor syndromes. En: Dewey C.W., da Costa R.C. (eds.). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Wiley Blackwell, New Delhi 299-327.
- Sandy J.R., Slocombe R.F., Mitten R.W., et al. 2002. Cerebellar abiotrophy in a family of border collie dogs. *Vet Pathol*;39:736-739.
- Sharp N.J.H., Nash A.S., Griffiths I.R. 1984. Feline dysautonomia (the Key-Gaskell syndrome): a clinical and pathological study of forty cases. *J Small Anim Pract*;25:599-615.
- Shearman J.R., Cook R.W., McCowan C., et al. 2011. Mapping cerebellar abiotrophy in Australian Kelpies. *Anim Genet*;42(6):675-678.
- Shell L.G., Jortner B.S., Leib M.S. 1987. Familial motor neuron disease in Rottweiler dogs: neuropathologic studies. *Vet Pathol*;24:135-139.
- Simpson K., Eminaga S., Cherubini G.B. 2012. Hereditary ataxia in Jack Russell terriers in the UK. *Vet Rec*;170(21):548.
- Sisó S., Hanzlíček D., Fluehmann G., Kathmann I., Tomek A., Papa V., Vandeveld M. 2006. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. *The Veterinary Journal*. 171: 20-38.
- Steinberg H.S., Troncoso J.C., Cork L.C., et al. 1981. Clinical features of inherited cerebellar degeneration in Gordon setters. *J Am Vet Med Assoc*;179(9):886-890.
- Steinberg H.S., Winkle T.V., Bell J.S., et al. 2000. Cerebellar degeneration in Old English Sheepdogs. *J Am Vet Med Assoc*;217(8):1162-1165.
- Stockard C.R. 1936. An hereditary lethal factor for localized motor and preganglionic neurons with a resulting paralysis in the dog. *Am J Anat*;59:1-53.
- Strupp M., Kalla R., Claassen J., et al. 2011. A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. *Neurology*;77(3):269-275.
- Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta, A. 1995. Cap. 3: Inflammatory diseases of the central nervous system. En: Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta, A. (eds.). *Veterinary Neuropathology*. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis Missouri 95-188.
- Symonds H.W., McWilliams P., Thompson H, et al. 1995. A cluster of cases of feline

- dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) in a closed colony of cats. *Vet Rec*;136:353-355.
- Thames R.A., Robertson I.D., Flegel T., et al. 2010. Development of a morphometric magnetic resonance image parameter suitable for distinguishing between normal dogs and dogs with cerebellar atrophy. *Vet Radiol Ultrasound*;51(3):246-53.
 - Thomas J.B., Robertson D. 1989. Hereditary cerebellar abiotrophy in Australian kelpie dogs. *Aust Vet J*;66(9):301302.
 - Tiemeyer M.J., Singer H.S., Troncoso J.C., et al. 1984. Synaptic neurochemical alterations associated with neuronal degeneration in an inherited cerebellar ataxia of Gordon setters. *J Neuropathol Exp Neurol*;43:580-91.
 - Tipold A., Fatzer R., Jaggy A., et al. 2000. Presumed immune-mediated cerebellar granuloprival degeneration in the Coton de Tulear breed. *J Neuroimmunol*;110(1-2):130-3.
 - Troncoso J.C., Cork L.C., Price D.L. 1985. Canine inherited ataxia: ultrastructural observations. *J Neuropathol Exp Neurol*;44:165-75.
 - Urkasemsin G., Linder K.E., Bell J.S., et al. 2010. Hereditary cerebellar degeneration in Scottish terriers. *J Vet Intern Med*;24(3):565-570
 - Urkasemsin G., Linder K.E., Bell J.S., et al. 2012. Mapping of Purkinje neuron loss and polyglucosan body accumulation in hereditary cerebellar degeneration in Scottish terriers. *Vet Pathol*;49(5):852-9.
 - Urkasemsin G., Olby N. 2014. Canine Hereditary Ataxia. *Vet Clin Small Anim*;44:1075-1089.
 - van den Ingh T.S., Mandigers P.J., van Nes J.J. 1998. A neuronal vacuolar disorder in young Rottweiler dogs. *Vet Rec*;142:245-247.
 - Vandeveld M., Greene C.E., Hoff E.J. 1976. Lower motor neuron disease with accumulation of neurofilaments in a cat. *Vet Pathol*;13:428-435.
 - van der Merwe L.L., Lane E. 2001. Diagnosis of cerebellar cortical degeneration in a Scottish terrier using magnetic resonance imaging. *J Small Anim Pract* 2001;42(8):409-12.
 - van Tongern S.E., van Vonderden I.K., van Nes J.J., et al. 2000. Cerebellar cortical abiotrophy in two Portuguese Podenco littermates. *Vet Q*;22(3):172-174.
 - Van Ham L., Bhatti S., Polis I., et al. 2004. 'Continuous muscle fibre activity' in six dogs with episodic myokymia, stiffness and collapse. *Vet Rec*;155:769-774.
 - Van Poucke M., Stee K., Bhatti S.F., et al. 2017. The novel homozygous *KCNJ10* c.986T.C (p.(Leu329Pro)) variant is pathogenic for the SeSAME/EAST homologue in Malinois dogs. *Eur J Hum Genet*;25:222-226.
 - Vanderver A., Prust M., Tonduti D., Mochel F. et al. 2015. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*;114(4):494-500.
 - Vanhaesebrouck A., Bhatti S., Bavegems V., et al. 2010. Inspiratory stridor secondary to palatolinguar myokymia in a Maltese dog. *J Small Anim Pract*;51:173-175.
 - Vanhaesebrouck A., Bhatti S., Polis, I.E., et al. 2011. Neuromyotonia in a dachshund with clinical and electrophysiological signs of spinocerebellar ataxia. *J Small Anim Pract*;52:547-550.
 - Vanhaesebrouck A.E., Bhatti S.F.M., Franklin R.J.M., et al. 2013. Myokymia and neuromyotonia in veterinary medicine: a comparison with peripheral nerve hyperexcitability syndrome in humans. *Vet J*;197:153-162.
 - Vite C.H., Dayrell-Hart B., Lexa F., et al. 1996. Atypical disease progression and MR imaging of a Kerry Blue Terrier with cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy. *Progress in Veterinary Neurology*;7:2-15.
 - Wessmann A., Goedde T., Fischer A., et al. 2004. Hereditary ataxia in the Jack Russell Terrier—clinical and genetic investigations. *J Vet Intern Med*;18(4):515-521.
 - Wiedmer M., Oevermann A., Borer-Germann S.E., et al. 2015. A *RAB3GAP1* SINE insertion in Huskies with polyneuropathy, ocular abnormalities and neuronal vacuolation (POANV) resembling human Warburg Micro Syndrome 1 (WARBM1). *G3 (Bethesda)*;6(2):255-262.
 - Wise L.A., Lappin M.R. 1991. A syndrome resembling feline dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) in a dog. *J Amer Vet Med Assoc*;198(12):2103-2106.
 - Yasuba M., Okimoto K., Lida M., et al. 1988. Cerebellar cortical degeneration in Beagle dogs. *Vet Pathol*;25:315-317.
 - Zaal M.D., van den Ingh T.S., Goedegebuure S.A., et al. 1997. Progressive neuronopathy in two Cairn terrier littermates. *Vet Quart*;19:34-36.
 - Zeng R., Farias F.H., Johnson G.S., et al. 2011. A truncated retrotransposon disrupts the *GRM1* coding sequence in Coton de Tulear Dogs with Bander's neonatal ataxia. *J Vet Intern Med*;25(2):267-72.



neurolatinvet

Resúmenes de los trabajos científicos

II Congreso de Neurocirugía Veterinaria,
VII Congreso Latinoamericano de
Neurología Veterinaria,
X Encuentro de Neurología Veterinaria
del Cono Sur

Mendoza, argentina, 17 al 19 de setiembre de 2019

Degeneración cerebelar cortical asociada a linfoma intracraneano en un gato doméstico

Parra A1; Gómez M¹ & González C²

¹Universidad Austral de Chile, Valdivia, CHILE; alejandravet2016@gmail.com; marcelogomez@uach.cl

²Universidad Andrés Bello, Santiago, CHILE; carlosgonzalez@unab.cl

Introducción

La degeneración cerebelar cortical (CCD) se define como la muerte prematura e irreversible de células de la corteza cerebelar. La CCD se caracteriza histológicamente por la pérdida sustancial de células de Purkinje, capa granular y/o astrocitos. La etiología de la CCD en animales domésticos es heterogénea (ejemplo: agentes infecciosos, tóxicos) aunque generalmente se asocia a un gen autosómico recesivo. La CCD también se ha descrito en seres humanos como parte de síndromes neurológicos paraneoplásicos. El linfoma es el segundo tumor intracraneano más común en gatos domésticos y la infección por FeLV se ha asociado con la presencia de estas neoplasias. Linfomas del sistema nervioso central (SNC) asociados con CCD paraneoplásico o infección por FeLV no se han comunicado previamente. El objetivo de este reporte es documentar el

primer caso de CCD probablemente asociado con la infección de FeLV y / o el linfoma cerebelar en un gato doméstico joven.

