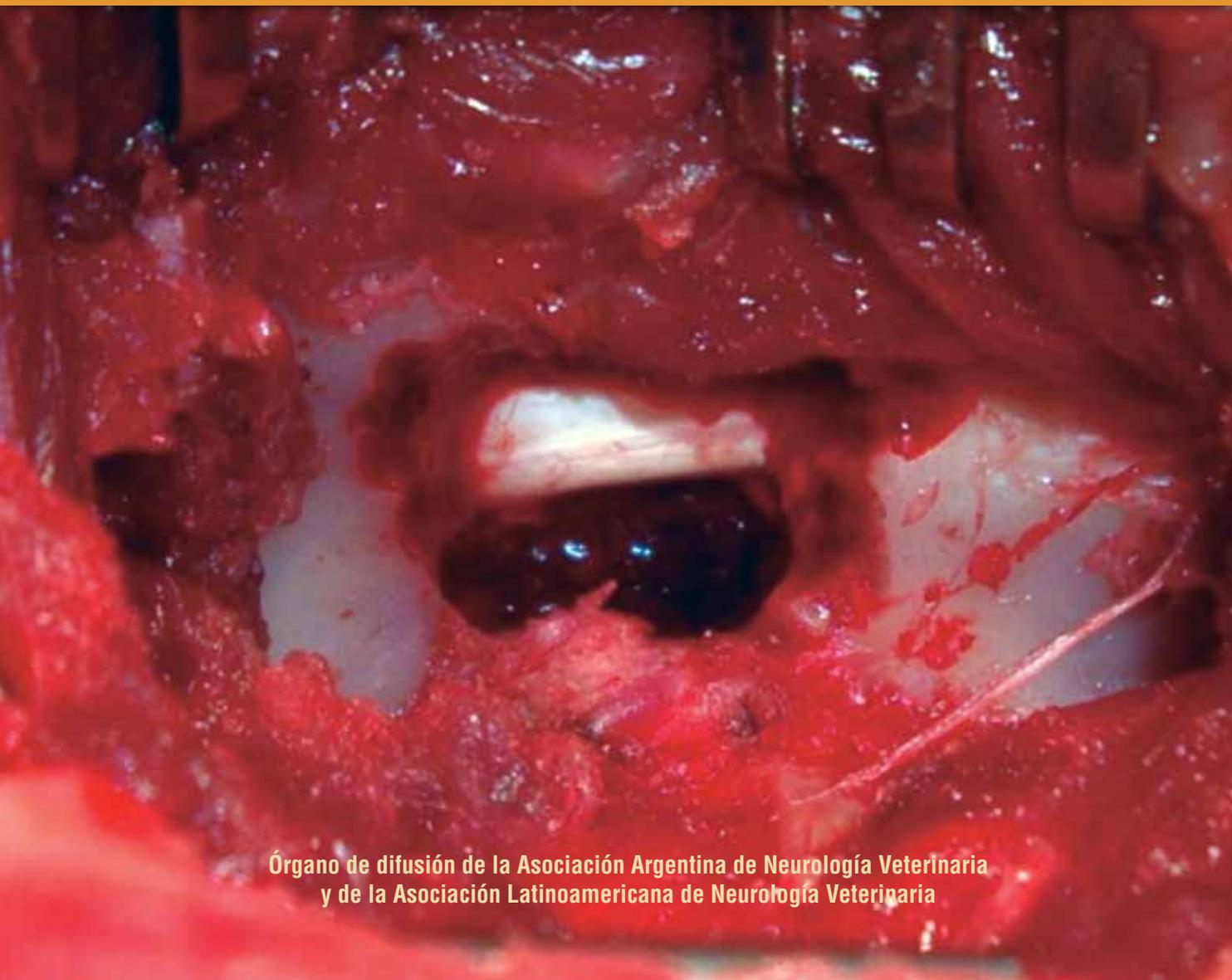




Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

Volumen 4 N° 1 | Marzo 2015

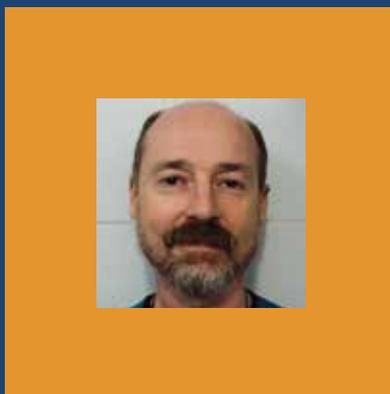


Órgano de difusión de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria
y de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria

Nota del editor

Es un orgullo y un verdadero placer poder presentarles el volumen 4 de la Revista Argentina de Neurología Veterinaria, porque es el producto de un esfuerzo compartido que poco a poco va mostrando sus frutos. Sin embargo, nos gustaría observar una mayor participación de la comunidad profesional. Pensamos que esta publicación es un ámbito adecuado para el intercambio de nuestras experiencias. Éstas son sumamente valiosas, porque en muchos casos resultan del ingenio y de la capacidad de los médicos veterinarios sudamericanos, que se enfrentan a problemas de distinta índole, con una disponibilidad de medios que no siempre es la ideal. No obstante ello, estos profesionales son capaces de adaptarse a la realidad socioeconómica en la que se encuentran, y despliegan su actividad con eficiencia y eficacia, solucionando las situaciones que se presentan a diario en sus consultorios. Sería una verdadera lástima que la comunidad veterinaria se privara del conocimiento de todas estas brillantes actividades que enriquecen y, en muchos casos, jerarquizan la profesión. A riesgo de ser reiterativo,

porque este asunto lo he abordado en prólogos a ediciones anteriores, convoco a los colegas que ejercen la neurología a que divulguen a través de este medio los conocimientos adquiridos en sus prácticas. Quiero re-



calcar el concepto de que, en un determinado punto, publicar deja de ser una elección, para convertirse en una responsabilidad social. Al transmitir nuestras experiencias, permitimos que muchos veterinarios las tomen de modelo, las apliquen en su práctica y así mejoren la atención de sus pacientes, y además estimulamos el deseo de comunicar los resultados

obtenidos. De este manera, la comunicación profesional se transforma en una rueda que, aunque al principio gira con esfuerzo, con el tiempo y el ejercicio lo hace por su propia inercia, hasta que resulta imposible de detener. Estamos muy orgullosos del trabajo que venimos haciendo, pero lo estaríamos mucho más si fuéramos capaces de transmitir con mayor intensidad la pasión por el ejercicio de la especialidad, que no solamente debería plasmarse en la atenta lectura de los artículos relacionados, sino también en la necesidad de documentar nuestras experiencias y compartirlas con el resto de la comunidad profesional. Una vez más, invitamos a todos los lectores a incorporarse en el apasionante campo de la neurología veterinaria, deseosos de que ese interés se transforme en una participación más activa. Creemos que este es un aspecto imprescindible en el crecimiento de nuestra amada profesión, que tanto necesita de la interacción entre todos sus actores.

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable

Vol. 4, Nº 1 | Marzo 2015
Buenos Aires, Argentina

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

Editor Responsable

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial

Méd. Vet. Daniel Farfallini

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

Comité Evaluador

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

Informes

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

Armado, diagramación e impresión

© 2015 - 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.



Modelo de lesión medular aguda en ratas

C.J. Blanco^{1,2}; E. Martín¹; R. Vidal Figueredo¹; P. Calaudi¹; G. Sánchez¹; E. Consejero¹; F. Pellegrino¹

¹ Cátedra de Anatomía, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina)

² E-mail: cblanco@fvvet.uba.ar

Introducción

Los modelos animales permiten realizar estudios repetibles sobre los mecanismos involucrados en la patología que sigue al trauma medular agudo, al mismo tiempo que brindan la posibilidad de probar los resultados de diferentes estrategias terapéuticas.¹⁻⁴ Al igual que en las lesiones medulares no experimentales, estos procedimientos pueden a) no seccionar la médula, como ocurre en la contusión y en la compresión, o b) seccionarla en forma parcial o completa. En cualquiera de los casos, según la clasificación propuesta por la American Spinal Injury Association,⁵ se obtendrá una lesión completa de la médula espinal, mecánica o funcional, cuando no se registre ninguna respuesta sensitiva o motora distal al punto de la lesión.⁶

Estos modelos animales permiten probar diferentes estrategias terapéuticas in vivo y son el primer paso en todos los ensayos clínicos, antes de realizar las correspondientes pruebas en pacientes. En la actualidad, los modelos de respuesta a la lesión de la

médula espinal^{2,7,8} se han vuelto fundamentales en estos campos y se han mejorado de manera suficiente como para mostrar una repetibilidad aceptable con respecto a la conducta y a las lesiones anatómicas y patológicas.⁶

En los animales domésticos, el trauma medular agudo puede originarse por múltiples causas, desde accidentes automovilísticos hasta procesos isquémicos, hernias discales extrusivas agudas y procesos de luxación y/o fractura de las articulaciones intervertebrales.

El procedimiento de laminectomía es utilizado en casi todas las prácticas que impliquen un abordaje directo de la médula espinal,⁹⁻¹² ya sea para lesionarla de manera experimental o para explorarla o descomprimirla, en las cirugías de columna que se realizan en la práctica clínica. Varios de los experimentos que provocan lesión medular incluyen la lesión traumática poslaminectomía con diferentes modelos¹³ que van desde la compresión mediante balones insuflados con distintos volúmenes de solución salina¹⁴ o el uso de clips de compresión,⁶ hasta

la descarga de un peso determinado, manualmente^{15,16} o en forma computarizada.^{13,17} En este caso particular, las laminectomías se realizaron en la región correspondiente a T₉-T₁₀ por medio de la descarga de un peso en forma manual.

Si bien varios autores consideran la laminectomía como un abordaje no traumático^{16,18} de la médula espinal, en nuestras condiciones de trabajo, hemos podido verificar que pueden esperarse lesiones inflamatorias basales sobre la médula espinal después de una laminectomía realizada de manera correcta y sin errores de técnica.¹⁹ Por el mismo motivo, los posibles artefactos de técnica en las preparaciones histológicas de médula espinal en ratas deberían ser investigados para no considerarlos consecuencia inherente al trauma medular agudo experimental.

En este trabajo nos proponemos estandarizar un modelo experimental compatible con la lesión producida por un trauma agudo único sobre la médula espinal sin sección transversal de sus fibras. De acuerdo con Bas-



► *Después del trauma medular agudo inicial, continúa una cascada de efectos secundarios e intentos de reparación medular que llevan, de manera irreversible, a procesos de apoptosis neuronal y retracción axonal de neuronas potencialmente viables.*

so,²⁰ cualquier modelo experimental de lesión medular debe ser repetible desde el punto de vista clínico e histopatológico. Por otro lado, los modelos que utilizan diferentes formas de percudir sobre la duramadre espinal expuesta luego de la laminectomía son los que presentan mayor similitud con las lesiones producidas por traumatismos medulares espontáneos, tanto en humanos como en animales.¹⁶

Materiales y método

Procedimiento quirúrgico y posquirúrgico

Se trabajó sobre 18 ratas Sprague Dawley® machos con un peso medio de 270 g (entre 200 y 300 g) y con una edad aproximada de 11 semanas.²¹ Se anestesiaron con ketamina y xilacina (100 y 10 mg/kg, respectivamente) por vía intraperitoneal. El equipo para laminectomía se adaptó a partir del modelo comercial descrito en la bibliografía.^{8,20,22} Después del rasurado y desinfección de la piel del área dorsal, los animales se posicionaron sobre una plataforma de acero que permitió mantenerlos fijos (fig. 1). Se realizó una incisión longitudinal de la piel y se separaron los músculos epaxiales por divulsión roma. La laminectomía se realizó sobre las vértebras T₉-T₁₀, y se expuso la médula espinal dentro de la envoltura dural.^{16,18,23} Dos soportes rígidos regulables permitieron fijar un segmento de la columna, utilizando 2 pinzas Halsted, de manera tal que no hubiese movimientos en la parte expuesta de la médula espinal (fig. 2). Una vez fijada y expuesta la médula espinal, se procedió a realizar el trauma medular mediante el impacto de un peso de 25 g que se dejó caer desde una altura de 20 cm, guiado por un cilindro de acero (fig. 3). Como única maniobra, se irrigó la zona con solución salina estéril, y se procedió al cierre de la laminectomía. Las regiones incididas se suturaron en dos planos: el primero, el músculo aponeurótico formado por la masa muscular epaxial, y el segundo, la piel. Los animales fueron alojados en cajas plásticas acondicionadas con papel, y fueron provistos de comida y agua ad libitum, aunque igualmente se les administró, de manera preventiva, un volumen de solución salina isotónica

equivalente al 5% del peso corporal, por vía subcutánea. Dada la pérdida de la función vesical, se asistió a los animales 2 veces por día para evacuarles la vejiga mediante compresión manual externa. Dos animales debieron ser sometidos a eutanasia por complicaciones inherentes al proceso quirúrgico. Seis animales del grupo de control fueron operados, pero la laminectomía se suturó sin haber generado lesión. En los animales que permanecieron vivos después de la laminectomía, el dolor se controló mediante la administración de tramadol en una dosis aproximada de 4 mg/kg²⁴ por vía intraperitoneal o de buprenorfina en dosis de 0,1 mg/kg por vía subcutánea.¹⁵

Extracción de la médula espinal

Los animales se dividieron en 2 grupos: uno de ellos fue sometido a eutanasia 24 horas después de la cirugía, y el otro, pasadas las 48 horas. La eutanasia se realizó mediante anestesia profunda con ketamina y xilacina, seguida de la perfusión transcardíaca con formaldehído al 10% en buffer fosfato a un pH =7. Se extrajo un segmento de médula espinal, tomando aproximadamente 1 cm hacia craneal de la zona lesionada y 1 cm hacia caudal de ésta.⁶

Procesamiento histológico

Las piezas se fijaron en la misma solución de perfusión durante 24-48 horas a 4 °C. A continuación, se procesaron para microscopía óptica mediante la inclusión en parafina y posterior corte en microtomo de deslizamiento. Se realizaron tinciones con hematoxilina-eosina y violeta de cresilo.²⁵ Las observaciones se realizaron con un microscopio Zeiss® de luz transmitida.



ODONTOLOGÍA VETERINARIA INTEGRAL



Dr. Adalberto Amato

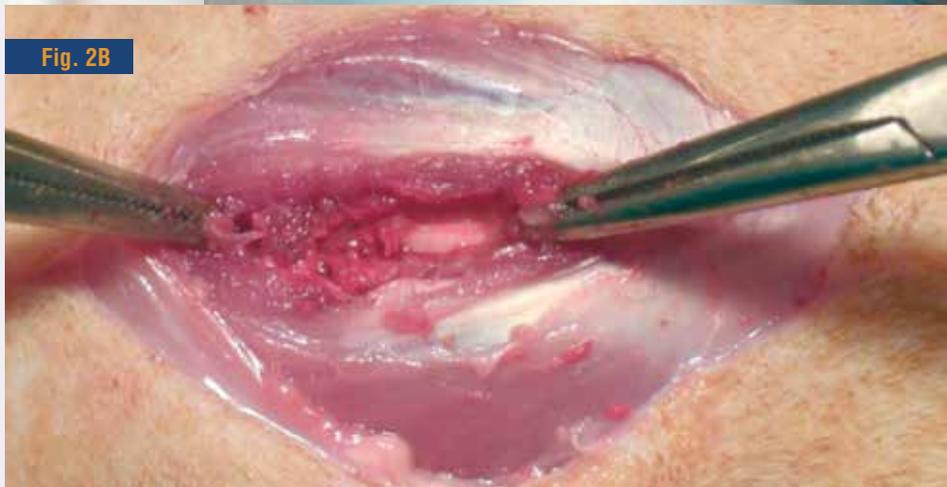
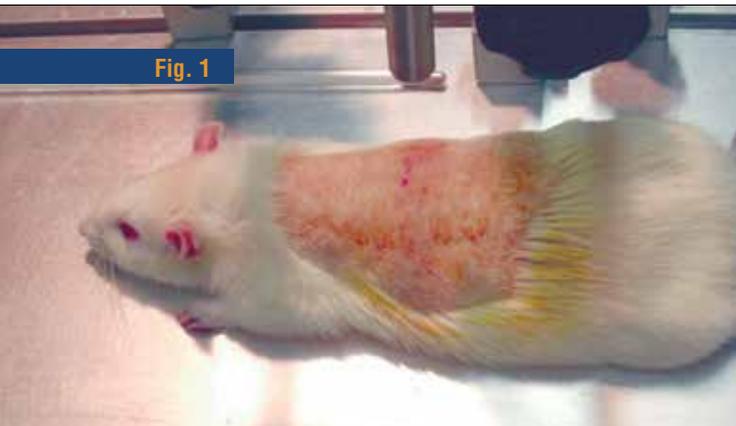
Desde 1988 en el desarrollo de la especialidad

Especialista en Odontología
Especialista en Docencia Universitaria en Ciencias Veterinarias y Biológicas. UBA
Ex docente Cátedra Anestesiología y Cirugía. Veterinaria. USAL. Esp. Clínica de Caninos y Felinos. CVPBA
Asociado a la European Veterinary Dental Society

- ORTODONCIA • PERIODONCIA • CIRUGÍA MAXILAR • RADIOLOGÍA DIGITAL INTRAORAL • OZONOTERAPIA EN PERIODONCIA Y ESTOMATOLOGÍA

LIBANO 464 (1603) Villa Martelli. Bs. Aires - 4760-8227 - 15569090880
www.dentalvet.com.ar - dramato@dentalvet.com.ar - dentalvet@hotmail.com

NEUROLOGÍA | Modelo de lesión medular aguda en ratas



Experimentos conductuales y neurofuncionales

Prueba de campo abierto: el dispositivo se construyó en una caja plástica de paredes no transparentes de 40 cm de altura. Sobre el piso, se colocó una cuadrícula de 3 x 3 cuadrados de 15 cm de lado que permitió registrar la actividad motora voluntaria (cruces) y la calidad de los desplazamientos. Una escala de valoración neurológica, simplificada respecto de la presentada por Basso,²⁰ permitió evaluar y calificar el grado de discapacidad motora de los animales (tabla 1). Por otro lado, se realizó un examen neurológico completo y se registraron especialmente las variables “sensibilidad superficial”, “sensibilidad profunda” y “motricidad de la cola”.²⁶ Los animales se evaluaron a las 12, 24 y 48 horas luego de la cirugía.

Procedimientos estadísticos

Todos los datos fueron analizados mediante InfoStat[®],²⁷ utilizando según la naturaleza de las variables, los correspondientes análisis de varianza (paramétrico y no paramétrico), una prueba “t”, Mann-Whitney o χ^2 . En todos los casos, se usó un nivel de significación del 5%, salvo en el caso de las pruebas de nor-

malidad, en las cuales se utilizó la prueba Shapiro-Wilk con un nivel de significación del 10%.

Todos los procedimientos realizados en animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

Resultados

Análisis funcionales

Prueba de campo abierto

El grupo control mostró un comportamiento normal en la prueba de campo abierto, con un número de cruces de $90,17 \pm 2,57$ (media \pm EEM) y de levantamientos de $6,50 \pm 1,15$, aceptable

para animales sanos de ese tamaño y edad.²⁸ En los animales lesionados, se observó una deficiencia grave en la actividad locomotora (que resultó significativa en la prueba de ADEVA paramétrico), acompañada por la desaparición de los levantamientos. La cantidad de cruces registrada en el grupo lesionado ($25,94 \pm 1,76$) se debió, en la mayoría de los casos, a movimientos circulares en uno o dos cuadrantes y, en general, los animales realizaron los movimientos utilizando los miembros torácicos. No se presentaron diferencias significativas entre los tiempos estudiados (fig. 4).

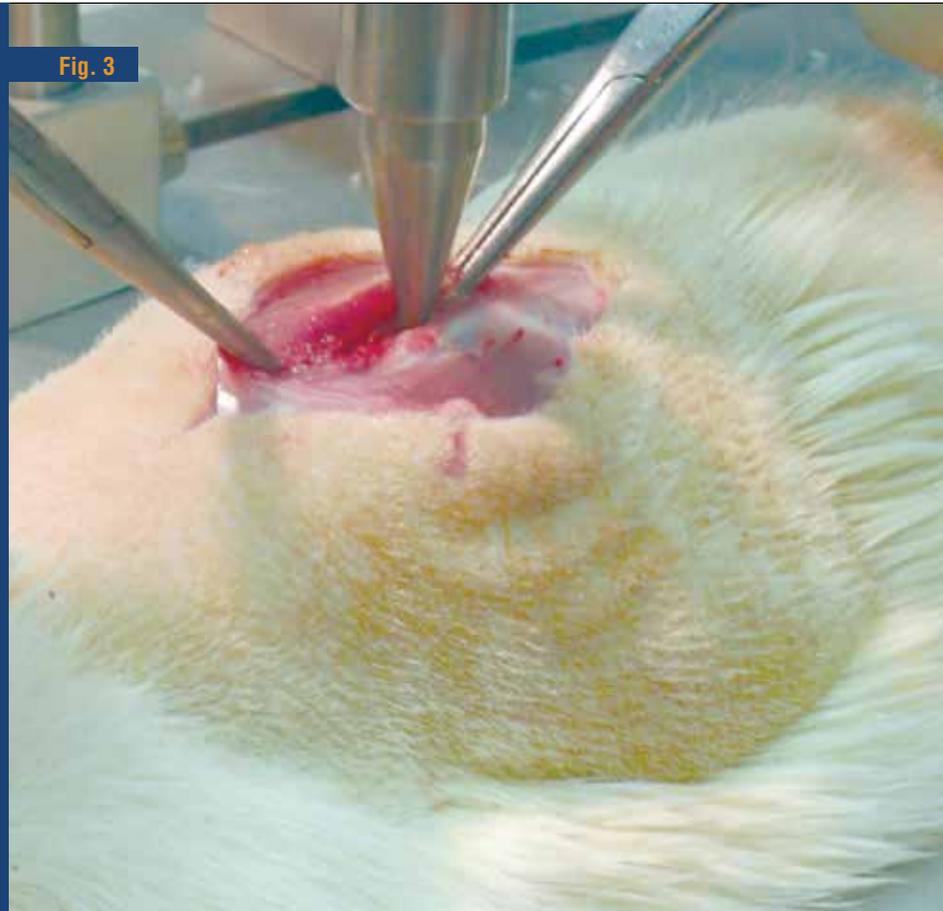
Los valores obtenidos al aplicar la escala de valoración neurológica presentada en la tabla 1 fueron significativamente diferentes entre el grupo lesionado y el de control.



Figura 1. Rata posicionada sobre el dispositivo de cirugía. Antes de la fijación de las apófisis espinosas, el animal se sujeta mediante una cinta adhesiva colocada sobre la base de la cola. El termómetro permite controlar la temperatura de la plataforma.

Figura 2. A. Rata con las apófisis espinosas vertebrales fijadas mediante pinzas Halsted. **B.** Laminectomía ya realizada y duramadre espinal expuesta.

Figura 3. Rata luego del impacto. Se observa el cilindro de metal en el punto de impacto sobre la médula y dentro del tubo metálico que actúa como guía.



Valoración neurológica

El grupo de control no mostró diferencias con los valores obtenidos al aplicar la escala en animales sanos. Por el contrario, el grupo lesionado mostró una caída significativa en la puntuación obtenida. En el período inmediato y hasta las 12 horas después de aplicada la lesión, todos los animales presentaban una ausencia total de movimientos en los miembros pelvianos y, la semiología neurológica mostraba parálisis flácida de los miembros pelvianos y de la cola, ausencia completa de sensibilidad superficial y profunda, y parálisis flácida de la vejiga, lo que hizo necesaria su evacuación manual en todos los casos. Los animales estudiados a las 24 y 48 horas mostraron una leve mejoría en

Tabla 1. Escala para cuantificar la discapacidad motora

- 0 Sin movimientos observables en los miembros pelvianos.
- 1 Movimientos del miembro, pero sin apoyo plantar y sin soportar peso.
- 2 Apoyo plantar evidente, sin movimientos coordinados de locomoción.
- 3 Apoyo plantar y movimientos coordinados con el miembro contralateral y con miembro torácico. Levantamientos escasos y breves.
- 4 Movimientos locomotores normales. Levantamientos normales sin sustentación sostenida.
- 5 Movimientos locomotores normales. Levantamientos normales con sustentación sostenida.

Nota: por “levantamientos” (“rearing”) se entiende la elevación completa del cuerpo sobre los miembros pelvianos, con los miembros torácicos apoyados o no contra las paredes de la caja. Se considera que existe “sustentación” cuando el animal permanece en posición vertical de manera apreciable 1 o 2 segundos como mínimo.



