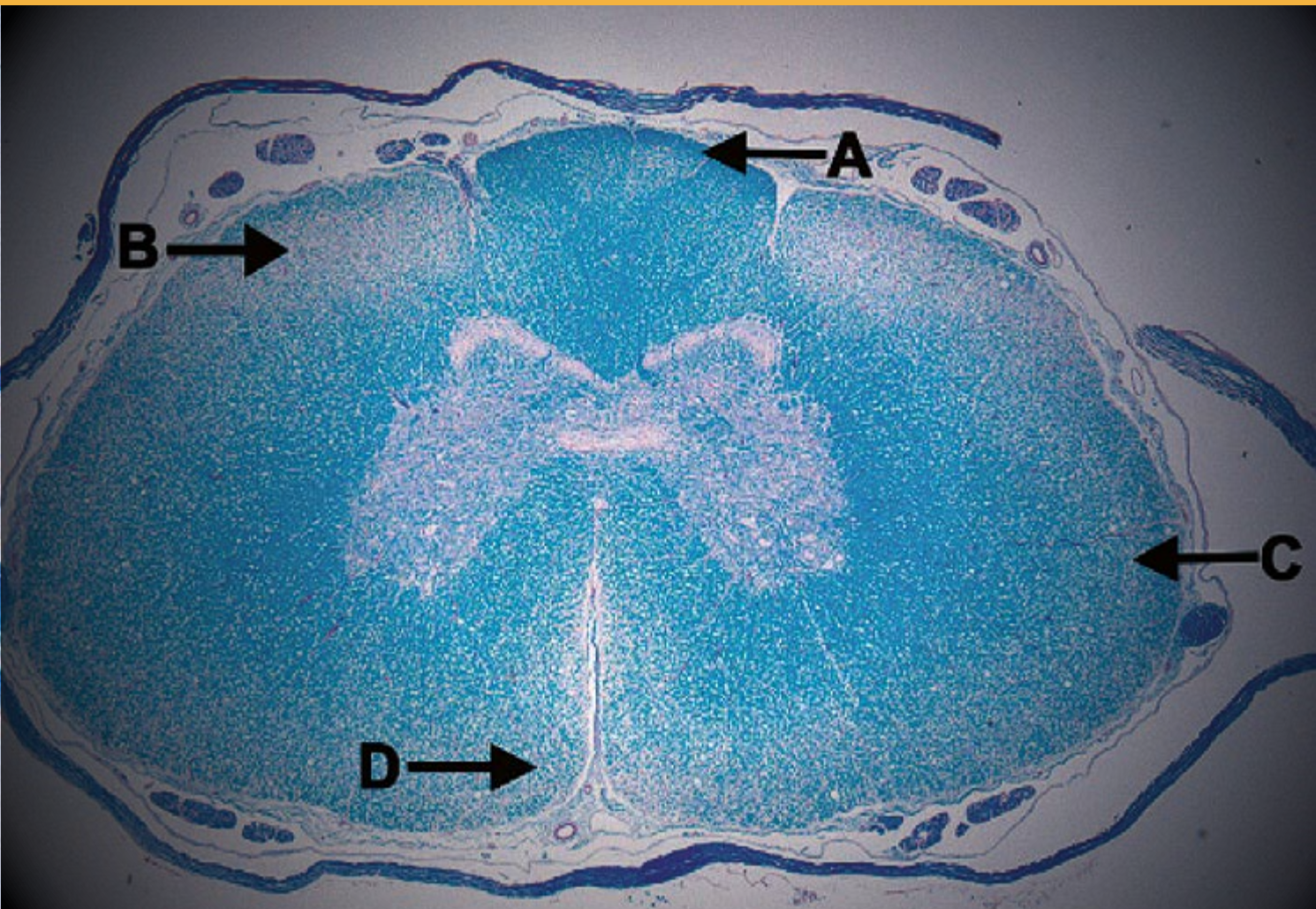


# Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

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

Volumen 8 | N° 3 | 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 3, 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 3. Axonopatías degenerativas y distrofias neuroaxonales

**Pellegrino, Fernando C\***

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

La degeneración de los axones del SNC puede producirse, entre otras causas, como resultado de **Axonopatías Degenerativas**, o debido a **Distrofias Neuroaxonales**. En las primeras, la degeneración del axón resulta de enfermedades del mismo axón, o del cuerpo neuronal (Sisó et al. 2006; Lorenz et al. 2012). En general, la histopatología revela las características morfológicas de la degeneración tipo walleriana a lo largo de todo el axón, aunque en algunas de estas enfermedades la parte más distal es la primera en degenerarse (Sisó et al. 2006). El término *Distrofia Neuroaxonal* describe un patrón histológico característico, que consiste principalmente en la presencia de esferoides axonales localizados en la parte distal o en la porción preterminal del axón (Summers et al. 1995; Graham y Lantos 2002).

### Axonopatías degenerativas

Las axonopatías degenerativas afectan primariamente a los axones

del SNC, y eventualmente a los del SNP; el cuerpo celular es respetado o sufre degeneración retrógrada. En general son trastornos multifocales, porque se afectan en forma simultánea axones de poblaciones neuronales muy diferentes. Por ese motivo a veces se las denomina *Degeneraciones Axonales Multifocales* (DAM). Se las conoce también como degeneraciones de axones largos (Sisó et al. 2006).

Las DAM suelen producir lesiones bilaterales, generalmente simétricas, y son particularmente notorias en aquellos sitios del SNC en los que los axones se agrupan en tractos definidos. Por este motivo, muchas de las DAM impresionan como mielopatías (cuando afectan fundamentalmente a la médula espinal) mientras que otras, en las que también hay compromiso cerebral, se presentan como mieloencefalopatías (Toennissen y Morin 1995).

Desde el punto de vista clínico son llamativas las alteraciones ambulatorias, con incoordinación

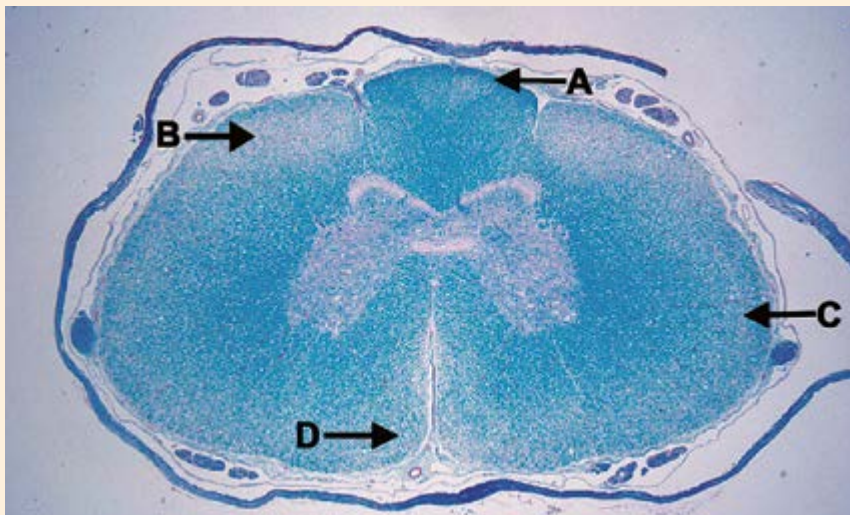
sensoriomotora, en concordancia con el compromiso de los sistemas motores y sensitivos. En correspondencia, la denominación de muchas de estas enfermedades incluye el término *ataxia*. En la mayoría de los casos se afectan animales jóvenes. Los signos suelen iniciarse en los miembros pelvianos, son de carácter insidioso y progresan inexorablemente hasta provocar una paraparesia o tetraparesia significativa. Las deficiencias propioceptivas con preservación de la nocicepción son hallazgos frecuentes (Sisó et al. 2006; Lorenz et al. 2012, Lorenzo et al. 2012).

La mayoría de las axonopatías degenerativas presentan las características morfológicas típicas de *degeneración tipo walleriana*. En el SNC este término indica la licuefacción axonal, la segmentación de la mielina con formación de cámaras de digestión y la remoción de los residuos axonales y mielínicos por macrófagos hematógenos a lo largo de toda la longitud

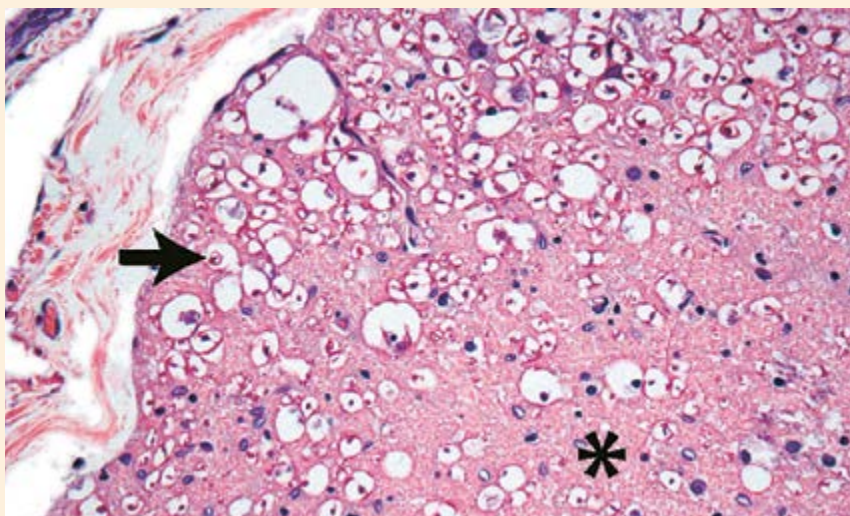
del axón, hacia distal del sitio de lesión (Summers et al. 1995; Graham y Lantos 2002). Las lesiones microscópicas consisten en degeneración axonal difusa y degeneración secundaria de la mielina en las fibras ascendentes y/o descendentes (fig. 1). Son comunes la astrocitosis, la inflamación axonal y el aspecto esponjoso con invasión macrofágica (fig. 2) (Sisó et al. 2006). En algunas de estas enfermedades la lesión degenerativa inicial se sitúa en los segmentos más distales del axón, posiblemente como resultado de un defecto metabólico en el cuerpo celular (*axonopatía de tipo muerte retrógrada*), lo que determina la imposibilidad de mantener el trofismo de sus partes más distales. Este proceso se observa particularmente en neuronas excepcionalmente largas, con procesos axonales de muchos centímetros (Summers et al. 1995).

Según la distribución neuroanatómica de las lesiones, las Axonopatías degenerativas se clasifican en a) **Axonopatías centrales**; b) **Axonopatías centrales-periféricas distales**; y c) **Axonopatías periféricas** (tabla 1). En las Axonopatías centrales la degeneración se encuentra limitada exclusivamente al SNC. Las Axonopatías centrales-periféricas distales son aquellos trastornos que envuelven selectivamente axones de tractos largos localizados en el SNC y también a fibras de los nervios periféricos. Las axonopatías que se encuentran limitadas exclusivamente al SNP se denominan simplemente Neuropatías (Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2012; Lorenzo et al. 2012).

Las Axonopatías Periféricas Degenerativas no serán tratadas en este artículo.



**Figura 1.** Sección de la médula espinal a nivel de T12 de un perro Welsh Corgi afectado por mielopatía degenerativa familiar. Se observan áreas de degeneración y pérdida axonal, caracterizadas por regiones definidas de palidez de la sustancia blanca: fascículo grácil (A); porción dorsal del cordón lateral (B); porción lateral del cordón ventral (C); y cordón ventral (D). Tinción Luxol fast blue. Barra = 1,000 um. Tomado de: Coates J.R., March P.A., Oglesbee M., et al. 2007. Clinical characterization of a familial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh Corgi dogs. J Vet Intern Med;21:1323-1331.



**Figura 2.** Sección de un segmento de la médula espinal a nivel de T12 de un perro Welsh Corgi afectado por mielopatía degenerativa familiar; sustancia blanca dorsolateral. La degeneración axonal se caracteriza por hinchazón de las vainas de mielina con perfiles de axones ausentes o restos de axones en degeneración. Ocasionalmente se identifican macrófagos en el interior de los restos de la mielina y los axones (flecha). La pérdida axonal se reconoce por la existencia de zonas con ausencia completa de fibras cilíndricas reconocibles, reemplazadas por una matriz eosinofílica homogénea (asterisco). HE. Barra = 50 um. Tomado de: March P.A., Coates J.R., Abyad R.J., et al. 2009. Degenerative myelopathy in 18 Pembroke Welsh Corgi dogs. Vet Pathol;46:41-250.