Reseña, examen clínico y métodos complementarios

Gato doméstico, indoor de 8 meses de edad fue atendido en el Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile por signos neurológicos, con duración de 2 semanas. Al examen clínico neurológico se evidenció alteración mental, nistagmo vertical posicional, midriasis bilateral, estrabismo ventral unilateral, respuesta de amenaza disminuida, marcha hipermétrica y temblor de intención de la cabeza. Los resultados hematológicos y bioquímicos estaban dentro de los rangos de referencia. El análisis de LCR indicó pleocitosis mononuclear y neutrofílica. El felino fue positivo para FeLV. La TAC se evidenció múltiples áreas hiperdensas heterogéneas en ambos hemisferios

cerebrales, ventriculomegalia leve y una masa hiperdensa homogénea en fosa craneal caudal. Los propietarios solicitaron la eutanasia humanitaria. El análisis macroscópico *post mortem* evidenció una masa friable intracraneana localizada en el hemisferio cerebelar derecho. El análisis histopatológico de cerebelo indicó cambios degenerativos, desmielinización de la sustancia blanca y pérdida severa de células de Purkinje. Estos cambios microscópicos se asociaron con un diagnóstico patológico de degeneración cerebelar cortical. Adicionalmente, el análisis histológico de la masa reveló linfoma cerebelar. La inmunotinción CD20 (Linfocitos B) fue positiva en un 90%. El diagnóstico patológico fue de CCD y linfoma cerebelar concomitante.

Discusión y conclusiones

Los cambios microscópicos en el cerebelo del gato afectado fueron consistentes con reportes

previos de CCD y linfoma primario del cerebelo. Sin embargo, no se encontraron comunicaciones de la presencia simultánea de ambas entidades patológicas. En seres humanos, el CCD también se observa como un síndrome neurológico paraneoplásico, asociado con linfoma de Hodgkin y otros tumores. El linfoma primario de células B del cerebelo observado en este caso presentaba células tumorales similares al linfoma de Hodgkin y su aparición se podría relacionar con la infección a FeLV. El CCD no ha sido comunicado previamente

como síndrome paraneoplásico en felinos. Según los autores, este es el primer informe de CCD en un gato doméstico joven con linfoma cerebelar y FeLV concomitante. Es posible que el presente caso de CCD pueda estar asociado etiológicamente con el FeLV y / o como síndrome paraneoplásico de linfoma cerebelar.

Bibliografía

- Avramova B, Hristova T, Yordanova M, et al. Cerebellar degeneration as a rare paraneoplastic Syndrome in a

child with Hodgkin Lymphoma. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2015; 6: 470-472.

- Biolatti C, Gianella P, Capucchio, Borrelli A, Angelo D. Late onset and rapid progression of cerebellar abiotrophy in a domestic shorthair cat. *Journal of Small Animal Practice* 2010; 51: 123-126.
- Scott EY, Woolard KD, Finnno CJ, Murray JD. Cerebellar abiotrophy across domestic species. *Cerebellum* 2018; 17: 372-379.

Diagnóstico molecular de *Gurltia paralyisans* en suero y líquido cefalorraquídeo de gatos domésticos (*Felis catus*)

López-Contreras FJ^{1*}; Gómez-Jaramillo M¹; Morera FJ¹; Muñoz P¹; Moroni M¹; Sepúlveda P¹; Hirzmann J²; Hermosilla C² & Taubert A²

¹Universidad Austral de Chile, Valdivia, CHILE

²Justus-Liebig University of Giessen, Giessen, GERMANY

*e-mail: freddy.lopez@postgrado.uach.cl

Introducción

Gurltia paralyisans es un nematodo Metastrongylido, de tipo angio y neurotrópico que afecta a felinos domésticos y silvestres. Se localiza principalmente en las venas leptomeníngicas de la médula espinal a nivel de los segmentos toracolumbar y/o lumbosacro, cursando con signos clínicos de paraparesia/plejía crónica progresiva e incontinencia urinaria y/o fecal. Se han comunicado casos en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Uruguay y España. Los exámenes de sangre, parasitológicos e imagenológicos no son concluyentes para un diagnóstico definitivo y se requiere de un análisis *post mortem* para ello. El objetivo de este trabajo fue evaluar el diagnóstico molecular de *G. paralyisans* en muestras de suero y líquido cefalorraquídeo de gatos domésticos naturalmente infectados.

Materiales y método

Se colectaron muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) de 7 gatos con signos compatibles de gurltiosis (paraparesia/paraplejía crónica). Los gatos provenían de áreas rurales del sur de Chile donde previamente se han comunicado casos de gurltiosis. Las muestras fueron analizadas por PCR semianidado, utilizando los oligonucleótidos universales AaGp28Ss1 y AaGp28Sa1 (*Gurltia paralyisans*/*Aelurostrongylus abstrusus*), y los oligonucleótidos específicos AaGp28Ss1/Gp28Sa3 y Aa28Ss2/AaGp28Sa1 (*G. paralyisans* y *A. abstrusus*, respectivamente). Los amplicones fueron purificados y secuenciados, basados en el gen 18S ribosomal de *G. Paralyisans* (GenBank: JX975484.2). Se realizó necropsia completa a cada individuo para diagnóstico definitivo mediante extracción e identificación de los

nematodos. El análisis estadístico se realizó mediante un Test de McNemar para comparar la potencia de la prueba entre muestras.

Resultados

En 5 de 7 muestras de suero se detectaron fragmentos de ADN de *G. paralyisans*, y solo en 3 de 7 muestras de LCR se obtuvo material genético del parásito. En 4 de 7 individuos en los que se realizó necropsia se encontraron ejemplares adultos de *G. paralyisans* en médula espinal, y en los 3 restantes sólo se encontraron lesiones medulares compatibles con gurltiosis. El análisis mediante la prueba de McNemar indicó que las muestras de suero fueron más eficaces para detección molecular de *G. paralyisans* que las muestras de LCR. El secuenciamiento de los amplicones determinó que las bandas observadas en los geles de agarosa

correspondieron a *G. paralyans* con un 95% de similitud.

Conclusión

El PCR semianidado demostró ser una prueba diagnóstica para detección de ADN de *G. paralyans* en muestras de suero y LCR de gatos domésticos con signos sugerentes de gurltiosis. Los resultados preliminares parecen indicar que la muestra de suero fue

la mejor opción para detección molecular, además de su mayor facilidad para el muestreo.

Bibliografía

1. Gómez M, M Mieres, M Moroni, et al. 2010. Meningomyelitis due to nematode infection in four cats. *Vet Parasitol* 170:327-330.
2. Moroni M, P Muñoz, M Gómez, et al. 2012. Description of

adults and additional case reports of neurological diseases in three domestic cats from southern Chile. *Vet Parasitol* 184:377-380.

3. Mieres M, M Gómez, C Lillo, et al. 2013. Clinical, imaging and pathologic characteristics of *Gurltia paralyans* myelopathy in domestic cats from Chile. *Vet Radiol Ultrasound*, Vol. 00, No. 0, pp 1-8.