Fig. 4

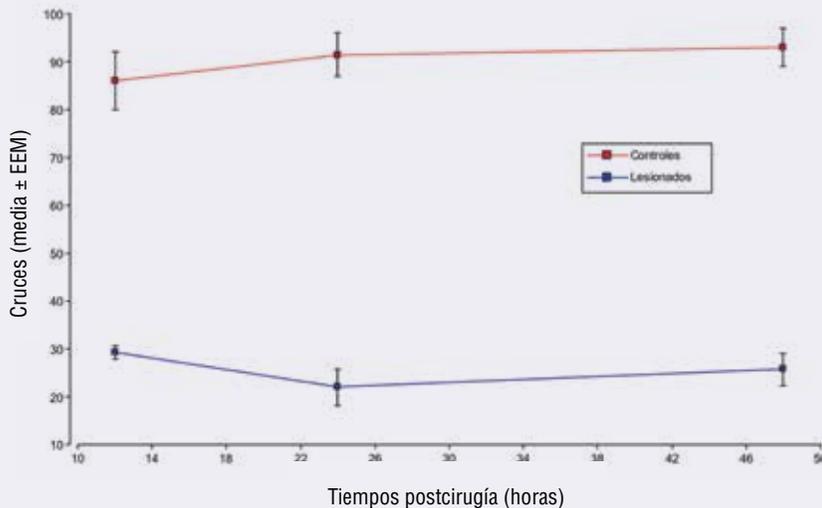


Figura 4. Cruces en la prueba de campo abierto del grupo de animales lesionados y del grupo de control. Las diferencias entre ambos grupos fueron de importancia ($F_{1,14} = 391,91$ con $p < 0,0001$), aunque la diferencia de tiempos no fue significativa ($F_{2,14} = 0,22$ con $p = 0,8015$).

la respuesta para la escala de valoración neurológica, con un promedio en las calificaciones obtenidas de $0,77 \pm 0,24$. Esta diferencia resultó significativa en el correspondiente contraste realizado luego del ADEVA ($F_{1,14} = 6$ con $p = 0,0262$) (fig. 5).

Histopatología

En los cortes realizados en los animales del grupo de control a las 24 y 48 horas posteriores a la cirugía, se pudo observar una reacción infiltrativa en el espacio subdural, con neutrófilos y células mononucleares (macrófagos). Se percibió también infiltración de células mononucleares en relación a la piamadre, que se encontraba desprendida (fig. 6A).

En los animales lesionados, se advirtió la presencia de áreas hemorrágicas, edema y desorganización de la sustancia blanca de los cordones dorsales. La citoarquitectura de la sustancia gris del asta dorsal se mantuvo conservada. Los límites entre la sustancia blanca y la sustancia gris se encontraban desdibujados, tal como ha sido re-

portado acerca de ratones lesionados mediante compresión.⁶ Si bien el área de lesión primaria²⁹ quedó perfectamente definida (figs. 6A y 7), no se observaron áreas secundarias de lesión, dado el escaso tiempo entre el traumatismo y la obtención de los cortes histológicos. Sin embargo, en una proporción reducida de casos ($0,29 \pm 0,12$; proporción \pm error estándar), fue posible ver una insinuación de la presencia de los quistes o vesículas (véase fig. 7) que caracterizan la fase secundaria o tardía de la lesión medular en la rata. Los cambios mencionados, salvo la insinuación de lesiones quísticas, se encontraron en todos los animales lesionados.

Discusión

Al diseñar un modelo de lesión medular aguda, el objetivo es que resulte reproducible entre los diferentes individuos, consistente en la respuesta y comparable con los hallazgos clínicos que resultan de un traumatismo

espontáneo.²⁰ Es fundamental que el proceso de lesión se limite a reproducir las alteraciones ocurridas durante el trauma medular agudo, sin agregar componentes externos. Otras técnicas propuestas para modelar la lesión medular aguda pueden resultar en lesiones no controladas. En el caso de la compresión mediante clips vasculares, es necesario realizar una laminectomía completa para poder pasar la rama ventral del clip. Esto causa una desestabilización grave de la columna que después se refleja en complicaciones motoras que no necesariamente podrán atribuirse a la lesión neuronal.^{6,20,29} La técnica del balón inflado,¹⁴ si bien resulta poco invasiva, no permite controlar exactamente el sitio de lesión, ya que el balón se insufla "a ciegas" en el interior del canal vertebral.

El trauma medular agudo resultó, en todos los casos experimentales que desarrollamos, en una pérdida completa de la movilidad y sensibilidad durante las primeras horas post-traumatismo, y se observaron sólo desplazamientos, y por lo general,

4504-7332
www.munozvet.com.ar



Distribución y Servicios Veterinarios

Visite nuestra renovada página web.

Encontrará productos con sus precios, vademécum, ofertas exclusivas y notas técnicas.

Podrá realizar pedidos y consultas.

Lo esperamos

www.munozvet.com.ar



Materiales de Curaciones ✕

Instrumental ✕

Medicamentos / Biológicos ✕

Alimentos Balanceados ✕

Accesorios para Mascotas ✕

Acuario / Libros ✕



NEUROLOGÍA | Modelo de lesión medular aguda en ratas

Figura 5. Puntuación obtenida por el grupo de animales lesionados y el grupo de control al aplicarse la Escala de Valoración Neurológica (tabla 1). Las diferencias entre ambos grupos fueron de importancia ($F_{1;14} = 200,02$ con $p < 0,0001$), aunque la diferencia de tiempos no fue significativa ($F_{2;14} = 2,13$ con $p = 0,1515$).

Figura 6. A. Fotografía de un corte transversal de médula espinal de una de las ratas del grupo de control (10X; hematoxilina/eosina). Flecha negra: en todos los casos, sólo se observa una reacción inflamatoria a nivel meníngeo, desprendimiento de la piamadre y presencia de células mononucleares en el espacio subdural. Flecha azul: se ve perfectamente conservada la estructura de la sustancia blanca del cordón dorsal, así como la integridad de las neuronas del asta dorsal. **B.** Fotografía de un corte transversal de médula espinal de una de las ratas lesionadas, 24 horas después de la cirugía (10X; hematoxilina/eosina). El sujeto presentaba parálisis flácida completa de los miembros pelvianos y la cola, ausencia completa de sensibilidad profunda y parálisis flácida de la vejiga urinaria. Flecha negra: hemorragia subdural. Flecha azul: edema y desorganización en la sustancia blanca del cordón dorsal con infiltración de células mononucleares. **C.** Si bien en este corte no se observaron evidencias de hemorragias subdurales, puede verse edema y desorganización en la sustancia blanca de los cordones dorsales (flechas azules).

Fig. 5

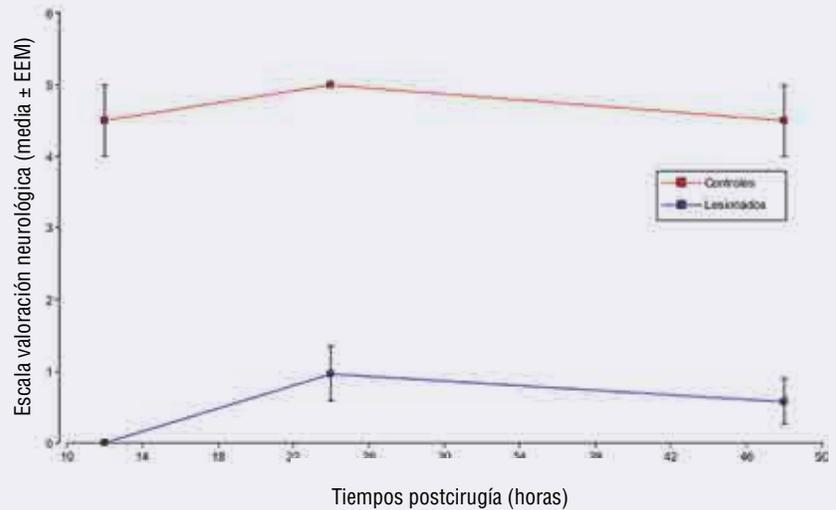


Fig. 6A

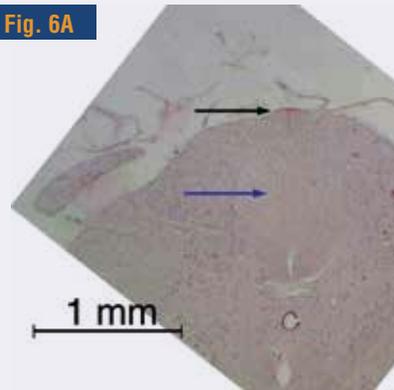


Fig. 6B

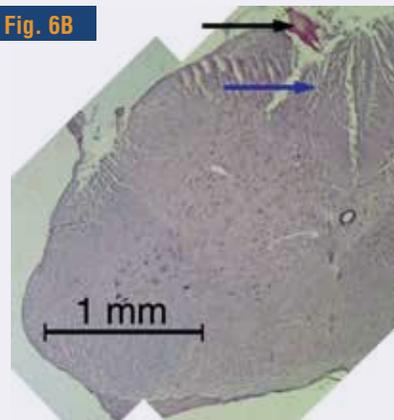
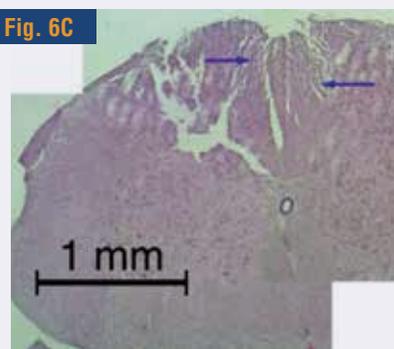


Fig. 6C



circulares. En coincidencia con los resultados obtenidos en otros modelos,^{16,29} la lesión medular aguda es seguida por una inmediata pérdida de las funciones motoras y sensitivas del tren posterior. Por otro lado, todos los animales lesionados necesitaron masaje vesical para poder orinar, al menos en las 24 horas posteriores a la lesión. Sin embargo, la puntuación obtenida en la prueba de valoración neurológica muestra una leve mejoría a las 24 y 48 horas, la cual no alcanzó a permitir una correcta estación. Estos resultados coinciden con los resultados presentados en ratones,⁶ en los cuales se pasa de una puntuación de 0 en la prueba de campo abierto a una puntuación de 1 a lo largo de la primera semana posterior a la lesión.

Las lesiones medulares observadas a nivel histológico son características de un proceso inflamatorio agudo. En las observaciones a corto plazo (48 horas como máximo), no se percibieron las lesiones características de la respuesta secundaria,²⁹ si bien en algunos cortes se pudo apreciar una insinuación de las lesiones quísticas de la sustancia gris. En general, estas

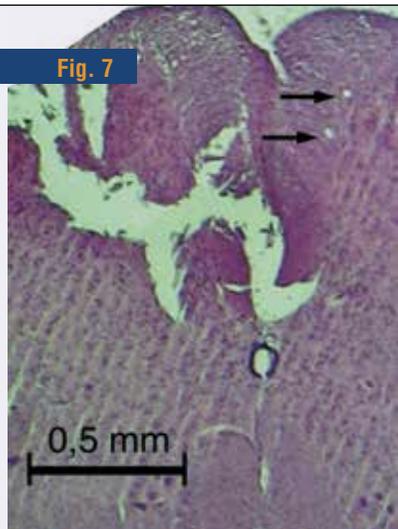


Fig. 7

Figura 7. Fotografía de un corte transversal de médula espinal de una de las ratas lesionadas, 48 horas luego de la cirugía (10X; hematoxilina/eosina). Se mantiene la reacción en la sustancia blanca; se puede apreciar la aparición de las “vesículas” que habitualmente se describen en las lesiones traumáticas de la médula espinal (flechas negras).

lesiones quísticas de la sustancia gris se han descrito en animales hasta 6 semanas después de la lesión.²⁰

El método mostró buena consistencia y poca variabilidad entre individuos. Los experimentos se dividieron en tres repeticiones, y no se encontraron diferencias estadísticas entre ellas.

Casi todos los trabajos que utilizan diferentes tipos de modelos de trauma medular agudo informan un número significativo de muertes;^{13,15,20} los trabajos que involucran el uso del balón inflable informan hasta un 48% de mortalidad a lo largo de los procedimientos.¹⁴

Conclusiones

Proponemos un método económico, sencillo y repetible para generar en la rata una lesión medular aguda. Las lesiones generadas son repetibles y reproducen de manera correcta los hallazgos clínicos concurrentes al trauma medular. No hubo recuperación de la paraplejía en el período de 24-48 horas posteriores a la lesión. Es posible, por lo tanto, realizar la estandarización de la lesión medular aguda en ratas Sprague obteniendo parámetros lesionales y clínicos repetibles.

Referencias bibliográficas

1. Estrada-Mondaca S, Carreón-Rodríguez A, Parra-Cid M, Ibarra-Ponce de León C, Velasquillo Martínez C, Vacanti CA, Belkind-Gerson J. Lesión de Médula Espinal y Medicina Regenerativa. *Salud Pública de México*, 2007;49(6):437-444.
2. Borgens RB, Shi R. Immediate recovery from spinal cord injury through molecular repair of nerve membranes with polyethyleneglycol. *FASEB Journal*, 2000;14.
3. Vaquero J, Bonilla C, Otero L, Aguayo C, Oya S, Zurita M. Efecto Neuroprotector de las células madres mesenquimales adultas en las fases iniciales de una lesión traumática de la médula espinal. *Trauma*, Fundación MAPFRE, 2008;19(4):199-205.
4. Klopstein A, Navarro X, López-Vales R. Administración de α B cristalina como nueva terapia para promover recuperación funcional en lesiones agudas de la médula espinal. *Trauma*, Fundación MAPFRE, 2012;23(4):235-239.
5. American Spinal Injury Association. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. Disponible en: <http://lms3.learncshare.com/Images/Brand/120/ASIA/International%20Standards%20Worksheet.pdf>
6. Adriani Marques S, Ferreire Garcez V, Del Bel EA, Blanco Martínez AM. A simple, inexpensive and easily reproducible model of spinal cord injury in mice: Morphological and functional assessment. *Journal of Neuroscience Methods*, 2009;177:183-193.
7. McDonald JM, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SH, Turetsky D et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nature Medicine*, 1999;5(12).
8. Talac R, Friedman JA, Moore JA, Lu JA, Jabbari JA, Windebank JA et al. Animal models of spinal cord injury for evaluation of tissue engineering treatment strategies. *Biomaterials*, 2004;1505-1510.
9. Mejía Durango MA, Cortés Díaz SA, Gaviria Martínez N. Laminectomía dorsal como resolución quirúrgica en estenosis lumbosacra en un canino de 1 año de edad. Reporte de un caso clínico. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 2011;12(8).
10. Brisson BA. Intervertebral disc disease in dogs. *Veterinary Clinics of North American. Small Animal Practice*, 2010;40(5):829-858.
11. Harari J, Marks SL. Surgical treatments for intervertebral disc disease. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice*, 1992;22(4):899-915.
12. Scott HW, McKee WM. Laminectomy for 34 dogs with thoracolumbar intervertebral disc disease and loss of deep pain perception. *Journal of Small Animal Practice*, 1999;40(9):417-422.
13. Tebet MA, Pessoa Barrios Filho TE, Rocha Machado I, Olivera Penna de Carvalho M, Richieri Hanania F, Daci K. Efeito da metilprednisolona na lesão medular em ratos: análise funcional e histológica. *Acta Ortopédica Brasileira*, 2003;11(2):80-87.
14. Villanova Junior JA, Locatelli-Dittrich R, Fracaro L, Kuniyoshi Rebelatto CL, Achcar Capriglionel LG SBPR, Miara LC et al. Padronização e avaliação histológica de um modelo experimental de lesão medular. *Ciência Rural*, Santa Maria, 2014;44(6):1066-1072.
15. Vaquero J, Zurita M, Oya S, Santos M. Cell therapy using bone marrow stromal cells in chronic paraplegic rats: Systemic or local administration? *Neuroscience Letters*, 2006;398:129-134.
16. Rodrigues NR, Letaif OB, Cristante AF, Marcon RM, Oliveira RP, Pessoa de Barros Filho TE. Standardization of Spinal Cord Injury in Wistar Rats. *Acta Ortopédica Brasileira*, 2010;18(4):182-186.
17. Constantini S, Young W. The effects of methylprednisolone and the ganglio side GM1 on the acute spinal cord injury in rats. *Journal of Neurosurgery*, 1994;80:97-111.
18. Poon PC, Gupta D, Shoichet MS, Tator CH. Clip Compression Modells Useful for Thoracic Spinal Cord Injuries.



NEUROLOGÍA | Modelo de lesión medular aguda en ratas

- Histologic and Functional Correlates, 2007;32(25):2853-2859.
19. Blanco CJ, Martín E, Sánchez G, Vidal Figueredo R, Consejero E, Pellegrino F. Inflamación espinal aguda no iatrogénica poslaminectomía en ratas. *Int J Morphol*, 2014.
 20. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded Histological and Locomotor Outcomes after Spinal Cord Contusion Using the NYU Weight-Drop Device versus Transection. *Experimental Neurology*, 1996;139:244-256.
 21. Harlan Laboratories Inc., EE.UU. Hsd: Sprague Dawley (SD), 2008.
 22. Onifer SM, Rabchevsky AG, Scheff SW. Rat Models of Traumatic Spinal Cord Injury to Assess Motor Recovery. *ILAR Journal*, 2007;48(4):385-395.
 23. Roussos I, Rodríguez M, Villán D, Ariza A, Rodríguez L, García J. Development of a Rat Model of Spinal Cord Injury and Cellular Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2005;37:4127-4130.
 24. Bianchi M, Panerai AE. Anti-hyperalgesic effects of tramadol in therat. *Brain Research*, 2008;797:163-166.
 25. Clark G. *Staining Procedures*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981.
 26. Lorenz MD. *Handbook of Veterinary Neurology*. Saunders, editor. St. Louis: Elsevier, 2011.
 27. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, Tablada M, Robledo CW. *InfoStat*, 2012. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Disponible en: <http://www.infostat.com.ar>.
 28. Adrover MF, Guyot-Revol V, Cheli VT, Blanco C, Vidal R, Alche L et al. Hippocampal infection with HSV-1-derived vectors expressing an NMDAR1 antisense modifies behavior. *Genes, Brain and Behavior*, 2003;2:103-113.
 29. Taoka Y, Okajima K. Spinal Cord Injury in the Rat. *Progress in Neurobiology*, 1998;56:341-358.
- Lecturas sugeridas**
- Tartarelli CL, Baroni M, Borghi M. Thoracolumbar disc extrusion associated with extensive epidural haemorrhage: a retrospective study of 23 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 2005; 46(10):485-490.
 - Schwartz ED, Timothy Himes B. New Model of Minimally Invasive Experimental Spinal Cord Injury. *American Journal of Neuroradiology*, 2003;24.
 - Liu XZ, Xu XM, Hu R, Du C, Zhang SH, McDonald JW et al. Neuronal and Glial Apoptosis after Traumatic Spinal Cord Injury. *The Journal of Neuroscience*, 1997;17(14):5395-5406.
 - De Haro J, Zurita M, Vaquero J. Estudio gammagráfico de la distribución de células del estroma de la médula ósea tras su administración intravenosa o intralesional en un modelo experimental de paraplejía traumática. *MAPFRE Medicina*, 2007;18(2):91-97.
 - Behrmann DL, Bresnahan JC, Beattie MS, Shah BR. Spinal cord injury produced by consistent mechanical displacement of the cord in rats: Behavioral and histological analysis. *J. Neurotrauma*, 1992;9:197-217.
 - Constantini S, Young W. The effects of methylprednisolone and the ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. *Journal of Neurosurgery*, 1994;80:97-111.

aleon

Alimentos para aves, peces, reptiles y roedores. La mejor ración para sus mascotas

Contamos con peces tropicales y de agua fría. Envíos a todo el país

La gama más amplia de alimentos para peces

Aves
 Nuevo concepto en alimentación para aves: balanceados completos que cubren el 100% de sus requerimientos nutricionales

Roedores

Reptiles

Av. Alvarez Jonte 5039 (3 fondo) • Ciudad Autónoma de Buenos Aires • Tel/fax 011-4648-3538/3539
 info@cgda.com.ar • aleon@cgda.com.ar • www.cgda.com.ar



Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino: estado actual del conocimiento

Fernando Carlos Pellegrino*

*MV. PhD. Profesor, Área Anatomía, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
Email: fernando.pellegrino@speedy.com.ar

Introducción

El virus del moquillo canino (VMC) o del distemper canino fue descubierto por Carré en 1905. Es el causante de la enfermedad multisistémica más expandida y contagiosa entre los cánidos y otras 9 familias de mamíferos (*Mustelidae*, *Procyonidae*, *Ursidae*, *Viverridae*, *Hyaenidae*, *Phocidae* y *Felidae*).¹ Presenta tasas altas de mortalidad, apenas inferiores a las de la rabia.² Pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y al género *Morbillivirus*. Es un virus envuelto, muy sensible al medio ambiente. No obstante ello, su alta infectividad y su constante eliminación a través de todo tipo de secreciones, exudados y fluidos corporales a partir del día 7 después de la infección permiten que se disemine rápidamente en el ecosistema, también gracias a la existencia de animales infectados que eliminan el virus antes de manifestar signos clínicos (1994).³ La naturaleza de la enfermedad es va-

riable, y el curso depende en gran medida de las complejas interacciones entre las características biológicas del virus (atenuación, tropismo y polimorfismo genético) y el sistema inmune del huésped (grado de madurez, refuerzo, especificidad y eficiencia), siendo este último uno de los principales factores en determinar el curso, las consecuencias y la letalidad de la infección.⁴

La encefalitis por virus de moquillo (EVM) fue reconocida hace más de 200 años. Los datos históricos sugieren que la primera descripción válida del virus ocurrió probablemente en Perú en 1746, cuando se observó que la enfermedad era muy contagiosa en los perros nativos.^{5,6} Luego de esta epizootia, el VMC fue exportado desde Sudamérica hasta Europa, donde se diseminó, primero por España e Inglaterra en 1760, después por Italia e Irlanda en 1764, y más tarde por Rusia en 1770. En Madrid, se comunicó la muerte de 900 perros en un solo día en el año

► *El virus del moquillo canino es el causante de la enfermedad multisistémica más expandida y contagiosa entre los cánidos.*



NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

1763.⁵ En 1767, una gran cantidad de perros murió en Louisiana, Estados Unidos, pero no quedó claro si la diseminación ocurrió a partir de perros contaminados provenientes de Europa o de Sudamérica.⁵

Aunque la enfermedad ha sido controlada con éxito a través de la vacunación en los países desarrollados,⁷ es necesaria una continua vigilancia epidemiológica a través de acciones sanitarias adecuadas y permanentes para evitar su reaparición. En Australia, por ejemplo, ante el surgimiento de brotes aislados en los suburbios de Sidney, Norris describió la situación como la reemergencia de un viejo enemigo.⁸ La enfermedad continúa siendo endémica en muchas regiones,⁹⁻¹¹ e inclusive ha sido diagnosticada en poblaciones de perros vacunados, que pueden verse afectados por fallas vacunales o por algunas formas especiales crónicas de la EVM.¹²⁻¹⁶ En Canadá, hace poco tiempo se diagnosticaron 4 casos atípicos en perros adultos vacunados, con signos supratentoriales de presentación aguda.¹⁷

El reconocimiento de que la infección por el VMC es responsable de varios tipos de encefalitis canina morfológicamente distintas, con similitudes con la enfermedad por el virus del sarampión en los humanos, ha promovido el estudio de las relaciones entre el VMC y sus huéspedes, como un modelo para las enfermedades neurológicas causadas por *Morbillivirus*.^{18,19} El conocimiento de la neurobiología y la neuropatología del VMC permitirá comprender en profundidad los mecanismos de la enfermedad. Esto a su vez hará posible elaborar un abordaje para la prevención y el diagnóstico, no sólo de la infección inducida por VMC,

sino también de otras enfermedades originadas por paramixovirus conocidas que muestran patrones similares en su patogénesis.^{20,21}

Manifestaciones histopatológicas de la desmielinización inducida por VMC

Aunque las manifestaciones histopatológicas producidas por el VMC son variadas, la encefalitis desmielinizante es la forma más frecuente de moquillo neurológico, tanto en la enfermedad espontánea, como en la reproducida de manera experimental.^{22-28,78} La presencia de lesiones desmielinizantes es muy frecuente, aun cuando no existen signos clínicos consistentes en perros con infección inaparente.²⁰

La encefalomielitis desmielinizante por VMC se asocia con una pérdida selectiva de la vaina de mielina, acompañada de diferentes grados de cambios espongiiformes en el interior de la sustancia blanca lesionada.²⁰ También se han descrito diferentes niveles de infiltración mononuclear en los espacios perivasculariales y en el parénquima nervioso, y varios grados de reactividad de las células gliales, principalmente.^{16,28}

Se considera que las lesiones iniciales de la EVM están mediadas por el virus, mientras que la progresión a las alteraciones de tipo esclerosantes en forma de placas se encuentran puramente determinadas por complejas reacciones inmunopatológicas.²⁹

Las alteraciones histológicas producidas por las lesiones desmielinizantes se observan con mayor frecuencia en el cerebelo,^{16,25,30} seguido por el diencefalo, la corteza

► *La encefalitis por virus de moquillo (EVM) fue reconocida hace más de 200 años. Los datos históricos sugieren que la primera descripción válida del virus ocurrió probablemente en Perú en 1746, cuando se observó que la enfermedad era muy contagiosa en los perros nativos.*

Cada día más profesionales veterinarios nos eligen
para llevar adelante un trabajo que nos inspira.