Tabla 1. Clasificación de las Axonopatías Degenerativas en base a su distribución neuroanatómica

Axonopatías Centrales

- **Ataxia Hereditaria de las razas Fox terrier \***
- **Ataxia de los Sabuesos \***
- **Axonopatía Central del Labrador**
- **Axonopatía Central del Terrier Escocés**
- **Axonopatía Multisistémica y Neuronopatía del Golden retriever \***

Axonopatías Centrales-Periféricas (Neuropatías Periféricas Degenerativas Síndromicas)

- **Axonopatía Central y Periférica en gatitos Birmanos**
- **Polineuropatía axonal del gato Raqueta de nieve**
- **Neuropatía Axonal Gigante**
- **Axonopatía Progresiva del Bóxer**
- **Neuropatía Atáxica Sensitiva del Golden Retriever**
- **Mielopatía Degenerativa \***
- **Axonopatías Centrales-Periféricas en otras razas**

Axonopatías Periféricas (Neuropatías)

*\*Es interesante destacar que muchas de las enfermedades que se describen en este artículo también pueden incluirse en otras categorías de enfermedades degenerativas. Por ejemplo, la Ataxia Hereditaria en las razas Fox terrier relacionadas también se puede clasificar como una Degeneración Espinocerebelosa (Urkasmsin y Olbu 2014); la Ataxia de los Sabuesos puede incluirse entre las Leucoencefalomielopatías (Sheahan et al. 1991); la Axonopatía Multisistémica y Neuronopatía del Golden Retriever puede clasificarse como una Enfermedad de Motoneurona (da Costa et al. 2009); la Mielopatía Degenerativa inicialmente se consideraba una Axonopatía Central, y en la actualidad se clasifica como una Axonopatía Central-Periférica (Coates et al. 2011), o inclusive como una Enfermedad de Motoneurona (Ogawa et al. 2014; Golubczyk et al. 2019). Este hecho revela la arbitrariedad de la clasificación de las Enfermedades Degenerativas Primarias que, al apoyarse en el fenotipo clínico y los cambios neuropatológicos, determina que muchos trastornos multifocales pueden encasillarse en diferentes categorías en forma simultánea, de acuerdo a la lesión o al signo clínico predominante, o inclusive de acuerdo a los hallazgos de las investigaciones que se van desarrollando. De este modo, la clasificación va evolucionando y cambiando en el tiempo, en la medida que se incrementa el conocimiento de las bases genéticas y la fisiopatología de este tipo de trastornos (Urkasmsin y Olbu 2014).*

## Axonopatías centrales

En muchas razas Fox terrier relacionadas ha sido comunicada una **Ataxia Hereditaria**, incluyendo al Fox terrier de pelo liso (Björck et al. 1957, 1962; Rohdin et al. 2010), Jack Russell terrier (Hartley y Palmer 1973; Wessmann et al. 2004; Bhatti et al. 2011) y Parson Russell terrier (Wessmann et al. 2004). La primera comunicación de ataxia relacionada a la raza en Fox terrier de pelo liso fue publicada en 1957

(Björck et al. 1957), y fue seguida en 1973 por la descripción de una enfermedad de fenotipo clínico similar en Jack Russell terrier (Hartley y Palmer 1973). En ambos casos los signos neurológicos consistieron en hipermetría y marcha tambaleante, con inicio entre los 2 a 6 meses de edad (**video 1**). Como estas razas tenían un ancestro común, se sospechó que se trataba de la misma enfermedad. Los detalles acerca de la edad de comienzo, signos clínicos, neuropatología y

modo de herencia se siguieron publicando durante la década siguiente (Van Ham et al. 2004; Wessmann et al. 2004; Rohdin et al. 2010; Vanhaesebrouck et al. 2010; Bhatti et al. 2011; Simpson et al. 2012).

Posteriormente se comunicó una mutación sin sentido en el gen *CAPN1*, que fue asociado a una ataxia hereditaria fenotípicamente similar en Parson Russell terrier, con una presentación entre los 6-12 meses de edad. *CAPN1* 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). Sin embargo, algunos de los Parson Russell terrier y Jack Russell terrier incluidos en este estudio fueron homocigotas para el tipo silvestre de esta mutación, indicando que más de una ataxia hereditaria podría estar segregando en el grupo Russell terrier. Más recientemente se encontró una mutación sin sentido en el gen *KCNJ10* asociada a una enfermedad neurológica similar en perros atáxicos del grupo Russell terrier. Este gen codifica para un canal de potasio rectificador interno Kir4.1, y se expresa en las células gliales (Gilliam et al. 2014). Todos los perros afectados muestran una marcada ataxia espinocerebelosa con inicio de los signos clínicos entre los 2-6 meses de edad. Además, en algunos casos se observa mioquimia, neuromiotonía (Bhatti et al. 2011; Vanhaesebrouck et al. 2013), frotamiento facial excesivo, distrés respiratorio, convulsiones y cambios de conducta como agresión y ansiedad (Wessmann

et al. 2004). Los potenciales evocados del tronco encefálico (de su sigla en inglés, BAER) son frecuentemente anormales en los perros afectados. 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). Todos los individuos afectados fueron homocigotos para esta mutación, lo que sugiere que el defecto genético es causativo para este trastorno. Los autores propusieron denominar a esta enfermedad **Ataxia Espinocerebelosa con Mioquimia, Convulsiones o Ambas** (de su sigla en inglés, SAMS), para diferenciarla de la **Ataxia de Inicio Tardío** (de su sigla en inglés, LOA) comunicada previamente (Forman et al. 2013). Ambas se transmiten en forma autosómica recesiva con un modelo poligénico, y pueden ser identificadas por medio de pruebas genéticas, disponibles comercialmente (Forman et al. 2013; Gilliam et al. 2014).

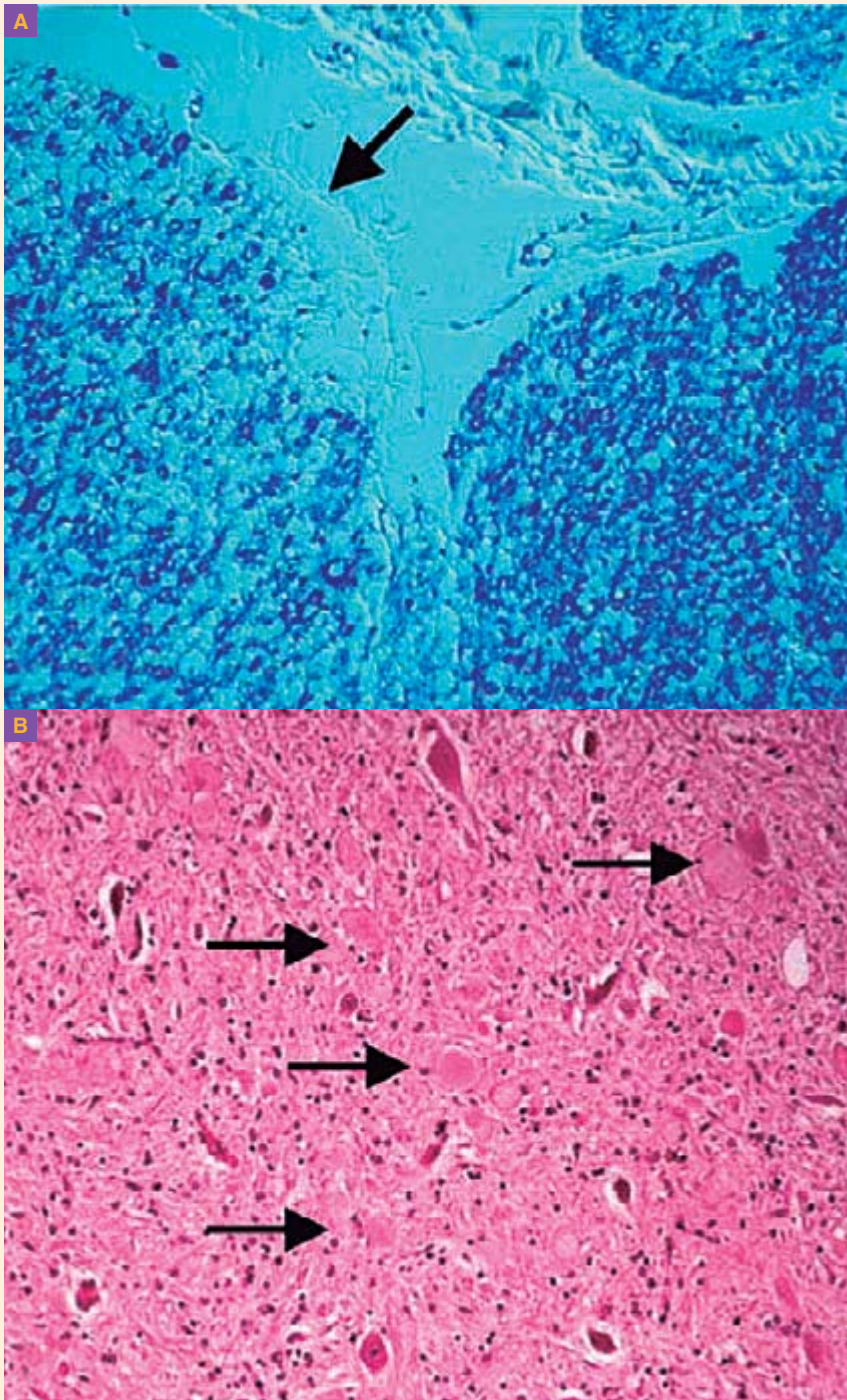
Más recientemente la homocigosis para la mutación *KCNJ10* fue hallada también en 3 Fox terrier de pelo liso y en 2 Fox terrier toy con Ataxia Hereditaria (Rohdin et al. 2015). La misma variante fue hallada en estado heterocigoto en Tenterfield terriers no afectados clínicamente. De este modo, la mutación *KCNJ10* asociada con SAMS segrega en al menos 3 razas más, todas ellas descendientes de un ancestro común. Los perros con ataxia hereditaria de las razas Jack Russel terrier, Parson Russell terrier, Russel terrier, Fox terrier de pelo liso y Fox terrier toy son homocigotas para esta mutación, sugiriendo que este

defecto genético es causativo tanto para la *Ataxia Hereditaria en Fox terriers*, como para SAMS en el grupo Russell terrier (Rohdin et al. 2015). La **Ataxia Hereditaria del Fox Terrier de pelo liso** (Björck et al. 1957, 1962; Rohdin et al. 2010) es una condición muy similar desde el punto de vista clínico e histopatológico a SAMS. Sin embargo, los Jack Russell terrier afectados por SAMS, además de la ataxia presentan signos clínicos asociados con compromiso cerebral (Wessmann et al. 2004); de acuerdo a ello, la neuropatología revela axonopatía y lesiones desmielinizantes secundarias en médula espinal, tronco encefálico (fig. 3) y sistema nervioso periférico (SNP) (Hartley y Palmer 1973; Wessmann et al. 2004). En cambio, los Fox terrier de pelo liso afectados no presentan signos cerebrales, y la histopatología no muestra lesiones cerebrales ni compromiso del SNP (Björck et al. 1962). Las manifestaciones clínicas consisten en ataxia progresiva e hipermetría, con un inicio aproximado a los 4 meses de edad. Luego de un período inicial de rápido progreso le sigue un período lentamente progresivo con largos intervalos en los que los signos clínicos permanecen inalterados. Las lesiones degenerativas se presentan a lo largo de toda la médula espinal, afectando a la región del cordón lateral de sustancia blanca que contiene los tractos espinocerebelosos y a la parte ventral del cordón ventral de sustancia blanca; consisten en desmielinización bilateral y simétrica. Se ha sugerido que la transmisión es de tipo monogénica autosómica recesiva (Björck et al. 1957, 1962).

En síntesis, la Ataxia hereditaria de las razas Fox terrier relacionadas puede estar causada por mutaciones en los genes *CAPN1* o *KCNJ10*. Ambas afectan al grupo Russell terrier; la primera provoca una ataxia espinocerebelosa pura de inicio tardío (6-12 meses de edad), mientras que la última afecta no solo al grupo Russell de los terrier, sino también al Fox terrier de pelo liso y al Fox terrier toy. La mutación *KCNJ10* debería ser considerada como potencial causa de ataxias con inicio entre los 2-6 meses, particularmente si ocurre en miembros de razas con un ancestro terrier de caza británico, y si la ataxia se acompaña de mioquimia, neuromiotonía, convulsiones, cambios de conducta, distrés respiratorio y frotamiento facial (Rohdin et al. 2015).