Distonía aislada persistente responsive a acetazolamida en un cachorro Bulldog Inglés

Pellegrino F.

Consultorio Profesional Veterinario. Portela 929. CABA
fernando.pellegrino2@gmail.com

La distonía se define como un trastorno hiperkinético del movimiento caracterizado por contracción muscular involuntaria, intermitente o sostenida, que provoca movimientos repetitivos y/o posturas anormales. Los pacientes humanos afectados pueden presentar también alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas asociadas (depresión y ansiedad). Los movimientos distónicos son típicamente estereotipados, generalmente en torsión o causando temblor. La mayoría de las veces es iniciada o agravada por acción voluntaria, y asociada a una sobreactivación de la actividad muscular. Suele relacionarse con lesiones o alteraciones funcionales de los núcleos basales, implicados en funciones motoras, emocionales y cognitivas. En la actualidad, las distonías se clasifican de acuerdo a 2 ejes: (1) características clínicas (edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal y características asociadas); y (2) etiología (patología del SNC, hereditaria o adquirida).

El caso comunicado corresponde a un Bulldog Inglés, macho, que presentó un cuadro de aparición aguda, con inicio de los signos a los 105 días de edad. Vive en la Provincia de Santa Fé, en una zona urbana. Se caracterizó clínicamente por episodios de blefarospasmo, protrusión de la membrana nictitante, salivación profusa, depresión del sensorio, obnubilación de la conciencia, hiperextensión cervical (distonía cervical con retrocolis) con espasmos rápidos y rítmicos de su musculatura hacia caudodorsal (temblor distónico), alteraciones de la marcha y caídas, y dificultad deglutoria (distonía oromandibular). El perro tuvo 5 episodios de gravedad creciente, previos al inicio del tratamiento definitivo, con un intervalo entre ellos entre 15 y 22 días. El primer episodio consistió exclusivamente en blefarospasmo con protrusión de la membrana nictitante; duró unas horas y cedió espontáneamente. A los 22 días comenzó nuevamente con blefarospasmo, y 8 a

10 hs después agregó depresión del sensorio y distonía cervical con retrocolis, con una duración de casi 24 horas; fue internado y se trató con fluidoterapia, dexametasona 0.5 mg/kg cada 12 hs, manitol 0,5 g/kg cada 8 hs, furosemida 1 mg/kg cada 12 hs, ranitidina 2 mg/kg cada 12 hs, ceftriaxona 20 mg/kg cada 12 hs y clindamicina 15 mg/kg cada 12 hs. La evolución fue favorable, pero parecía no depender del tratamiento, por lo que los colegas intervinientes consideraron que la terapia implementada solamente fue útil para mantenerlo hidratado y perfundido, y que la resolución de los signos clínicos fue espontánea. Los 2 siguientes episodios fueron casi idénticos en fenomenología clínica, aunque la duración iba en aumento (hasta 36 hs), con intervalos entre ellos de 15 y 14 días. También fue internado y tratado del mismo modo, con evolución similar. A los 24 días volvió a presentar los signos clínicos, y se decidió no internarlo ni hacerle ningún tipo de tratamiento, salvo

alimentación forzada. La duración fue de 48 horas. En este momento se inició la terapia con acetazolamida (10 mg/kg cada 8 hs). Al otro día la mejoría fue notoria, y a las 48 horas los signos clínicos habían desaparecido por completo. Se mantuvo el tratamiento. A los 60 días el perro comenzó con blefarospasmo y decaimiento; había aumentado de peso y no se había corregido la dosis; al aumentarla, los signos clínicos desaparecieron en 12 hs. Los episodios comenzaban siempre por la mañana; se desconoce si había algún factor desencadenante, porque el perro dormía fuera de la casa, y los propietarios lo encontraban con los signos clínicos al momento de ir a darle de comer. Se descartó que la temperatura ambiente desempeñara algún papel porque, si bien los signos clínicos comenzaron a fines de otoño, una vez medicado repitió el cuadro a fines de primavera.

El perro concurre a la interconsulta con el servicio de neurología en un período de normalidad, con análisis de sangre realizados previamente, que incluían hemograma completo, bioquímica sanguínea básica (glucemia, uremia, ALT, AST, FAS, proteínas totales, albúmina), y serología de toxoplasmosis y neosporosis. En todos los casos los resultados fueron normales, y las serologías negativas. El examen neurológico fue normal, y por ese motivo se desestimaron los diagnósticos que consideraban trastornos estructurales (lisencefalia, hidrocefalia) o inflamatorios (meningoencefalitis inmunomediada). Los signos clínicos fueron evaluados gracias a la

presentación de videos caseros tomados por los propietarios. Ante un cuadro clínico de presentación aguda, con signos que aparecían y desaparecían espontáneamente y examen neurológico normal entre los episodios, los diagnósticos diferenciales que se contemplaron fueron: crisis epilépticas; trastorno de movimiento (distonía, discinesia paroxística –DP–, canalopatía musculoesquelética –CME–). Por la presencia de signos discognitivos se descartó la posibilidad de DP o CME. Por la duración de las crisis (horas a días), se consideró improbable que los signos correspondieran a epilepsia. Se sospechó de una distonía, con una base genética (por la raza y la edad de aparición). En base a esta presunción diagnóstica, se indicó un ionograma completo y un perfil tiroideo (T4 libre específica y TSH); los resultados se encontraron dentro de valores normales. Se propuso a los propietarios la realización de un estudio electromiográfico, pero no fue aceptado. De acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio, el diagnóstico presuntivo fue de distonía aislada, persistente, probablemente genética. No se pudo confirmar el diagnóstico por falta de disponibilidad de las pruebas genéticas adecuadas. No se pudieron averiguar antecedentes en relación a los padres o a otras camadas, por lo que no se pudo realizar un estudio genético familiar.

Se optó por tratamiento con acetazolamida a dosis de 10 mg/kg cada 8 hs. Este fármaco ha mostrado un efecto antidistónico en hámsters mutantes, re-

duciendo la excitación mediada por GABA al bloquear la regeneración de bicarbonato. Con esta terapia, los signos clínicos mejoraron inmediatamente. El tratamiento fue discontinuado por los propietarios a los 5 meses del diagnóstico, optando por una terapia de pulsos cuando observan al perro con blefarospasmo; esta situación se dio en una sola ocasión en los 3 meses posteriores al abandono del tratamiento, y se resolvió a las pocas horas de administrar la acetazolamida.

En conocimiento del autor, esta es la primera descripción de una distonía aislada y persistente, probablemente genética, en la raza Bulldog Inglés. De acuerdo a la evolución observada, la respuesta a la acetazolamida es excelente, lo que determina un pronóstico favorable.

Bibliografía

- Ospina-García N et al. Etiología, fenomenología, clasificación y tratamiento de la distonía. *Rev Mex Neuroci* 2018;19(4):94-107.
- Richter A et al. Dystonia and Paroxysmal Dyskinesias: under-recognized movement disorders in domestic animals? A comparison with human dystonia/paroxysmal dyskinesias. *Front Vet Sci* 2015 Nov 30;2:65. doi:10.3389/fvets.2015.00065
- Richter A, Hamann M. The carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide exerts antidystonic effects in the dtsz mutant hamster. *Eu J Pharmacol*. 2004;502(1-2):105-8

Estudio biomecánico en fijación espinal canina

Sistema de columna argentino modificado (SCAM)

Leone F^a; De Palma V^o; Patanella A^o

^aServicio Central de Cirugía, Hospital Escuela. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 118 (1900) La Plata, Argentina. <http://www.fcv.unlp.edu.ar>

^bServicio de Clínica Médica, Hospital Escuela. Facultad de Ciencias Veterinarias, Unlp.

^cCTA – Centro Tecnológico Aeroespacial, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata Calle 116 e/47 y 48 (1900) La Plata, Argentina.

Introducción

El avance de la neurocirugía veterinaria exige desarrollar técnicas actualizadas y más complejas que las utilizadas en la actualidad para el tratamiento de lesiones que afectan la estabilidad de la columna vertebral de los animales de compañía. Con el objetivo de colaborar en este aspecto, se realizó el presente estudio de carácter biomecánico de un segmento vertebral *ex vivo* comparando raquis normales, versus raquis desestabilizados por sufrir laminectomías, y estos mismos con la aplicación del sistema SCAM.