Te invitamos a descubrir un servicio de excelencia.
Visítanos en www.distribuidoracto.com.ar

 facebook.com/ctodistribuidora

info@distribuidoracto.com.ar

Líneas rotativas (011) 4137-7644/45/46/47



MARCANDO LA DIFERENCIA





esaote
piemedical

Máxima Calidad en

Diagnóstico por Imágenes de uso Veterinario

MyLabFive VET



Tringa Linear VET



Aquila VET PRO



MyLab30 VET Gold



MyLabOne VET

- **Doppler Color** con pantalla táctil de alta resolución de 12"
 - Transductores dedicados para **pequeños y grandes animales**
 - Interfase de usuaria de Veterinaria con acceso directo a las funciones principales
 - Pantalla de ID VET, incluyendo campos DICOM veterinarios
 - Body marks dedicados para VET
 - Equinos, Bovinos, Caninos, Felinos, etc.:
Mediciones completas y avanzadas, con cálculos y reportes en abdomen, cardiología, reproducción y en tendones en equinos
 - TEI™ - Imagen armónica tisular
 - XView – Algoritmo adaptativo para reducción de artefactos
 - Dos puertos USB 2.0 para transferencia de datos clínicos
 - Capacidad de conexión Wireless
 - Plataforma Windows® y compatibilidad DICOM
 - MyLab™ Desk, software para gestión de imágenes off-line
- Mas de 5 hs de autonomía con las dos baterías**



INMED SRL: Representante exclusivo en Argentina

Azuénaga 797 - 3° A - Ciudad de Buenos Aires - Argentina

Tels. (+5411) 4951-4528 / 4953-5253 - Fax: (+5411) 4952-2774

E-mail: info@inmed.com.ar - www.inmed.com.ar



frontal del telencéfalo, el puente y el mesencéfalo. En la médula espinal el segmento más afectado es C1-C5.²⁵ La desmielinización es más grave en la sustancia blanca del cerebelo, el velo medular rostral, los tractos ópticos, la médula espinal y alrededor del cuarto ventrículo. Esta localización podría estar vinculada con la diseminación del VMC a través del líquido cefalorraquídeo (LCR).³¹

En un trabajo,¹¹ se comunicó que el 91,1% de los perros con trastornos neurológicos producidos por EVM (565 de 620) presentaron lesiones histológicas en el encéfalo. En el 98,4% de ellos se evidenció una combinación de desmielinización y encefalitis no supurativa, caracterizada por manguitos perivasculares linfoplasmocitarios. Sólo el 1,6% de los animales afectados carecía de lesiones desmielinizantes o inflamatorias. De este pequeño grupo, el 88,9% presentó malacia de la sustancia blanca con cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilicos en los astrocitos, y sólo el 11,1% mostró necrosis laminar cortical que afectaba la corteza frontal, la corteza parietal, y el hipocampo. Sin embargo, en un estudio posterior realizado por el mismo equipo de investigación con un grupo de 70 perros afectados por el VMC,²⁵ se comunicó un índice elevado de necrosis laminar cortical (17%), particularmente en el hipocampo. Se ha sugerido que este hecho podría estar relacionado a que esta estructura es frecuentemente ignorada durante la evaluación histopatológica rutinaria de la EVM, y además a diferencias de localización de las cepas del VMC.

La progresión de las lesiones en la EVM puede ser clasificada sobre la base del reconocimiento de las alteraciones histológicas, que respon-

den a patrones bien establecidos. De acuerdo al grado de desmielinización e inflamación en el interior de la sustancia blanca, se ha descrito un estadio agudo y uno crónico.²⁸ Considerando además los cambios reactivos y la presencia de malacia en la sustancia blanca, las lesiones desmielinizantes han sido caracterizadas con mayor detalle en 4 etapas progresivas: hiperaguda, aguda, subaguda y crónica.^{16,24,32} La variabilidad en la neuropatología es debida, en gran parte, a la evolución de las lesiones a lo largo de la progresión de la enfermedad.^{33,34} Aunque alguna variabilidad podría ser también atribuida a las diferencias entre cepas virales, existe poca evidencia concreta que sustente el verdadero rol que desempeñaría en la enfermedad natural de los perros.³⁴

Para describir con mayor precisión cada estadio de lesión, se ha propuesto una escala neuropatológica,²³ adaptada según parámetros concretos establecidos previamente.^{16,22,33-38} El sistema propuesto ofrece una caracterización simple y eficiente de las alteraciones histopatológicas que pueden ser observadas con facilidad, lo que asegura la repetibilidad de los resultados.³⁹ A continuación, se describen las principales características histopatológicas de los 4 estadios de la EVM, y su asociación con la patogenia en cada una de ellos.

EVM hiperaguda

Se caracteriza por la ausencia de cambios en la sustancia blanca, a excepción de la presencia de unas pocas vacuolas pequeñas y dispersas.³³ Las observaciones realizadas por microscopía óptica con distintas tinciones no revelan grandes alteraciones en la sustancia blanca ni en

la vaina de mielina.²⁴ A menudo pueden reconocerse los típicos cuerpos de inclusión intranucleares o intracitoplasmáticos eosinófilicos, característicos de la enfermedad.²³

En esta etapa, el virus despliega una serie de mecanismos rápidos que permiten neutralizar y evadir la respuesta inmune antiviral innata y adaptativa del huésped.⁴⁰ Esto provoca linfopenia grave entre el 1er. y 7mo. día posterior a la infección, con una disminución de hasta 80% de las células mononucleares periféricas, y un porcentaje alto (40-60%) de linfocitos T y B infectados.⁴¹ Las células T CD4+ son las más afectadas,^{42,43} probablemente por apoptosis inducida por el VMC,^{44,45} y su rápida disminución perdura varias semanas;^{46,47} mientras que las células T CD8+ se ven afectadas con menor intensidad y se recuperan con relativa rapidez.^{29,48}

Después de infectar células inmunes, el virus asegura la síntesis del antigenoma (ARNm) y una replicación intracitoplasmática efectiva, formando un complejo ribonucleoproteico, responsable de la aparición de los cuerpos de inclusión característicos.^{23,39} Mediante este mecanismo, evita el reconocimiento de intermediarios del ARN por parte de los receptores celulares de tipo Toll 3 (TLR 3), que intervienen en la detección de los agentes patógenos y en la activación de la inmunidad innata. De este modo, el virus es capaz de inhibir las vías de activación del factor de transcripción NF- κ B (factor nuclear kappa B), responsable de favorecer la expresión de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión y receptores inmunológicos.⁴⁹

La rápida y masiva replicación viral en los linfocitos prepara la inva-



► *Aunque la encefalitis por virus de moquillo ha sido controlada con éxito a través de la vacunación en los países desarrollados, es necesaria una continua vigilancia epidemiológica a través de acciones sanitarias adecuadas y permanentes para evitar su reaparición.*

sión sistémica a través de la viremia secundaria asociada con células por vía hematógena y a través del LCR, que se caracteriza por altos títulos virales y el inicio del cuadro clínico. Esta viremia de células se produce entre los 8-10 días posteriores a la infección. El establecimiento multisistémico y la viremia secundaria son etapas esenciales para que el virus, asociado con células mononucleares y endoteliales infectadas, alcance la mayoría de los tejidos epiteliales y el sistema nervioso central (SNC) a través del plexo coroideo y de los vasos sanguíneos cerebrales.^{3,28} Sin embargo, ésta no constituye la única vía de ingreso. Algunas cepas virales, al infectar la mucosa olfatoria, alcanzan neuronas receptoras cercanas y, por su intermedio, el nervio y el bulbo olfatorio, y se diseminan después por el resto del SNC.⁴¹

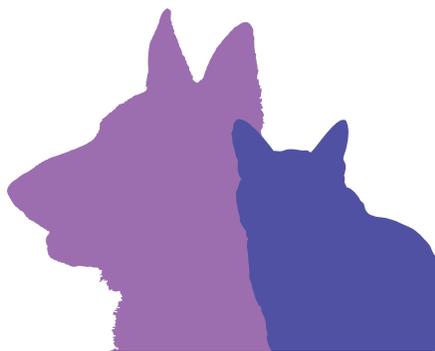
En el SNC, las células blanco del VMC son los astrocitos,^{28,34,37,50} y la diseminación entre la red sincitial astrocitaria se realizaría por transmisión lateral entre células a través de las uniones estrechas.⁵¹⁻⁵²

EVM aguda

Se caracteriza por la presencia de placas de desmielinización que oscilan de focales o multifocales a difusas, con una evidente vacuolización de la sustancia blanca (diferentes grados de cambios espongiiformes).¹⁶ A veces, puede observarse una astrogliosis de grado leve a moderado, unos pocos gemistocitos, y una moderada microgliosis, pero sin manguitos perivasculares o células inflamatorias.^{22,36} Sin embargo, pueden verse ocasionalmente escasos linfocitos alrededor de los vasos sanguíneos, formando una monocapa celular.³⁴ También pueden ob-

servarse muchas células CD8+, que son las que inician una respuesta inmune antiviral, infiltrando de manera difusa el parénquima del SNC, donde ejercen, en los animales inmunocompetentes, una citotoxicidad local que permite eliminar la infección del sistema entre los 14 y 21 días después de la infección.^{48,28}

En relación con la fisiopatología del estadio agudo, las lesiones desmielinizantes no inflamatorias observadas se desarrollan en un escenario de inmunosupresión grave.⁴³ Los mecanismos de desmielinización se han estudiado de manera exhaustiva, y se ha comprobado que son inducidos de forma directa por el VMC, ya que existe una clara correlación entre la ocurrencia de desmielinización y la replicación viral en las células de la sustancia blanca.^{27,33,54,55} El VMC produce una infección restrictiva de los oligodendrocitos; las células infectadas contienen el ARNm correspondiente a todos los genes del VMC, aunque no producen proteínas virales. En los escasos oligodendrocitos infectados, la transcripción viral interfiere en sus funciones especializadas y causa un desequilibrio metabólico. Éste conduce a una masiva depresión en la síntesis de mielina, caracterizada por la subexpresión de la proteína básica de mielina (PBM) y de la enzima cerebrosido-sulfotransferasa, ambas vinculadas con la generación y el mantenimiento de la vaina de mielina.⁵⁶⁻⁵⁸ Este sería el mecanismo de desmielinización primaria.⁵¹ Sin embargo, la escasa cantidad de oligodendrocitos que expresan el ARNm viral hallada en las áreas infectadas (sólo un 8%) no justifica la extensa desmielinización que ocurre.⁵⁸ La alteración de la población de astrocitos, que son el principal tipo de cé-



Rmvet

Buenos Aires

Resonancia Magnética

VETERINARIA

DESPUÉS DE 20 AÑOS DE ESFUERZO, INSTALAMOS EL PRIMER
RESONADOR DE LATINOAMÉRICA DE USO EXCLUSIVO VETERINARIO



Desde el mes de **diciembre 2014** y por asociación del **Dr. Farfallini Daniel H.** con **Laboratorios Rapella** comenzaremos a brindar el servicio de **Tomografía Computada Multi Slice** en **CRVET**, Ramón Falcón 1893, CABA.

TOMÓGRAFO TOSHIBA AQUILION 4 CANALES

CUARTO CURSO INTENSIVO TEÓRICO PRÁCTICO DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Del 1 al 7 de agosto de 2015

*Curso declarado de interés para la comunidad veterinaria
por la Universidad de Buenos Aires*

Cupo limitado a 25 alumnos. Abierta la inscripción

Informes: www.drfarfallini.com.ar

Curso avalado
por **NEUROVET**
Argentina y
NEUROLATINVET

DR. DANIEL HORACIO FARFALLINI

Para más información ingrese en www.drfarfallini.com.ar

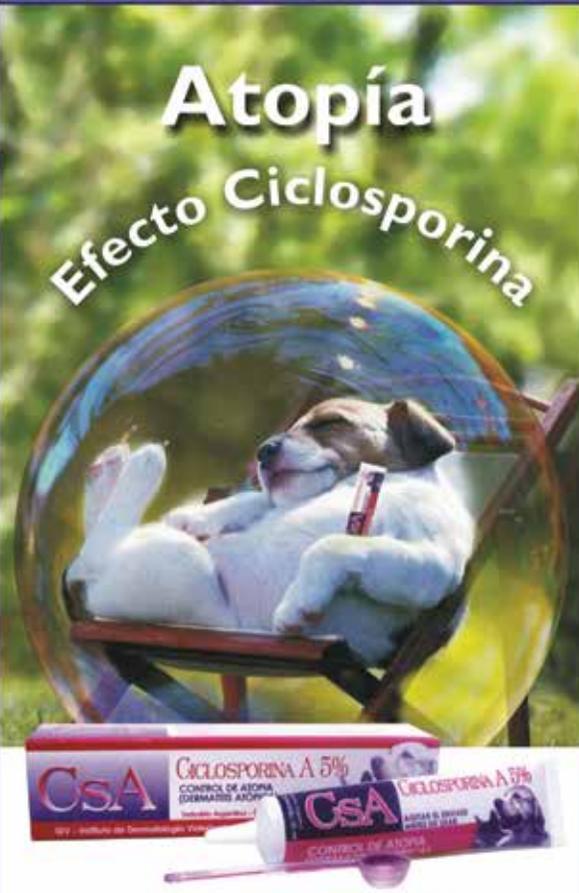
Emilio Lamarca 2115, CABA, Villa Devoto.

TURNOS E INFORMES: 45668867 CONTACTO PROFESIONAL: 1544171112

Informes presenciales y a distancia vía web.

Atopia

Efecto Ciclosporina



CsA Cyclosporina A 5%

Dermatitis Atópica Control y tratamiento

- * Complejo granuloma eosinofílico felino.
- * Fistulas perianales en caninos.

Suspensión oral

Presentación: Suspensión oral
Pomo conteniendo 30 ml con cuchara dosificadora

Instituto de Dermatología Veterinaria



Fulton 2445 - Malvinas Argentinas
Buenos Aires - Tel./Fax: 03327-457669
e-mail: institutoidv@gmail.com

LÍDER EN DERMATOLOGÍA VETERINARIA

lula infectada,^{28,34,37,50} contribuye también al desarrollo de la desmielinización y podría desempeñar un papel en la disfunción de los oligodendrocitos.^{50,37,34,28} Se ha comprobado que el VMC es capaz de provocar una hiperplasia de las células de la microglía, lo que resulta en una sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II,⁵⁹ del receptor de hialuronato CD44^{59,60} y de las metaloproteinasas de matriz (MPM),⁶⁰⁻⁶² un aumento de la actividad fagocítica, y la liberación de factores tóxicos, tales como especies reactivas de oxígeno.⁶⁵ Todos estos factores constituyen un mecanismo de desmielinización secundaria por daño a los oligodendrocitos o destrucción de la vaina de mielina por medio de lo que se ha denominado "efecto espectador".^{28,51,62,63}

También se ha demostrado que, en los perros infectados con VMC, existe una disminución de la concentración de progesterona en el SNC. La progesterona ejerce efectos neuroprotectores por aumento de la mielinización, tanto a nivel central como periférico. Por este motivo, se ha sugerido que la disminución de su concentración podría desempeñar algún papel en la desmielinización por moquillo.⁶⁴

EVM subaguda

Se caracteriza por la apariencia apolillada de la sustancia blanca (grave degeneración espongiiforme), y por la presencia de focos de malacia con infiltración de células gitter, grados variables de hipertrofia e hiperplasia astrocítica (astrogliosis y astrocitosis) con gemistocitos y astrocitos multinucleados, y leve acumulación de macrófagos.^{16,37} Los manguitos perivasculares mononucleares pueden no estar presentes y, cuando lo están, se observa que están formados por 2 o 3 capas de células mononucleares.^{22,35,36} Alrededor de los vasos sanguíneos puede haber células histiocíticas con signos variables de reactividad.³⁸ No todos los cambios se encuentran presentes en cada una de las lesiones individuales.²⁰

En este estadio, la interacción entre los receptores de hialuronato CD44 y las MPM, que se encuentran sobreexpresadas por la infección de los astrocitos y de la microglía, conduce a la apertura de la barrera hematoencefálica (BHE) que, junto con la secreción de citocinas, promueve el inicio del proceso inflamatorio en las meninges y el parénquima del SNC.⁶⁰

EVM crónica

Se caracteriza por una invasión prominente de células inflamatorias. Se observan extensos manguitos perivas-



culares (con 4 o más capas de células mononucleares), astrocitosis y astrogliosis de grado moderado a grave, con astrocitos multinucleados.^{24,39,16} Las placas de desmielinización crónica se ven con marcada esponjosidad y pocas vacuolas, o más difusas y con vacuolas grandes, probablemente debido al edema tisular. También se advierte una destrucción grave de la sustancia blanca, con grandes áreas de malacia y abundante infiltración de células gitter y gemistocitos, con frecuencia acompañada por una gran reacción inflamatoria con infiltración intensa de células linfoplasmocitarias o linfocitocitarias.^{16,33,37} En estos focos de desmielinización crónica, con cambios malácicos e inflamatorios, el edema y la destrucción de la sustancia blanca pueden enmascarar los cambios vacuolares, tornando el cuadro menos obvio.^{33,35}

En relación con la fisiopatología de este estadio, las reacciones inflamatorias conducen a la progresión del daño tisular y tienen un papel importante en la desmielinización, debido a las complicaciones inmunopatológicas que suceden durante el intento del organismo de remover el virus del SNC.²⁰ Aproximadamente entre las 6 y 7 semanas posteriores a la infección, comienza la recuperación de la subpoblación de Th1 CD4+ y la formación de infiltrados perivasculares, que promueven una fuerte respuesta inmune.^{32,43} Esta respuesta está caracterizada por la acumulación perivascular progresiva de esta población celular y la quimioatracción de monocitos y linfocitos efectores (citotóxicos y células plasmáticas). Todo esto conduce al establecimiento del cuadro inflamatorio del SNC, el que es potenciado por el acúmulo temprano de

► *El reconocimiento de que la infección por el VMC es responsable de varios tipos de encefalitis canina morfológicamente distintas, con similitudes con la enfermedad por el virus del sarampión en los humanos, ha promovido el estudio de las relaciones entre el VMC y sus huéspedes, como un modelo para las enfermedades neurológicas causadas por Morbillivirus.*

citocinas proinflamatorias y el daño inicial del sistema; éste comprende una desmielinización multifocal acompañada de un aumento del infiltrado parenquimatoso de linfocitos

citotóxicos CD8+, que responde a la gran cantidad de citocinas producidas por CD4+ y de antígenos presentados por macrófagos y células dendríticas.³² La desregulación de la respuesta inmune Th1 (con expresión dominante de interleucinas IL-12, IL-2 e IFN- γ) es potenciada por la secreción de anticuerpos contra las proteínas virales y los antígenos generados en las lesiones crónicas, incluida la PBM, y produce daño masivo a través de una respuesta inflamatoria y citotóxica exagerada.^{28,65} Los macrófagos, abundantes en las lesiones de la EVM, podrían desempeñar también un papel importante. Los anticuerpos unidos a la superficie de las células infectadas interactúan con los receptores Fc de los macrófagos cercanos mediante sus dominios Fc.⁶⁶⁻⁶⁸ Esta interacción resulta en una explosión respiratoria de los macrófagos con liberación de radicales reactivos de oxígeno que pueden ser perjudiciales para los oligodendrocitos. De este modo, la respuesta inmune humoral contra el VMC puede contribuir también a la destrucción de los oligodendrocitos por medio de un efecto espectador.³⁴

Aunque el fenómeno inflamatorio está relacionado con la eliminación del virus de las lesiones del SNC, se ha observado que el VMC puede persistir en la sustancia blanca, fuera de las áreas de desmielinización o en su periferia inmediata. Esta persistencia viral es la clave de la patogénesis de las lesiones crónicas y contribuye a que el daño se mantenga y progrese.⁶⁹ El mecanismo de la persistencia no está claro aún. Se ha demostrado in vitro que las cepas virulentas del VMC capaces de persistir en el SNC tienen una propagación selectiva no citolítica y un modo diferente de liberación viral, median-

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS ANTICUERPOS NATURALES EN LOS PERROS

Los cachorros afrontan muchos factores estresantes durante su primer año de vida, los cuales pueden afectar su salud de manera adversa. El estrés puede producir la inhibición del sistema inmunológico y una alteración en el tracto gastrointestinal, dos de los sistemas naturales de protección.

El calostro bovino se ha identificado como un compuesto bioactivo con potencial inmunoestimulador [Gopal P K, and Gill HS. 2000]. Investigaciones recientes han demostrado que los anticuerpos naturales y otros factores bioactivos de crecimiento encontrados en el calostro pueden contribuir a fortalecer el sistema inmunológico inmaduro del cachorro.

FUNCIONES INMUNOLÓGICAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL PEDIÁTRICO

Cuando los cachorros nacen, se produce un cambio abrupto en la función de la barrera intestinal ya que el intestino cambia de procesar líquido amniótico a digerir leche. La transición a una barrera física totalmente funcional se completa en algún momento entre las 12 semanas y las 22 semanas de vida [Weber, 2002]. Con el fin de funcionar más eficazmente, las células de la mucosa intestinal requieren grandes cantidades de glutamina para el combustible de las células, la producción celular y la función óptima de la barrera. La glutamina se puede sintetizar a partir de los aminoácidos de cadena ramificada y de otros aminoácidos esenciales encontrados en el calostro [Ha and Zemel 2003].

El tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por su sigla en inglés) es el órgano inmunológico más grande en el cuerpo [Bauer et al., 2004]. Si bien el cachorro nace un sistema inmunológico funcional, éste es aún inmaduro e inexperto al momento del nacimiento [Kelley et al., 2004 y Toman et al., 2002]. Su respuesta a cualquier inmunestimulación se da en la primera exposición, requiriendo un período prolongado para producir inmunoglobulinas. Mientras tanto, el cachorro se encuentra susceptible a una infección (brecha inmunológica). El calostro provee inmunoglobulinas y otros factores bioactivos de crecimiento que estimulan el desarrollo del tracto GI [Jensen RG. 1995; Fox PF, y Flynn A. 1992].

LA MICROFLORA COMO MODULADOR INMUNOLÓGICO DEL INTESTINO

Al día o a los dos días después del nacimiento, todo el tracto digestivo del recién nacido se encuentra poblado con microorganismos provenientes del medio ambiente, los cuales se transmitieron principalmente a partir del calostro de la hembra [Martin et al., 2003].

La microflora GI cumple una función crucial en el desarrollo del sistema inmunológico del huésped [Bauer, 2004; Cebra, 1999; Deplancke and Gaskins, 2001; Bourlioux et al., 2003] y es el principal estímulo para el desarrollo del GALT. Asimismo, las bacterias saprófitas sintetizan vitaminas, inhiben el crecimiento de bacterias perjudiciales, y colaboran en la digestión. Por otro lado, las bacterias patógenas pueden ocasionar diarrea, producir carcinógenos o compuestos intestinales putrefactivos que causan flatulencia y malestares intestinales.

La microflora intestinal endógena compite con los patógenos y brinda un ambiente que favorece a las bacterias beneficiosas. Además de la barrera física suministrada por las membranas mucosas que recubren el tracto GI y el poder inmunológico del GALT, la microflora intestinal desempeña un papel muy importante como parte del sistema de defensa natural del cuerpo.

EL ROL DE LOS ANTICUERPOS NATURALES Y DE OTROS INGREDIENTES BIOACTIVOS ENCONTRADOS EN EL CALOSTRO

Muchos estudios sugieren que varios componentes de la leche son bioactivos debido a sus efectos positivos para la salud. Por ejemplo, los componentes de la leche bovina representan una manera potencialmente útil de modular la microflora e inmunidad intestinal. El calostro bovino y la fracción de suero (un complejo rico en proteínas derivado de la leche bovina) contienen no sólo inmunoglobulinas sino también lactoferrina, β -lactoglobulina, α -lactalbúmina. Se ha demostrado que todos ellos modulan la función inmunológica como así también la microflora intestinal [Otani and Monnai 1993; Otani and Hata 1995; Otani and Odashima 1997; Otani and Monnai 1992; Otani et al. 1995; Wong et al. 1996; Wong et al. 1997; Otani et al. 1996].

La lactoferrina inhibe la microflora indeseable al secuestrar el hierro en el intestino [Arnold, 1977], mientras promueve el crecimiento de las bacterias beneficiosas, lactobacilos y bifidobacterias [Artym and Zimecki, 2005]. El glicomacropéptido se conoce por regular el apetito así como también por actuar como un prebiótico e inmunoestimulante [Brody, 2000], y los factores de crecimiento (por ejemplo, el factor transformante de crecimiento- β [TGF- β , por su sigla en inglés] y el factor de crecimiento similar a la insulina [IGF, por su sigla en inglés]) desempeñan un importante papel para mantener la pared intestinal saludable [Donnet-Hughes et al., 2000, Murphy 1998, Ko et al., 1997, Dignass and Sturm, 2001, y Chen et al., 1999].