En familias de perros de raza **Podenco Ibicenco** con convulsiones generalizadas o crisis focales se ha encontrado un patrón de lesión muy similar al de la Ataxia Hereditaria del Jack Russel. Los signos clínicos se manifiestan cuando los animales empiezan a deambular, y consisten en ataxia troncal y cerebelosa, de inicio en los miembros pelvianos con progresión a los miembros torácicos, y disminución de los reflejos espinales. La histopatología revela una axonopatía difusa que afecta todos los cordones de la médula espinal, pero aparentemente más severa en la región torácica. No se observa atrofia muscular en los perros afectados y, a pesar de la ausencia de reflejos, no se observan cambios patológicos en la sustancia gris medular (Summers et al. 1995).

La **Ataxia de los sabuesos** se ha identificado en el Beagle, Fox hound, y Harrier hound, en individuos alimentados principalmente con una dieta a base



**Figura 3. A.** histopatología de médula espinal de un Jack Russel terrier con ataxia. Se observa la pérdida difusa de fibras mielinizadas en la columna dorso-lateral de la médula espinal (flecha), en comparación con la columna dorsal a la derecha. Tinción de mielina 40X. **B.** se observan numerosos axones inflamados en el cuerpo trapezoide; HE 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).

de proventrículos de rumiantes, con ocasional suplementación de carne (Palmer y Medd 1981; Palmer et al. 1984). La condición desaparece cuando se cambia la dieta a una que contenga una alta proporción de carne (Palmer et al. 1984; Sheahan et al. 1991). Los primeros signos clínicos se manifiestan entre los 2 y los 7 años de edad. Inicialmente hay ataxia, balanceo y exagerada retracción los miembros pelvianos al correr, que a veces son arrastrados. El reflejo del panículo puede estar ausente en caudal de la vértebra T13 en la mayoría de los animales afectados. En general, al cabo de 6 a 18 meses de la aparición de los primeros signos, los perros son incapaces de trabajar debido a los trastornos neurológicos que afectan los miembros pelvianos (Palmer et al. 1984; Sheahan et al. 1991). Histopatológicamente se observa severa degeneración walleriana y degeneración vacuolar de la mielina en todos los tractos medulares, a excepción de los de las columnas dorsales. Aunque las lesiones son mixtas, los cambios estructurales indican un daño primario de la mielina, motivo por el cual muchos autores clasifican a este trastorno como una mielinopatía primaria (leucoencefalomielopatía) (Sheahan et al. 1991). Las alteraciones más importantes se producen en las columnas ventrales en toda la médula espinal, y en las columnas laterales de la región torácica, frecuentemente asociadas con cambios degenerativos en neuronas de la sustancia gris. Las lesiones degenerativas de la sustancia blanca también se observan en la médula oblonga y el mesencéfalo, confinadas al lemnisco medial, al fascículo longitudinal medial y a los tractos espinotalámicos y espinocerebelosos (Palmer y Medd

1988). Se desconoce la etiología de esta enfermedad. Se ha sugerido que se produce a causa de una deficiencia nutricional y neurotoxicidad asociada a la dieta, por deficiencia de metionina y disminución de la actividad de la sintetasa de metionina, pero esta hipótesis no ha podido comprobarse aún (Palmer et al. 1984; Sheahan et al. 1991).

La **Axonopatía Central del Labrador** afecta a cachorros de 3 a 4 semanas de edad, que manifiestan una marcha atáxica y dismétrica poco tiempo después del nacimiento. Los signos clínicos comienzan en los miembros pelvianos pero progresan involucrando también a los miembros torácicos, con marcada espasticidad. Finalmente, a los 3 a 5 meses, los animales afectados son incapaces de pararse y mantenerse en pie. Algunos perros desarrollan temores de intención. En la necropsia puede observarse una combinación de aplasia o hipoplasia del cuerpo caloso y de la comisura del hipocampo, y también espina bífida. La histopatología revela una axonopatía bilateral y simétrica en todos los cordones medulares, y desmielinización secundaria y gliosis de la sustancia blanca, más grave en los tractos espinocerebelosos y el fascículo grácil, que se hace extensiva a la médula oblonga, los pedúnculos cerebelosos y el cerebelo (de Lahunta et al. 1994). Se piensa que es heredada en forma recesiva (Summers et al. 1995). No existe tratamiento, y el pronóstico es malo (de Lahunta et al. 1994).

La **Axonopatía Central del Terrier Escocés** se ha descrito en 3 cachorros de esta raza de camadas diferentes, pero relacionadas entre sí. Los signos clínicos consisten en tembor corporal

generalizado y ataxia, detectada entre las 10 y las 12 semanas de edad. Los signos empeoran con la actividad y/o la excitación y disminuyen durante el reposo y el sueño. El examen histopatológico revela daño axonal primario con desmielinización secundaria y gliosis en la sustancia blanca de la médula espinal, tronco encefálico, cerebro y cerebelo. Muchos de los axones afectados en los cordones lateral y ventral presentan aumento de diámetro sin signos de fragmentación, con sus vainas de mielina adelgazadas; tales axones distróficos se asocian a menudo con cavidades en la sustancia blanca, lo que sugiere que las vacuolas se deben a la pérdida de los axones afectados. Unos pocos axones distróficos pueden observarse en las áreas nucleares del tronco encefálico, tálamo, cerebelo y sustancia blanca cerebral. Esta enfermedad es probablemente hereditaria, aunque se desconoce su modo de herencia (van Ham et al. 1994).

La **Axonopatía Multisistémica y Neuronopatía del Golden Retriever** fue descrita en 3 perros (2 machos y 1 hembra) de 3 camadas diferentes (da Costa et al. 2009). En Uruguay se comunicaron 2 casos de la misma enfermedad (Cáceres Gusmán y Sanguinetti López 2015). Afecta la sustancia blanca y gris de la médula espinal; las lesiones se distribuyen en los cordones lateral y ventral, sin compromiso del cordón dorsal. Las principales lesiones histopatológicas consisten en una axonopatía difusa a lo largo de toda la médula, y depleción de motoneuronas espinales. Los perros afectados presentan una historia de debilidad que se inicia entre los 40 días y los 3 meses de edad, con un curso rápidamente progresivo. Los

signos clínicos consisten en una marcada tetraparesia y una postura cifótica. El reflejo flexor y el patelar se encuentran levemente disminuidos. La atrofia muscular es muy severa. En todos los miembros puede observarse un tembor de reposo de alta frecuencia y baja amplitud, que puede desencadenarse por palpación de los músculos apendiculares. Uno de los perros presentó disnea e hipertermia, que fue atribuido al esfuerzo por caminar. Debido a la localización de las lesiones, no se observa ataxia propioceptiva ni deficiencias en el acomodamiento propioceptivo si el peso del cuerpo del perro se soporta adecuadamente. Los signos causados por el compromiso de las motoneuronas del cuerno ventral de sustancia gris medular prevalecen por sobre los signos debidos a la alteración de la sustancia blanca, por lo que los autores que describieron inicialmente este trastorno lo clasificaron como una Enfermedad de Motoneurona, aunque la axonopatía es notoria en toda la longitud de la médula espinal (da Costa et al. 2009). El curso es progresivo, con un pronóstico malo (da Costa et al. 2009; Cáceres Gusmán y Sanguinetti López 2015).

### Axonopatías centrales-periféricas distales

Este tipo de degeneración axonal es de presentación infrecuente, y se ha descrito afectando a una o a unas pocas familias de animales. En general, la histopatología revela degeneración axonal y de la mielina, afectando a tractos localizados tanto en el SNC como en el SNP. También se denominan *Neuropatías Periféricas*



*Degenerativas Sindrómicas* (Granger 2011). En el SNC la distribución de las lesiones varía de acuerdo a la raza afectada, pero frecuentemente el compromiso es más grave en tractos específicos o en cordones determinados de la médula espinal. En algunos casos las lesiones se extienden a la médula oblonga y al cerebelo. Los signos clínicos y la edad de presentación varían según la raza, pero en general se presentan precozmente, cuando el animal empieza a caminar o a los pocos meses de vida, y son progresivos. La mayoría de las veces puede observarse ataxia y paresia en los miembros pelvianos, que puede progresar a los miembros torácicos, con disminución de los reflejos espinales. En algunos casos pueden aparecer signos cerebelosos y parálisis laríngea (Lorenz et al. 2012; Lorenzo et al. 2012).

La **Axonopatía Central y Periférica en gatitos Birmanos** se ha descrito en 3 hembras que fueron examinadas a las 8-10 semanas de edad a causa de una ataxia lentamente progresiva de los miembros pelvianos que evolucionó a paresia, con marcha plantígrada y aducción de los tarsos. Los hallazgos histopatológicos mostraron una degeneración multisistémica, con un patrón de distribución de las lesiones sugestiva de una axonopatía distal. Las lesiones se distribuían tanto en el SNC como en el SNP. Los pocos casos comunicados corresponden a hembras, por lo que se especula que se trata de una enfermedad hereditaria ligada al sexo, aunque el tamaño muestral es demasiado pequeño como para sacar conclusiones definitivas (Moreau et al. 1991).

En una pareja de gatitos machos Raqueta de nieve relacionados se describió una neuropatía de inicio

temprano que fue denominada **Polineuropatía axonal del gato Raqueta de nieve** (Matiasek et al. 2009), con signos de debilidad en los miembros pelvianos. El inicio fue a los 4 y 6.5 meses de edad. La biopsia de nervios y músculos reveló una patología axonal, con pérdida de fibras nerviosas. Uno de esos animales, y otro individuo comunicado sin relación (Volk et al. 2011) mostraron además anormalidades en el SNC. Contrariamente a lo que sucede con la mayoría de las patologías axonales, el curso fue regresivo en un período de observación de 2 años, sin ningún tipo de tratamiento específico (Matiasek et al. 2009).

La **Neuropatía Axonal Gigante** (NAG) fue comunicada por primera vez en los humanos en el año 1972 (Berg et al. 1972). Es un desorden generalizado que se caracteriza por la presencia de filamentos intermedios citoplasmáticos. Afecta particularmente al SNP, pero también al cerebro y a la médula espinal en los casos avanzados. Desde el punto de vista clínico, es muy similar a la Distrofia Neuroaxonal Infantil, aunque son estructuralmente distintas (Mahadevan et al. 2000). En medicina veterinaria, NAG ha sido descrita en perros adultos jóvenes de raza **Pastor Alemán Alsaciano** (Duncan y Griffiths 1977). El inicio de los signos clínicos se produce entre los 14-16 meses de edad; los animales afectados presentan ataxia de los miembros pelvianos que progresa a paraparesia con marcha plantígrada, disminución de los reflejos espinales y atrofia muscular hacia distal de la articulación femorotibiorrotuliana. En las fases finales se observa megaesófago, disfunción laríngea e incontinencia fecal. Histopatológicamente

se caracteriza por la presencia de axones inflamados en la médula espinal, que contienen excesiva cantidad de neurofilamentos desorganizados, especialmente en las porciones distales de las fibras largas de los tractos espinales, pero también en el SNP. El fascículo grácil y el tracto espino-cerebeloso dorsal están afectados solamente en la región cervical rostral de la médula espinal, mientras que el tracto corticoespinal lateral está afectado principalmente en la región torácica caudal y lumbar. Los axones simpáticos y mientéricos también están afectados (Duncan y Griffiths 1977, 1981). Se ha sospechado como causa un defecto metabólico que provoca trastornos en el transporte axonal (Summers et al. 1995). En el año 2000 se identificó una mutación en el gen *GAN*, que codifica la proteína gigaxonina, que desempeña un papel importante en la organización y el mantenimiento del citoesqueleto (Bomont et al. 2000).

La **Axonopatía Progresiva del Bóxer** se caracteriza por ataxia de los miembros pelvianos que progresa hasta afectar los miembros torácicos. Se observa una disminución de los reflejos mio-táticos con normalidad del reflejo flexor, y mínima atrofia muscular. El comienzo de los signos clínicos se produce alrededor de los 2-3 meses de edad, con un curso progresivo hasta los 12-18 meses, edad en la que cuadro suele estabilizarse (Griffiths et al. 1980). La presencia de degeneración axonal es prominente en los cordones lateral y ventral de la médula espinal, en varios núcleos del tronco encefálico, en la sustancia blanca cerebelosa y en las vías ópticas. El sistema nervioso autónomo también está afectado y los músculos distales

de los miembros muestran grados variables de atrofia neurogénica. En el SNP se observa inflamación axonal paranodal en la parte extradural de las raíces de los nervios espinales, más consistentemente en la región lumbar (Griffiths et al. 1985, 1986). La ocurrencia de inflamación axonal proximal en las raíces nerviosas, junto a la hipoplasia distal sugiere un transporte alterado de neurofilamentos, que es el principal determinante del crecimiento radial del axón. Estudios más específicos focalizados en las proteínas del citoesqueleto, tales como tubulina, neurofilamentos, actina y fodrina, confirmaron que el transporte axonal lento está involucrado en la patogénesis de esta enfermedad (Griffiths et al. 1989). En cachorros de **Rottweiler** se ha descrito una axonopatía que comparte muchas similitudes con la del Bóxer, muchas más que la polineuropatía específica de la raza (Summers et al. 1995).