Materiales y método

Se utilizaron como modelo experimental 15 raquis de cadáveres caninos, mestizos, cuyo peso fue entre 10 y 20 kg, sin patologías

preexistentes en la columna vertebral, corroborada por radiografías. El segmento utilizado fue desde la vértebra T13 hasta L6, divididos en tres grupos de 5 raquis cada uno. Grupo I: columnas normales. Grupo II: columnas desestabilizadas mediante la técnica de laminectomía Funkquist A. Grupo III: columnas desestabilizadas e instrumentadas con el sistema de fijación espinal (SCAM). Este sistema consta de tornillos transpediculares modificados colocados en los cuerpos de las vértebras L2-L3-L4 unidos entre sí por una barra. Estos modelos experimentales se fijan a una máquina de ensayos universal de marca Instron Modelo TT-CM para aplicar flexión y extensión en 4 puntos sobre el cuerpo vertebral: Se mide la fuerza versus el grado de deformidad o deformación con una carga de aproximadamente 112.5 N en extensión sin generar la ro-

tura del conjunto vertebral y luego se cambia el sentido de la carga y se aplica una carga de flexión hasta llegar al punto de ruptura o colapso con una velocidad de deformación que puede variarse hasta un máximo 50 mm / min. La fuerza aplicada por la máquina de ensayos y la correspondiente deformación se registró en un gráfico del tipo x-y.

Resultados

Los resultados de los trabajos realizados muestran que las desviaciones de los valores medios obtenidos experimentalmente se encuentran dentro del 10% del valor medio, lo que indica la tendencia de los valores obtenidos en cada caso.

Las columnas normales del modelo experimental tiene una rigidez (F/y) de: 32.2 N/mm (\pm 3.2N/mm) y el modelo experimental

desestabilizado por medio de la laminectomía Funkquist-A muestra una rigidez (F/y) de 26.8 N/mm (± 1.4 N/mm). Se puede apreciar que un conjunto vertebral desestabilizado presenta una reducción de su rigidez de aproximadamente un 20%.

La diferencia observada se pretende recuperar a partir de aplicar la técnica SCAM sobre la columna desestabilizada y así recuperar las características biomecánicas de la columna normal.

Los resultados obtenidos del modelo experimental instrumentado por el sistema de fijación

SCAM, mostraron una rigidez (F/y) de 35.5 N/mm (± 3.4 N/mm).

Discusión y conclusiones

El sistema evaluado tiene una eficacia aceptable de fijación para resolver patologías que produzcan inestabilidades vertebrales lumbares y permite recuperar prácticamente de forma óptima la biomecánica del conjunto vertebral devolviéndole una rigidez similar. La diferencia de rigidez entre la rigidez del sistema SCAM y del conjunto normal se encuentra dentro del error experimental.

Bibliografía

- Cirugía en pequeños animales. Theresa Welch Fossum. Cap.38, 3° edición.
- Nuevo sistema de fijación espinal en caninos FL Leone, EJ Durante; *Analecta Vet* 2012; 32 (2): 24-32
- Garcia jnp, Milthorpe BK, Russell D. Biomechanical study of canine spinal fixation using pins or bone screws with polymethylmethacrylate. *Vet. Surg.* 1994; 23: 322.

Infarto de región flocular cerebelosa en un canino

Bosco EP¹; Bosco OE¹; López CI¹; López JC¹; González E¹

*¹Instituto Neurológico Veterinario, Pepe Vila 25, Santiago, La Reina, Chile.
oscarboscob@gmail.com*

Introducción

El término “enfermedad cerebrovascular” define como cualquier anomalía cerebral producto de un proceso patológico que comprometa la irrigación sanguínea. Las alteraciones vasculares incluyen la oclusión del lumen por un trombo o émbolo, ruptura de la pared del vaso sanguíneo, lesión o alteración de la permeabilidad de la pared del vaso, y/o aumento de la viscosidad sanguínea. El accidente cerebrovascular (ACV), es la presentación clínica más común de la enfermedad cerebrovascular, definida como un inicio repentino de signos cerebrales focales asimétricos y no progresivos. Por convención, estos signos deben permanecer durante más de 24 horas para calificar como diagnóstico de ACV, que generalmente se asocia a un daño permanente en el cerebro. Si los signos clínicos se resuelven en menos de

24 horas, el episodio se denomina ataque isquémico transitorio (AIT). Los ACV pueden clasificarse en isquémicos (oclusión de un vaso sanguíneo) o hemorrágicos (ruptura de un vaso sanguíneo) y de ahí radica la importancia del diagnóstico para determinar el pronóstico del paciente. Las causas de los ACV son multifactoriales y dentro de ellas se incluyen: tromboembolismos asociados, asociados a hipotiroidismo, enfermedades cardiovasculares, procesos sépticos, enfermedades parasitarias, embolias metastásicas y tromboembolismos fibrocartilagosos. Dentro de las causas sistémicas más comunes se encuentra el hiperadrenocorticismismo, con un porcentaje de presentación cercano al 50%. También enfermedad renal crónica con hipertensión sistémica. En esta comunicación se presenta el caso clínico de un canino, Ovejero Alemán, el cual presentó signos asociados a infarto cerebeloso.

Reseña clínica y exámenes complementarios

El caso clínico corresponde a un macho canino entero, raza Ovejero Alemán, de 12 años de edad, que se presentó por cuadro agudo de alteración de la marcha, inclinación de cabeza y nistagmo con 48 horas de evolución. Al examen neurológico, el paciente se encontraba atento al entorno, con inclinación de cabeza hacia la derecha, tetraataxia de origen cerebeloso marcada con predominio derecho, nistagmo mixto (tanto vertical como horizontal), postura de base ancha y tendencia a la extensión del miembro anterior derecho con respuesta a la amenaza disminuida de ojo derecho. Se realizaron exámenes complementarios sanguíneos, que no evidenciaron anomalías. Solo faltaron hormonas tiroideas. Se sospechó de síndrome cerebelo-vestibular asociado a posible ACV de tipo

isquémico dado a que no hubo remisión del cuadro en 24 horas. Se solicitó resonancia magnética encefálica en secuencias T1, T1 con gadolinio, T2 y Flair en planos sagital y transversal. Las imágenes revelaron lesión hipointensa en T1 y Flair, e hiperintensa en T2 de forma triangular en región del flóculo cerebelar derecho.

Discusión y conclusiones

Si bien en la literatura veterinaria las publicaciones son limitadas, se indica que los AIT cerebelosos son la causalidad más frecuente de ACV, sin embargo la clínica de este paciente fue compatible con infarto cerebeloso. La irrigación sanguínea del cerebelo depende de la arteria cerebelosa rostral la cual se origina desde la arteria co-

municante caudal, y de la arteria cerebelosa caudal que nace de la arteria basilar. La mayoría de las comunicaciones de infartos cerebelosos en perros se debe a una oclusión trombótica de la arteria cerebelosa rostral o las ramas de ésta, afectando principalmente al lóbulo floculonodular. Los signos clínicos más relevantes de lesión cerebelosa por infarto son inicialmente agudos y asociados a inclinación de cabeza, hipermetría, tetraataxia cerebelosa e inhibición de la contracción flexora muscular. En este paciente, los signos clínicos e imágenes fueron concluyentes de infarto flocular derecho, a excepción de la ponderación Flair que debió observarse con un incremento de la señal. Esto podría deberse a que el infarto ya no era agudo o inflamatorio (menos de

48 h), transformándose en una lesión necrótica llena de líquido libre. La signología resolvió de forma satisfactoria luego de 96 horas de hospitalizado, aunque se indicó pronóstico reservado a favorable en espera de descartar etiologías metabólicas o endocrinas.

Bibliografía

- Boudreau C. An Update on Cerebrovascular Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim* 48 (2018) 45–62
- Thomsen B., Garosi L., Skerritt G., Rusbridge C., Sparrow T., Berendt M., Gredal H. Neurological signs in 23 dogs with suspected rostral cerebellar ischaemic stroke. *Acta Vet Scand* (2016) 58:40.