Las inmunoglobulinas son moléculas con forma de Y; el brazo más corto de la Y se denomina fragmento Fab (sigla en inglés correspondiente a fragmento de fijación al antígeno) y el cuerpo más largo se denomina región Fc (fragmento cristalino). La región Fab se fija a antígenos específicos, mientras que la región Fc es responsable de la mayoría de la actividad biológica y de interactuar con las células inmunitarias [Abbas and Lichtman, 2006]. Trabajos realizados en seres humanos y en ratones confirman que gran parte de las inmunoglobulinas introducidas en el intestino permanecen intactas a través del estómago hacia el intestino delgado donde residen las células inmunitarias. De hecho, una leve desnaturalización puede en realidad mejorar la capacidad de la región Fc para fijar células inmunitarias y estimular el sistema inmunitario [Hammarstrom and Robertson 1997; Kelly et al. 1997; Yokoyama et al., 1993; Blum et al., 1981]. Cuando el calostro se entrega junto con una dieta completa y equilibrada existe una amplia matriz alimentaria disponible para la degradación por parte de las enzimas del estómago y menor pH. Las inmunoglobulinas son pequeñas y, por lo tanto, el estómago no las considera con una alta prioridad para ser procesadas antes de que ingresen al intestino delgado.

Basándose en estudios realizados en otras especies, los componentes relevantes de las inmunoglobulinas permanecen intactos a través de la digestión y poseen un efecto inmunomodulador positivo sobre la digestión. Por lo tanto, el beneficio fundamental de las inmunoglobulinas es su capacidad para fijarse a las células inmunitarias del intestino y estimular el sistema inmunitario, mejorando así el estado de inmunidad.

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN IDENTIFICAN BENEFICIOS DE LOS ANTICUERPOS NATURALES

Nestlé Purina ha evaluado la capacidad del calostro para mejorar la inmunidad y la salud del intestino en los perros. El calostro se evaluó debido a que contiene inmunoglobulinas naturales como así también otros componentes bioactivos.

METODOLOGÍA:

Dietas y recolección de muestras

Veinticuatro perros adultos de raza cruzada con Alaskan Husky se colocaron en un régimen anterior a la prueba. Todos los perros se alimentaron con un alimento para cachorros completo y equilibrado (Pro Plan Puppy Chicken and Rice – Pro Plan Puppy Pollo y Arroz) durante el período anterior a la prueba que se prolongó por ocho semanas. Después de cuatro semanas en el período anterior a la prueba, se tomaron las mediciones al punto de partida y los perros se ubicaron en grupos de dieta basándose en su peso, edad, sexo y estado inmunológico inicial. Al finalizar el período anterior a la prueba, la semana 0, los perros se alimentaron o bien con la misma dieta utilizada en el período anterior a la prueba (Grupo de control) o con la misma dieta suplementada con

calostro (Grupo de tratamiento) durante un período de prueba de 40 semanas. Todos los perros recibieron el refuerzo de la vacuna contra el moquillo canino en la semana 0. Mensualmente se recolectaron muestras de sangre y materia fecal para su análisis (Tabla 1); también se registraron los pesos corporales.

Tabla 1. Parámetros medidos a intervalos de 4 semanas

Sangre	Materia fecal
Análisis completo	IgA
IgA	Calidad de las deposiciones
IgM	Toxina A de <i>C. perfringens</i>
IgG	Salmonella
Proteína C reactiva	<i>E. coli</i>
Títulos de moquillo canino	Proteínas

RESUMEN

Una dieta completa y equilibrada suplementada con calostro mejoró el estado inmunológico sistémico de los perros como se demostró a través de las respuestas significativamente mayores a la vacuna contra el VMC sin provocar una activación inmunológica ostensible. Los niveles de la PCR dentro del rango normal y los niveles totales en plasma de la IgA, la IgG, y la IgM sin cambios validan este resultado. Existió una mayor consistencia en las poblaciones bacterianas del intestino independientemente de los hechos estresantes, conduciendo a una población de la flora intestinal más estable en los perros alimentados con calostro, lo cual puede ayudar a prevenir los malestares intestinales. Asimismo, los perros alimentados con calostro presentaron mayores niveles de IgA en la materia fecal, lo cual indicó un mayor funcionamiento del sistema inmunológico del intestino en comparación con los perros del grupo de control. Los anticuerpos naturales y los otros componentes bioactivos del calostro ayudan a equilibrar las bacterias intestinales beneficiosas y potencialmente perjudiciales. Al estabilizar la microflora intestinal, el calostro promueve la absorción de nutrientes facilitada por la microflora colónica y disminuye el potencial de que se produzca una infección, una diarrea como así también una inflamación intestinal.

Para más información:
www.purina.com.ar





► *Las lesiones desmielinizantes relacionadas con el VMC no sólo son responsables de una cantidad de signos neurológicos, sino que también han sido consideradas un modelo natural para algunas condiciones desmielinizantes de los humanos, como la esclerosis múltiple o la panencefalitis esclerosante subaguda inducida por el virus del sarampión.*

te el cual muy pequeñas cantidades de partículas infectantes son liberadas fuera de las células nerviosas.⁷⁰⁻⁷² También se ha observado que estas cepas virales poseen un desarrollo limitado e imperfecto, y que se propagan entre las células nerviosas por medio de sus procesos celulares, lo que lleva a una escasa liberación de partículas virales al espacio extracelular, sin citólisis.⁷³ Como resultado, el VMC es capaz de permanecer en el SNC, aún en presencia de una efectiva respuesta inflamatoria, pasando de una zona hostil al virus hacia otra en la que la inflamación todavía no ha ocurrido.^{27,36,73,74}

Durante mucho tiempo, se ha discutido el papel que desempeña la autoinmunidad en la patogenia de la desmielinización crónica inducida por el VMC, pero nunca se ha podido establecer su real importancia.^{28,34} Se han encontrado anticuerpos anti-mielina en el suero⁷⁵ y en el LCR de perros infectados, originados localmente en las lesiones inflamatorias.²⁷ Sin embargo, los estudios realizados no pudieron demostrar que tales anticuerpos provocaran citotoxicidad mediada por anticuerpos.⁶⁷ Es probable que las reacciones autoinmunes se traten de un epifenómeno, y no participarían en forma primaria en los procesos desmielinizantes crónicos.^{28,34}

Aunque las lesiones inflamatorias encefálicas del VMC son únicas, el diagnóstico de la EVM basado exclusivamente en los patrones histológicos debe incluir de manera necesaria el hallazgo concomitante de los característicos cuerpos de inclusión intranucleares o intracitoplasmáticos eosinófilicos.^{31,39} En la EVM, los cuerpos de inclusión se observan con más frecuencia en la forma aguda que en la crónica, debido a las complejas reacciones inmunopatológicas de la encefalitis viral crónica, aún no elucidadas del todo en lo que respecta a su fisiopatología.^{28,29,34} Los cuerpos de inclusión son numerosos durante los 10-14 días posteriores a la infección, y su cantidad se reduce de forma rápida después de 4-5 semanas.³¹ La búsqueda de los cuerpos de inclusión es una tarea ardua que requiere un análisis minucioso, en particular, en la EVM crónica, y es altamente susceptible de inducir resultados falsos negativos. Por lo tanto, se recomienda siempre complementar la investigación histológica con inmunohistoquímica, biología molecular y análisis estadísticos, ya que las lesiones inducidas por VMC pueden ser caracterizadas e interpretadas de manera efectiva.³⁹

La clasificación histológica debe utilizarse de manera exclusiva para evaluar la progresión de la EVM, por-

que no tiene estricta correlación con los síndromes clínicos del VMC. La mayoría de los síndromes asociados con el virus se caracterizan por la localización neuroanatómica de la lesión, sus particularidades histológicas y, hasta cierto punto, la edad del animal afectado. En relación con esta variable, se ha demostrado que no hay una asociación estadística significativa con respecto a la progresión histológica de la EVM en perros de diferentes edades. Por lo tanto, la edad del individuo afectado parece no tener influencia en la forma clínica de una manifestación histopatológica particular de la encefalitis por moquillo.^{25,39}

Curso clínico y signos neurológicos

Con independencia de los patrones histopatológicos que caracterizan la progresión de la enfermedad, se han reconocido muchas manifestaciones o síndromes de la EVM. Se ha sugerido que las formas clínicas pueden variar según la neurolocalización de la lesión, la edad y el estado inmunológico del individuo afectado, el patrón histológico de la enfermedad y la cepa viral.^{3,16,76-78}

En los perros, la infección por VMC puede producir una infección subclínica, o bien signos clínicos manifiestos.

Tecnología para diagnóstico y tratamiento

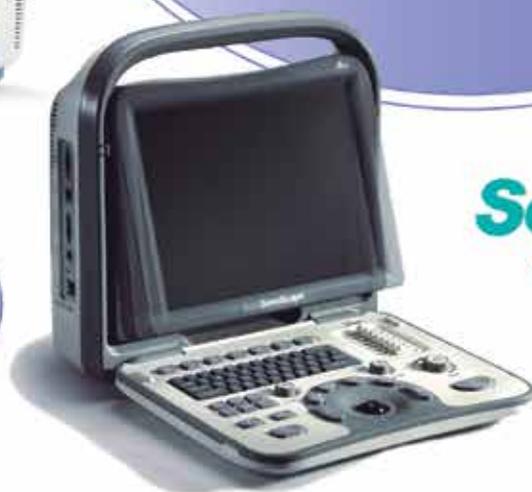


50% DE CONTADO
SALDO EN
6 MESES SIN
INTERÉS!



S2V

A5



SonoScape

Veterinary Ultrasound
Systems

LA MEJOR CALIDAD DE IMAGEN, AL MEJOR PRECIO...



Tel. 011 - 4866-0240 / 41 /42
0800 - 222 - 8347

www.fridimex.com.ar
ventas@fridimex.com.ar

¿Quiere entrenarse en diagnóstico ecográfico?
CURSOS TEÓRICO - PRÁCTICOS DE CAPACITACIÓN

- Docentes con gran experiencia
- Entrega de material didáctico
- Práctica garantizada
- Grupos reducidos





NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

tos. Se estima que el 25-75% de las infecciones ocurren en forma subclínica.^{2,79} En cambio, la enfermedad clínica se caracteriza por la presencia de signos sistémicos (cutáneos, respiratorios y gastrointestinales), con frecuentes manifestaciones neurológicas.⁷⁹

En el examen clínico, el 66% de los perros afectados presentan signos sistémicos que incluyen disminución del apetito, fiebre, tonsilitis, caquexia, descarga serosa oculonasal, tos, disnea, vómitos y diarrea, o distintas combinaciones entre ellos.^{79,80} El curso clínico más frecuente de la infección por VMC parece ser la presencia simultánea de signos sistémicos y manifestaciones neurológicas.^{80,81} Sin embargo, el cuadro neurológico puede presentarse después de la

aparición de los signos sistémicos, por lo general 1-3 semanas después de su remisión,^{79,82} y a veces hasta 3 o 4 meses más tarde.²³ Al revés, en algunos animales, los signos neurológicos pueden preceder a los sistémicos, que se manifiestan 1-2 semanas después.³⁵ Por otra parte, los signos neurológicos pueden ser la única presentación clínica de enfermedad, sin signos extraneurales, en una cantidad variable que va del 33% de los perros afectados⁸⁰ hasta casi la mitad de ellos.⁸²

Vale la pena reiterar que los signos clínicos, el curso de la enfermedad y el tipo de compromiso del SN varían según la cepa viral, las condiciones ambientales, y algunas condiciones del huésped, como la edad y el estado inmunitario.^{50,77,80,83}

Se ha descrito que un 30% de los perros que desarrollan un cuadro multisistémico presentan algún grado de compromiso neurológico, de los cuales el 10% muere a causa de una encefalitis aguda.⁴¹ De acuerdo con la experiencia de este autor, estos porcentajes podrían ser mucho más altos según la región geográfica considerada, en especial, en aquellos sitios donde la enfermedad es endémica. En un trabajo realizado en la Universidad Federal de Santa María (Brasil), de 683 perros con diagnóstico de moquillo, el 90,8% (620) presentó signos neurológicos y el 91% (565 perros), evidencias de lesión histológica en el encéfalo.¹¹

El tipo de manifestaciones neurológicas depende de la distribución del VMC en el SNC y de la locali-

Ionomax
Therapy Solution

GOOD MANUFACTURING PRACTICES
GMP
CERTIFICATE
SENASA -BPPV
RICHMOND
Vet Pharma

Marca Registrada de Richmond División Veterinaria S.A.

Solución Iónica Balanceada

Nueva terapia hidroelectrolítica para mantenimiento, sostén y reposición de fluidos

Richmond
Vet Pharma

Nueva Presentación Bolsa Colapsable **1y10L**

richmondvet.com.ar 0810-333 (RICHVET) 7424



► *En la actualidad, se han reconocido diversos síndromes o expresiones neuropatológicas de encefalitis inducida por el VMC, que pueden variar mucho el cuadro clínico según la localización neuroanatómica de la lesión, la edad y el estado inmunológico del animal afectado, el patrón histológico de la enfermedad y la cepa viral.*

zación de las lesiones, aunque con frecuencia no existe correlación clinicopatológica.^{23,82,84,86} La EVM se suele presentar como una enfermedad neurológica multifocal, de comienzo insidioso y de progreso rápido. Los signos clínicos reflejan la extensión de las lesiones en el SNC,^{85,87} aunque algunas veces las manifestaciones neurológicas sugieren una localización restringida,^{80,85,88} relacionada con un síndrome neurológico distintivo.⁷⁶ Estudios post mortem realizados en perros con signos focales demostraron la presencia de lesiones difusas multifocales en todos los sitios examinados.²³ Por el contrario, perros con signos multifocales evidenciaron alteraciones histopatológicas focales en un solo lugar neuroanatómico,²³ sin cambios macroscópicos de ningún tipo.²⁵ La infección por VMC puede conducir a un trastorno molecular de las células nerviosas, a nivel de los neurotransmisores.⁸⁹ Dicha disfunción molecular podría ser responsable de los signos clínicos de algunos perros afectados, aun cuando no existan lesiones en el sitio neuroanatómico correspondiente.^{2,23}

El VMC afecta la sustancia gris y la blanca por igual. Debido a esto, las manifestaciones neurológicas pueden ser variadas. Éstas inclu-

yen cambios de conducta, convulsiones, signos cerebelosos (ataxia de cabeza y miembros, temores de intención, hipermetría) y signos vestibulares (rotación cefálica, marcha circular, rodadas, nistagmo), deficiencias visuales, paresia o parálisis, debilidad y mioclonías.^{9,35,80,82,85,90} También pueden observarse signos de leptomeningitis, como rigidez cervical e hiperestesia generalizada.^{85,91}

Los signos clínicos pueden ser agudos o crónicos, pero siempre son típicamente monofásicos y progresivos,^{9,35,50,82,91,95} aunque se ha comunicado un caso de enfermedad neurológica crónica recidivante.⁶⁹

Las mioclonías y las convulsiones constituyen los signos neurológicos más comunes, en especial, cuando la enfermedad afecta a perros inmaduros,^{85,92-95} aunque no son estos los signos clínicos primarios de la infección por VMC.² Las mioclonías pueden faltar en más de la mitad de los perros enfermos,⁸⁰ y las convulsiones, si bien suelen presentarse en animales inmaduros, no son frecuentes en los perros adultos con encefalomiелitis por VMC.^{35,76,87}

Los trastornos supratentoriales se manifiestan, por lo general, bajo la forma de crisis cerebrales (parciales o generalizadas), deambu-

lación compulsiva, marcha circular, apoyo de la cabeza contra objetos y cambios de conducta; tales signos pueden presentarse en diversas combinaciones.^{50,95} Las crisis parciales a menudo se generalizan en forma secundaria, y con mucha frecuencia adquieren una forma que ha sido descrita como “de mascar chicle”.^{87,96} Algunos perros con convulsiones desarrollan episodios de status epiléptico, causa importante de mortandad, debido a la refractariedad a los tratamientos médicos de rutina.²³

Las mioclonías localizadas o generalizadas se consideran un signo propio del moquillo en los perros con encefalomiелitis.^{11,39,81,85,93,94,97-99,127} Se caracterizan por sacudidas rítmicas de un músculo o de un grupo de ellos, constantes y presentes aun durante el sueño. El mecanismo fisiopatológico de la mioclonía no se comprende muy bien.² Se ha especulado que el sitio de la lesión es la motoneurona inferior de la médula espinal o de los núcleos de los nervios craneanos, aunque no se han encontrado lesiones en la sustancia gris medular de perros con mioclonías.⁸⁵ También es posible que una lesión en los núcleos de la base pueda establecer un marcapaso en la médula o el tronco encefálico.¹⁰⁰



NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

El VMC parece tener una especial predilección por el ángulo pontoce-rebeloso,^{3,23,35,85} por lo que en la EVM se observan con frecuencia signos vestibulares y cerebelosos.^{76,80,101,102} Tales manifestaciones pueden deberse tanto a la afección de la sustancia gris, como de la sustancia blanca. En el cerebelo, tanto la infección de las células de Purkinje y de las células de la capa granular, como las lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca pueden resultar en signos cerebelosos. Los signos vestibulares centrales pueden ocurrir por afección de las neuronas localizadas en los núcleos vestibulares o en el lóbulo floculonodular del cerebelo, que desempeña un papel importante en la función vestibular.²³ En algunos perros, aunque el cuadro neurológico inicial se caracterice por signos cerebelosos o vestibulares aislados, puede ocurrir la asociación o la superposición de ambos durante la evolución del cuadro clínico.^{23,95} Con mucha frecuencia, a tales signos suele agregarse una paraparesia progresiva, que se transforma de manera rápida en tetraparesia o tetraplejía.⁹⁵

Debido a la gran variabilidad de los signos clínicos, el moquillo no presenta un cuadro que pueda considerarse como clásico.^{2,50} En las regiones donde el moquillo es endémico, siempre debe considerarse el virus en el diagnóstico diferencial de perros con enfermedad neurológica, independientemente del tipo de manifestaciones, y del curso, la extensión y la naturaleza de éstas.^{2,24,91}

Las manifestaciones neuropatológicas del moquillo nervioso son diversas, y las causas de tal variabilidad no han sido establecidas por completo.²⁴ La mayoría de los esfuerzos se han concentrado en la

► *Debido a la gran variabilidad de los signos clínicos, la EVM no tiene realmente un cuadro clínico que pueda considerarse como clásico. Por estos motivos, y en particular, en aquellas regiones donde el VMC es endémico, el virus debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial en perros con enfermedad neurológica, de manera independiente de la edad y del estado vacunal del perro afectado.*

investigación de los aspectos neuropatológicos más convencionales de la enfermedad, debido a que la encefalitis desmielinizante que produce el VMC puede ser utilizada como un modelo biológico espontáneo de condiciones desmielinizantes en el

humano. Sin embargo, existen manifestaciones neuropatológicas no convencionales de la EVM, que podrían tener una elevada frecuencia en las poblaciones urbanas de los sitios geográficos donde la enfermedad es endémica, como por ejemplo en la mayoría de los países sudamericanos.²⁴

El diagnóstico clínico del moquillo nervioso se establece con frecuencia cuando los signos sistémicos preceden o acompañan a los neurológicos,⁸¹ o ante la presencia de mioclonías, signo considerado casi patognómico de la enfermedad.^{85,97} Sin embargo, aunque en la mayoría de los casos la infección por VMC presenta las manifestaciones convencionales, se ha descrito enfermedad neurológica en ausencia de signos sistémicos y de mioclonías.^{95,96,101} Como se ha mencionado, los signos sistémicos pueden faltar en casi 1/3 de los casos, y las mioclonías en más de la mitad.⁸⁰ Por otra parte, el compromiso sistémico puede observarse en otras condiciones infecciosas del sistema nervioso, y las mioclonías pueden ocurrir en otras enfermedades, distintas del moquillo canino. Por lo tanto, la anamnesis y la presencia de signos sistémicos no son de utilidad para distinguir la infección por VMC de otras enfermedades inflamatorias o infecciosas del SNC.¹⁰³

El reconocimiento de una enfermedad neurológica multifocal puede sugerir un trastorno inflamatorio/infeccioso como el moquillo canino. En tal situación clínica, debe realizarse un diagnóstico diferencial para descartar otras enfermedades neurológicas que puedan provocar signos similares. Debe considerarse que, aunque la infección por VMC tenga un curso predecible, con sig-

CARDIOVIER®

RAMIPRIL 2.5  / RAMIPRIL 1.25 



Estuches por 20 y 120 comprimidos



Estuches por 30 y 150 comprimidos

**MEJOR ABSORCIÓN QUE LOS
DEMAS IECAS**

**SU ACCIÓN MAS DURADERA
PERMITE UNA SOLA TOMA DIARIA**

**MAYOR AFINIDAD QUE EL
ENALAPRIL FRENTE A LA ECA**

**NO ES NECESARIO AJUSTAR LA
DOSIS EN PACIENTES NEFRÓPATAS**



FUROSEMIDA J'anvier

Furosemida 40 mg

DIURÉTICO SALURÉTICO



Estuche x 20 comp

Estuche x 200 comp





NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

nos neurológicos multifocales, en algunos casos, puede presentarse con un inicio agudo y signos focales,^{95,104} lo que puede confundir al veterinario clínico.

Se ha observado que la infección por VMC simula los aspectos clínicos y neuropatológicos de otras enfermedades neurológicas, y que otras enfermedades neurológicas muestran hallazgos similares a los esperados para el VMC.²³

Síndromes neurológicos relacionados con el VMC

Las distintas y variadas formas clínicas en que se puede presentar la infección por VMC están relacionadas con los sitios de localización de la lesión, la edad y el estado in-

munológico del individuo afectado, el patrón histológico de la enfermedad y la cepa viral.^{3,16,76,77} Las manifestaciones neurológicas de la EVM han sido reconocidas bajo la forma de varios síndromes clínicos, que incluyen la encefalomiелitis en perros inmaduros, la encefalomiелitis multifocal en perros maduros, la encefalitis del perro viejo y la encefalitis posvacunal.^{3,76,78,87,105} Sin embargo, también se han descrito otras formas menos comunes, como la polioencefalomalacia,^{106,107} la encefalomiелitis crónica recidivante,⁶⁹ la encefalopatía aguda y la encefalitis aguda,^{22,108} la polioencefalitis con cuerpos de inclusión,¹⁰⁹ y la encefalitis necrotizante atípica de los cachorros.¹¹⁰

La **encefalomiелitis en perros inmaduros** es la forma más frecuente

de infección por VMC.⁷⁶ Se caracteriza por la evidencia sistémica inicial de trastornos gastrointestinales y/o respiratorios en la mayoría de los casos,⁷⁶ aunque en ocasiones puede haber signos neurológicos en ausencia de compromiso sistémico.^{96,105} Puede observarse hiperqueratosis de las almohadillas plantares, y muchos animales pueden presentar conjuntivitis y coriorretinitis.^{39,50} En algunos casos, se desarrolla hipoplasia del esmalte dental¹¹¹ debido a la acción directa del VMC sobre los ameloblastos.¹¹² También pueden ocurrir necrosis miocárdica¹¹¹ y pústulas cutáneas abdominales, manifestación sistémica del VMC complicada con infección por estafilococos o estreptococos.³¹ Los signos neurológicos son variados;



Fabricante de instrumental veterinario



- Traumatología
- Carritos Ortopédicos
- Cirugía
- Clínica
- Odontología
- Equipamiento



Hugo Castro e Hijos

Fabricante de instrumental veterinario



Tel./Fax: (54-11)4763-0420
Cel.: (54-11)155-958-8097
(54-11)156-568-0420

www.castroehijos.com.ar
castroehijos@ciudad.com.ar
ventas@castroehijos.com.ar



a menudo, asimétricos, y sugerentes de distribución multifocal de las lesiones.^{87,105} Las manifestaciones supratentoriales (crisis parciales en forma de "mascar chicle", convulsiones, cambios de conducta), troncales (alteraciones de nervios craneanos) y cerebelosas (hipermetría, ataxia de cabeza y miembros) se presentan con frecuencia, mientras que los signos espinales (paresia/plejía) se presentan ocasionalmente.⁸⁷ Es probable que el VMC sea la causa más común de convulsiones en perros de menos de 6 meses de edad.⁷⁶ En los pacientes que logran recuperarse de la infección, se puede observar hipoplasia del esmalte dental, lo que es indicativo de que el cachorro enfermó antes de la erupción de los dientes permanentes. Este signo se considera una de las secuelas características del moquillo canino.⁹¹

La **encefalomielitis multifocal en perros maduros** tiene baja incidencia^{35,76} y ocurre en animales de 4 a 8 años de edad.^{76,113} En estos animales, el VMC puede presentar un tipo de encefalomielitis caracterizada por un curso crónico y progresivo.^{105,113} Los perros vacunados también pueden verse afectados.^{12-16,50} Las manifestaciones neurológicas no son precedidas por signos sistémicos, ni son coincidentes con éstos.⁸⁷ El cuadro neurológico inicial consiste en debilidad, incoordinación generalizada y caídas ocasionales. Por lo general, estos signos progresan a tetraparesia espástica o tetraplejía.⁸⁸ Durante el curso de la enfermedad, es común la aparición de signos de localización en cerebelo y tronco encefálico, como nistagmo y estrabismo posicional ventrolateral.³⁵ Las manifestaciones supratentoriales, corticales y subcorticales no suelen

presentarse en esta forma de infección por VMC, y los perros afectados conservan un estado de conciencia y una conducta normales.^{76,88,113}

La **encefalitis del perro viejo** es una rara panencefalitis de progresión subaguda o crónica, que se supone que es causada por el VMC, con una bajísima incidencia en todo el mundo.^{12,76,87,113} Muchos autores consideran que esta forma de moquillo ya no existe, ya que después de sus descripciones iniciales^{15,53,114-116} no ha habido casos espontáneos documentados en las 2 últimas décadas.^{3,76} Esta afirmación se basa en la dificultad para aislar y transmitir el virus in vitro, y en los intentos frustrados de hacerlo,^{15,114-116} probablemente debido a que el virus se encuentra en un estado replicativo defectuoso.^{3,113} Sin embargo, se ha logrado reproducir la enfermedad en un experimento en un perro gnotobiótico¹⁸ y, más recientemente, se describió un caso espontáneo en Brasil,¹² lo que confirma que estas manifestaciones del VMC existen, aunque son diagnosticadas muy raras veces.