En 16 perros Golden Retriever se describió un síndrome que fue denominado **Neuropatía Atáxica Sensitiva del Golden Retriever** (Jäderlund et al. 2007). Los signos clínicos se presentan con un comienzo insidioso entre los 2-8 meses de edad, y tienen un curso lentamente progresivo. Los perros afectados se presentan con ataxia y dismetría, con las reacciones posturales anormales y los reflejos espinales disminuidos, sin evidencia clínica de atrofia muscular. Los miembros pelvianos se encuentran más afectados que los torácicos. Los valores de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva se encuentran dentro del rango normal, pero significativamente reducidos en relación a los perros no afectados. En el estudio electromiográfico, algunos perros muestran actividad

espontánea. La histopatología muestra lesiones en el SNC, en el SNP, y en el músculo esquelético. Consisten en leve a moderada degeneración de la sustancia blanca y pérdida de fibras, con grados variables de proliferación astrogliar. Los cambios son más pronunciados en el fascículo grácil y en la parte dorsal del cordón lateral, y en menor medida en el fascículo cuneiforme y en las vías motoras del cordón ventral. En el SNP, algunos perros muestran una leve a moderada disminución de la densidad de fibras mielinizadas en los nervios mixtos y sensitivos, acompañada de moderada expansión del tejido conectivo endoneural, con algún grado de edema subperineural. La biopsia muscular muestra una leve variación en el tamaño de las miofibras, fibras angulares y agrupamiento de fibras de tipo II. Las características clínicas y neuropatológicas permiten definir este trastorno como una axonopatía sensoriomotora central y periférica crónica y progresiva, que afecta particularmente las vías propioceptivas, pero con un leve compromiso de los axones motores periféricos. Se desconoce el modo de herencia. (Jäderlund et al. 2007).

En un perro **Golden Retriever** se comunicó un cuadro clínico con una marcha anormal semejante a la de los perros con Neuropatía Atáxica Sensitiva, pero con otras características muy diferentes. Los signos clínicos comenzaron a los 2 años de edad y, además de la ataxia, el perro tenía sordera unilateral y severa hipoacusia en el otro oído. El electromiograma no mostró actividad espontánea, pero la velocidad de conducción nerviosa motora de los nervios isquiático, tibial y ulnar fue anormalmente baja. La histopatología

reveló severa pérdida de neuronas sensitivas en los ganglios espinales, con la resultante pérdida de fibras en los tractos sensitivos de la médula espinal. También se halló pronunciada pérdida de fibras en los nervios sensitivos, y cambios en la sustancia gris de los núcleos grácil y cuneiforme del tronco encefálico (Steiss et al. 1987).

La **Mielopatía Degenerativa Canina** (MDC) es una enfermedad neurodegenerativa de comienzo tardío y curso lentamente progresivo, diagnosticada inicialmente en el Pastor Alemán (Averill 1973), pero que afecta muchas otras razas. Se manifiesta como un desorden medular en los perros adultos, de inicio insidioso y curso lentamente progresivo. MDC se asocia comúnmente a razas grandes y sus cruza. La prevalencia general en la población canina es de 0.19%, con una prevalencia específica para el Pastor Alemán de 2.01% (Coates et al. 2007). Los casos de MD confirmada por histopatología han sido comunicados en Pastor Alemán (Averill 1973; Griffiths y Duncan 1975; Braund y Vandeveld 1978; Johnston et al. 2000; Awano et al. 2009), Ridgeback rodesiano (Awano et al. 2009), Husky siberiano (Bichsel et al. 1983), Welsh Corgi Pembroke (Coates et al. 2007; March et al. 2009), Retriever de la bahía de Chesapeake (Awano et al. 2009; Long et al. 2009), Bóxer (Awano et al. 2009; Miller et al. 2009), Caniche miniatura (Matthews y de Lahunta 1985), Boyero de Berna (Wininger et al. 2011), Caniche estándar (Coates y Wininger 2010), Terrier azul de Kerry (Coates y Wininger 2010), Corgi galés de Cardigan (Coates y Wininger 2010), Retriever dorado (Coates y Wininger 2010), Fox terrier

pelo duro (Coates y Wininger 2010), Perro esquimal americano (Coates y Wininger 2010), Terrier trigueño de pelo suave (Coates y Wininger 2010), Pug (Coates y Wininger 2010), y perros mestizos (Averill 1973). Se han comunicado también casos de MDC con diagnóstico presuntivo pero sin confirmación histopatológica en Setter irlandés (Griffiths y Duncan 1975), Labrador (Kathmann et al. 2006), Hovawart (Kathmann et al. 2006), Kuvasz (Kathmann et al. 2006), Collie (Kathmann et al. 2006), Pastor belga (Kathmann et al. 2006), Schnauzer gigante (Kathmann et al. 2006), Mastiff (Kathmann et al. 2006), Borzoi (Kathmann et al. 2006), Gran danés (Polizopoulou et al. 2008) y Cavalier King Charles Spaniel (Shafie 2013). Los gatos ocasionalmente se ven afectados por MD (Mesfin et al. 1980). Si bien las razas de mediano y pequeño tamaño son raramente afectadas, se ha comunicado un sustancial número de perros Welsh Corgi Pembroke con MDC, con una prevalencia racial de 0.58% (Coates et al. 2007; March et al. 2009). Otras razas pequeñas en las que se ha detectado MDC incluyen Cavalier King Charles Spaniel (Shafie 2013), Fox terrier pelo duro (Coates et al. 2007) y un Caniche miniatura (Matthews y de Lahunta 1985). La alta prevalencia de MDC en razas específicas sugiere que existe un factor genético que desempeñe un rol significativo en la etiología (Coates et al. 2007).

MDC se asocia tradicionalmente con perros adultos o viejos, aunque hay una gran variación en la comunicación de las edades de aparición, desde los 6 meses (Longhofer et al. 1990) hasta los 15 años (Cherubini et al. 2008). Si bien existen unas pocas

comunicaciones de perros jóvenes Pastor Alemán afectados por MDC, la edad de inicio habitualmente es a los 5 años, con una edad media de 9 años en las razas grandes (Averill, 1973; Griffiths y Duncan, 1975; Johnston et al. 2000; Kathmann et al. 2006). En el Welsh Corgi Pembroke, la edad media de inicio comunicada es de 11 años (Coates et al. 2007).

Los perros con MDC siguen un patrón de manifestaciones clínicas sucesivas a lo largo del tiempo. Comienzan con una paresia y ataxia propioceptiva general con signos de lesión de motoneurona superior (MNS) para los miembros pelvianos, que progresa a un cuadro de debilidad con signos de motoneurona inferior (MNI) que finalmente termina comprometiendo a los miembros torácicos y los nervios craneanos. Las razas pequeñas con MDC tienen una progresión más lenta en relación a las razas grandes. El esquema de clasificación de signos clínicos incluye una primera etapa (6-12 meses) en la que se observa ataxia propioceptiva general progresiva en los miembros pelvianos, paraparesia espástica y frecuentemente asimétrica, deficiencias en las reacciones posturales de los miembros pelvianos, reflejos miotáticos intactos (aunque el patelar puede estar disminuido/ausente), y ausencia de hiperestesia espinal. En la segunda etapa (9-18 meses) se observa una leve a moderada pérdida de masa muscular en los miembros pelvianos, reflejos reducidos a ausentes, paraparesia/plejía no ambulatoria y, en ocasiones, incontinencia urinaria y fecal. La tercera etapa (14-24 meses) se manifiesta por debilidad en los miembros torácicos, paraplejía flácida, ausencia de reflejos espinales y severa atrofia muscular en miembros pelvianos

y, en ocasiones, incontinencia fecal y urinaria. En la cuarta y última etapa (>36 meses) se observa tetraplejía flácida, dificultad deglutoria y en los movimientos de la lengua, arreflexia en todos los miembros, reflejo cutáneo del tronco reducido o ausente, pérdida severa y generalizada de masa muscular, e incontinencia fecal y urinaria (Coates y Wininger 2010).

El diagnóstico de MDC es de exclusión. La confirmación de su existencia se realiza a partir de la histopatología. En la médula espinal los cambios degenerativos son extensos y se localizan en los tractos ascendentes y descendentes de todos los cordones medulares (Averill 1973; Griffiths y Duncan 1975; Coates et al. 2007). Sin embargo, son más prominentes en el cordón lateral, afectando el tracto espinocerebeloso dorsal, el corticoespinal, el reticuloespinal y el rubroespinal (Averill 1973; Griffiths y Duncan 1975; Braund y Vandeveld 1978; March et al. 2009). Las lesiones en el cordón dorsal tienden a localizarse medialmente, en el interior del fascículo grácil (Averill 1973; Griffiths y Duncan 1975; March et al. 2009). También se han comunicado alteraciones en el cordón ventral, situados principalmente alrededor de la fisura ventromediana (Shafie 2013). Las lesiones en la sustancia gris son moderadas. Se ha comunicado la presencia de astrogliosis y cromatólisis en el núcleo torácico y en el núcleo del tracto espinocerebeloso dorsal (columna de Clark) (Johnston et al. 2000). La descripción de las lesiones denota una degeneración axonal segmentaria y mielínica asociada (Coates y Wininger 2010), más que una degeneración tipo walleriana, que implica la fragmentación y disolución del

axón en la zona distal al daño. La distribución longitudinal de las lesiones varía a medida que la enfermedad progresa. En el Pastor Alemán las lesiones longitudinales son discontinuas, con áreas multifocales de fibras que muestran pérdida de mielina y degeneración axonal (Coates et al. 2007; Johnston et al. 2000). En el Welsh Corgi Pembroke y en otras razas pequeñas con MDC, las lesiones son longitudinalmente continuas y se presentan mejor definidas en el interior de los cordones medulares (Matthews y de Lahunta 1985; March et al. 2009). Su extensión es mayor en comparación a las razas grandes (March et al. 2009). Los perros más severamente afectados muestran una degeneración axonal significativamente mayor en los segmentos medulares torácicos, con progresión hacia las regiones cervical y lumbar (March et al. 2009). En estudios más recientes se pudo documentar la pérdida de motoneuronas medulares, por lo que este trastorno se podría clasificar como una enfermedad de motoneurona (Ogawa et al. 2014; Golubczyk et al. 2019). MDC se extiende más allá de la médula espinal, al menos en los estadios avanzados, e involucra no solamente a los tractos medulares y a la MNI, sino también a los axones de los nervios periféricos y a las miofibras (Awano et al. 2009; Shelton et al. 2012). De este modo, la distribución de las lesiones y la progresión clínica de MDC resultan similares a los comunicados para ciertos tipos de Esclerosis Lateral Amiotrófica en los humanos, con un inicio caracterizado por signos de MNS en los perros afectados, con posterior progresión a signos de MNI (Brooks et al. 2000; Coates et al. 2007; Coates y Wininger 2010). Para corroborar

esta semejanza, mediante un mapeo de asociación genómica se identificó una mutación de sentido erróneo en el gen *superóxido dismutasa 1 (SOD1)*. La mutación ocurre en el nucleótido 118 y predice una transición de G a A en el exón 2 (*SOD1:c.118G>A*) (Awano et al. 2009; Adams et al. 2010). En los estudios realizados hubo un considerable número de perros homocigotas para el alelo mutante en los grupos controles sin signos clínicos de MDC. Las observaciones genéticas coinciden con la característica de una penetrancia incompleta, y la probabilidad que la enfermedad se transmita en forma autosómica recesiva (Awano et al. 2009). Otro estudio realizado en Welsh Corgi Pembroke con MDC identificó un gen modificador, *SP110* (proteína de cuerpo nuclear 110), que incrementa fuertemente el riesgo de desarrollar la enfermedad en los perros que son homocigotas para la mutación *SOD1* (Ivansson et al. 2016). Otro estudio identificó otra mutación *SOD1* en un Boyero de Berna con diagnóstico histopatológico de MDC. La resecuenciación de 5 exones *SOD1* reveló una mutación en el nucleótido 52 que predice una transición de A a T (*SOD1:c.52A>T*) resultando en una mutación de sentido erróneo T18S en *SOD1*. En contraste al alelo *SOD1:c.118G>A*, que es muy frecuente en la población canina (se detectó en representantes de al menos 124 razas o sus variedades), el alelo *SOD1:c.52A>T* parece estar restringido al Boyero de Berna (Wininger et al. 2011; Zeng 2013). En cualquiera de los casos, la neurodegeneración resultante de los cambios conformacionales en la proteína *SOD1* mutante se produce por la alteración de su actividad biológica y/o por la propensión a la