Estudio abierto no controlado para evaluar el efecto de la administración oral de ivermectina como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente canina

Pellegrino F¹; Nucera C¹; Blanco C²

¹Consultorio Profesional Veterinario. Portela 929. CABA; fernando.pellegrino2@gmail.com

²Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. Chorroarín 280. CABA

La epilepsia idiopática (EI) afecta al 0,5-5,7% de la población canina. El tratamiento combinado de fenobarbital (FB) y bromuro de potasio (Bro) es inefectivo para controlar las convulsiones en 20-30% de los perros. En la actualidad, y según el informe de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (ITVEF), el levetiracetam (L) es el único fármaco que podría ser efectivo en perros con EI farmacorresistente (EIF). En Argentina, su uso se encuentra sumamente limitado por los altos costos, que impiden sostener un tratamiento crónico, particularmente en perros de talla mediana a grande.

En humanos, la ivermectina (IVM) ha sido útil como adyuvante en el tratamiento de epilepsia en 32 pacientes farmacorresistentes. Se comunicó una reducción de convulsiones del 97%; el 57% no volvió a presentar convulsiones, y todos se encontraron libres de crisis según los criterios de la Liga Internacio-

nal contra la Epilepsia. La IVM es un derivado de las avermectinas beta-1a. Se elimina principalmente por vía hepatobiliar, con escasa biotransformación; la excreción renal es inferior al 2%. Es muy lipofílica, lo que facilita el depósito en tejidos grasos, que actúan como reservorio orgánico. Puede causar signos neurológicos en algunos perros de razas genéticamente susceptibles; en perros de razas no sensibles puede causar neurotoxicidad por sobredosis o por toxicidad acumulada. Estudios en ciencias básicas han demostrado que la IVM tiene efectos anticonvulsivos en diferentes modelos animales epilépticos, con 5 diferentes mecanismos de acción: (1) es agonista del ácido γ -aminobutírico (GABA), actuando sobre receptores del subtipo $\alpha_1\beta_3\gamma_2$; (2) estimula la liberación presináptica de GABA; (3) potencia la unión de GABA con su receptor; (4) revierte la resistencia de la glucoproteína-P (gp-P)

asociada a múltiples fármacos; (5) modula la respuesta inmune.

En este trabajo evaluamos los resultados del tratamiento con IVM en 9 perros con EIF; todos tenían convulsiones generalizadas. Todos los perros presentaban crisis seriadas durante 24-72 hs que requerían internación. Los perros 2, 3, 5 y 6 presentaban comorbilidades comportamentales (apatía y/o agresividad). El diagnóstico se elaboró con un grado de confianza de nivel III, de acuerdo a las recomendaciones ITVEF. Todos los perros recibían FB y BroK; en 2 de ellos fue la única combinación empleada. Como fármacos adyuvantes se usaron zonisamida (Z), gabapentina (G), felbamato (F), pregabalina (P) y L (ver tabla). Todos los pacientes se consideraron farmacorresistentes según el informe de consenso IVETF. Los propietarios de los perros 2, 3 y 5 consideraron seriamente la eutanasia, y todos ellos se quejaban por el impacto negativo en su calidad de vida.

	N°FAEs AD	NCA	NCD	ECSA	ECSD	I.I.A.	I.I.D.	%RFC	Tiempo
1. Mestizo, macho, esterilizado, 7 años, 35 kg	3 (+Z)	8 (± 2,7)	5 (± 1,7)	1	0	± 12	± 18	37,5	3 m
2. Caniche, macho, entero, 5 años, 6 kg	4 (+G,Z)	90 (± 6,4)	14 (± 1)	7	4	± 6,6	± 34	84	14 m
3. Mastín Napolitano, macho, entero, 1,5 años, 50 kg	0	40 (± 5)	16 (± 2)	5	5	± 14	± 20	60	14 m
4. Mestizo, hembra, esterilizada, 4 años, 20 kg	6 (+G,F,P,Z)	30 (± 1,6)	17 (± 1)	7	2	± 29	± 69	43	17 m
5. Caniche, macho, esterilizado, 1 año, 15 kg	4 (+L,G)	27 (± 3)	20 (± 2)	7	3	± 11	± 17	26	10 m
6. Mestizo, macho, esterilizado, 6 años, 10 kg	0	38 (± 7,6)	25 (± 5)	6	4	± 12	± 18	34	16 m

FAEsAD: Fármacos antiepilépticos adyuvantes al FB y Bro; **NCA:** N° convulsiones antes del tratamiento con IVM (± promedio mensual); **NCD:** N° convulsiones después del tratamiento con IVM (± promedio mensual); **ECSA:** episodios de crisis seriadas antes del tratamiento; **ECSD:** episodios de crisis seriadas después del tratamiento; **I.I.A.:** Intervalo interictal antes del tratamiento, en días (± promedio); **I.I.D:** Intervalo interictal después del tratamiento, en días (± promedio); **%RFC:** porcentaje de reducción de la frecuencia de convulsiones; **Tiempo:** meses de tratamiento

Se inició la terapia con IVM a 600 ug/kg/día por vía oral en 9 perros, con el consentimiento de los propietarios. Se realizó un estudio piloto de eficacia, abierto no controlado, en el que cada paciente sirvió como su propio control; se compararon la frecuencia mensual de convulsiones (FMC), el intervalo interictal (I.I.) y los episodios de crisis seriadas (ECS) durante el período de intervención, con el período de referencia antes del tratamiento. Tres (3) de los perros abandonaron la terapia por los efectos adversos (sedación y ataxia en 2; gastroenteritis en uno). En 2 casos los propietarios suspendieron el tratamiento después de un tiempo (Perro 1: 3 meses; Perro 5: 10 meses; ver tabla) por considerarlo inefectivo; de cualquier modo, estos animales fueron incluidos en el análisis. La perra 4 falleció por causas ajenas a la EI. Los otros perros mantienen la terapia en la actualidad. Las variables registradas se presentan en la Tabla. En todos los casos se realizaron pruebas de comparación apareada de las medias o medianas de las observaciones con un nivel de significación $\alpha=0,05$.

En todos los casos se logró una reducción de la frecuencia de convulsiones. Los perros 2 y 3 alcanzaron un control satisfactorio de las

crisis (reducción $\geq 50\%$). El perro 2 alcanzó un estado libre de crisis, de acuerdo al informe de consenso IVETF. La reducción de la FMC se estimó en 2,33 crisis/perro/mes con un $IC_{95\%}$ (0,46; 4,20) ($p = 0,024$, prueba t apareada). El promedio del aumento del I.I. fue de 15 ± 6 días ($p = 0,0028$ prueba de Wilcoxon). El promedio de la reducción de los ECS fue de 2.5 ± 1 ($p = 0,0368$ prueba de Wilcoxon).

En general, los efectos del tratamiento empezaron a hacerse evidentes a partir de los 3 meses de iniciado. El perro 1 no repitió crisis seriadas y el resto disminuyó su frecuencia o gravedad; cuando las tuvieron, se manejaron en forma ambulatoria sin requerir internación. Según los propietarios, en todos los casos las convulsiones fueron de menor intensidad y la recuperación pos ictal fue más rápida; desaparecieron las comorbilidades comportamentales, con un impacto positivo en la calidad de vida de los perros y de los propietarios. No se observaron efectos adversos en los 6 perros que mantuvieron la terapia durante al menos 3 meses.

Esta investigación piloto, con las limitaciones inherentes al tipo de estudio y al tamaño muestral, permite establecer como conclusión preliminar que la IVM es una droga potencialmente promisorio para la

EIF canina. Tuvo buena tolerabilidad en 66% de los perros y logró un impacto positivo en el control de las convulsiones, en las comorbilidades comportamentales y en la calidad de vida de los perros y sus propietarios. Es necesario realizar una mayor cantidad de estudios clínicos controlados aleatorizados con inclusión de un grupo control para garantizar la eficacia y la seguridad de la IVM como fármaco coadyuvante en el tratamiento de la EI canina.