Los perros afectados suelen tener más de 6 años de edad,^{12,76,113} aunque se ha diagnosticado también en animales jóvenes de hasta 1 año.¹¹³ No se observan signos sistémicos relacionados.^{30,76,105} Los únicos signos clínicos sugieren alteración supratentorial, cortical o subcortical⁵³ y consisten en deficiencias visuales, depresión del sensorio, marcha circular compulsiva, presión de la cabeza contra objetos y convulsiones.^{12,76,87,113} Las deficiencias visuales pueden ser la manifestación inicial de este síndrome.⁷⁶ Otros signos neurológicos están ausentes, por lo general. En contraste con el cuadro clínico de la encefalomielitis aguda

o crónica en perros inmaduros, los signos clínicos troncales o medulares suelen no estar presentes en la encefalitis del perro viejo,^{87,105} al igual que los signos cerebelosos.⁵³ Los cambios histopatológicos observados son similares a los que se presentan en la esclerosis múltiple de los seres humanos.^{12,114}

Se han sugerido varias hipótesis para explicar la patogenia de la encefalitis del perro viejo, pero su origen permanece incierto.²⁴ Esta enfermedad podría representar una infección persistente por una replicación defectuosa de una cepa de virus salvaje,^{18,21,53} y el principal determinante sería la relación que se establece entre el virus y el huésped.²⁴ La principal evidencia de este mecanismo fue la observación de la reproducción experimental de la enfermedad por inoculación intraperitoneal de una cepa desmielinizante convencional (R252) en 1 de 6 perros Beagle gnotobióticos de 11 meses de edad. Este perro, a diferencia de los otros, que presentaron la enfermedad convencional aguda y crónica, desarrolló signos neurológicos crónicos y fue sometido a eutanasia 988 días después de la inoculación; la histopatología demostró lesiones cerebrales compatibles con la encefalitis del perro viejo.¹⁸ Es posible que este resultado no fuera el objetivo primario de los autores, que se hallaban investigando la patogenia de la infección clásica por VMC.²⁴

La **encefalitis posvacunal** es una rara condición que ocurre en animales jóvenes, en especial, en aquellos de menos de 6 meses de edad.^{87,105} Se piensa que está vinculada con la aplicación de vacunas de virus vivo atenuado. Puede ocurrir 1 o 2 semanas después de la vacunación. La fisiopatogenia es incierta.



NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

Puede resultar de una insuficiente atenuación del virus vacunal, con la subsecuente infección del SNC; la activación, debido a la vacunación, de una infección latente; o una susceptibilidad incrementada del animal afectado.⁵⁰

La **polioencefalomalacia** es una condición neuropatológica infrecuente,¹¹⁷ vinculada con envenenamiento con cianuro, deficiencia de tiamina, insuficiencia cardíaca, hipoglucemia e isquemia debida a meningitis y enfermedad tromboembólica.¹¹⁸⁻¹²⁰ Sin embargo, también se la ha descrito en relación con la infección por VMC.^{106,107} La polioencefalomalacia por el virus afecta tanto a la neocorteza, como a la paleocorteza, y provoca lesiones bilaterales y simétricas en la sustancia gris cerebral que involucran en especial las partes ventrales del rinencéfalo, y de manera más notoria, el lóbulo piriforme y el hipocampo.¹⁰⁷ También se observan lesiones en la amígdala, los bulbos olfatorios, el claustró, la región septal y, en algunos perros, la parte ventral del giro silviano.^{106,107} Si bien la polioencefalomalacia por infección con el VMC puede ocurrir en ausencia de otros hallazgos neuropatológicos típicos,¹⁰⁶ algunos perros afectados presentan lesiones desmielinizantes en el ángulo pontocerebeloso.¹⁰⁷

Estudios experimentales demostraron que la polioencefalomalacia puede ser secundaria a actividad convulsiva.¹¹⁷ Sobre la base de estos estudios, se ha sugerido que los cambios neuronales en las regiones involucradas podrían ser secundarios a la actividad eléctrica anormal, dado que todos los perros afectados presentaron desde crisis parciales en forma de "mascar chicle" hasta status epiléptico.^{34,76} Sin embargo,

no se sabe con exactitud si la actividad convulsiva es la causa de los cambios histopatológicos o si es, en realidad, uno de los signos clínicos provocados por la necrosis cortical inducida por el VMC.²⁴ En la actualidad, a partir de los nuevos conocimientos acerca de la neurobiología de las infecciones virales, se supone que los aspectos neuropatológicos y la distribución neuroanatómica de la polioencefalomalacia del VMC podrían estar causados por la muerte neuronal inducida por excitotoxicidad debida a un desbalance glutamínérgico,¹²¹ y a la invasión viral anterógrada del SNC a través de la vía olfatoria.⁴¹

La **encefalomielitis crónica recidivante** se describió en un perro con un cuadro inicial de paraparesia que había progresado con rapidez a paraplejía, y que había remitido de forma espontánea y casi completa después de 9 semanas. A partir de entonces, el paciente había presentado un cuadro agudo con compromiso de los miembros torácicos, signos cerebelosos y deterioro neurológico progresivo durante los 3 meses siguientes, con aumento de los niveles de anticuerpos neutralizantes contra VMC en suero y LCR. En las lesiones crónicas desmielinizantes, no se pudo hallar antígeno viral, lo que se interpretó como una aparente eliminación del virus; sin embargo, mediante inmunohistoquímica, se demostró la persistencia viral en las lesiones agudas, restringida a la neuronas, pese a una vigorosa respuesta humoral específica contra el VMC. Se pudieron caracterizar 3 tipos de lesiones histopatológicas distintas: necrosis quística medular, focos de desmielinización crónica en el cerebelo y encefalitis desmielinizante aguda en el puente. No se

pudieron establecer los mecanismos inmunológicos vinculados con la evidente remisión, con eliminación del antígeno viral en las lesiones crónicas, y la posterior exacerbación con persistencia de antígeno viral en las lesiones agudas con una fuerte respuesta humoral sérica específica.¹²⁷

La **encefalopatía aguda** y la **encefalitis aguda** han sido observadas en infección espontánea por VMC en mustélidos.¹²² En perros, rara vez se observan en condiciones naturales,^{22,129} aunque han sido descritas de manera experimental.¹⁰⁸ Hace poco tiempo, se han descrito 2 casos en perros inmaduros (3 a 6 meses) por infección natural espontánea con una cepa salvaje del VMC.²³

La encefalopatía aguda es una forma de infección relacionada con el VMC, de naturaleza no inflamatoria y no desmielinizante, caracterizada exclusivamente por unos escasos focos de necrosis neuronal de células únicas,³⁶ con leve gliosis, satelitosis, neuronofagia y reactividad de las células endoteliales. Se ve afectada, en especial, la sustancia gris del cerebro anterior, aunque las lesiones pueden extenderse al tronco encefálico.²³

La encefalitis aguda es una inflamación asociada con el VMC de naturaleza no desmielinizante, con discreta presencia de manguitos perivasculares linfomonocitarios,²² restringidos casi exclusivamente a la sustancia gris de los hemisferios cerebrales, con escaso o nulo compromiso del tronco encefálico.²³ Aunque la inflamación perivascular suele estar limitada al espacio de Virchow-Robin, en ocasiones, se observan focos de agregados celulares en el interior del parénquima nervioso.²³

S2vet



SonoScape

TECNOLOGÍA DE IMAGEN DE GRAN ALCANCE
Y DE ALTA DEFINICIÓN...

Modos de Trabajo

- B Mode
- 2B/4B
- M mode
- THI Mode
- Color Mode
- DPI Mode
- PW Mode
- Trapezoidal Imaging
- Compound Imaging
- μ -scan
- Canine Measurements Package
- Feline Measurements Package
- Equine Measurements Package
- Ovine Measurements Package
- Bovine Measurements Package
- High Pulse Repetition Frequency
- Spectral Doppler Auto Trace
- Dicom3.0



A6vet

Veterinary measurement and calculation software
 Professional veterinary transducers: anti-corrosion-cable surface, 3 meters cable
 Packages: early pregnancy diagnosis, cardiac diagnosis, length, 12MHz Linear
 Battery supports three hours continues scanning
 Extensive veterinary applications: Canine, Feline, Equine, Bovine and Ovine report,
 AVI/JPEG, DICOM3.0, Super documentation abilities: USB storage
 Reliable veterinary design: strengthened case, anti-dust and anti-splash control panel.

14:21
Unit:
HR bpm 200 90 **154**
NIBP mmHg cuff: 0 100 40

SERVICIO TÉCNICO

www.allvet-tv.com.ar
 Llavallol 2695 - 1417 - Villa del Parque - Ciudad Aut. de Buenos Aires - Argentina
 Mail: ventas@allvet-tv.com.ar - Tel. +54 (011) 3970 2888 Movistar: 15-61712892

AllVet
 Tecnología Veterinaria
 Representante exclusivo en Argentina

- Monitores
- Oxímetros
- EtCo2
- Ecógrafos





NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

La patogénesis de estas lesiones no ha sido estudiada, debido a la escasa frecuencia de casos espontáneos, por lo que en la actualidad no existe una explicación para ellas.²³

La **polioencefalitis con cuerpos de inclusión** afecta la sustancia gris en especial, con escaso o nulo compromiso de la sustancia blanca. Las lesiones se localizan, por lo general, en las regiones nucleares del tronco encefálico (diencefalo, mesencefalo y médula oblonga) y, además, en la corteza cerebral de algunos perros.^{109,123} Las lesiones se caracterizan por la presencia leve a moderada de manguitos perivasculares de infiltrados linfocitarios, gliosis reactiva, neuronofagia, pérdida neuronal y focos de dege-

neración neuronal aguda.²⁴ En ocasiones, se observa meningitis linfocitaria.^{109,123-125}

La polioencefalitis con cuerpos de inclusión ha sido relacionada típicamente con casos de encefalitis posvacunal.^{124,125} Sin embargo, también se han descrito casos que no se consideraron posvacunales, en virtud de la edad de los animales y el tiempo de vacunación.^{109,123}

La patogénesis de este tipo de encefalitis no es del todo clara. El hallazgo más importante es la abundante expresión de ARN mensajero viral y una reducida traducción de proteínas, en especial, de las proteínas de matriz.¹²³ La infección viral restringida a la sustancia gris podría representar un mecanismo de per-

sistencia viral, que desempeñaría un papel en la respuesta inflamatoria de las áreas afectadas. En la encefalitis con cuerpos de inclusión, permanecen sin explicación los motivos por los cuales la persistencia viral y las lesiones asociadas se encuentran restringidas a los núcleos grises de tronco encefálico y, ocasionalmente, a regiones corticales cerebrales.²⁴

Hace poco tiempo, la **encefalitis necrotizante atípica de los cachorros** fue diagnosticada¹¹⁰ en 2 cachorros Pitbull de 16 días de edad. En estos 2 casos, la enfermedad se caracterizó por signos sistémicos (respiratorios, gastrointestinales y cutáneos) y manifestaciones clínicas supratentoriales bilaterales (reacciones posturales disminuidas

Diagnóstico por Imágenes

Ecografía y Radiografía

Lun-Sáb: **9 a 21hs.** Emergencias: **21 a 24hs.**

Domingo y feriados: guardia pasiva

Cursos

Ecografía: Regulares e intensivos

Ecocardiografía / Ecocardiografía en emergentología

Radiografía

4543-4319 / Guardia pasiva: 15 3159 6159

Monroe 3299 CABA imagenesncalleja@yahoo.com.ar



Servicio de Endoscopia

Dr. Bruzzone

Endoscopias digestivas / respiratorias / urológicas

Vaginoscopias

Video otoscopia

Cursos endoscopia endoluminal

TE: 54 11 46213621/1918

Móvil: 1558230872

Av. Martín Fierro 4619. Parque Leloir. Ituzaingó. Pcia. Bs. As.

Av Monroe 3299. Belgrano. Ciudad Autónoma de Bs. As.





o ausentes, convulsiones graves, depresión del sensorio sin alteraciones de nervios craneanos). Las manifestaciones histopatológicas estuvieron restringidas a la sustancia gris y blanca del telencéfalo y diencefalo, y se caracterizaron por necrosis asimétrica con influjo grave de células inflamatorias monocíticas e histiocíticas, formaciones sincitiales y grave respuesta astrocítica, vinculada con cuerpos de inclusión eosinofílicos intranucleares e intracitoplasmáticos en las células gliales. Los cambios necróticos asociados con la infección por VMC fueron similares a los que se observan en otras encefalitis necrotizantes.¹¹⁰ En estos casos, el VMC fue caracterizado, en el interior de las lesiones del SNC, mediante una combinación de inmunohistoquímica y RT-PCR.²³ Las manifestaciones patológicas de este síndrome además deben ser diferenciadas de las provocadas por herpesvirus canino 1 (CaHV-1) en neonatos, que origina necrosis multifocal, observada con frecuencia en muchos órganos parenquimatosos (hígado, riñones, timo y bazo), como también en intestino y cerebro,^{113,126} con manifestaciones discretas de enfermedad que afectan el estómago, páncreas, omento, retina y miocardio.¹²⁶ Las manifestaciones neuropatológicas de la encefalitis por CaHV-1 se caracterizan por una grave meningoencefalitis no supurativa que afecta primariamente al cerebro y tronco encefálico,¹¹³ con necrosis cortical y talámica, y hemorragias, infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico y manguitos perivasculares en cerebro, cerebelo, tálamo, puente y médula oblonga.¹²⁶

No se ha sugerido ningún mecanismo para explicar la fisiopatología de esta rara forma de infección por VMC.

► *Las manifestaciones neurológicas de la EVM han sido reconocidas bajo la forma de varios síndromes clínicos, que incluyen la encefalomiелitis en perros inmaduros, la encefalomiелitis multifocal en perros maduros, la encefalitis del perro viejo y la encefalitis posvacunal. Sin embargo, también se han descrito otras formas menos comunes, como la polioencefalomalacia, la encefalomiелitis crónica recidivante, la encefalopatía aguda y la encefalitis aguda, la polioencefalitis con cuerpos de inclusión, y la encefalitis necrotizante atípica de los cachorros.*

Conclusiones

El moquillo canino es reconocido como entidad mórbida desde hace más de 200 años. Sin duda, el VMC es uno de los agentes patógenos más importantes que causan trastornos neurológicos en los perros, aun ante la ausencia de evidencia clínica de infección.

La encefalitis desmielinizante es la forma más frecuente de moquillo nervioso, tanto en su modo de aparición espontánea como en la que se reproduce de manera experimental. Las lesiones desmielinizantes relacionadas con el VMC no sólo son responsables de una cantidad de signos neurológicos, sino que también han sido consideradas un

modelo natural para algunas condiciones desmielinizantes de los humanos, como la esclerosis múltiple o la panencefalitis esclerosante subaguda inducida por el virus del sarampión.

Sin embargo, en la actualidad, se han reconocido diversos síndromes o expresiones neuropatológicas de encefalitis inducida por el VMC, que pueden variar mucho el cuadro clínico según la localización neuroanatómica de la lesión, la edad y el estado inmunológico del animal afectado, el patrón histológico de la enfermedad y la cepa viral. Estas manifestaciones incluyen la encefalomiелitis desmielinizante en perros inmaduros, la encefalomiелitis en perros maduros, la encefalitis del perro viejo, la encefalitis



DIVISION VETERINARIA

mindray



Z5 VET DOPPLER COLOR PORTÁTIL

15"

Monitor LED

8,8 kg

Diseño liviano

4 puertos USB

Batería opcional

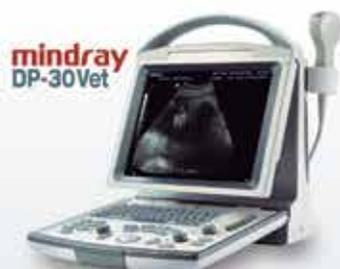
320 GB

Disco rígido

iStation, THI, PSHI, Imagen trapezoidal, iBeam, iZoom, iClear, iTouch

El doppler color más **accesible** del mercado, con toda la solidez y tecnología de **mindray**

Compatible con transductores de equipos Mindray VET blanco y negro.



mindray DP-30Vet



mindray DP-20Vet



mindray DP-10Vet

DP-50 VET ECÓGRAFO PORTÁTIL BLANCO Y NEGRO

El equipo de más **alta gama** en la categoría blanco y negro

Monitor LED de 15 pulgadas, 7,5 kg de peso, 4 puertos USB, batería opcional de Li-Ion, disco rígido de 320 GB

iStation, THI, PSHI, Imagen trapezoidal, iBeam, iZoom, iClear, iTouch



WELLB WED-3100V



DIGIMED S.A. - División Veterinaria
Sede Central

Guevara 1230 (C1427BSF) - Ciudad de Buenos Aires

Tel.: (011) 4555-3322 - Fax: (011) 4551-8377

ventasvet@digimed.com.ar - www.digimed.com.ar/vet

Horario de atención: Lunes a Viernes de 9 a 18:30 hs.

Todos los productos son marcas registradas de sus respectivos fabricantes. Las imágenes son sólo de carácter ilustrativo.



falitis posvacunal, la polioencefalomalacia, la encefalomiелitis crónica recidivante, la encefalopatía aguda, la encefalitis aguda, la polioencefalitis con cuerpos de inclusión y, la recientemente descrita encefalitis necrotizante.

Las causas de esta gran variabilidad son múltiples y aún no han sido elucidadas por completo. La mayoría de los esfuerzos se han concentrado en las formas más comunes, debido a la similitud que presentan las lesiones desmielinizantes inducidas por el VMC con algunas condiciones desmielinizantes de los humanos. Sin embargo, existen muchas otras manifestaciones no comunes de la enfermedad, que podrían presentar una frecuencia elevada en aquellas regiones geográficas donde la enfermedad es endémica, como Sudamérica.

Debido a la gran variabilidad de los signos clínicos, la EVM no tiene realmente un cuadro clínico que pueda considerarse como clásico. Por estos motivos, y en particular, en aquellas regiones donde el VMC es endémico, el virus debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial en perros con enfermedad neurológica, de manera independiente de la edad y del estado vacunal del perro afectado.

Referencias bibliográficas

- Pardo IDR, Johnson GC, Kleiboeker SB. Phylogenetic characterization of canine distemper viruses detected in naturally infected dogs in North America. *J. Clin. Microbiol*, 2005;43:5009-5017.
- Amude AM, Alfieri AF, Alfieri AA. Clinical courses and neurological signs of canine distemper virus infection in dogs. En: Méndez-Vilas A. (Ed.). *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology*. Sao Paulo: Formatex, 2010a, pp. 723-7328.
- Summers BA, Appel MJ. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, Oxford, 1994; 20(6):525-534.
- Bonami F, Rudd P, Von Messling V. Disease duration determines canine distemper virus neurovirulence. *J. Viro*, 2007;81:12066-12070.
- Blancou J. Dog distemper: imported into Europe from South America? *Historia Medicinae Veterinariae*, Denmark, 2004;29(2):35-41.
- Howell DG. Immunization of the dog. *Canadian Vet. J.*, 1965;6(6):127-136.
- O'Brien DP, Axlund TW. Brain disease. En: Ettinger SJ, Feldman EC. (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Cat and the Dog. Vol I. 6th ed.* St. Louis: Elsevier Saunders, 2005, pp. 803-835.
- Norris JM, Krockenberger MB, Baird AA, Knudsen G. Canine distemper: re-emergence of an old enemy. *Austral. Vet. J.*, 2006;84:362-363.
- Amude AM, Alfieri AA, Alfieri AF. Antemortem diagnosis of CDV infection by RT-PCR in Distemper dogs with neurological deficits without the typical clinical presentation. *Vet. Res. Commun*, 2006a;30:679-687.
- Kelly PJ, Musuka G, Eoghin GN, Tebje-Kelly JB, Carter S. Serosurvey for canine distemper virus exposure in dogs in communal lands in Zimbabwe. *Journal of the South African Veterinary Association*, 2005;76:104-106.
- Silva MC, Figuera RA, Brum JS, Graça DL, Kommers GD, Irigoyen LF, Barros CSL. Aspectos clinicopatológicos de 620 casos neurológicos de cinomose em cães. *Neurol. Bras*, 2007;27(5):215-220.
- Headley SA, Amude AM, Alfieri AF, Bracarense APFRL, Alfieri AA, Summers BA. Molecular detection of canine distemper virus and the immunohistochemical characterization of the neurologic lesions in naturally occurring old dog encephalitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2009;21:588-597.
- Jóźwik A, Frymus T. Natural distemper in vaccinated and unvaccinated dogs in Warsaw. *J. Vet. Med. Series*, 2002;B;49:413-414.
- Lan NT, Yamaguchi R, Inomata A, Furuya Y, Uchida K, Sugano S, Tateyama S. Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of canine distemper in vaccinated dogs. *Vet. Microbiol*, 2006;115:32-45.
- Lincoln SD, Gorham JR, Ott RL, Hegreberg GA. Etiologic studies of old dog encephalitis. I. Demonstration of canine distemper viral antigen in the brain in two cases. *Vet. Pathol. Washington*, 1971;8(1):1-8.
- Vandevelde M, Fankhauser R, Kristensen F. Immunoglobulins in demyelinating lesions in canine distemper encephalitis. An immunohistological study. *Acta Neuropathologica*, New York, 1981;54(1):31-41.
- Galán A, Gamito A, Carletti BE, Guisado A, de las Mulas JM, Pérez J, Martín EM. Uncommon acute neurologic presentation of canine distemper in 4 adult dogs. *Can. Vet. J.*, 2014;55:373-378.
- Axthelm MK, Krakowa S. Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. *Vet. Pathol*, 1998;35(6):527-534.
- Bernard A, Fevre-Montange M, Bencsik A, Giraudon P, Wild TF, Confavreux C, Belin MF. Brain structures selectively by canine distemper virus in a mouse model infection. *J. Neuro-pathol. Experim. Neurol*, 1993;52:471-480.
- Amude AM, Alfieri AF, Alfieri AA. Canine distemper virus and multiple sclerosis: A real or an anecdotal association? En: Méndez-Vilas A. (Ed.). *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology*. Sao Paulo: Formatex, 2010c, pp. 737-745.
- Griot C, Vandevelde M, Schobesberger M, Zurbriggen A. Canine distemper, a re-emerging morbillivirus with complex neuropathogenic mechanism. *Animal Health Research Reviews*, 2003;4:1-10.
- Aldinger S, Baumgärtner W, Örvell C. Restricted expression of viral surface proteins in canine distemper encephalitis. *Acta Neuropathologica*, 1993;85:635-645.
- Amude AM. Canine distemper encephalomyelitis: neuroclinical and neuropathological aspects, and the use of RT-PCR and immunohistochemical assay in the post mortem diagnosis. Thesis (PhD in Animal Science). Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2008.
- Amude AM, Alfieri AF, Alfieri AA. Non-conventional neuropathological manifestations of canine distemper virus infection in dogs. En: Méndez-Vilas A. (Ed.). *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology*. Sao Paulo: Formatex, 2010b, pp. 729-735.

NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

25. Silva MC, Figuera RA, Mazzanti A, Brum JS, Pierezan F, Barros CSL. Neuropatología da cinomose canina: 70 casos (2005-2008). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2009;29(8):643-652.
26. Sonne L, Oliveira EC, Pescador CA, Santos AS, Pavarini SP, Carissimi AS, Dreimeier D. Achados patológicos e imunohistoquímicos em cães infectados naturalmente pelo vírus da cinomose canina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2009;29(2):143-149.
27. Vandavelde M, Zurbriggen A, Steck A, Bichsel P. Studies on the intrathecal humoral immune response in canine distemper encephalitis. *J. Neuroimmunol*, 1985;11:41-51.
28. Vandavelde M, Zurbriggen A. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, 2005;109(1):56-68.
29. Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgärtner W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2009;127(1-2):1-18.
30. Jones TC, Hunt RD, King NW. *Veterinary Pathology*. 6th. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. pp. 345.
31. Caswell JL, Williams KJ. Respiratory system. En: Maxie MG (Ed.). *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2007, v. 2, pp. 524-653.
32. Wünschmann A, Alldinger S, Kremmer E, Baumgärtner W. Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cells in brain of dogs with spontaneous acute, subacute-, and chronic-demyelinating distemper encephalitis. *Vet. Immunol. and Immunopathol*, 1999;67:101-116.
33. Schobesberger M, Zurbriggen A, Doherr MG, Weissenböck H, Vandavelde M, Lassman H, Griot C. Demyelination precedes oligodendrocyte loss in canine distemper virus-induced encephalitis. *Acta Neuropathologica*, 2002;103:11-19.
34. Vandavelde M, Zurbriggen A. The neurobiology of canine distemper virus infection. *Veterinary Microbiology*, 1995;44(2-4):271-280.
35. Amude AM, Alfieri AA, Alfieri AF. Clinicopathological findings in dogs with distemper encephalomyelitis presented without characteristic signs of the disease. *Res. Vet. Sci* 2007a;82:416-422.
36. Baumgärtner W, Örvell C, Reinacher M. Naturally occurring canine distemper virus encephalomyelitis: distribution and expression of viral polypeptides in the nervous tissues. *Acta Neuropathologica*, 1989;78:504-512.
37. Headley SA, Soares IC, Graça DL. Glial fibrillary acidic protein (GFAP)-immunoreactive astrocytes in dogs infected with canine distemper virus. *J Comp Pathol*, 2001;125(2-3):90-7.
38. Seehusen F, Orlando EA, Wewetzer K, Baumgärtner W. Vimentin-positive astrocytes in canine distemper: a target for canine distemper virus especially in chronic demyelinating lesions? *Acta Neuropathologica*, 2007;114:597-608.
39. Headley SA, Amude AM, Alfieri AF, Bracarense APFRL, Alfieri AA. Epidemiological features and the neuropathological manifestations of canine distemper virus-induced infections in Brazil: a review. *Ciências Agrárias*, 2012;33(5):1945-1978.



Laboratorio Veterinario



- Hematología
- Química Sanguínea
- Parasitología



Retiro de muestras sin cargo
Atención los 365 días del año
Resultados en el día

Av. Honorio Pueyrredón 315 (CABA)

Tel/Fax: 4903-7421 / 4901-2228

Cel: 15-5665-4146

email: sdolian@fibertel.com.ar



40. von Messling V, Milosevic D, Cattaneo R. Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *P. Natl. Acad. Sci.* 2004;101:14216-14221.
41. Rudd PA, Cattaneo R, Von Messling V. Canine distemper virus uses both the anterograde and the hematogenous pathway for neuroinvasion. *J. Virol.* 2006;80:9361-9370.
42. Iwatsuki K, Okita M, Ochikubo F, Gemma T, Shin YS, Miyashita N, Mikami T, Kai C. Immunohistochemical analysis of the lymphoid organs of dogs naturally infected with canine distemper virus. *J. Comp. Pathol.* 1995;113(2):185-190.
43. Wünschmann A, Kremmer E, Baumgärtner W. Phenotypical characterization of T and B cell areas in lymphoid tissues of dogs with spontaneous distemper. *Vet. Immunol. and Immunopathol.* 2000;73:83-98.
44. Kumagai K, Yamaguchi R, Uchida K, Tateyama S. Lymphoid apoptosis in acute canine distemper. *J. Vet. Med. Sci.* 2004;66(2):175-181.
45. Moro L, Martins AS, Alves CM, de Araujo Santos FG, dos Santos Nunes JE, Carneiro RA, Carvalho R, Vasconcelos AC. Apoptosis in canine distemper. *Archives of Virology.* 2003;148(1):153-164.
46. Pillet S, Von Messling V. Canine distemper virus selectively inhibits apoptosis progression in infected immune cells. *J. Virol.* 2009;12:6279-6287.
47. Schobesberger M, Summerfield A, Doherr MG, Zurbriggen A, Griot C. Canine distemper virus-induced depletion of uninfected lymphocytes is associated with apoptosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2005;104:33-44.
48. Tipold A, Vandeveld M, Wittek R, Moore P, Summerfield A, Zurbriggen A. Partial protection and intrathecal invasion of CD8+ T cells in acute canine distemper virus infection. *Vet. Microbiol.* 2001;83:189-203.
49. Curran J, Kolakofsky D. Replication of paramyxoviruses. *Adv. Virus Res.* 2000;54:403-422.
50. Amude AM, Alfieri AA, Alfieri AF. The nervous form of canine distemper. *Vet. E Zootec.* 2006d;13(2):125136.
51. Valério Carvalho O, Vieira Botelho C, Torres Ferreira CG, Scherer PO, Pinheiro Soares-Martins JA, Almeida MR, Silva Junior A. Immunopathogenic and Neurological Mechanisms of Canine Distemper Virus. *Advances in Virology.* 2012;163860. doi:10.1155/2012/163860
52. Wyss-Fluehmann G, Zurbriggen A, Vandeveld M, Plattet P. Canine distemper virus persistence in demyelinating encephalitis by swift intracellular cell-to-cell spread in astrocytes is controlled by the viral attachment protein. *Acta Neuropathologica.* 2010;119(5):617-630.
53. Vandeveld M, Kristensen F, Braund KG, Greene GE, Swango LT, Hoerlein BF. Chronic canine distemper virus encephalitis in mature dogs. *Vet. Pathol.* 1980;17:17-28.
54. Mutinelli F, Vandeveld M, Griot C, Richard A. Astrocytic infection in canine distemper virus-induced demyelination. *Acta Neuropathologica.* 1998;77:333-335.
55. Summers BA, Appel MJ. Demyelination in canine distemper encephalomyelitis: an ultrastructural analysis. *J. Neurocytol.* 1987;16:871-881.
56. Glaus T, Griot C, Richard A, Althaus U, Herschkowitz N, Vandeveld M. Ultrastructural and biochemical findings in brain cell cultures infected with canine distemper virus. *Acta Neuropathologica.* 1990;80(1):59-67.
57. Zurbriggen A, Yamawaki M, Vandeveld M. Restricted canine distemper virus infection of oligodendrocytes. *Laboratory Investigation.* 1993;68:277-284.
58. Zurbriggen A, Schmid I, Graber HU, Vandeveld M. Oligodendroglial pathology in canine distemper. *Acta Neuropathologica.* 1998;95:71-77.
59. Alldinger S, Fonfara S, Kremmer E, Baumgärtner W. Up-regulation of the hyaluronate receptor CD44 in canine distemper demyelinated plaques. *Acta Neuropathologica.* 2000;99:138-146.
60. Alldinger S, Gröters S, Miao Q, Fonfara S, Kremmer E, Baumgärtner W. Roles of an extracellular matrix (ECM) receptor and ECM processing enzymes in demyelinating canine distemper encephalitis. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 2006;113:51-156.
61. Gröters S, Alldinger S, Baumgärtner W. Up-regulation of mRNA for matrix metalloproteinases-9 and -14 in advanced lesions of demyelinating canine distemper leucoencephalitis. *Acta Neuropathologica.* 2005;110:369-382.
62. Miao Q, Baumgärtner W, Failing K, Alldinger S. Phase-dependent expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in demyelinating canine distemper encephalitis. *Acta Neuropathologica.* 2003;106(5):486-494.
63. Stein VM, Czub M, Schreiner N, Moore PF, Vandeveld M, Zurbriggen A, Tipold A. Microglial cell activation in demyelinating canine distemper lesions. *J. Neuroimmunol.* 2004;153(1-2):122-131.
64. Yarim GF, Karahan S, Yarim M. Cerebellum progesterone concentration decreased in canine distemper virus infection. *Research in Veterinary Science.* 2007;82:173-180.
65. Gröne A, Fonfara S, Baumgärtner W. Cell type-dependent cytokine expression after canine Distemper virus infection. *Viral Immunol.* 2002;15:493-505.
66. Bürge T, Griot C, Vandeveld M, Peterhans E. Antiviral antibodies stimulate production of reactive oxygen species in cultured canine brain cells infected with canine distemper virus. *J. Virol.* 1989;63:2790-2797.
67. Griot C, Bürge T, Vandeveld M, Peterhans E. Antibody-induced generation of reactive oxygen radicals by brain macrophages in canine distemper encephalitis: a mechanism for bystander demyelination. *Acta Neuropathologica.* 1989a;78:396-403.
68. Griot C, Bürge T, Vandeveld M, Peterhans E. Bystander demyelination through antibody induced macrophage activation in canine distemper virus infection. *Archives of Neurology and Psychiatry.* 1989b;140:39-41.
69. Higgins RJ, Child LG, Vandeveld M. Chronic relapsing demyelinating encephalomyelitis associated with persistent spontaneous canine distemper virus infection. *Acta Neuropathologica.* 1989;77(4):441-444.
70. Meertens N, Stoffel MH, Cherpillod P, Wittek R, Vandeveld M, Zurbriggen A. Mechanism of reduction of virus release and cell-cell fusion in persistent canine distemper virus infection. *Acta Neuropathologica.* 2003;106:303-310.
71. Zurbriggen A, Graber HU, Vandeveld M. Selective spread and reduced virus release leads to canine distemper virus persistence in the nervous system. *Vet. Microbiol.* 1995a;44:281-288.
72. Zurbriggen A, Graber HU, Wagner A, Vandeveld M. Canine distemper virus persistence in the nervous system is associated with noncytotoxic selective virus spread. *J. Virol.* 1995b;69:1678-1686.
73. Müller CF, Fatzer RS, Beck K, Vandeveld M, Zurbriggen A. Studies on canine distemper virus persistence in the central nervous system. *Acta Neuropathologica.* 1995;89:438-445.
74. Bollo E, Zurbriggen A, Vandeveld M, Fankhauser R. Canine distemper virus clearance in chronic inflammatory demyelination. *Acta Neuropathologica.* 1986;72:69-73.



NEUROLOGÍA | Neuropatología y síndromes clínicos del virus del moquillo canino

75. Krakowa S, McCullough B, Koestner A, Olsen R. Myelin-specific autoantibodies associated with central nervous system demyelination in canine distemper virus infection. *Infection and Immunity*, 1973;8:819-827.
76. Braund KG. *Clinical syndromes in veterinary neurology*. 2nd. ed. St. Louis: Mosby, 1994, pp. 477.
77. Summers BA, Greisen HA, Appel MJ. 1984. Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. *J. Comp. Pathol.*, 94(1):65-75.
78. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A. *Veterinary Neuropathology*. St. Louis: Mosby, 1995, pp. 527.
79. Greene CE, Appel M. Canine distemper. En: Greene CE. (Ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 3era. ed. Amsterdam: Elsevier, 2006, pp. 25-41.
80. Tipold A, Vandeveld M, Jaggy A. Neurological manifestations of canine distemper virus infection. *J. Small Anim. Pract.*, 1992;33:446-470.
81. Moritz A, Frisk AL, Baumgärtner W. The evaluation of diagnostic procedures for the detection of canine distemper virus infection. *Europ. J. Comp. Anim. Pract.*, 2000;10:37-47.
82. Vandeveld M, Cachin M. The neurological form of canine distemper. En: Bonagura JD, Kirk RW. *Kirk's Current Veterinary Therapy XI, Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1993, pp.1003-1007.
83. Krakowka S, Koestner A. Age-related susceptibility to infection with canine distemper virus in gnotobiotic dogs. *J. Infect. Disease*, 1976;134:629-632.
84. Higgins RJ, Krakowka SG, Metzler AE, Koestner A. Primary demyelination in experimental canine distemper virus-induced encephalomyelitis in gnotobiotic dogs. *Acta Neuropathologica*, 1982;58:1-8.
85. Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Baumgärtner W, Lekkas S, Kontos V. 2002. Relation of clinical signs to pathological changes in 19 cases of canine distemper encephalomyelitis. *J. Comp. Pathol.*, 1982;126:47-56.
86. Vandeveld M, Higgins RJ, Kristensen B, Kristensen F, Steck AJ, Kihm U. Demyelination in experimental canine distemper virus infection: immunological, pathologic, and immunohistological studies. *Acta Neuropathologica*, 1982;56:285-293.
87. Shell LG. Canine distemper. *Comp. Cont. Edu. Pract. Vet.*, 1990;12:173-179.
88. Amude AM, Arias MVB, Alfieri AA, Alfieri AF. Clinical syndromes of canine distemper encephalomyelitis. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, 2006b;58:845-857.
89. D'Intino G, Vaccari F, Sivilla S, Scagliarini A, Gandini G, Giardino L, Calzà L. A molecular study of hippocampus in dogs with convulsion during canine distemper virus encephalitis. *Brain Res*, 2006;1098:186-195.
90. Tipold A, Jaggy A, Zurbriggen A, Vandeveld M. Neurologische Symptome bei hundestaube –eine klinische studie. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*, 1994;81:278-279.
91. Greene GE, Appel MJ. Canine Distemper. En: Greene GE (Ed.). *Infectious diseases of the dog and cat*. 2nd. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; pp. 9-22.
92. Alex PC, Dhanapalan P. Distemper

ASCARICIDA - ANCYLOSTOMICIDA - TRICHURICIDA - COCCIDICIDA - GIARDICIDA

Toltrazol[®] Plus

Suspensión 10ml

Toltrazuril 50 mg/ml
Pamoato de Pirantel 108 mg/ml
Febantel 37,5 mg/ml

NUEVO

Tratamiento y prevención de las parasitosis en cachorros y razas pequeñas.

Una Sola Toma en un solo día

Permite desparasitar hasta 25 kgpv.

Ideal para cachorros a partir de los 15 días

Una Sola Toma en un solo día

Permite desparasitar hasta 25 kgpv.

Ideal para cachorros a partir de los 15 días

DISFRUTE DE UN CENTRO DE SERVICIOS PENSADO PARA VETERINARIOS: mayorslab.com.ar

CUPONES para sorteos



- encephalitis in dogs: incidence, symptomatology and electroencephalographic findings. *J. Vet. Anim. Sci.*, 1994;25:127-131.
93. Headley SA, Graça DL. Canine distemper: epidemiological findings in 250 cases. *Bras. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, 2000;37:136-140.
 94. Saito TB, Alfieri AA, Negrão FJ, Moraes HSA, Alfieri AF. Optimization and evaluation of the RT-PCR assay for ante and post mortem detection of canine distemper virus infection. *Rev. Vet. Zootec.*, 2006a;13:63-72.
 95. Saito TB, Alfieri AA, Wosiacki SR, Negrão FJ, Moraes HSA, Alfieri AF. Detection of canine distemper virus by reverse transcription-polymerase chain reaction in the urine of dogs with clinical signs of distemper encephalitis. *Res. Vet. Sci.*, 2006b;80:116-119.
 96. Amude AM, Alfieri AA, Balarin MRS, Farias dos Reis AC, Alfieri AF. Cerebrospinal fluid from a 7-months old dog with seizure-like episodes. *Vet. Clin. Pathol. J.*, 2006c;35:119-122.
 97. Frisk AL, König M, Moritz A, Baumgärtner W. Detection of canine distemper virus nucleoprotein RNA by reverse transcription-PCR using serum, whole blood, and cerebrospinal fluid from dogs with distemper. *J. Clin. Microbiol.*, 1999;37:3634-3643.
 98. Gebara CMS, Wosiacki SR, Negrão FJ, Alfieri AA, Alfieri AF. Lesões histopatológicas no sistema nervoso central de cães com encefalite e diagnóstico molecular da infecção pelo vírus da cinomose canina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2004a;56:168-174.
 99. Tudury AE, Arias MVB, Bracarense APFL, Megid J, Dias RF Júnior. Observações clínicas e laboratoriais em cães com cinomose nervosa. *Ciência Rural*, 1997;27:229-235.
 100. de Lahunta A. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983.
 101. Amude AM, Carvalho GA, Alfieri AA, Alfieri AF. Virus isolation and molecular characterization of canine distemper virus from a mature dog with multifocal encephalomyelitis. *Brazilian J. Microbiol.*, 2007b;38:354-356.
 102. Thomas WB, Sorjonen DC, Steiss JE. A retrospective evaluation of 38 cases of canine distemper encephalomyelitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1993;29:129-133.
 103. Mariscoli M, Jaggy A. Clinical and electroencephalographic findings of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. *J. Vet. Med.*, 1997;Series B;44:1-18.
 104. Raw ME, Pearson GH, Brown PJ, Baumgärtner W. Canine distemper infections associated with acute nervous signs in dogs. *Vet. Rec.*, 1992;4:291-293.
 105. Braund KG. *Inflammatory diseases of the central nervous system*, 2001. Disponible en: www.ivis.org.
 106. Finnie JW, Hooper PT. Polioencephalomalacia in dogs with distemper encephalitis. *Australian Veterinary Journal*, 1984;61(12):407-408.
 107. Lisiak JA, Vandeveld M. Polioencephalomalacia associated with canine distemper virus infection. *Vet. Pathol.*, 1979;16:650-660.
 108. Krakowka S, Axthelm MK, Johnson GC. Canine distemper virus. En: Olsen RG, Krakowka S, Blakeslee JR. (Eds.). *Comparative pathobiology of viral diseases*. Boca Raton: CRC Press, 1985; Vol 2, pp. 137-164.
 109. Nesseles A, Baumgärtner W, Gædke K, Zurbriggen A. Abundant expression of viral nucleoprotein mRNA and restricted translation of the corresponding viral protein in inclusion body polioencephalitis of canine distemper. *J. Comp. Pathol.*, 1997;116:291-301.
 110. Amude AM, Headley SA, Alfieri AA, Beloni SNE, Alfieri AF. Atypical necrotizing encephalitis associated with systemic canine distemper virus infection in pups. *J. Vet. Sci. Seoul*, 2011;12(4):409-411.
 111. Headley SA, Saito TB. Simultaneous canine distemper encephalitis and canine parvovirus infection with distemper-associated cardiac necrosis in a pup. *Ciência Rural*, 2003;33(6):1075-1080.
 112. Dubielzig RR. The effect of canine distemper virus on the ameloblastic layer of the developing tooth. *Vet. Pathol.* Washington, 1979;16(2):268-270.
 113. Maxie MG, Youssef S. Nervous system. En: Maxie MG (Ed.). *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2007, Vol. 1, pp. 281-457.
 114. Adams JM, Brown WJ, Snow HD, Lincoln SD, Sears jr AW, Barenfus M, Holliday TA, Cremer NE, Lennette EH. Old dog encephalitis and demyelinating diseases in man. *Vet. Pathol.*, 1975;12:220-226.
 115. Cordy DR. Canine encephalomyelitis. *The Cornell Veterinarian*, 1942;32:11-28.
 116. Lincoln SD, Gorham JR, Davis WC, Ott RL. Studies of old dog encephalitis. II. Electron microscopic and immunohistologic findings. *Vet. Pathol.* Washington, 1973;10(2):124-129.
 117. Mariani CL, Platt SR, Newell SM, Terrell SP, Chrisman CL, Clemmons RM. Magnetic resonance imaging of cerebral cortical necrosis (polioencephalomalacia) in a dog. *Vet. Radiol. And Ultrasound*. 2001;42:524-531.
 118. Braund KG, Crawley RR, Speakman C. Hippocampal necrosis associated with canine distemper virus infection. *Vet. Rec.*, 1981;109:122-123.
 119. Hartley WJ. Polioencephalomalacia in dogs. *Acta Neuropathologica*, 1963;2:271-281.
 120. Palmer AC, Walker RC. The neuropathologic effects of cardiac arrest in animals: a study of five cases. *J. Small Anim. Pract.*, 1970;11:779-790.
 121. Brunner JM, Plattet P, Majcherczyk P, Zurbriggen A, Riccardo W, Harald H. Canine distemper virus infection of primary hippocampal cells induces increase in extracellular glutamate and neurodegeneration. *J. Neurochem.*, 2007;103:1184-1195.
 122. van Moll P, Aildinger S, Baumgärtner W, Adami M. Distemper in wild carnivores: an epidemiological, histological and immunocytochemical study. *Vet. Microbiol.*, 1995;44:193-199.
 123. Nesseles A, Baumgärtner W, Zurbriggen A, Örvell C. Restricted virus protein translation in canine distemper virus inclusion body polioencephalitis. *Vet. Microbiol.*, 1999;69:23-28.
 124. Cornwell HJC, Thompson H, McCandlish IAP, Macartney L, Nash AS. Encephalitis in dogs associated with a batch of canine distemper (Rockborn) vaccine. *Vet. Rec.*, 1988;16:54-59.
 125. Hartley WJ. A post-vaccinal inclusion body encephalitis in dogs. *Vet. Pathol.*, 1974;11:301-312.
 126. Appel MJ. Canine herpesvirus. En: Appel MJ. (Ed.). *Virus infections of vertebrates*. Amsterdam: Elsevier, 1987, Vol. 1, pp. 5-15.
 127. Gebara CMS, Wosiacki SR, Negrão FJ, de Oliveira AB, Beloni SNB, Alfieri AA, Alfieri AF. Detecção do gene da nucleoproteína do vírus da cinomose canina por RT-PCR em urina de cães com sinais clínicos de cinomose. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2004b;56:480-487.



Indicación y técnica quirúrgica para los casos de hernia discal Hansen de tipo II

R. F. Schamall¹

¹ MV, MSc

Introducción

Desde que Hansen describió y clasificó las hernias discales en 1951,¹ la neurocirugía veterinaria intenta desarrollar técnicas que puedan ofrecer buenos resultados para el tratamiento médico y quirúrgico de las hernias discales de tipo II, aquí llamadas "protrusiones". Poco se ha logrado en este aspecto, aunque en los últimos 10 años ha cambiado mucho el conocimiento de la fisiopatología y, en consecuencia, el tratamiento de esta condición.

Recientemente, el mecanismo fisiopatológico de las herniaciones ha sido revisado. Existen evidencias de que las herniaciones de tipo II son, de hecho, el resultado final de la muerte de las células notocordales² (posiblemente por apoptosis) presentes en el disco normal, y de su sustitución por tejido cartilaginoso, después de una metaplasia condroide, lo que provoca la falla estructural del disco.³ Esto contrasta con los

► *El uso de la corpectomía lateral parcial ha traído horizontes nuevos y esperanzadores para la neurocirugía de la hernia discal.*

resultados de Hansen, que sugerían la existencia de una metaplasia fibrosa. De hecho, no se han podido encontrar fibroblastos ni fibrocitos en los estudios más recientes.³ Además, está muy claro el hecho de que las células notocordales poseen un papel muy importante en la generación y el mantenimiento de la matriz discal. Aunque existe un número pe-

queño de estas células, su correcto funcionamiento es el responsable de la actividad biomecánica del disco intervertebral.⁴ En otras palabras, las células notocordales protegen el disco intervertebral de su degeneración,⁵ y el tejido cartilaginoso no. La principal diferencia entre la degeneración condroide de tipo I y la de tipo II es el tiempo que transcurre hasta que el proceso degenerativo se completa, siendo mucho más largo en la de tipo II.³ Hace poco, se dio a conocer una variación genética que podría estar involucrada en la calcificación del disco intervertebral en la raza Dachshund.⁶

Durante mucho tiempo, el tratamiento médico y quirúrgico de las protrusiones discales fue una fuente de desilusión para los neurocirujanos (fig. 1). Los resultados quirúrgicos fueron tan malos como los del tratamiento médico conservador, o aun peores. Una revisión de 99 casos de perros de razas de tamaño grande, con hernias discales protu-

Junto a
mindray



- Z6 Vet -
Ecógrafo Doppler
COLOR PORTATIL

El sistema portátil de ecografía Doppler en color Z6 Vet constituye una elección equilibrada para quienes necesitan la vialidad de las funciones de los sistemas doppler tradicionales con un precio económico. Posee un notable diseño y éxito en el sector de la ecografía, el sistema Z6 Vet proporciona funciones con una calidad de imagen sorprendente. Además, tiene un cómodo flujo de trabajo ya que posee optimización automática iTouch™, iZoom™ que permite la visión de toda pantalla instantánea e iStation™, portapapeles, elaboración de informes



- Dp 10 Vet -
Ecógrafo Doppler
SISTEMA DIGITAL

Cuenta con una tecnología totalmente digital, monitor LED de 12.1 pulg. e inclinación de 30 grados. Posee teclado de silicio con un estilo nuevo de retroiluminación. Además, una gran variedad de transductores para aplicaciones abdominales, torácicas, cardíacas, tendinosas, oftalmológicas y para regiones pequeñas y exploraciones del sistema reproductor de animales tales como perros, gatos, equinos, bovinos, ovinos, etc.