formación de agregados intracelulares, que le confieren propiedades tóxicas (Nagai et al. 2001; Rothstein 2009). Los mecanismos de ganancia tóxica de *SOD1* que inducen la degeneración neuronal permanecen desconocidos, pero posiblemente involucren la interacción de varias vías moleculares (Rothstein 2009), incluyendo el estrés del retículo endoplasmático, manifestado por la sobrerregulación de la proteína disulfuro-isomerasa (PDI) (Long et al. 2012; Chang et al. 2018) y por la alteración de la expresión de los niveles de transportadores de monocarboxilato, implicados en el suministro de energía a las neuronas por parte de los oligodendrocitos (Golubczyk et al. 2019). No existe tratamiento en la actualidad para MDC, aunque se reconoce que la fisioterapia y la aplicación de los principios de la rehabilitación física pueden contribuir a mejorar la calidad de vida de los perros afectados por MDC, aunque no influyen en el pronóstico a largo plazo (Coates y Wininger 2010). Recientemente se comunicó una marcada sobrerregulación de receptores cannabinoides tipo 2 en la médula espinal de perros con MDC asociada a la mutación *SOD1*, lo que indicaría la función neuroprotectora del sistema endocannabinoide en los trastornos neurodegenerativos (Fernández-Traperó et al. 2017). El pronóstico para la enfermedad es malo al largo plazo. Existen pruebas genéticas comerciales disponibles para el diagnóstico de MDC, pero se debe tener en cuenta que la homocigosis para el alelo mutante indica solamente un aumento de riesgo de padecer la enfermedad. El diagnóstico definitivo se realiza mediante histopatología (Coates y Wininger 2010).

También se describieron otras Axonopatías Centrales-Periféricas Distales asociadas a razas en un **Husky de Alaska** con ataxia, debilidad generalizada y parálisis laríngea (Wakshlag y de Lahunta 2000); en perros **Huntaway** (Jolly et al. 2000) y en un **Montaña de los Pirineos** (Wright y Brownlie 1985), que presentaban ataxia y/o paresia de los miembros pelvianos; y en perros de raza **Labrador** que presentaron ataxia y paraparesia que progresó a tetraparesia e hipermetría, con temores de intención (Summers et al. 1995).

### Distrofias neuroaxonales

El término *Distrofia Neuroaxonal* (DNA) define a las alteraciones morfológicas del axón que conducen a su tumefacción, atrofia y/o degeneración (Graham y Lantos 2002). Las DNAs pueden ser fisiológicas (relacionada al envejecimiento), secundarias a diversas condiciones patológicas (por ejemplo traumáticas, vasculares, tóxicas, metabólicas, o incluso a otros trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de almacenamiento), o primarias. Estas últimas se asocian a un grupo raro y heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas hereditarias, con manifestaciones clínicas y patológicas superpuestas, en las que la que el principal componente patológico está representado por la distrofia neuroaxonal (Lucot et al. 2018). Se producen como consecuencia de un defecto primario en los mecanismos de transporte axonal (Sisó et al. 2006; Lorenz et al. 2012; Montoliu et al. 2012).

La nomenclatura de las DNAs primarias en los humanos es compleja, debido a la clasificación de los distintos subtipos en base a la

evolución natural, las mutaciones genéticas subyacentes, la presencia o ausencia de acumulaciones de hierro en los núcleos de la base, y la edad de inicio de los signos clínicos (Hahn et al. 2015).

Un cambio característico que permite distinguir histopatológicamente la DNA de otros trastornos es el *esferoide axonal*, que consiste en una tumefacción localizada del axón con atrofia hacia la porción distal y degradación mielínica secundaria (Sisó et al. 2006). Se localizan en la sustancia gris, en la porción distal o preterminal del axón, en proximidad a los cuerpos neuronales de la médula espinal y del tronco encefálico (Lorenz et al. 2012; Montoliu et al. 2012). Aunque inicialmente comprometen porciones localizadas del axón, terminan afectando al cuerpo celular. Contienen material celular degenerado (por ejemplo, ribosomas y mitocondrias) y son, de forma característica, no argirófilos. La degeneración progresa hacia proximal, produciendo finalmente la muerte del cuerpo celular. Los sitios que usualmente se hallan involucrados son los cuernos dorsal y ventral de sustancia gris medular, los núcleos del tronco encefálico, la corteza del cerebelo y sus núcleos profundos, y el tálamo. La sustancia gris cerebrocortical generalmente está preservada de lesiones (Sisó et al. 2006; Cantile y Youssef 2016). En los humanos, los esferoides también se encuentran en otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, Alzheimer, el Parkinson familiar y la paraparesia espástica familiar (Inoue et al. 1996; Wirths et al. 2007; Halliday et al. 2011; Fink 2013; Marangoni et al. 2014; Xiao et al. 2016). En todas estas

condiciones, los trastornos de la autofagia se consideran como uno de los mecanismos fisiopatológicos cruciales (Nixon 2013).

La autofagia, que es parte de la homeostasis celular normal, está involucrada en el recambio basal constitutivo de los componentes citosólicos, y se activa mediante señales de estrés como la falta de nutrientes o la oxidación. El primer paso en este proceso implica el secuestro de las organelas dañadas, proteínas de larga vida y agregados proteicos en vesículas de doble membrana denominadas autofagosomas. La fusión del autofagosoma y el lisosoma permite la degradación y la posterior liberación de aminoácidos y otras moléculas al citoplasma (Fyfe et al. 2011). La autofagia es especialmente importante para la homeostasis metabólica de células pos mitóticas como las neuronas, que tienen una alta demanda energética (Nixon 2013). En base a las asociaciones genéticas y los estudios experimentales correspondientes, la relevancia de esta vía y su implicancia como diana terapéutica en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas es un tema de actualidad en neurociencia (Hahn et al. 2015).

Aunque los signos clínicos en las DNAs son generalmente cerebelosos en esencia, estos trastornos se clasifican como neurodegenerativos multifocales debido a la distribución de las lesiones a lo largo del SNC. Las DNAs primarias han sido comunicadas en la mayoría de las especies domésticas, incluyendo al perro (Clark et al. 1982; Cork et al. 1983; Chrisman et al. 1984; Blakemore y Palmer 1985; Evans et al. 1988; Sacre et al. 1993; Franklin et al. 1995; Bennett y Clarke 1997; Sisó et al. 2001; Nibe et al. 2007; Fyfe

et al. 2010; Fyfe et al. 2011; Hahn et al. 2015; Pintus et al. 2016; Degl'Innocenti et al. 2017; Tsuboi et al. 2017) y al gato (Woodard et al. 1974; Carmichael et al. 1993; Rodriguez et al. 1996; Résibois y Poncelet 2004).

En los perros, las DNAs relacionadas a razas particulares se han asociado a una determinada etapa del crecimiento, e incluyen: *DNA de inicio fetal* en mestizos Schnauzer gigante-Beagle (Fyfe et al. 2010; Fyfe et al. 2011); *DNA de inicio juvenil* en mestizos de Dachshund (Pintus et al. 2016), Collie del límite (Clark et al. 1982), Chihuahua (Blakemore y Palmer 1985; Degl'Innocenti et al. 2017), Jack Russell terrier (Sacre et al. 1993), Papillon (Franklin et al. 1995; Diaz et al. 2007; Nibe et al. 2007; Tsuboi et al. 2017), Perro de Aguas Español (Hahn et al. 2015); y *DNA de inicio en adultos jóvenes o adultos* en Rottweiler (Cork et al. 1983; Chrisman et al. 1984; Evans et al. 1988; Boersma et al. 1995; Bennett y Clarke 1997; Sisó et al. 2001) y Cocker Spaniel inglés (McLellan et al. 2003). En esta última raza la DNA se acompaña de degeneración retiniana y está asociada con una deficiencia primaria de vitamina E (McLellan et al. 2003).

En las razas Papillon, Perro de Aguas español, mestizos Schnauzer gigante-Beagle y Rottweiler se han identificado mutaciones genéticas específicas asociadas con los genes *PLA2G6* (Tsuboi et al. 2017), *TECPR2* (Hahn et al. 2015), *MFN2* (Fyfe et al. 2011) y *VPS11* (Lucot et al. 2018), respectivamente.

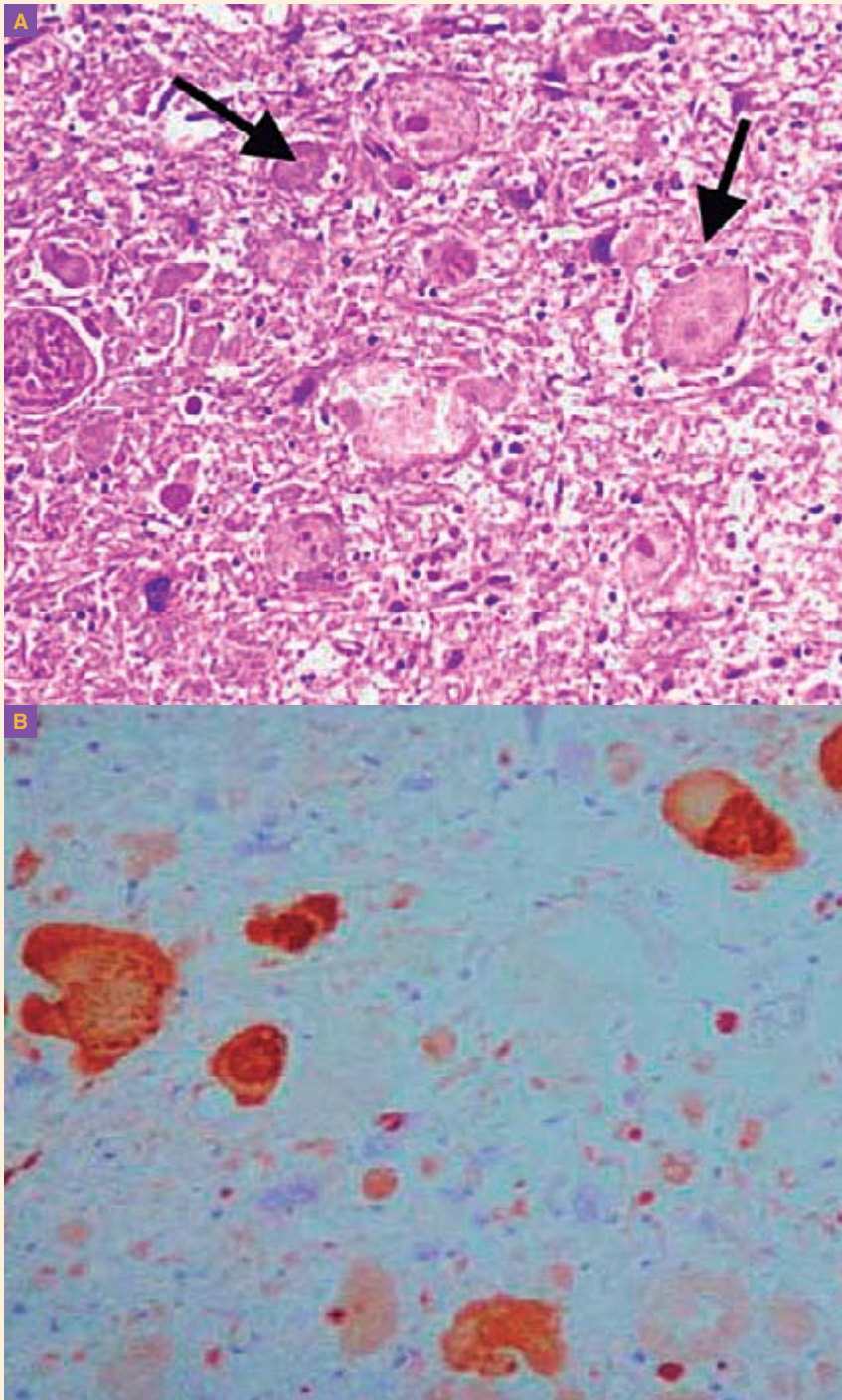
En la mayoría de los casos se sospecha de una transmisión autosómica recesiva, aunque ocasionalmente se ha descrito la presencia de más de un individuo afectado en la misma

camada o de la misma línea familiar (Carmichael et al. 1993; Rodriguez et al. 1996). Las diferencias en la edad de presentación y en el cuadro clínico entre las distintas razas con DNA podrían ser similares a las diferentes formas de presentación descritas en la especie humana (Sacre et al. 1993).