Bibliografía

- Alonso Muñoz Canales G. Estudio farmacocinético de ivermectina administrada vía oral en caninos adultos. Memoria para optar al título profesional de Médico Veterinario. 2013; Universidad de Chile.
- Diazgranados-Sánchez et al. Ivermectina como coadyuvante en la epilepsia refractaria. Rev Neurol 2017;65(7):303-310.
- Volk et al. Informe de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria. BMC Veterinary Research 2015;11:174 DOI 10.1186/s12917-015-0460-3.

Meningoencefalitis en gato

Soto GF.¹; Arriagada NA.²; Cuevas SA.³

¹Pet groomers, Santiago, gracielasotof@hotmail.com

²Clinica Nervet, Santiago, vetmedneuro@gmail.com

³Civavet, Santiago, mvsergiolobos@gmail.com

Introducción

La meningoencefalitis (ME) es una enfermedad inflamatoria recurrente con una prevalencia del 30-45% de los gatos con afección del sistema nervioso, patología de complejo diagnóstico etiológico. Su origen puede ser infeccioso donde se describen agentes como Peritonitis infecciosa felina, Criptococosis y *Toxoplasma gondii* o puede ser de origen desconocido (MUO).

Reseña

Se presenta a la clínica paciente felino macho de 1 año y 4 meses, pelicorto doméstico, indoor, con estado de vacunación al día, negativos a exámenes de retrovirales (ViLeF/VIF). Los propietarios consultan por cuadro de inclinación encefálica y caminata errática de un día de evolución.

Examen clínico

En el examen clínico se observan pruebas propioceptivas normales, ventro-flexión a la izquierda encefálica, caminata plantigrada, compromiso parcial de la conciencia, inapetencia, convulsiones en un inicio focales que luego progresan a tónico-clónicas y reflejos espinales normales. Se neurolocaliza como síndrome multifocal encefálico, se solicita hospitalización, exámenes de sangre (Hemograma + Perfil Bioquímico), muestra de fluido cerebroespinal (FCE) y PCR en sangre y en FCE para detectar *Toxoplasma gondii*.

Resultados

Los resultados de exámenes de sangre estuvieron dentro de parámetros normales, el análisis de FCE mostró pleocitosis linfocítica

(180 cel/ul) con proteinorraquia (30,9 mg/dl) y PCR positivo en sangre y negativo en FCE, hallazgos que confirmaron la sospecha de ME. Se inicia tratamiento con Clindamicina (15mg/kg BID), Prednisona (1mg/kg SID) y Levetiracetam (20mg/kg TID).

Discusión y conclusiones

La ME es una enfermedad inflamatoria común en los gatos que genera variada signología nerviosa. En este caso el tratamiento se inicia con el uso de corticoides desde que ingresa el paciente al hospital con una duración total de 63 días (cada 21 días se reduce la dosis). Se optó por agregar por agregar Clindamicina (por 35 días) ya que no existe la posibilidad de descartar la presencia del parásito, y el uso de un anti-convulsionante para prevenir nuevas convulsiones (por 90 días).

El paciente tratado comienza a mejorar, la inclinación encefálica desaparece, no presenta convulsiones, comienza a estar atento al medio y a mejorar la caminata dentro de los 7 primeros días de tratamiento. Se mantuvo en controles semanales hasta el fin del tratamiento, presentando mejoría clínica y actualmente lleva 7 semanas sin nuevos signos nerviosos. En este caso no se obtuvo un diagnóstico etiológico pero se consideró la posibilidad de ME

por toxoplasmosis, aunque no se descartó la opción de un FMUO (Meningoencefalitis de origen desconocido felino).

Bibliografía

- Künzel F., Rebel-Bauder B., Kassl C., et al. Meningoencephalitis in cats in Austria: a study of infectious causes, including *Encephalitozoon cuniculi*. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2015.
- Zandonà L., Brunetta R., Zannardello C., et al. Cerebral toxoplasmosis in a cat with feline leukemia and feline infectious peritonitis viral infections. *The Canada Veterinary Journal* 2018.
- Jokelainen P., Simola O., Rantanen E., et al. Feline toxoplasmosis in Finland: cross-sectional epidemiological study and case series study. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2012.

Modelo cadavérico canino de espinoplastía para estenosis de canal vertebral

Luna RB^{1,2}; Guerrero AR³

¹Catedra de Genética de la FAZ – UNT; ²INSIBIO-CONICET; ³Lab. de Electrofisiología de la FM - UNT. San Miguel de Tucumán – Tucumán C/P 4000. E-mail: Irominabeatriz@gmail.com

Introducción

Las patologías raquídeas representan cerca del 50% de los problemas neurológicos caninos, aumentando su incidencia con la edad, como la estenosis vertebral. Esta última, refiere una serie de alteraciones congénitas y/o adquiridas, como reducción de diámetro del canal vertebral. El tratamiento en fase aguda es farmacoterapia, reposo y fisioterapia, y a largo plazo se indica generalmente laminotomía o laminoplastía. Con ambos abordajes quirúrgicos se realiza avulsión de tejido óseo asimétricamente, con inevitable alteración de la biomecánica raquídea. Por otro lado, estudios morfométricos del raquis confirman que el perímetro óseo medular en las intumescencias es reducido, constituyendo un factor de incidencia relevante, en estenosis del canal vertebral. Esto sugiere la necesidad de indagar en: mejorar la efectividad de la laminotomía o laminoplastía, lograr

un canal vertebral más amplio, evitar recidivas post-quirúrgicas, y conservar la mayor integridad raquídea posible. Los objetivos son: a) Elaborar un modelo de espinoplastía en preparados cadavéricos caninos, destinada a ampliar el canal vertebral. b) Establecer parámetros morfológicos de referencia, en preparados cadavéricos de caninos, para la implementación el modelo de espinoplastía.

Material y método

Se trabajó con cadáveres de caninos fijados con solución de formol (n=10), mayores de siete años, de 15 a 35 Kg de peso, diferentes razas y ambos sexos, todas donaciones de veterinarias. Se realizó radiografía previo y posterior al desarrollo del modelo de espinoplastía para control de altura del canal vertebral. Se disecaron las partes blandas hasta exponer apófisis articulares, láminas y apófisis espinales en región

cervical y lumbar. Luego se realizó laminotomía bilateral parcial a lo largo del borde lateral de cada lámina, resecaando hueso cortical externo y parte del esponjoso, generando una especie de canal óseo, sin llegar a la cortical interna. Posteriormente se realizó una espinotomía medial seguida de espinoplastía con cemento quirúrgico, el que se utilizó a manera de cuña montándolo verticalmente entre ambos restos de apófisis espinosa producidos por la espinotomía. La cuña de cemento se diseñó en forma de T invertida (una lámina vertical similar a la apófisis espinosa, en altura y longitud, unida otra lamina pequeño horizontal similar a una porción de techo del canal vertebral, entre ambas laminas una depresión para alojar el ángulo espino-laminar de la vértebra). Se reposicionaron los tejidos blandos simulando cierre quirúrgico. Se estimaron parámetros morfológicos óseos en la superficie e interior del canal vertebral. Los datos se procesaron con Excel.

Resultados

Se estableció: Una línea sagital para la espinotomía, coincidente con el vértice de las apófisis espinosas contiguas, a nivel cervical y lumbar. Una línea parasagital para la laminotomía bilateral parcial, que a nivel cervical se define por el borde medial de cada apófisis articular craneal con el borde medial de cada tubérculo dorsal de cada apófisis articular caudal de la misma vértebra, y a nivel lumbar, también una línea parasagital que une el borde medial de cada apófisis articular craneal con el borde medial de cada apófisis articular caudal de la misma vértebra. Con respecto al perímetro óseo vertebral observado en las radiografías, el canal

vertebral a nivel cervical (C3-C7) y lumbar (L3-L7) mostró una ampliación significativa en su radio dorsal, incrementándose entre 2 mm a $3\pm 0,5$ mm la altura de este.