- Dp 30 Vet -
Ecógrafo Doppler
SISTEMA DIGITAL

Logra imágenes armónicas de tejidos (THI) para una resolución de contraste mejorada y optimización rápida de la imagen con una sola tecla mediante el procesamiento de imágenes (IP). Posee un monitor LED de 12.1 pulg. con función de inclinación, diseño compacto que facilita el transporte y arranque rápido en 17 segundos para una exploración inmediata. Este equipo brinda además almacenamiento, archivo, revisión y recuperación eficiente de datos del paciente integrados en iStation™. Contiene transductores específicamente diseñados para uso veterinario con una superficie antideficiente y un cable más largo.

NEUROLOGÍA | Indicación y técnica quirúrgica para los casos de hernia discal Hansen de tipo II

sivas o extrusivas, evaluados tras 1 año de tratamiento clínico o quirúrgico, mostró una respuesta satisfactoria global en el 78% de los casos de extrusión y sólo en el 22% de los casos de protrusión.⁷ Tanto los veterinarios, como los propietarios de los animales no creían en los beneficios del tratamiento clínico o quirúrgico para estas condiciones.

Técnicas quirúrgicas

Se han sugerido varias técnicas para aliviar la protrusiones discales: laminectomía, fenestración del disco, espaciamiento vertebral, entre otras. Sin embargo, es importante reconocer que el mecanismo que produce la compresión es diferente en este tipo de herniación. Debido a la cronicidad

extrema, las protrusiones causan una deformidad del disco, con hipertrofia un tanto excesiva de las estructuras discales de tejido blando (aunque no hay una "hipertrofia" verdadera, en el sentido estricto del término), en respuesta a una supuesta inestabilidad en el sitio de la lesión. Así, las compresiones son el resultado de la remodelación ósea, de los cartílagos y de los discos. Todos estos factores compiten para producir compresión de la médula espinal.

Debido al carácter crónico de la enfermedad, los mecanismos de compensación de la médula espinal se activan de manera lenta y el animal permanece clínicamente viable durante mucho tiempo. Pequeñas áreas de desmielinización, alteraciones vasculares secundarias a la

isquemia o compresión crónicas, gliosis reactiva y otros cambios funcionales o histológicos se suman para generar un proceso lento y eficiente de lesión de la médula espinal.⁸ Con frecuencia, el propietario atribuye la debilidad y la ataxia de su perro al proceso normal de envejecimiento. Después de un intervalo de tiempo variable, el animal comienza a fallar en estos mecanismos de compensación y su cuadro progresa de forma rápida a una paresia grave. Por lo general, el propietario busca la atención veterinaria en este momento. Sin embargo, ya en esa etapa de la enfermedad, los cambios son el resultado del agotamiento de los mecanismos de compensación, activados hace mucho tiempo en respuesta a una compresión muy

EMERVET S.A.

TODOS LOS DÍAS, LAS 24 HORAS.

NUEVAS INSTALACIONES CON TECNOLOGÍA DE PRIMER NIVEL

- Internación con ambiente climatizado – Equipo médico especializado.
- Quirófano totalmente equipado y equipo quirúrgico las 24 hs.
- Respirador.
- RX digital – Ecografía y Ecodoppler.
- Auditorio para 30 personas – Cursos Prácticos – Educación continuada.
- Amplia variedad de especialidades y servicios en un mismo centro.
- Único Centro de Terapia física y rehabilitación con patio de ejercicios terapéuticos y underwater treadmill.
- Especialidad en Reproducción, neonatología y pediatría. Incubadora neonatológica y equipo quirúrgico para cesárea y asistencia neonatológica las 24 hs.

EMERVET S.A: MANZANARES 2369/71 NUÑEZ - CABA.
TEL: 4703-2191 (ROTATIVAS).

eveterinarias@yahoo.com.ar

www.emervet.com.ar

www.terapiafisicavet.com.ar



Fig. 1A



Fig. 1B

Figura 1. A. Fotografía de una hernia discal de tipo II en la columna cervical de un Shih tzu. El disco señalado con un asterisco presenta una gran deformidad, comparado con el disco siguiente, señalado con dos asteriscos. Su aparente dureza y fijación a las estructuras circundantes tornan imposible su extracción simple. **B.** Mielografía lumbar de un perro Ovejero alemán de 7 años de edad. Se observa un disco mínimamente alterado a la izquierda y dos graves protrusiones al centro y a la derecha de la imagen, discos L1, L2 y L3, respectivamente. Se observa atrofia medular y desviación dorsal marcadas. El paciente presentaba paraparesis de grado III.

lenta, pero intensa y progresiva. Esto explica, en parte, la escasa respuesta al tratamiento médico o quirúrgico de la enfermedad avanzada. Un grupo de investigadores⁹ recogió datos de la medición del canal vertebral en perros con mielopatía degenerativa y en perros normales. Los resultados indican que, en los perros afectados por esta enfermedad, hay múltiples lesiones por compresión de la médula espinal que no se detectan en la mielografía, pero sí en la mielotomografía. En cambio, en los perros normales no se encuentran estas compresiones. El término “mielopatía isquémica difusa” se sugiere para un posible diagnóstico diferencial en los casos sospechosos de mielo-

patía degenerativa. Los autores indican la necesidad de realizar más estudios para confirmar o descartar la teoría. En la actualidad, existe una base de datos¹⁰ que sugiere que la mielopatía degenerativa puede deberse a una mutación en el gen responsable de la expresión de la protección de la enzima superóxido dismutasa (SOD-1). Esto disminuye la protección contra el daño oxidativo en la médula espinal, y quizás cause las lesiones características de la mielopatía degenerativa. Aunque se trata de una explicación más atractiva, debemos tener en cuenta que el daño isquémico multifocal y continuo puede ser capaz de causar los mismos síntomas.

Las protrusiones discales pueden ocurrir en cualquier parte de la columna. Los sitios más frecuentes son la columna cervical caudal (como parte del síndrome de espondilomielopatía cervical caudal o exclusivamente como una herniación discal, cuyo estudio no es objeto de este artículo), y entre T10 y S1. Desde hace mucho tiempo, se postula que estas hernias son infrecuentes entre T1 y T10 debido a la presencia del ligamento intercapital, que es lo suficientemente fuerte como para conferir una protección adicional e impedir el desarrollo de la hernia, y por la ausencia de inestabilidad importante en este sitio. Sin embargo, la observación clínica no confirma

NEUROLOGÍA | Indicación y técnica quirúrgica para los casos de hernia discal Hansen de tipo II

esta teoría. Hemos observado perros con lesiones únicas y, con frecuencia, múltiples en este segmento. Muchas de estas protrusiones son voluminosas y capaces de causar, solas o en conjunto, paraparesia grave. El uso más frecuente de las pruebas avanzadas de diagnóstico por imágenes, como la TC y la RM, ha sido importante para identificar estos casos. Un reporte publicado en 2002 acerca de un caso de extrusión discal espontánea entre T3 y T4 en un perro Ovejero alemán¹¹ alerta sobre la posibilidad de aparición de hernias en este segmento. Hemos tenido la oportunidad de realizar el seguimiento a un perro Ovejero alemán de 12 años de edad, que tenía protrusiones en casi todos los discos de la columna toracolumbar, con excepción de 1 disco torácico y 2 lumbares (fig. 2). El desarrollo completo del cuadro clínico, desde los primeros síntomas hasta la incapacidad y paraparesia graves, fue de aproximadamente 14 meses.

El tratamiento médico de estas condiciones es muy restringido: corticosteroides en dosis en pulsos, fisioterapia, acupuntura, masoterapia, etc. Los resultados a largo plazo no son buenos. Casi todos los animales empeoran con el paso del tiempo.

Corpectomía

En 2004, Pierre Moissonnier, un neurocirujano de la Universidad de Maison-Alfort, Francia, publicó lo que para nosotros es la técnica quirúrgica más importante desarrollada para el tratamiento de la protrusión del disco: la corpectomía parcial (fig. 3).¹² Consiste en la eliminación de una parte del espesor y de la altura del disco intervertebral, junto con las placas terminales adyacentes, el piso del canal vertebral y parte del

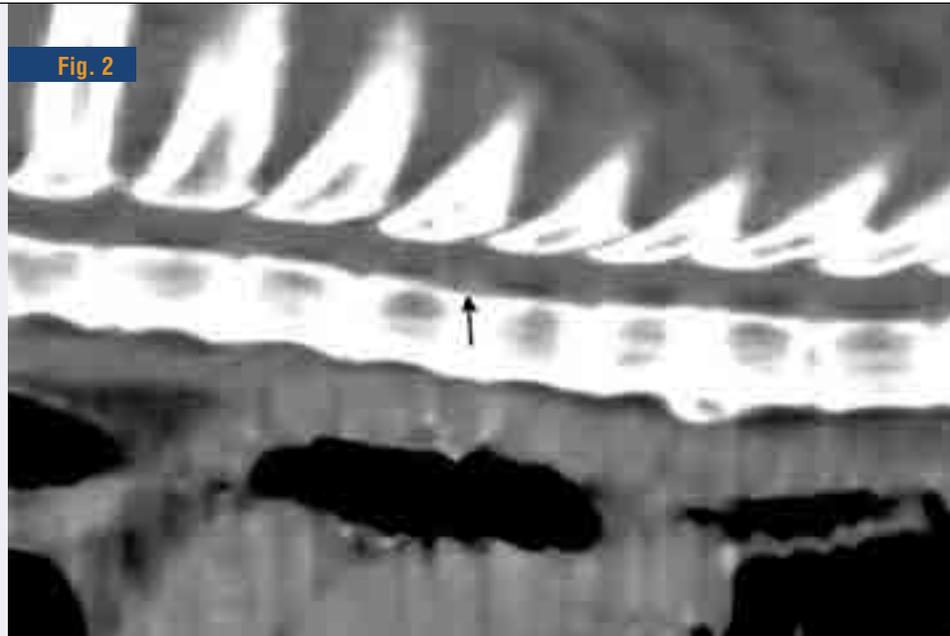


Fig. 2

Figura 2. Reconstrucción a partir de imágenes tomográficas que muestra protrusiones en todos los discos torácicos, con excepción del último disco a la derecha de la imagen. Una de las protrusiones está señalada por una flecha. El paciente, un Ovejero alemán de 12 años de edad, presentaba paraparesis de grado II, de 3 meses de evolución, sin dolor paravertebral importante, y ataxia propioceptiva moderada. El cuadro progresó hasta la parálisis completa después de aproximadamente 14 meses.

Figura 3. Representación gráfica de la técnica de corpectomía parcial lateral. Imagen reproducida del artículo original de Moissonnier et al.¹²

hueso esponjoso de los cuerpos vertebrales adyacentes a la hernia. La técnica, cuando se ejecuta correctamente, no causa inestabilidad ni daño importantes en la médula espinal.¹³ Puede haber algún daño a los vasos sanguíneos o a la raíz nerviosa, pero esto también puede ocurrir en el procedimiento de foraminotomía (que consideramos como la segunda mejor técnica desarrollada

para el tratamiento de las herniaciones de disco y que utilizamos asociada con la corpectomía), (fig. 4). El abordaje lateral modificado es necesario para la correcta realización del procedimiento, y si bien se lo utiliza hace mucho tiempo, ha aparecido en publicaciones hace relativamente poco.¹⁴ El uso de la corpectomía lateral parcial ha traído horizontes nuevos y esperanzadores para la



Fig. 3

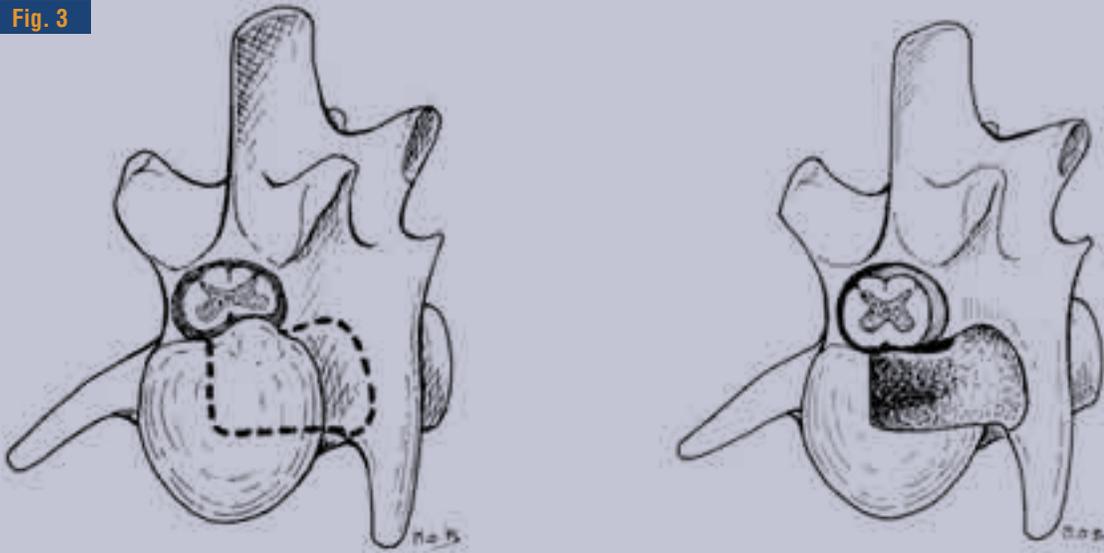


Fig. 4A

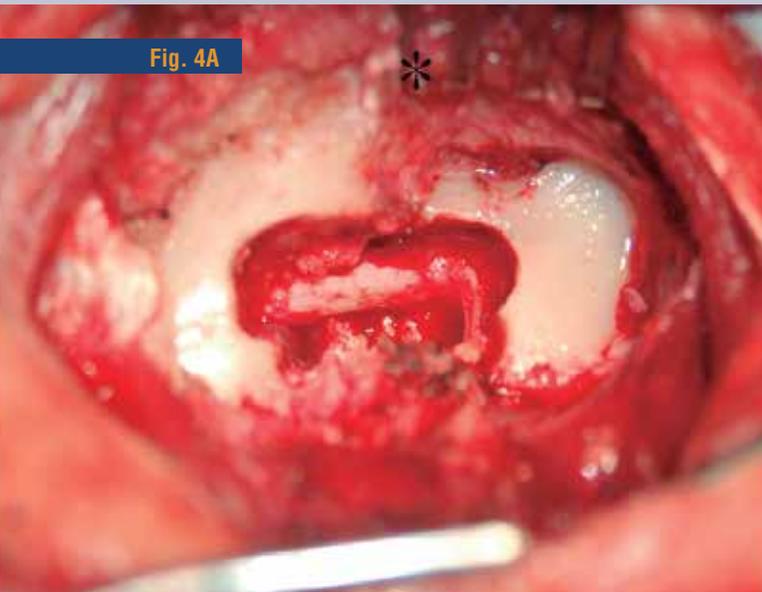
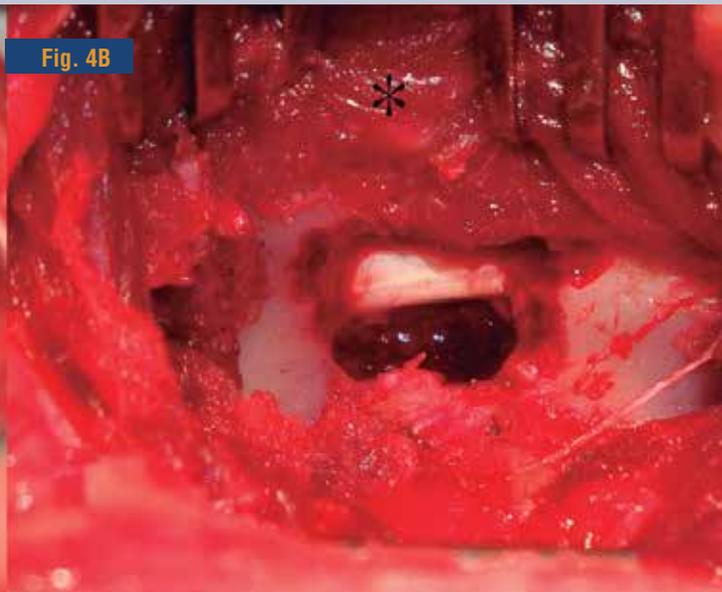


Fig. 4B



neurocirugía de la hernia discal. Hemos utilizado esta técnica en los siguientes casos:

- 1) Para tratar protrusiones discales.
- 2) Para tratar extrusiones asociadas con las protrusiones discales.
- 3) Para lograr una reducción del traumatismo de la médula espinal, durante la manipulación intracanal para el retiro de extrusiones crónicas adheridas a la

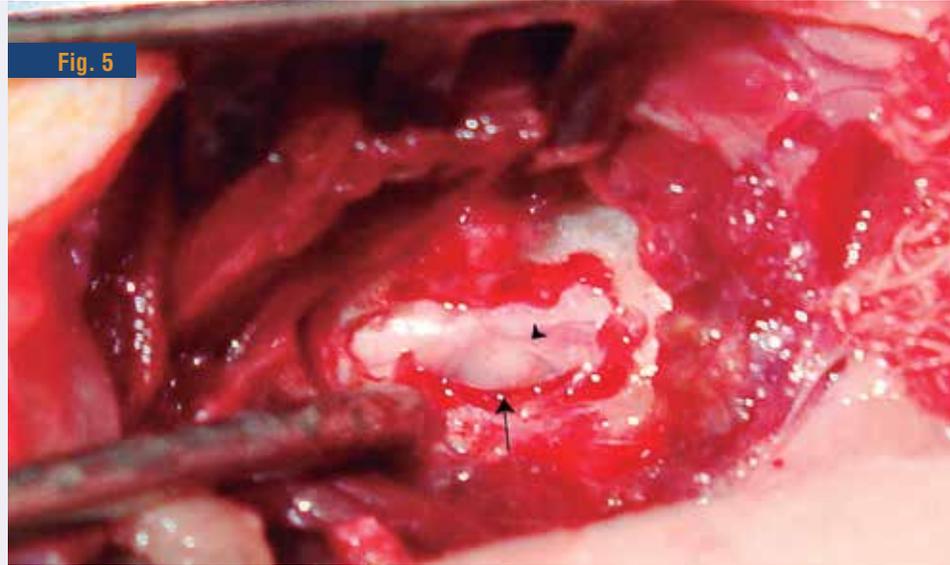
Figura 4. Corpectomías combinadas con foraminotomía y minihemilaminectomía en dos perros con discopatía de tipo II. **A.** Preservación de la raíz nerviosa y corpectomía más superficial; en el centro del defecto óseo, se observa el disco parcialmente extraído. **B.** Rizotomía y corpectomía más profunda, con utilización de un trozo de músculo macerado para lograr hemostasis. En ambos casos, se observa una excelente descompresión de la médula; los asteriscos señalan el lugar de las facetas articulares dorsolaterales preservadas; de esta forma, no se produce inestabilidad.

NEUROLOGÍA | Indicación y técnica quirúrgica para los casos de hernia discal Hansen de tipo II

duramadre, o muy voluminosas o en perros de razas de tamaño muy pequeño (fig. 5).

- 4) Para mejorar la exposición quirúrgica de la médula, en caso de tumores de difícil acceso (por ej., ubicados en la médula espinal o duramadre ventrales).
- 5) Para resolver compresiones de orígenes variados, por ejemplo, por inestabilidad crónica asociada con proliferación de tejidos blandos (fig. 6).

Como se mencionó antes, ninguna cirugía o cirujano será capaz de mejorar la disfunción de un perro cuya médula espinal ya está con sus mecanismos compensatorios agotados por una compresión crónica, progresiva y extremadamente inten-



sa. Las técnicas de descompresión, cualesquiera que sean, deben ser utilizadas en perros con capacidad para responder a este procedimien-

to, es decir, que todavía tienen reserva funcional. Pero, ¿cómo saber si un paciente cuenta o no con esta reserva? Lo que hemos hecho, con



MEDICA-TEC
Calidad que garantiza el buen diagnóstico



VETERINARIA

Nuevas tiras de orina y lector para uso veterinario exclusivo



UriDoctor VET
Pantalla Color touch + Salida a PC
Autocalibración
ID: nombre de la mascota



HEALTH MATE VET-11AC
9 Parámetros Habituales
Lectura manual o con lector
+ Microalbuminuria y Creatinina
x 25 tiras



Impresora de Regalo

Av. Triunvirato 2789 • c1427aaa, Bs. As., Argentina.
Tel.: (54 11) 4554.4600 • ventas@medica-tec.com.ar • www.medica-tec.com



Fig. 6A



Fig. 6B



Figura 5. Fotografía tomada durante una foraminotomía y minihemilaminectomía de una herniación de tipo II (flecha entera), crónica, centrolateral, muy íntima de la duramadre (interfaz entre la hernia y la médula señalada por la punta de flecha) en un perro de 5 Kg. En condiciones como éstas, practicar una corpectomía antes del retiro de la hernia evita traumas innecesarios a la médula, que ya se encuentra frágil por la compresión crónica. Se observa el abordaje mínimamente invasivo. Después de la cirugía, el perro, que presentaba paraparesis de grado III, no mostró empeoramiento de los signos, lo que comprueba la eficacia de la técnica para estos casos.

Figura 6. A. Mielografía de un Caniche macho de 8 años de edad, que había sido atacado por otro perro un año antes. Se produjo una lesión discal en T12-13 y se desarrolló compresión por inestabilidad, proliferación de tejidos blandos y protrusión discal en ese sitio, lo que provocó dolor clínicamente evidente durante 1 año. El paciente presentaba paraparesis de grado I, con ataxia mínima. **B.** Imagen intraoperatoria de la corpectomía combinada con minihemilaminectomía, rizotomía y preservación de las facetas articulares. Al día siguiente, el perro se encontraba libre de dolor y sin paraparesis ni ataxia. No hubo recidiva del dolor. En este tipo de casos, la rizotomía es útil, pues produce una interrupción del dolor neuropático.

Muchos animales con hernias múltiples, enfermedades graves en las articulaciones, muy obesos o muy añosos, o con cualquier otra condición que pueda originar resultados desastrosos, podrían verse más beneficiados con un tratamiento médico. No podemos dejar de tener en cuenta que estos animales están en el límite de su funcionalidad. Por lo tanto, la decisión de operar o no debe considerar todas las ventajas, desventajas, así como sus complicaciones y beneficios. Se debe conversar a fondo con los propietarios del animal y hacerles conocer los riesgos inherentes al procedimiento. De hecho, esta debe ser la norma para todas las cirugías, no solamente para la neurocirugía.

Si bien se puede sospechar que la corpectomía puede producir inestabilidad en la columna, esto no se ha podido comprobar en estudios biomecánicos.¹³ Su combinación con la minihemilaminectomía no produce más inestabilidad, pero sí lo hace su combinación con la hemilaminectomía. Por lo tanto, esta última combinación debe ser evitada.

buenos resultados, es administrar un ciclo breve de corticosteroides (por ej., prednisona 1 mg/kg 2 veces al día durante 4-5 días) y reevaluar al animal, todavía bajo el efecto del fármaco. Si hay respuesta, lo más probable es que la cirugía también logre

resultados si es bien ejecutada y si el paciente no tiene otras enfermedades concomitantes. De lo contrario, lo más probable es que la cirugía no sea útil.

¿Todos los pacientes que responden al tratamiento con prednisona se deben operar? No necesariamente.

NEUROLOGÍA | Indicación y técnica quirúrgica para los casos de hernia discal Hansen de tipo II

En las figuras 7 y 8 se representan diversas posibilidades de corpectomía. Los límites del defecto son el resultado de la necesidad dictada por la configuración de la hernia, la localización de la lesión y la experiencia del cirujano. Se ha publicado una excelente evaluación de la morfometría del defecto y su potencial capacidad descompresiva.¹⁵

Las complicaciones más frecuentes consisten en deterioro de la condición neurológica (transitorio o no); hemorragia leve o moderada durante la cirugía; rizotomía traumática; lesiones vasculares de las ramas espinales y traumatismo de la médula espinal por accidentes durante el desbaste de los tejidos óseos. Sin embargo, no hemos observado muchas complicaciones en los últimos 8 años, desde que empezamos a usar esta técnica. El sangrado, problema más frecuente durante la cirugía, se puede controlar con esponjas hemostáticas o con una pequeña porción de músculo macerado, colocado en el sitio, seguido de una compresión suave. Esta es nuestra técnica de elección, ya que está disponible en forma rápida, sin costo y sin riesgo de reacciones adversas.