La **Distrofia Neuroaxonal del Rottweiler** es una enfermedad lentamente progresiva de transmisión autosómico recesiva (Cork et al. 1983). Los signos clínicos se inician después del año de edad. Inicialmente son muy sutiles, y pueden ser confundidos con la torpeza propia de los cachorros de razas grandes (Chrisman 1992). Consisten en una ataxia que progresa entre los 2 y los 4 años a dismetría, aumento de la base de sustentación, tremor de intención, ausencia de la respuesta de amenaza y nistagmo posicional (**video 2**, gentileza del Dr. Humberto Morales). El estado de conciencia y la fuerza se mantienen normales, al igual que la propiocepción consciente (Cork et al. 1983; Chrisman et al. 1984). Este es el signo capital para distinguir esta patología de la leucoencefalomielopatía en esta raza. El autor ha observado esta patología en un mestizo Rottweiler (**video 3**). La DNA del Rottweiler parece ser similar a la forma juvenil de la DNA humana (Sisó et al. 2001). Los esferoides se encuentran en las fibras aferentes que finalizan en los núcleos talámicos, en el tronco encefálico (núcleos grácil y cuneiforme) (**fig. 4**), en la médula espinal (núcleos de la columna dorsal) y, fundamentalmente, en la sustancia gris cerebelosa. Las lesiones más severas se encuentran en los tractos espinocerebelosos y en las células de Purkinje, cuya pérdida

puede llegar a ser numerosa, con la consecuente atrofia del cerebelo (Cork et al. 1983; Chrisman 1992). Los axones distróficos contienen cantidades variables de ubiquitina inmunorreactiva y numerosas proteínas sinápticas, lo que indica alteración del sistema de degradación intracelular mediado por proteasas y un deterioro en el transporte axonal (Cork et al. 1983; Chrisman et al. 1984; Sisó et al. 2001). Mediante un estudio de asociación de genoma completo de 7 Rottweiler afectados por DNA y 42 controles se identificó una asociación significativa en el cromosoma 5 (CFA 5). La secuenciación del genoma completo de 2 perros afectados por DNA confirmados por histopatología reveló una mutación homocigota sin sentido *VPS11* (proteína vacuolar de clasificación asociada a la proteína 11) (Lucot et al. 2018). Este gen parece tener un papel para determinar la unión selectiva temprana o tardía a endosomas. La mutación hallada resulta en una alteración de la fusión endosoma/vacuola tardía y en la vía autofágica (Edvardson et al. 2015; Zhang et al. 2016).

En una colonia de perros de laboratorio mestizos Schnauzer gigante-Beagle se observó una DNA comprometiendo el tronco encefálico, los tractos de la médula espinal y los nervios espinales, acompañada de hipoplasia cerebelosa, que fue denominada **Distrofia Axonal Canina de Inicio Fetal** (Fyfe et al. 2010). Mediante ultrasonografía se documentó acinesia fetal. Al nacer, los cachorros mostraban un posicionamiento estereotípico de los miembros, escoliosis, artrogrifosis, hipoplasia pulmonar y falla respiratoria. Macroscópicamente se observa una hipoplasia regional del SNC, muy manifiesta en



**Figura 4.** Distrofia Axonal juvenil en Rottweiler. **A**, numerosos esferoides (axones distróficos) en el núcleo grácil. HE, 400X; **B**, los esferoides acumulan proteínas presinápticas como la sinaptofisina. Nótese la tinción intraaxonal aberrante que indica un trastorno en el transporte axonal. Peroxidasa ABC anti-sinaptofisina, 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).

cerebelo y médula espinal. La neuropatología incluye axones inflamados y esferoides axonales en el tronco encefálico y los tractos medulares; reducción del plegamiento cerebeloso, pérdida irregular de células de Purkinje, adelgazamiento generalizado de la capa de células granulares externas y pérdida neuronal en los núcleos profundos del cerebelo; esferoides axonales y pérdida de fibras mielinizadas en las raíces de los nervios espinales y en los nervios periféricos; apoptosis de miocitos en músculo esquelético; y proliferación de tejido conectivo alrededor de las articulaciones. La enfermedad se transmite de un modo autosómico recesivo, con alta penetrancia. El trastorno es homólogo a la DNA infantil humana, causada por mutaciones del gen *PLA2G6*, aunque los perros afectados no presentan esta mutación (Fyfe et al. 2010). Mediante estudios de asociación del genoma completo se encontró una delección homocigota en el exón 13 del gen *mitofusina 2 (MFN2)*, que predice la pérdida de un residuo glutamato en la posición 539 en la proteína de los perros afectados. MFN2 es una GTPasa unida a la membrana multifuncional de la mitocondria y al retículo endoplasmático, que media la fusión entre estas estructuras, y también la eliminación de la mitocondria dañada mediante autofagia selectiva. Está comúnmente asociada con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2A2 de los humanos, hecho que la coloca como gen candidato para los casos raros de DNA fetal humana (Fyfe et al. 2011).

La **Distrofia Neuroaxonal del Papillón y mestizos** tiene un inicio entre el mes y los 6 meses de edad, con una progresión lenta. La enfermedad se transmite de

modo autosómico recesivo monogénico. Los signos clínicos incluyen siempre signos cerebelosos (tremor cefálico, tremor de intención, ausencia de respuesta de amenaza, ataxia troncal, parataxia, hipermetría, aumento de la base de sustentación (Franklin et al. 1995; Díaz et al. 2007), y algunos animales además presentan miotonía, ceguera, sordera, anosmia, parálisis de la lengua, parálisis del nervio facial, signos de motoneurona superior o tetraplejía. Las IRM muestran signos de atrofia cortical cerebral y cerebelosa moderada a severa (Nibe et al. 2007). La neuropatología revela severa degeneración axonal, caracterizada por esferoides o axones inflamados en el SNC. Las lesiones se distribuyen ampliamente de modo multifocal, pero predominan en el cuerno dorsal de sustancia gris medular, en los núcleos grácil y cuneiforme, en el núcleo del tracto espinal del trigémino, el lemnisco trigeminal, y los núcleos olivares. Las neuronas se encuentran preservadas, aunque algunas muestran cambios isquémicos. La infiltración de células inflamatorias es prominente en algunas regiones cerebrales. En el cerebelo, además de los esferoides axonales, se observa leve a moderada pérdida de células de Purkinje y células granulares, con astrocitosis (Franklin et al. 1995; Díaz et al. 2007; Nibe et al. 2007). Desde el punto de vista ultraestructural, en los axones distróficos se observa acumulación de material filamentoso, estructuras tubulovesiculares y mitocondrias inflamadas y edematizadas, con degeneración de la membrana interna. En los axones terminales se detecta degeneración de la membrana presináptica (Tanaka et al. 2017). Mediante secuenciación del exoma completo se

identificó una mutación sin sentido en el gen *PLA2G6*, asociada con la presencia de la enfermedad, lo que sugiere que es la mutación causal de este tipo de DNA (Tsuboi et al. 2017). La mutación *PLA2G6* resulta en una sustitución en p.Ala527Thr de la proteína iPLA<sub>2</sub>β canina, una fosfolipasa que hidroliza fosfolípidos de membrana, resultando en la liberación de ácido araquidónico y docosahexanoico. El mecanismo preciso por el cual el gen *PLA2G6* lleva a la degeneración axonal es desconocido, aunque existe una fuerte expresión de iPLA<sub>2</sub>β en el cerebro de los perros afectados, especialmente en los esferoides axonales, por lo que podría participar en su formación (Chambers et al. 2011).

La **Distrofia Neuroaxonal del Perro de Aguas Español** fue comunicada en unos pocos animales que presentaron un cuadro neurológico multifocal, predominantemente sensorial y lentamente progresivo, con un inicio entre los 6 y los 11 meses de edad. Los signos clínicos consisten en trastornos de la marcha, cambios de conducta (apatía, nerviosismo, vocalización) e incontinencia, sola o combinada con defecación descontrolada. Todos los perros muestran inclinación cefálica, leve ataxia cerebelosa con hipermetría de los miembros torácicos y disminución o ausencia del reflejo patelar. Además, los animales afectados presentan marcha compulsiva, deficiencias propioceptivas, disminución de la respuesta de amenaza, deficiencias visuales, nistagmo posicional e hipotonía. Todos los perros afectados fueron eutanasiados entre los 12-23 meses de edad. Los cambios histopatológicos se encuentran restringidos al SNC. En el cerebro se observa pérdida

neuronal y esferoides de grado variable, predominantemente en los hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encefálico (núcleo cuneiforme, núcleos vestibulares y núcleo del tracto espinal del trigémino). En la médula espinal, la pérdida de neuronas y los esferoides se encuentran restringidos a las vías sensitivas, incluyendo el cuerno dorsal de sustancia gris, y los fascículos del cordón dorsal. El análisis de pedigrí indica un modo de herencia autosómico recesivo monogénico. Por medio de la resecuenciación del genoma completo se identificó una variante no sinónima en el gen *TECPR2* que codifica la proteína tipo tectonina con repeticiones de beta-hélice 2 (Hahn et al. 2015). La inmunohistoquímica y los hallazgos ultraestructurales sugieren que *TECPR2* regula la acumulación de autofagosomas en las vías autofágicas (Behrends et al. 2010; Oz-Levi et al. 2012). Esta forma juvenil de DNA canina representa un paralelismo etiológico con la paraparesia espástica hereditaria humana asociada a *TECPR2*. El Perro de Aguas Español representa un valioso modelo para estudiar no solamente la función del gen *TECPR2*, sino también la relevancia de la autofagia en el mantenimiento neuronal (Hahn et al. 2015).

La DNA se ha descrito también en otras razas. En el **Jack Russell terrier** los signos clínicos comienzan a las 9 semanas de edad. Las características clínicas y patológicas son similares a las de todas las DNAs, pero además se observa hidrocefalia bilateral, hipoplasia del cuerpo caloso y ausencia del tabique pelúcido. Clínicamente, si bien predominan los signos cerebelosos, se observa también hiperactividad y ceguera central, probablemente



asociada a la presencia de hidrocefalia. Esta forma de distrofia parece ser semejante a la forma infantil de los humanos. (Sacre et al. 1993).

En Nueva Zelanda y Australia se ha comunicado una DNA en **Collie del límite y un mestizo Collie del límite-Collie barbu-do**, que afecta al cerebelo y a los núcleos vestibulares. Los perros afectados provenían de 3 lechigadas separadas sin relación entre ellas. Los signos clínicos comienzan entre los 2 y los 4 meses e incluyen ataxia, hipermetría, aumento de la base de sustentación y tremor de intención. En el cerebelo, pedúnculos cerebelosos y núcleos vestibulares se encontraron numerosos esferoides y leve degeneración axonal. La historia de cachorros severamente afectados en sucesivas lechigadas de los mismos padres sugiere un modo de herencia autósomica recesivo (Clark et al. 1982).

En gatos tricolores se describió una **Distrofia Neuroaxonal Hereditaria Felina** asociada al color del manto, que se transmite de modo autosómico recesivo. Los signos clínicos se inician entre las 5 semanas a los 9 meses de edad e incluyen temores céfalicos, sacudidas de la cabeza, incoordinación, hipermetría, deficiencias propioceptivas y ataxia de los miembros pelvianos. Fenotípicamente, los gatitos atáxicos tienen un color semejante al lila del Siamés, que se va oscureciendo con la edad. Los cambios neuropatológicos recuerdan a la DNA infantil de los humanos. Es notoria la atrofia del vermis cerebeloso, asociada a la pérdida de células de Purkinje y células granulosas. En el tronco encefálico se observa acumulación de tumefacciones axonales en la sustancia gris. Una de las características histopatológicas

es la extensión de las lesiones al ganglio espiral y al órgano coclear (Woodward et al. 1974). Posteriormente se comunicó otro trastorno neurológico semejante al anterior en 3 gatos pelicorto domésticos, pero sin relación al color del manto. El inicio de los signos es más tardío, entre los 6-9 meses de edad, y no se observa compromiso del oído interno. El trastorno es similar a la forma juvenil de los humanos (Carmichael et al. 1993). Un cuadro similar fue comunicado en 2 gatitos de raza Siamés de 5 semanas de edad; la aparición de signos en forma más precoz fue atribuida a una expresión diferencial de la enfermedad, dependiente de la raza (Rodríguez et al. 1996). En 3 gatitos de una misma lechigada de 4 meses de edad se comunicó una DNA limitada a las células de Purkinje, sin atrofia cerebelosa (Résubois y Poncelet 2004). El trastorno es semejante al fenotipo de ratones mutantes "nerviosos" (Sidman y Green 1970).