Discusión y conclusiones

Se logró establecer parámetros morfológicos que permitirían protocolizar la laminotomía dorsal parcial. La espinoplastía constituiría un posible modelo quirúrgico, basado en la laminotomía convencional, pero menos invasivo, permitiendo aumentar la altura del canal vertebral. Para lo cual, debe resecarse hueso cortical externo y parte del esponjoso, dejando surco acanalado de forma de triángulo invertido, para que la cortical interna actúe a manera de bisagra al montar la cuña de cemento quirúrgico.

Conseguimos fundamentar anatómicamente un modelo quirúrgico en busca de resolver la estenosis vertebral.

Bibliografía

- Kathmann I, et al. Daily Controlled Physiotherapy Increases Survival Time in Dogs with Suspected Degenerative Myelopathy. *J Vet Intern Med.* 2006; 20:927-932.
- López LE, López JR. Enfermedades encefálicas y espinales en geriatría veterinaria, *REC-VET.* 2007;2 (1): 1-31.
- De Risio L, et al. Dorsal laminectomy for caudal cervical spondylomyelopathy: Postoperative recovery and long-term follow-up in 20 dogs. *Vet Surg.* 2002; 31: 418-427.

Nuevos aportes sobre alteraciones cognitivas y metabólico-cerebrales por la administración de ketamina en dosis subanestésicas en ratas *Rattus norvegicus* (estudio preliminar)

Guevara MA^{1*}; Lorenzo S¹; Anselmi V, Romanowic E¹; Cabrera M¹; García Menéndez S¹; Barrutieta P; Baiardi G³; La Fuente JV²; Gargiulo PÁ¹

¹Laboratory of Neurosciences and Experimental Psychology. Area of Pharmacology. Faculty of Medical Sciences. National University of Cuyo. (CONICET). Mendoza. Argentine.

²Laboratory of Clinical and Experimental Neurosciences (LaNCE). Department of Neuroscience. University of the Basque Country. Leioa. Spain.

³Laboratory of Neuropharmacology. Faculty of Chemical Sciences, University Catholic of Córdoba. Córdoba. Argentine.

*Guevara Manuel Alejandro mail: vetguevara@hotmail.com

Introducción

La ketamina antagonista del receptor NMDA fue creada en la década del 60 como anestésico disociativo para niños y adultos; rápidamente ocupó un lugar fundamental en medicina veterinaria. Con el tiempo se le atribuyeron otro tipo de utilidades como analgésico, antidepresivo e incluso anticonvulsivante para algún tipo de estado epiléptico refractario. En nuestro laboratorio lo utilizamos como anestésico para la colocación de cánulas intracerebrales en dosis de 70 mg/kg.² En el caso de su uso como analgésico para dolor de origen central y neuropático la dosis es muy por debajo de

la utilizada para llegar al plano quirúrgico. Por lo que es fundamental saber si estas dosis conllevan consecuencias a nivel cognitivo y qué cambios se producen a nivel metabólico en las estructuras cerebrales implicadas en dichos procesos. En trabajos previos demostramos que la ketamina no produce alteración en el patrón de movimientos con dosis inferiores a 5 mg/kg pero provoca detrimento de la memoria de trabajo asociado a alteraciones metabólicas de la corteza prefrontal e hipocampo. La amígdala es una estructura que forma parte del sistema límbico, está formada por muchos núcleos, se la relaciona con el miedo, la ansiedad y los procesos de memoria.

Objetivos

Comprobar las alteraciones sobre la cognición (adquisición de la memoria) en la ratas (*Rattus norvegicus*) por efecto de dosis subanestésicas de ketamina y correlacionar esas dosis con alteraciones en la actividad metabólica de la amígdala.

Materiales y método

Ratas macho (*Rattus norvegicus*) derivadas de la cepa Holtzman fueron sometidas a un test de evitación pasiva. Se dividieron en cuatro grupos: Control (inyección de solución salina, n=10); Ketamina (1,25 mg/kg, n=10);

Ketamina (2,5 mg/kg, n=10) y Ketamina 5 mg/kg (n=10). Para la medición de actividad metabólica, mediante la prueba de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), se utilizaron 4 grupos: Salina Control (n=3), Ketamina 1,25 mg/kg (n=5); Ketamina 2,5 mg/kg (n=5) y Ketamina 5 mg/kg. Posterior a los procedimientos, se retiraron las estructuras cerebrales a estudiar (amígdala) a los 8 minutos de aplicado el tratamiento. Los animales de las pruebas comportamentales fueron eutanasiados al final de los experimentos por exceso de tiopental sódico. Los animales de las pruebas metabólicas se sacrificaron por la técnica de decapitación.

El proyecto de investigación cuenta con el aval del comité institucional para el cuidado y uso de animales de laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo n°97/2017 y 127/2018.

Resultados

La significación se estudió mediante el test de ANOVA seguido por el test de Student-Newman-Keuls. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ (dos colas) se consideró significativo. Los resultados son reportados como media y error standar de la media (SEM).

Se observó un menor tiempo de latencia 1 ($p < 0,05$) que es el tiempo que demoró la rata en introducir ambas patas delanteras en la cámara oscura con las 3 dosis de ketamina, y una disminución en la latencia 2 ($p < 0,05$), tiempo que demoró la rata en introducir ambas patas traseras en la cámara oscura, con Ketamina 2,5 y 5 mg/kg. Además, se evidenció una disminución en la actividad metabólica de la amígdala con la dosis de 1,25 mg/kg ($p \leq ,01$) y 2,5 mg/kg ($p < 0.001$) en comparación con el grupo control.

Conclusiones

El uso de Ketamina evidenció cambios conductuales en los grupos de animales estudiados coincidiendo con una disminución de la actividad metabólica de las estructuras estudiadas. Estos cambios se tradujeron en una alteración en la adquisición de la memoria.

Referencias bibliográficas

1. Guevara, M. A., Herrero, S. N. M., Romanowicz, E. A., Hernández, J. I., Menendez, S. G., & Gargiulo, P. A. (2016). The danger of the utilization of ketamine. *Revista Veterinaria Argentina*, 33(340), 1-3.
2. Serrano, L., Guevara, M., & Gargiulo, P. (2013). Técnica neuroquirúrgica de estereotaxia en ratas para colocación de cánulas intracerebrales. *Rev Arg Neurol Veter*, 3 (1), 105-16.

Relación funcional entre la microanatomía del nervio y su elongación

Luna RB^{1,2}; Guerrero AR³

¹Catedra de Genética de la FAZ – UNT; ²INSIBIO-CONICET; ³Lab. de Electrofisiología de la FM - UNT, San Miguel de Tucumán – Tucumán C/P 4000. E-mail: Irominabeatriz@gmail.com

Introducción

Los nervios somáticos de todos los vertebrados evidencian estriaciones transversales en su superficie, debido a un artefacto óptico producido por la luz cuando incide sobre el nervio con un ángulo próximo a los 45°. Estas estriaciones en los nervios, perceptibles a simple vista, se deben a la trayectoria de los axones en el interior del perineuro, que no tendría un trayecto rectilíneo, sugiriéndose un trayecto ondulado o un trayecto helicoidal en algunas publicaciones. El trayecto sinuoso de un nervio próximo a inervar un músculo es el que admite los movimientos de extensión y flexión de los miembros sin producirse daño en los axones. No se conoce concretamente cuál es el significado de estas estriaciones transversales visibles en la superficie de los nervios. Por otro lado, cuando se producen lesiones de nervio somático, que requieren de

reconstrucción quirúrgica sería importante contar con parámetros que indiquen la viabilidad del nervio. Los objetivos son: a) Evaluar electrofisiológicamente nervios de rata sometidos a estiramiento mecánico, en relación a sus estriaciones de superficie *in vitro*. b) Determinar mediante microscopía electrónica de barrido, características microanatómicas en nervios de rata, con y sin elongación mecánica previa.