En Chihuahua y Bullmastiff se han comunicado trastornos que comparten características de DNA y trastornos primarios de la mielina (Blakemore y Palmer 1985; Morrison et al. 2006; Degl'Innocenti et al. 2017). En el Chihuahua se comunicó un trastorno neurológico que se denominó **Distrofia Neuroaxonal y Leucoencefalopatía Cavitaria del Chihuahua** (Blakemore y Palmer 1985; Degl'Innocenti et al. 2017). Los signos clínicos se manifiestan a partir de las 7 semanas de edad y consisten en conciencia obnubilada, tremor de intención, hipermetría, especialmente en los miembros torácicos, tendencia a caer en decúbito lateral o dorsal y deficiencias en las reacciones posturales. También puede observarse ataxia troncal,

estrabismo bilateral, deficiencias en la respuesta de amenaza y tetraparesia no ambulatoria. En las IRM se observa moderada a severa dilatación de los ventrículos laterales, atrofia difusa de la corteza cerebral con borramiento de los surcos corticales, ruptura del tabique pelúcido y adelgazamiento del cuerpo caloso; también se detecta cavitación simétrica y bilateral de la sustancia blanca subcortical en las regiones frontal y parieto-occipital. Las lesiones no refuerzan la señal luego de la aplicación de la sustancia de contraste (Degl'Innocenti et al. 2017). El hallazgo histopatológico característico es la presencia de numerosos esferoides en tractos de sustancia blanca (cápsula interna, lemnisco lateral, tracto corticoespinal, tracto espinotalámico), en la sustancia blanca del cerebelo, y varios núcleos del tronco encefálico (núcleo cuneiforme lateral, núcleo del tracto espinal del trigémino, núcleos olivares, cocleares, cuerpo trapezoide y núcleos geniculados lateral y medial). También se observa severa desmielinización en el cerebro y cerebelo, con degeneración de los tractos descendentes y relativa preservación de las fibras en U (Blakemore y Palmer 1985; Degl'Innocenti et al. 2017). La homogeneidad del cuadro clínico en todos los perros afectados y los hallazgos histopatológicos sugiere una variante diferente de la DNA canina, de tipo hereditario (Degl'Innocenti et al. 2017). Los hallazgos neuropatológicos son consistentemente característicos de una leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides (Jin et al. 2015).

En Bullmastiff se ha descrito una compleja enfermedad, también de tipo autosómico recesivo, con características mixtas

de DNA y vacuolización intramielínica, que se ha denominado **Ataxia Cerebelosa Familiar con Hidrocefalia en Bullmastiff** (Carmichael et al. 1983). Los signos clínicos comienzan entre las 2 y las 9 semanas de edad y consisten en ataxia, hipermetría, tremor cefálico y nistagmo intermitente. También se observan alteraciones del comportamiento (agresión, vocalización), deficiencias visuales/ceguera, marcha circular y deficiencias propioceptivas, probablemente ocasionados por la hidrocefalia asociada, cuando está presente (Carmichael et al. 1983; Johnson et al. 2001). En las IRM en secuencia T2 se observan áreas focales simétricas, irregularmente circulares (3-4 mm) en los núcleos cerebelosos profundos adyacentes al tronco encefálico, a nivel de la parte rostral del puente (Johnson et al. 2001). Las lesiones histopatológicas se presentan en la sustancia blanca del cerebelo y en sus núcleos profundos, el núcleo vestibular lateral, los colículos caudales y en otros núcleos del tronco encefálico. Es un hallazgo frecuente la hidrocefalia comunicante. No se observa atrofia cerebelosa ni depleción del número de células de Purkinje (Carmichael et al. 1983; de Lahunta 1990). Se han postulado como posibles causas de este trastorno defectos en los mecanismos de transporte axonal y en los oligodendrocitos (Carmichael et al. 1983; Johnson et al. 2001).

### Bibliografía

- Adams J., Catchpole B., Holder A., et al. 2010. Prevalence of a superoxide dismutase 1 (Sod1:c.118G>A) in a referral population of German shepherd dogs from the UK. BSAVA Congress 2010 Scientific Proceedings: Veterinary Programme. (Abstract).
- Averill D.R. Jr. 1973. Degenerative myelopathy in the aging German shepherd dog: clinical and pathologic findings. J Am Vet Med Assoc;162:1045-1051.
- Awano T., Johnson G. S., Wade C. M., et al. 2009. Genome-wide association analysis reveals a *SOD1* mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci U.S.A.;106: 2794-2799.
- Behrends C., Sowa M.E., Gygi S.P., et al. 2010. Network organization of the human autophagy system. Nature;466:68-76.
- Bennett P.F., Clarke R.E. 1997. Laryngeal paralysis in a Rottweiler with neuroaxonal dystrophy. Aust Vet J;75:784-786.
- Berg B.O., Rosenberg S.H., Asbury A.K. 1972. Giant axonal neuropathy. Pediatrics;49:894-899.
- 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.
- Bichsel P., Vandeveld M., Lang, et al. 1983. Degenerative myelopathy in a family of Siberian husky dogs. J Anim Vet Med Assoc;183(9):998-1000.
- Björck G., Dyrendhal S., Olsson S.E. 1957. Hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. Vet Rec;69:871-6.
- Björck G., Mair W., Olsson S. E., et al. 1962. Hereditary ataxia in fox terriers. Acta Neuropathologica (Berlin);1(Suppl):45-48.
- Blakemore W.F., Palmer A.C. 1985. Nervous disease in the Chihuahua characterized by axonal swellings. Vet Rec;117:498-499.
- Boersma A., Zonneville H., Sanchez M. A., et al. 1995. Progressive ataxia in a Rottweiler dog. Vet Quart;17:108-109.
- Bomont P., Cavalier L., Blondeau F., et al. 2000. The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy. Nat Gen;26:370-374.
- Braund K.G, Vandevelde M. 1978. German Shepherd dog myelopathy- a morphologic and morphometric study. Am J Vet Res;39:1309-1315.
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., et al. 2000. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord;1:293-299.
- Cáceres Gusmán V.N., Sanguinetti López L. 2015. Neuronopatías y axonopatías en cachorros Golden retriever en Uruguay. Tesis de grado. Universidad de la República, Facultad de Veterinaria. Montevideo, Uruguay.
- Cantile C., Youssef S. 2016. Nervous system. En: Maxie M.G. (ed.) Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol 1. 6th ed. St Louis, MO: Elsevier;255-258.
- Carmichael K.P., Griffiths I.R., Harvey M.J.A. 1983. Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in Bullmastiffs. Vet Rec;112:354.
- Carmichael K.P., Howerth E.W., Oliver, Jr J.E., et al. 1993. Neuroaxonal dystrophy in a group of related cats. J Vet Diagn Invest;5:585-590.
- Chambers J.K., Mutsuga M., Uchida K., et al. 2011. Characterization of AβpN3 deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species. Amyloid-Journal of Protein Folding Disorders;18:63-71.

- Chang R.C., Parakh S., Coates J.R.R., et al. 2018. Protein disulphide isomerase is associated with mutant *SOD1* in canine degenerative myelopathy. Cellular, molecular and developmental neuroscience; DOI: 10.1097/WNR.0000000000001151.
- Cherubini G.B., Lowrie E.M., Anderson T.J. 2008. Pelvic limb ataxia in the older dog 1. assessment and non-painful conditions. In Practice;30:386-391.
- Chrisman C.L., Cork L.C., Gamble D.A. 1984. Neuroaxonal dystrophy of Rottweiler dogs. J Am Vet Med Assoc;84:464-467.
- Chrisman C.L. 1992. Neurological diseases of Rottweilers: neuroaxonal dystrophy and leukoencephalomalacia. J Small Anim Pract;33:500-504.
- Clark R. G., Hartley W.J., Burgess G.S., et al. 1982. Suspected inherited cerebellar neuroaxonal dystrophy in collie sheep dogs. N.Z Vet J;30:102-103.
- Coates J.R., March P.A., Oglesbee M., et al. 2007. Clinical characterization of a familial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh Corgi dogs. J Vet Intern Med;21:1323-1331.
- Coates J.R., Winger F. A. 2010. Canine degenerative myelopathy. Vet Clin North Am Small Anim Pract;40:929-950.
- Cork L.C., Troncoso J.C., Price D.L., et al. 1983. Canine neuroaxonal dystrophy. J Neuro-pathol Exp Neurol;42:286-296.
- de Lahunta A. 1990. Abiotrophy in domestic animals: a review. Can J Vet Res;54(1):65-76.
- de Lahunta A., Ingram J.T., Cummings J.F., et al. 1994. Labrador Retriever central axonopathy. Prog Vet Neurol;5:117-122.
- Degl'Innocenti S., Asiag N., Zeira O., et al. 2017. Neuroaxonal Dystrophy and Cavitating Leukoencephalopathy of Chihuahua Dogs. Vet Pathol;54:832-837.
- Diaz J.V., Duque C., Geisel R. 2007. Neuroaxonal Dystrophy in dogs: case report in 2 litters of Papillon puppies. J Vet Intern Med;21:531-534.
- Dickinson P.J., LeCoteur R.A. 2004. Feline neuromuscular disorders. Vet Clin Small Anim Pract;34:1307-1359.
- Duncan I.D., Griffiths I.R. 1977. Canine giant axonal neuropathy. Vet Rec;101:438-441.
- Duncan I.D., Griffiths I.R. 1981. Canine giant axonal neuropathy; some aspects of its clinical, pathological and comparative features. J Small Anim Pract;22:491-501.
- Edvardson S., Gerhard F., Jalas C., et al. 2015. Hypomyelination and developmental delay associated with *VPS11* mutation in Ashkenazi-Jewish patients. J Med Genet;52:749-753.
- Evans M.G., Mullaney T.P., Lowrie C.T. 1988. Neuroaxonal dystrophy in a rottweiler pup. J Am Vet Med Assoc;192:1560-1562.
- Fernández-Trapero M., Espejo-Porras F., Rodríguez-Cueto C., et al. Upregulation of CB2 receptors in reactive astrocytes in canine degenerative myelopathy, a disease model of amyotrophic lateral sclerosis. Dis Model Mech;10:551-558.
- Fink J.K. 2013. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. Acta Neuropathol;126:307-328.
- Forman O.P., De Risio L., Mellersh C.H. 2013. Missense mutation in *CAPN1* is associated with spinocerebellar ataxia in the Parson Russell terrier dog breed. PLoS One;8(5):1-8.
- Franklin R.J., Jeffery N.D., Ramsey I.K. 1995. Neuroaxonal dystrophy in a litter of papillon pups. J Small Anim Pract;36:441-444.
- Fyfe J.C., Al-Tamimi R.A., Castellani, R.J., et al. 2010. Inherited neuroaxonal dystrophy in dogs causing lethal, fetal-onset motor system dysfunction and cerebellar hypoplasia. J Comp Neurol;518:3771-3784.
- Fyfe J.C., Al-Tamimi R.A., Liu J, et al. 2011. A novel *mitofusin 2* mutation causes canine fetal-onset neuroaxonal dystrophy. Neurogenetics;12:223-232.
- 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.
- Golubczyk D., Malysz-Cymborska I., Kalkowski L., et al. 2019. The role of glia in Canine Degenerative Myelopathy: relevance to human Amyotrophic Lateral Sclerosis. Molecular Neurobiology; <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1488-3>.
- Graham D.I., Lantos P.L. 2002. Greenfield's Neuropathology, seventh ed. Arnold, London, England.
- Granger N. 2011. Canine inherited motor and sensory neuropathies: an updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease. Vet J;188:274-285.
- Griffiths I.R., Duncan I.D. 1975. Chronic degenerative radiculomyelopathy in the dog. J Small Anim Pract;16:461-471.

- Griffiths I.R., Duncan I.D., Barker J. 1980. A progressive axonopathy of Boxer dogs affecting the central and peripheral nervous system. *J Small Anim Pract*;21(1):29-43.
- Griffiths I.R., McCulloch M.C., Abrahams S. 1985. Progressive axonopathy: an inherited neuropathy of Boxer dogs. 2. The nature and the distribution of the pathological changes. *Neuropathol and Applied Neurobiol*;11:431-436.
- Griffiths I.R., Kyriakides E., Scott J. 1986. Progressive axonopathy: an inherited neuropathy of Boxer dogs. Quantitative and morphometric analysis of the peripheral nerve lesion. *J Neurol Sci*;75:69-88.
- Griffiths I.R., Kyriakides E., Barrie, J. 1989. Progressive axonopathy: an inherited neuropathy of boxer dogs. An immunocytochemical study of the axonal cytoskeleton. *Neuropathol and Applied Neurobiol*;15:63-74.
- Hahn K., Rohdin C., Jagannathan V., et al. 2015. TECPR2 Associated Neuroaxonal Dystrophy in Spanish Water Dogs. *PLoS One* 10: e0141824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141824>.
- Halliday G.M., Holton J.L., Revesz T., et al. 2011. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*;122:187-204.
- Hartley W. J., Palmer A. C. 1973. Ataxia in Jack Russell terriers. *Acta Neuropathologica*;26:71-74.
- Inoue M., Yagishita S., Itoh Y., et al. 1996. Eosinophilic bodies in the cerebral cortex of Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathol*;92:555-561.
- Ivansson E.L., Megquier K., Kozyrev S.V., et al. 2016. Variants within the SP11-nuclear body protein modify risk of canine degenerative myelopathy. *PNAS*;www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1600084113.
- Jäderlund K.H., Orvind E., Johnsson E., et al. 2007. A neurologic syndrome in Golden Retrievers presenting as a sensory ataxic neuropathy. *J Vet Intern Med*;21:1307-1315.
- Jin C., Washimi Y., Yoshida K., et al. 2015. Characterization of spheroids in hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids. *J Neurol Sci*;352(1-2):74-78.
- Johnson R.P., Neer T.M., Partington B.P., et al. 2001. Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in bull mastiffs. *Vet Radiol Ultrasound*;42(3):246-249.
- Johnston P.E.J., Barrie J.A., McCulloch M.C., et al. 2000. Central nervous system pathology in 25 dogs with chronic degenerative radiculomyelopathy. *Vet Rec*;146:629-33.
- Jolly R.D., Burbidge H.M., Alley M.R., et al. 2000. Progressive myelopathy and neuropathy in New Zealand Huntaway dogs. *N Z Vet J*;48(6):188-191.
- Kathmann I., Cizinauskas S., Doherr M.G., et al. 2006. Daily controlled physiotherapy increases survival time in dogs with suspected degenerative myelopathy. *J Vet Intern Med*;20:927-932.
- Long S.N., Henthorn P.S., Serpell J. 2009. Degenerative myelopathy in Chesapeake Bay retrievers. *J Vet Intern Med*;23:401-402 (Abstract).
- Long S., Chang R., Walker A.K., et al. 2012. Protein disulfide isomerase colocalisation with superoxide dismutase 1 in canine degenerative myelopathy: evidence for endoplasmic reticulum stress. *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Forum*. 419 (Abstract).
- Longhofer S.L., Duncan I.D., Messing G A. 1990. A degenerative myelopathy in young German Shepherd dogs. *J Small Anim Pract*;31:199-203.
- Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. 2012. 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.
- Lorenzo V., Morales C., Montoliu P. 2012. Cap. 7: Mielopatías y patologías de columna. En: Morales C., Montoliu P. (eds.). *Neurología Canina y Felina*. Multimédiva Ediciones Veterinarias, Barcelona 273-322.
- Lucot K.L., Dickinson P.J., Finno C.J., et al. 2018. A missense mutation in the *vacuolar protein sorting 11 (VPS11)* gene is associated with Neuroaxonal Dystrophy in Rottweiler dogs. *Genes Genome Genetics*;8:2773-2780.
- Mahadevan A., Santosh V., Gyaatri N., et al. 2000. Infantile neuroaxonal dystrophy and giant axonal neuropathy-overlap diseases of neuronal cytoskeletal elements in childhood?. *Clin Neuropathol*;19:221-229.
- March P.A., Coates J.R., Abayad R.J., et al. 2009. Degenerative myelopathy in 18 Pembroke Welsh Corgi dogs. *Vet Pathol*;46:41-250.
- Marangoni M., Adalbert R., Janeckova L., et al. 2014. Age-related axonal swellings precede other neuropathological hallmarks in a knock-in mouse model of

- Huntington's disease. *Neurobiol Aging*;35:2382-2393.
- Matiasek LA, Lujan Feliu-Pascual A, Shelton DG, et al. 2009. Axonal neuropathy with unusual clinical course in young Snowshoe cats. *J Feline Med Surg*;11:1005-10.
  - Matthews N.S., de Lahunta A. 1985. Degenerative myelopathy in an adult miniature poodle. *J Am Vet Med Assoc*;186(11):1213-5.
  - McLellan G.J., Cappello R., Mayhew I.G., et al. 2003. Clinical and pathological observations in English cocker spaniels with primary metabolic vitamin E deficiency and retinal pigment epithelial dystrophy. *Vet Rec*;153:287-292.
  - Mesfin G.M., Kusewitt D., Parker A. 1980. Degenerative myelopathy in a cat. *J Anim Vet Med Assoc*;176:62-64.
  - Miller A.D., Barber R., Porter B.F., et al. 2009. Degenerative myelopathy in two Boxer dogs. *Vet Pathol*;46:684-687.
  - 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.
  - Moreau P.M., Vallat J.M., Hugon J., et al. 1991. Peripheral and central distal axonopathy of suspected inherited origin in Birman cats. *Acta Neuropathol*;82:143-146.
  - Morrison J.P., Schatzberg S.J., de Lahunta A., et al. 2006. Oligodendroglial dysplasia in two Bullmastiff dogs. *Vet Pathol*;43:29-35.
  - Nagai M., Aoki M., Miyoshi I., et al. 2001. Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations de-velop motor neuron disease. *J Neurosci*;21:9246-9254.
  - Nibe K., Kita M., Morozumi Y., et al. 2007. Clinicopathological features of canine neuroaxonal dystrophy and cerebellar cortical abiotrophy in Papillon and Papillon-related dogs. *J Vet Med Sci/Jap Soc Vet Sci*;69(10):1047-1052.
  - Nixon R.A. 2013. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*;19:983-997.
  - Ogawa M., Uchida K., Park E.S., et al. 2011. Immunohistochemical observation of canine degenerative myelopathy in two Pembroke Welsh Corgi dogs. *J Vet Med Sci*;73:1275-1279.
  - Oz-Levi D., Ben-Zeev B., Ruzzo E.K., et al. 2012. Mutation in *TECPR2* reveals a role for autophagy in hereditary spastic paraparesis. *Am J Hum Genet*. 2012;91:1065-1072.
  - Palmer A.C., Medd R.K. 1981. Hound ataxia. *Vet Rec*;109:43.
  - Palmer A.C., Medd R.K., Wilkinson G.T. 1984. Spinal cord degeneration in hound ataxia. *J Small Anim Pract*;25:139-148.
  - Palmer A.C., Medd R.K. 1988. Hound ataxia. *Vet Rec*;122:263.
  - Pintus D., Cancedda M.G., Macciocu S., et al. 2016. Pathological findings in a Dachshund-cross dog with neuroaxonal dystrophy. *Acta Vet Scand*;58:37.
  - Polizopolou Z.S., Koutinas A.F., Patsikas M.N., et al. 2008. Evaluation of a proposed therapeutic protocol in 12 dogs with tentative degenerative myelopathy. *Acta Veterinaria Hungarica*;56:1588-2705.
  - Résibois A., Poncelet L. 2004. Purkinje cell neuroaxonal dystrophy similar to nervous mutant mice phenotype in two sibling kittens. *Acta Neuropathol*;107:553-558.
  - Rodriguez F., Espinosa de los Monteros A., Morales M., et al. 1996. Neuroaxonal dystrophy in two siamese kitten littermates. *Vet Rec*;138:548-549.
  - Rohdin C., Ludtke L., Wohlsein P., et al. 2010. New aspects of hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. *Vet Rec*;166(18):557-60.
  - 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.
  - Rothstein J.D. 2009. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*; 65 Suppl 1,S3-S9.
  - Sacre B.J., Cummings J.F., de Lahunta A. 1993. Neuroaxonal dystrophy in a Jack Russell terrier pup resembling human infantile neuroaxonal dystrophy. *Cornell Vet*;83:133-142.
  - Shafie I.N.F. 2013. The establishment of potential cerebrospinal fluid biomarkers for canine degenerative myelopathy. University of Glasgow. pp. 24-78. PhD.
  - Sheahan B.J., Caffrey J.F., Gunn H.M., et al. 1991. Structural and biochemical changes in a spinal myelinopathy in twelve English Foxhounds and two Harriers. *Vet Pathol*;28:117-124
  - Shelton G.D., Johnson G.C., O'Brien D.P., et al. 2012. Degenerative myelopathy associated with a missense mutation in the *superoxide dismutase 1 (SOD1)* gene progresses to peripheral

- neuropathy in Pembroke Welsh corgis and boxers. *J Neurol Sci*;318:55-64.
- Sidman R.L., Green M.C. 1970. Nervous, a new mutant mouse with cerebellar disease. In: Saboridy M (ed) *Les mutants pathologiques chez l'animal, leur interet dans la recherche biomedicale*. CNRS, Paris, pp 69-79.
  - 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.
  - Steiss J.E., Pook H.A., Clark E.G., et al. 1987. Sensory neuropathy in a dog. *J Am Vet Med Assoc*;190:205-208.
  - 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.
  - Tanaka M., Yamaguchi S, Akiyoshi H., et al. 2017. Ultrastructural features of canine neuroaxonal dystrophy in a Papillon dog. *J Vet Med Sci/Japanese Soc Vet Sci*;79(12):1927-1930.
  - Toennissen J.G., Morin D.E. 1995. Degenerative myelopathy. A comparative review. *Compendium of Continuing Education*;17:271-283.
  - Tsuboi M., Watanabe M., Nibe K., et al. 2017. Identification of the *PLA2G6* c.1579G.A Missense Mutation in Papillon Dog Neuroaxonal Dystrophy Using Whole Exome Sequencing Analysis. *PLoS One* 12: e0169002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169002>.
  - Urkasemsin G., Olby N. 2014. Canine Hereditary Ataxia. *Vet Clin Small Anim*;44:1075-1089.
  - Van Ham L., Vandeveld M., Desmidt M., et al. 1994. A tremor syndrome with a central axonopathy in Scottish Terriers. *J Vet Intern Med*;8:290-292.
  - 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.
  - 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.
  - Wakshlag J.J., de Lahunta A. 2009. Hereditary encephalomyelopathy and neuropathy in an Alaskan Husky. *J Small Anim Pract*;50(12):670-674.
  - 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.
  - Winger F.A., Zeng R., Johnson G.S., et al. 2011. Degenerative myelopathy in a Bernese Mountain Dog with a novel *SOD1* missense mutation. *J Vet Intern Med*;25:1166-1170.
  - Wirths O., Weis J., Kayed R., et al. 2007. Age-dependent axonal degeneration in an Alzheimer mouse model. *Neurobiol Aging*;28:1689-1699.
  - Woodard J.C., Collins G.H., Hesse J.R. 1974. Feline hereditary neuroaxonal dystrophy. *Am J Pathol*;74:551-566.
  - Wright J.A., Brownlie S. 1985. Progressive ataxia in a Pyrenean mountain dog. *Vet Rec*;116(15):410-411.
  - Xiao S., McLean J., Robertson J. 2016. Neuronal intermediate filaments and ALS: a new look at an old question. *Biochim Biophys Acta*;1762:1001-1012.
  - Zeng R. 2013. Molecular genetic studies in canine inherited diseases including neonatal cerebellar ataxia, degenerative myelopathy and multiple system degeneration. A dissertation presented to the Faculty of the Graduate School, University of Missouri.
  - Zhang J., Lachance V., Schaffner A., et al. 2016. A Founder Mutation in *VPS11* Causes an Autosomal Recessive Leukoencephalopathy Linked to Autophagic Defects. *PLoS Genet*. 12: e1005848. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005848>.