Materiales y método

Se trabajó con ratas *Wistar* machos (n=24), de 90 días de edad, de entre 250 a 350 gr de peso. Previo cumplimiento de normas bioéticas sobre el uso de animales experimentales, se resecó ambos nervios ciáticos (4,5 cm de longitud) de cada animal. Se realizaron estudios electrofisiológicos en 24 nervios derechos (registrando el comportamiento de potencial de acción mediante software ADQ),

utilizando la cámara de Lorente de No para electroestimulación y control del estiramiento mecánico del nervio en forma simultánea. El pulso de estimulación eléctrica fue, previo a la determinación de umbral, dos veces supramaximal. El estiramiento mecánico se realizó milímetro a milímetro hasta que el potencial de acción se atenúa 50%. Durante todo el proceso se iluminó la superficie del nervio con un ángulo de 45° para observar comportamiento morfológico de superficie. Los registros de potencial de acción fueron promediados con el software ADQ para su representación gráfica. Inmediatamente posterior a los estudios electrofisiológicos, 12 nervios izquierdos (sin estudio previo) y 12 nervios derechos (previamente estudiados mediante electroestimulación y elongación), fueron procesados para estudios de microscopía electrónica de barrido en el CIME de Tucumán, registrándose las observaciones mediante fotografías.

Resultados

Los estudios mecánicos y electrofisiológicos sobre el nervio mostraron que: el potencial de acción se mantiene sin alteración irreversible hasta el 20% de estiramiento, en relación a la longitud del nervio, permitiéndole mantener su máxima amplitud; con el 20% de estiramiento se produjo un aumento del 20% de la velocidad de conducción; cuando se superó este 20% de estiramiento, la morfología superficial del nervio se alteró de forma irreversible. La microscopía electrónica de barrido mostró: axones somáticos sin alteración superficial en todos los nervios; micro plexos nerviosos y micro tractos nerviosos, que se relacionaban y anastomosaban directamente con axones somáticos.

Discusión y conclusiones

El comportamiento electrofisiológico del nervio *in vitro* durante el estiramiento, indica que su funcionalidad se mantiene mientras no supere el 20% de elongación, dato relevante a considerar durante la neurocirugía reconstructiva del nervio. El incremento de la velocidad de conducción indicaría que los axones se ordenaron en línea recta acortando la distancia real entre estímulo – registro. Cuando se supera el 20% de estiramiento, el nervio se deteriora y las estriaciones transversales se atenúan hasta desaparecer, posiblemente debido a alteraciones mecánicas intraaxonales, sugiriendo que las estriaciones transversales de superficie, observables macroscópicamente, podrían actuar como posibles indicadores de viabilidad nerviosa. En cuanto a los micro plexos y micro tractos nerviosos relacionados con

los axones somáticos, evidenciados morfológicamente por primera vez en el nervio, no se modificaron con la elongación del nervio. Además, poseen características morfológicas similares a los descritos en los vasos sanguíneos, pudiendo representar fibras nerviosas adrenérgicas destinadas a modular la función de los axones, observaciones que requieren estudios moleculares e inmunohistoquímicos futuros.

Bibliografía

- Berthold CH, et al. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. En PJ Dyck, PK Thomas, editores Peripheral neuropathy. 4ta ed. Filadelfia: Elsevier Saunders. 2005:35-90.
- Albon J, et al. Connective tissue of tree shrew optic nerve and associated ageing changes. Invest Ophthalmol. Vis Sci. 2007;48:2134-2144.

Sarcoma histiocítico espinal en un perro

Bosco EP¹; Bosco OE¹; López CI¹; López JC¹; González E¹

¹Instituto Neurológico Veterinario, Pepe Vila 25, La Reina, Santiago, Chile.
enzobosco@gmail.com

Introducción

La incidencia actual de tumores espinales en perros y gatos es desconocida, pero aparentemente es menor que las neoplasias cerebrales. Los tumores espinales pueden clasificarse como primarios o secundarios y se subdividen según su ubicación en: neoplasias extradurales, intradurales/extramedulares, intramedulares o de patrón mixto. La neoplasia espinal más frecuente en perros es el meningioma y en felinos el linfoma. El Sarcoma Histiocítico (SH) es una neoplasia altamente maligna de baja incidencia, tanto en caninos como en felinos, y en el sistema nervioso central (SNC) se ubica fundamentalmente en el cerebro.

En esta comunicación se presenta el caso clínico de un canino, Boyero de Berna de 6 años, el cual presentó un SH espinal con signos de alteración de la marcha en sus cuatro extremidades.

Reseña, exámenes clínicos y métodos complementarios

El caso clínico corresponde a un canino hembra esterilizada, raza Boyero de Berna, de 6 años de edad, que se presentó por dolor inespecífico y alteración de la marcha principalmente con sus miembros torácicos.

Al examen neurológico el paciente se encontraba braquiparésica ambulatoria con alteración propioceptiva consciente de ambas extremidades, tendencia a ventroflexión de cabeza y dolor espinal cervical a la palpación paravertebral. Miembros pélvicos manifestaban paraataxia sin alteración propioceptiva consciente. Reflejos espinales de las cuatro extremidades sin alteraciones y sensibilidad profunda conservada en todos sus miembros. Resto del examen clínico sin anormalidades. Se sospecha de síndrome espinal cervical segmento C1-C5 por lo que se indica resonancia

magnética cervical en segmento C1-C5 en ponderación T1, T1 con sales de gadolinio, T2 y STIR en planos sagital, dorsal y transversal. Las imágenes revelan en secuencia T1 corte dorsal una lesión ovoide isointensa de ubicación intra dural, extramedular derecha en C3 que comprime medula espinal hacia medial. Se realizó laminectomía exploratoria utilizando lupa quirúrgica a nivel de C3 en donde se extrae masa lobulada intra dural. El tumor se extrajo a través de disección cuidadosa sin necesidad de realizar durectomía. El paciente fue premedicado con midazolam 0.3 mg/kg iv y ketamina 0.5 mg/kg iv y se induce con propofol en dosis de 3 a 4 mg/kg iv. Se mantiene con gas isoflurano, tramadol, lidocaína y ketamina como infusión analgésica continua. La masa fue derivada a estudio histopatológico, el cual confirma un Sarcoma Histiocítico. En nuestro país aún no se cuenta con estudio inmunohistoquímico para confirmación

definitiva de sarcoma histiocítico, a pesar que este examen se realiza para un diagnóstico por exclusión. Al cabo de 3 días, el paciente es dado de alta y logra marcha sólo atáxica y sin evidencia de dolor. A los 10 días se controla y se observa una muy buena evolución, conociendo que el pronóstico y expectativas de vida no son buenas.

Discusión y conclusiones

Los SH son neoplasias malignas que afectan a diferentes tejidos, con mayor frecuencia en la raza Boyero de Berna. Si bien las comunicaciones de la ubicación de los SH son principalmente a nivel pulmonar, linfonódulos, bazo, el tejido nervioso no está exento de presentar este tipo de neoplasias.

Se describe que la presentación de los SH a nivel de SNC es muy baja y su ubicación se centra principalmente a nivel cerebral. Las comunicaciones indican que representan aproximadamente el 5% de las neoplasias cerebrales primarias y el 4.5% de las neoplasias secundarias (metástasis). A nivel espinal la casuística del SH reportada es más limitada aún, sin embargo, existen publicaciones donde se obtiene que el 21% de los SH situados en el SNC se ubican a nivel espinal (intradural/extramedular), siendo la región toraco lumbar (T3-L3) la más frecuente, seguida de la región cervical (C1-C5) y lumbosacra (L4-S3), y tienden a confundirse imagenológicamente con meningiomas, lo que hace indudablemente imprescindible dar este otro pre diagnóstico. En este caso, la paciente se

recuperó satisfactoriamente de la cirugía, pero se indicó un pronóstico desfavorable.

Bibliografía

- McEntee M. y Curtis D. Tumors of the nervous system. En: Withrow and Macewen's Small animal Clinical Oncology. 2013. Elsevier Saunders.
- Mullin C., Clifford CA. Histiocytic Sarcoma and Hemangiosarcoma Update. Vet Clin North A Small Anim Pract. 2019 Jun 8. pii: S0195-5616(19)30086-5
- Mariani CL., Jennings MK., Olby NJ., Borst LB., Brown Jr JC., Robertson ID., Seiler GS., and MacKillop E. Histiocytic Sarcoma with Central Nervous System Involvement in Dogs: 19 Cases (2006–2012). J Vet Intern Med 2015;29:607–613.