Aunque es técnicamente difícil,¹⁶ aconsejamos el entrenamiento y el uso de la corpectomía parcial, ya que es un método excelente para el tratamiento de los perros (y gatos)^{17,18} con hernias discales toracolumbares complicadas, según lo que ya han comprobado extensos estudios clínicos.¹⁹

El tratamiento de la hernia discal entre L7-S1 requiere laminectomía dorsal. Es un procedimiento seguro, las complicaciones son mínimas y el acceso es muy sencillo. En este nivel, no está presente la médula es-

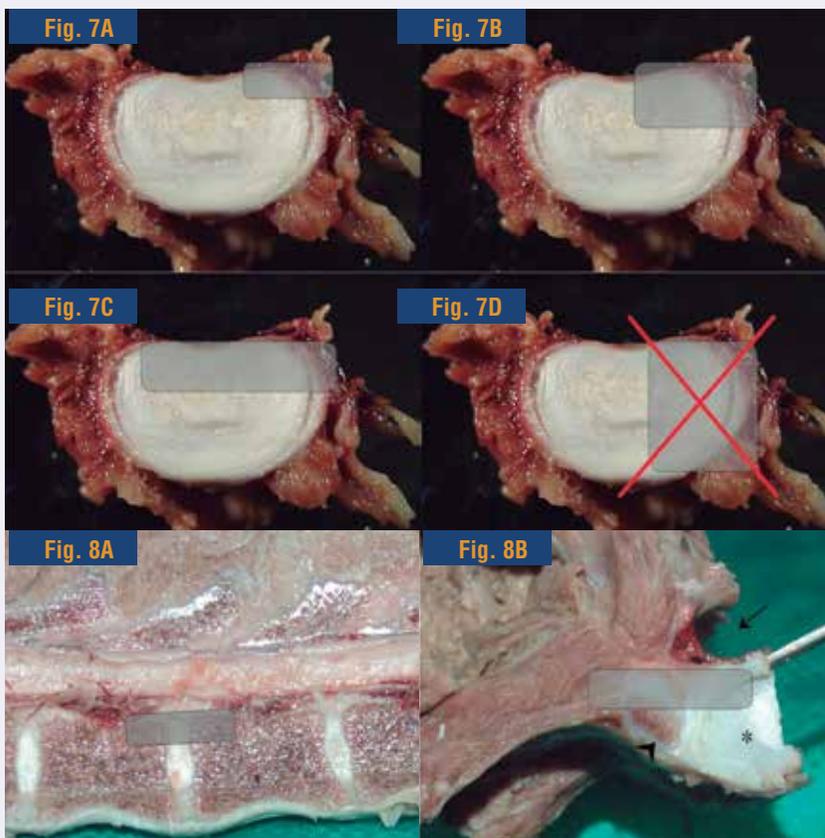


Figura 7. Representación de las posibilidades de defecto vertebral producido en las corpectomías laterales parciales. **A.** Para protrusiones o extrusiones pequeñas y lateralizadas en perros muy pequeños, con el fin de evitar la manipulación de la médula. **B.** Límites tradicionales. **C.** Para lograr descompresiones de lesiones muy anchas. **D.** Forma no recomendada, por generar inestabilidad extrema. Los límites del defecto son un resultado de la necesidad dictada por la configuración de la hernia sobre la base de estas directrices (Flegel et al.).¹⁵

Figura 8. A. Representación de los límites craneal y caudal sugeridos como extensión de la corpectomía (área grisada). **B.** Demostración de la necesidad de incluir parte de las costillas en la realización de la corpectomía en las vértebras torácicas (canal vertebral, señalado por la flecha entera; disco, señalado por el asterisco; articulación costovertebral, señalada por la punta de flecha), con el fin de evitar que el defecto se realice hacia abajo impidiendo la descompresión de la médula.



Biodesarrollos

Biodesarrollos SRL
Equipamiento Médico
de Martín Barzizza

Tel: 5432-1132

Av. Gaspar Campos 1689

Bella Vista, Buenos Aires

www.biodesarrollos-srl.com.ar

info@biodesarrollos-srl.com.ar

- ✓ Equipamiento Médico y Veterinario
- ✓ Accesorios Especificos para Veterinaria
- ✓ Garantia y Servicio Técnico
- ✓ Envios a todo el pais



Electrocardiógrafo
Digital



Doppler
Vascular



Monitor
Multiparamétrico



Equipo de
Anestesia
Inhalatoria





NEUROLOGÍA | Indicación y técnica quirúrgica para los casos de hernia discal Hansen de tipo II

pinal, sólo las raíces nerviosas que conforman la cauda equina, lo que hace más cómoda la intervención. Es importante saber si hay inestabilidad antes de la cirugía, debido a que la laminectomía puede desestabilizar aun más la articulación. Si fuera necesario, se pueden utilizar tornillos pediculares. Se debe prestar atención durante la sutura de la fascia: no se deben comprimir demasiado los músculos ventrales, ya que esto también puede ofrecer compresión en la cauda equina, aunque temporaria, y provocar adherencias innecesarias. Si fuera imprescindible, se debe dejar abierta una parte de la fascia muscular o quitar un trozo de la musculatura más ventral, junto a la laminectomía, con el fin de formar una pequeña cavidad por encima de la cauda equina. Una excelente revisión ha sido publicada recientemente, y recomendamos su lectura para quienes busquen mayor información.^{20,21}

En resumen, el tratamiento de las hernias de disco protrusivas (hernias de disco de tipo II) es complejo, y debe ser individualizado y analizado de manera cuidadosa antes de proponer una estrategia apropiada. Además, el tratamiento clínico puede implementarse al inicio, pero su permanencia en el tiempo debe reservarse para aquellos casos con contraindicaciones absolutas para el procedimiento quirúrgico. De lo contrario, el tratamiento quirúrgico se debe instituir tan pronto como sea posible, de manera que el daño provocado por la compresión lenta e irreversible no se instale en forma definitiva en la médula espinal y haga inútil cualquier procedimiento quirúrgico. Cuanto más temprano hagamos las correcciones, mejores serán los resultados obtenidos.

Referencias bibliográficas

- Hansen HJ. A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dog. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1952;(Xi):1-129.
- Klauser M, Forterre F, Doherr M, Zurbriggen A, Spreng D, Forterre S. Evaluation of apoptotic cell death in normal and chondrodystrophic canine intervertebral discs. *Vet Sci Dev*, 2012;2(1).
- Smolders L a, Bergknut N, Grinwis GCM, Hagman R, Lagerstedt AS, Hazewinkel H a W et al. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2: chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds. *Vet J*, 2013;195(3):292-9.
- Grunhagen T, Srirazi-Adl A, Fairbank JCT, Urban JPG. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites. *Orthop Clin N Am*, 2011;42:465-77.
- Erwin WM, Islam D, Inman RD, Fehlings MG, Tsui FWL. Notochordal cells protect nucleus pulposus cells from degradation and apoptosis: implications for the mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther*, 2011;13(6):R215.
- Mogensen MS, Karlskov-Mortensen P, Proschowsky HF, Lingaas F, Lappalainen A, Lohi H et al. Genome-wide association study in Dachshund: identification of a major locus affecting intervertebral disc calcification. *J Hered*, 2011;102:S81-6.
- Macias C, MacKee WM, May C, Innes JF. Thoracolumbar disc disease in large dogs: a study of 99 cases. *J Small Anim Pract*, 2002;43:439-46.
- Griffiths IR. Some aspects of the pathology and pathogenesis of the myelopathy caused by disc protrusions in the dog. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1972;35(3):403-13.
- Jones JC, Inzana KD, Rossmeisl JH, Bergman RL, Wells T, Butler K. CT myelography of the thoracolumbar spine in 8 dogs with degenerative myelopathy. *J Vet Sci*, 2005;6(4):341-8.
- Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, Taylor JF et al. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009;106(8):2794-9.
- Jaderlund KH, Hansson K, Lindberg R, Narfström K. T3-T4 disc herniation in a German shepherd dog. *Vet Rec*, 2002;151:769-70.
- Moissonnier P, Meheust P, Carozzo C. Thoracolumbar lateral corpectomy for treatment of chronic disk herniation: technique description and use in 15 dogs. *Vet Surg*, 2004;33(6):620-8.
- Vizcaíno Revés N, Bürki A, Ferguson S, Geissbühler U, Stahl C, Forterre F. Influence of partial lateral corpectomy with and without hemilaminectomy on canine thoracolumbar stability: a biomechanical study. *Vet Surg*, 2012;41(2):228-34.
- Tanaka N, Kitagawa M, Ito D, Watari T. A modified lateral muscle-separation approach for mini-hemilaminectomy. *Vet Rec*, 2013;173(12):296-7.
- Flegel T, Boettcher IC, Ludewig E, Kiefer I, Oechtering G, Böttcher P. Partial lateral corpectomy of the thoracolumbar spine in 51 dogs: assessment of slot morphometry and spinal chord decompression. *Vet Surg*, 2011;40(1):14-21.
- Griffin IV JF, Levine JM, Kerwin SC, Cole RC. Canine Thoracolumbar Intervertebral Disk Disease: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 2009;(March):1-14.
- Böttcher P, Flegel T, Böttcher IC, Grevel V, Oechtering G. Partial lateral corpectomy for ventral extradural thoracic spinal chord compression in a cat. *J Feline Med Surg*, 2008;10(3):291-5.
- Malik Y, Konar M, Wernick M, Howard J, Forterre F. Chronic intervertebral disk herniation associated with fused vertebrae treated by vertebral lateral corpectomy in a cat. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2009;22:170-3.
- Salger F, Ziegler L, Böttcher IC, Oechtering G, Böttcher P, Flegel T. Neurologic outcome after thoracolumbar partial lateral corpectomy for intervertebral disc disease in 72 dogs. *Vet Surg*, 2014;43(5):581-8.
- Janssens L, Beosier Y, Daems R. Lumbosacral degenerative stenosis in the dog. The results of epidural infiltration with methylprednisolone acetate: a retrospective study. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2009;22(6):486-91.
- Meij P. Degenerative lumbosacral stenosis in dogs. *Vet Clin NA Small Anim Pract*, 2010;40(5):983-1009.



Epilepsia genética canina

Fernando Carlos Pellegrino*

*MV. PhD. Profesor, Área Anatomía, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
Email: fernando.pellegrino@speedy.com.ar

Introducción

La utilización del perro como modelo genético para ciertas enfermedades humanas siempre ha sido de interés en la investigación. Ambas especies pueden sufrir epilepsia en forma espontánea, y comparten muchas características clínicas de esta enfermedad. Las investigaciones sobre epilepsia hereditaria en los humanos han llevado al descubrimiento de varias mutaciones genéticas involucradas en el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, la gran mayoría de las epilepsias humanas permanecen sin explicación. Existen modelos de epilepsia en ratones que incluyen genes únicos de aparición espontánea y de "knock out"; sin embargo, otros modelos poligénicos son difíciles de interpretar, como en los humanos. Este hecho parece que también ocurre en la epilepsia genética canina.

Hasta la fecha, se ha podido describir la mutación genética en 2 formas de epilepsia canina: las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP), que son un grupo de trastornos de tipo estructural y metabólico; y un tipo particular de epilepsia genética (EG) asociada con una raza, la epilepsia juvenil familiar benigna (BFJE,

por su sigla en inglés) de la raza Lagotto romagnolo.

El descubrimiento de las mutaciones genéticas en las EMP ha sido más exitoso, y en la actualidad ya se conocen varios genes. El primer gen canino de epilepsia estructural y metabólica fue encontrado en el Dachshund miniatura de pelo duro con enfermedad de Lafora. A este hallazgo le siguieron otros 8 genes relacionados con estas particulares formas de lipofuscinosis ceroides neuronal (LCN). Seis de los genes de las EMP caninas son ortólogos de los síndromes humanos correspondientes, mientras que los otros 2, *ARSG* y *ATP13A2* son nuevos genes que pueden ser utilizados en la actualidad como candidatos para el estudio de las LCN de los humanos.

En relación con la EG canina, se ha descrito un solo gen para un tipo específico de epilepsia, que consiste en una mutación *LG12* en los perros de raza Lagotto romagnolo afectados por BFJE. Este gen es también un nuevo candidato para los estudios de la epilepsia benigna de la infancia en humanos.

Sin embargo, la mayoría de los estudios en razas de perros con epilepsia idiopática (EI) clásica han fracasado en la identificación de los genes

o los *loci* de interés, o bien, como sucede en las EI complejas de ratones y humanos, han identificado múltiples loci de caracteres cuantitativos (QTL, por su sigla en inglés), que son segmentos de ADN vinculados con genes que subyacen a un carácter cuantitativo y que se transmiten por herencia poligénica. Aunque existe mucha expectativa por los estudios que se están realizando sobre epilepsia canina, si las EI de los perros demuestran ser complejas desde el punto de vista genético, como en humanos y ratones, descifrar sus bases continuará siendo un desafío.

Características clínicas de la epilepsia en perros y humanos

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por su sigla en inglés) ha definido la "crisis epiléptica" como la "ocurrencia transitoria de signos clínicos debidos a una actividad eléctrica anormal excesiva o sincrónica en el cerebro", y la "epilepsia" como un "trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas".¹ Esta última definición requiere la ocurrencia de, al menos, 2 episodios convulsivos para que el

NEUROLOGÍA | Epilepsia genética canina

paciente sea definido como un verdadero epiléptico.

Todos los factores que pueden afectar el cerebro, como traumas cerebrales, neoplasias, enfermedades degenerativas, infecciones, enfermedades metabólicas, entre otras, predisponen a un sujeto a padecer epilepsia.² Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia se encuentran factores genéticos a los que se puede considerar responsables de generar epilepsia. Este tipo de epilepsias (sin un daño cerebral aparente) han sido siempre denominadas "idiopáticas", y la mayoría están causadas por mutaciones en canales iónicos.³

Los canales iónicos se pueden clasificar, en función del tipo de estímulo para su apertura o cierre, en canales activados por voltaje, cana-

les activados por ligando y canales mecanosensibles. Hasta la fecha, se conocen mutaciones en 15 tipos diferentes de canales que causan EI. Los canales involucrados en la aparición de la EI pertenecen tanto a aquellos dependientes de voltaje, importantes para la generación y control de potenciales de acción en la membrana, como a aquellos canales activados por ligando, implicados en la transmisión sináptica. En ambos casos, la forma del canal cambia para permitir o impedir el paso de cada uno de los iones que controla. El estudio de las diferentes mutaciones en los genes de los canales iónicos no sólo explica parte de la fisiopatología y, en algunos casos, el fenotipo epiléptico, sino que orienta la investigación hacia el tratamiento más acertado.⁴

Los canales iónicos están relacionados en forma directa con la excitabilidad de la membrana neuronal y la liberación de neurotransmisores. El correcto funcionamiento de la corteza cerebral se basa en el equilibrio entre la entrada y salida de iones, y cualquier perturbación de este equilibrio puede causar una hiperexcitabilidad incontrolada. Por otra parte, los canales iónicos tienen un papel relevante en la sincronización y propagación de las descargas que producen las crisis, de manera independiente de las causas que lo provoquen.⁵ Sin embargo, existen otras vías neurológicas que pueden conducir a un estado de hiperexcitabilidad. De hecho, las mutaciones en genes que estén implicados en la plasticidad neuronal, el desarrollo neuronal o el me-



HEMATOLOGIA QUIMICA CLINICA - SEROLOGIA - ENDOCRINOLOGIA
BACTERIOLOGIA - PARASITOLOGIA

JAVIER A. MAS (Médico Veterinario - Docente Cátedra de Inmunología - F.C.V. - U.B.A.)

Laboratorio dedicado a la capacitación de Médicos Veterinarios en el área de Análisis Clínicos

- Extracciones a domicilio efectuadas por profesionales
- Retiro de muestras por consultorio sin cargo
- Impresión de sus protocolos a través de la pág. web
- Entrega de material para toma de muestras
- Extracciones en Laboratorio
- Entrega de resultados vía Fax y/o por E-mail

Contamos con las secciones de Hematología y Química sanguínea totalmente automatizada lo que lleva a una máxima confiabilidad en un menor tiempo.

Laboratorio inscripto desde 1987 en el Programa de Control de Calidad Interlaboratorial de la Federación Bioquímica de la Pcia. de Buenos Aires.

URGENCIAS DOMINGOS Y FERIADOS

GRAN BUENOS AIRES

Chanas 1185
(1706) Haedo Norte • Pcia. de Bs. As.

Teléfonos y Fax directos: (54-11) 4443-3090 / 4659-9344 / 4115-1913 / 4115-1955
e-mail: diagnostest@labdiagnostest.com
Visite nuestra página: www.labdiagnostest.com



tabolismo neuronal, son candidatas potenciales a ser causantes de epilepsia. El primer gen descrito cuyas mutaciones causan epilepsia y que no codifica para un canal iónico es *LG11*. Las mutaciones en este gen causan, en el ser humano, epilepsia autosómica dominante lateral del lóbulo temporal (ADLTE, por su sigla en inglés).⁴

La epilepsia no es una enfermedad única, sino que incluye un conjunto de trastornos que han sido divididos históricamente en idiopáticos (o primarios) y sintomáticos (o secundarios).⁶ La epilepsia sintomática puede resultar de un extenso conjunto de causas, tales como anomalías metabólicas o tóxicas, neoplasias, infecciones o traumatismos, entre otras. Los síndromes convulsivos crónicos, recurrentes, que no presentan ninguna anormalidad detectable subyacente, ni patologías previas se denominan "idiopáticos", y se presume que obedecen a una causa genética. Sobre la base de los avances en biología molecular, la ILAE actualizó hace poco su terminología en relación con la etiología de las epilepsias, y agrupó a las epilepsias en 3 categorías:

1. Genética: en la que el signo clínico primario son las convulsiones ocasionadas de manera directa por un defecto genético.
2. Estructural y metabólica: en la que otra condición distinta, como una infección o un traumatismo, puede incrementar el riesgo de desarrollar epilepsia.
3. De causa desconocida: en la que el mecanismo subyacente es aún desconocido y podría resultar de un trastorno genético o de otro trastorno no descrito todavía.⁷

En la nueva clasificación de la ILAE, las epilepsias genéticas y las epilepsias de causa desconocida pueden incluir las El clásicas de los perros.

Los perros parecen ser excelentes organismos modelo para el estudio de enfermedades humanas, en particular, enfermedades complejas. La hipótesis general que subyace a muchos de los estudios es que las enfermedades probablemente causadas por la interacción de numerosos genes en los humanos, en los perros podrían estar causadas por unos pocos genes, e incluso por una mutación única. Esta hipótesis asume que los perros de una determinada raza son más propensos a estar muy relacionados entre sí que los individuos de la mayoría de las poblaciones humanas y, en consecuencia, es más factible que se encuentre presente un efecto fundador o efecto del padre popular. La prueba de este concepto se encuentra en un trabajo con perros con lupus eritematoso sistémico complejo.⁸ Los autores identificaron 5 *loci* asociados con esta enfermedad en la raza Retriever de Nueva Escocia, y demostraron que los factores de riesgo genético son homogéneos. Sobre la base de estos conceptos, se han realizado investigaciones bajo la forma de estudios de mapeo en poblaciones caninas de razas de relativa pureza y genealogías aisladas en las que naturalmente ocurre la epilepsia, en un esfuerzo por superar la heterogeneidad de locus que a menudo afecta a los estudios de epilepsia genética en humanos.

Tanto en perros como en humanos, la convulsión en sí misma es el resultado de una actividad eléctrica incontrolada en la corteza cerebral o en el hipocampo, que puede producir un espectro de cambios com-

► *Los perros parecen ser excelentes organismos modelo para el estudio de enfermedades humanas, en particular, enfermedades complejas.*

portamentales, determinados por las poblaciones neuronales que se encuentren sincronizadas en ese momento. Las crisis más suaves son las de ausencias, en las que ocurren breves alteraciones de la conciencia sin otro tipo de anormalidades. Este tipo de crisis a menudo pasa desapercibida o no es reconocida por los propietarios de los perros, e incluso por los padres de niños pequeños, en el caso de los humanos. Un poco menos leves son las crisis parciales o de inicio focalizado, que se localizan en una región cerebral acotada y resultan en la pérdida de control por parte del paciente de un miembro, la mitad del cuerpo, o la cabeza y el cuello (a veces descritas como actitudes de "cazar moscas" en los perros). Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (TCG) son graves e involucran toda la corteza cerebral desde el comienzo de la descarga.⁹ Este tipo de crisis son reconocidas

NEUROLOGÍA | Epilepsia genética canina

con facilidad por los propietarios de los perros. En el peor de los casos, las convulsiones TCG pueden ser seriadas y requerir hospitalización, o progresar a un status epiléptico, condición que puede poner en riesgo la vida del paciente si no se trata en forma adecuada.⁹ Algunos casos de crisis focales o de inicio focalizado pueden progresar a convulsiones TCG. Es particularmente difícil saber con qué frecuencia ocurren en perros o en niños, porque el signo inicial puede no ser advertido.

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica generada por las neuronas cerebrales. La actividad eléctrica se define sobre la base de las bandas de frecuencia, que incluyen todo el espectro de ritmos originados en el

cerebro. Determinados patrones de ondas, incluidas puntas y ondas agudas, son indicativos de epilepsia. El EEG es vital para el diagnóstico y la clasificación de las EI en humanos, y además permite la categorización de los síndromes convulsivos. Está bien documentado que el EEG obtenido de perros normales y epilépticos es similar al de los humanos.^{10,11,12} Sin embargo, no se utiliza de manera rutinaria. Un EEG adecuado requiere que el paciente esté quieto durante al menos 30 minutos e, idealmente, dormido durante una porción del registro, lo que es difícil de conseguir en los perros. La sedación o la anestesia, que se utilizan como métodos de restricción en esta especie, en muchos casos afectan el EEG de manera sustancial. Por estos motivos, este

estudio no se realiza como rutina en las clínicas veterinarias, y la ausencia de patrones dificulta la clasificación de los síndromes epilépticos caninos con la precisión que se logra en los humanos. En el año 2010, se describió la realización de una videoelectroencefalografía a largo plazo para un solo perro.¹³ Se utilizó sedación para colocar los electrodos y, una vez despierto el animal, se obtuvieron 5 horas de videoelectroencefalograma. Esta técnica permitió un diagnóstico firme de crisis de ausencias con características mioclónicas, y permitió establecer una comparación directa con las ausencias mioclónicas de los humanos. El uso de esta metodología en los perros podría optimizar la capacidad para clasificar fenotípicamente a los perros afectados.

Un paso más allá para ofrecer calidad en salud animal

PRECISIÓN

- TSH ■
 - T4 Libre específica ■
 - Antitiroglobulina ■
 - Test Alergia con ■
- alergenos regionales

+ INNOVACIÓN

Nuevo
 Diagnóstico genético
 de mielopatía degenerativa

Resultados On Line

Resultados por Email, Fax e IVR 24 hs.

Extracción a Domicilio

Retiro de muestras

Asesoramiento a profesionales

Guardias



LABORATORIO DE LA CALLEADA
 PA. N° 300-003
 Laboratorio certificado Iso 5001:2008



Ramón L. Falcón 2534 / C1406GNZ - CABA
 Tel.: +54 (11) 4610-9999 y líneas rotativas
 veterinariainformes@rapela.com.ar

www.rapela.com.ar
 facebook.com/laboratoriorapela

Laboratorio Dr. Rapela
 Laboratorio de Referencia



En sentido técnico, el inicio de una convulsión, el aura, se produce cuando se observan las primeras anomalías en un EEG en los humanos. Esta etapa, que puede durar desde horas hasta días, es fácilmente ignorada por los propietarios de los perros afectados, y desde el punto de vista clínico puede caracterizarse por debilidad e inseguridad.⁶ La convulsión en sí misma es, por lo general, corta (segundos a minutos) y durante la recuperación puede ocurrir que el perro esté desorientado, confuso, ciego en forma temporal y agresivo en ocasiones. Algunos tipos de crisis, como las de ausencias, son difíciles de reconocer en muchos pacientes y requieren EEG para el diagnóstico.

Un diagnóstico de EI sólo puede alcanzarse en los perros después de un protocolo diagnóstico de exclusión, que debe incluir una cuidadosa anamnesis, análisis bioquímicos de sangre, un exhaustivo examen físico y neurológico, imágenes de cerebro y análisis de líquido cefalorraquídeo para poder descartar otras causas de actividad convulsiva recurrente. Mientras que la gran mayoría de los perros con EI son completamente normales en el período interictal,⁹ algunos pueden presentar ligeras anomalías, como ataxia episódica durante los intervalos libres de crisis,¹⁴ al igual que en los humanos.¹⁵

La epilepsia es una condición clínica crónica tratable. Aproximadamente, en el 50% de los casos se consigue una remisión temprana de las crisis con el primer tratamiento, en el 25-35% de los casos esto se logra tras uno o más cambios en la terapia anticonvulsiva, y un 15-25% de los pacientes son resistentes a los fármacos utilizados. En la actualidad, el 70% de los nuevos casos

diagnosticados en niños y adultos responden de forma adecuada al tratamiento con fármacos, y después de 2-5 años de terapia, el 60% de los pacientes pueden dejar el tratamiento sin sufrir recaída alguna.⁴

Sin embargo, a pesar del relativo éxito de los tratamientos, todas las terapias de las que se dispone en la actualidad son sintomáticas, es decir, evitan la aparición de las crisis, pero no curan la enfermedad. Asimismo, está comprobado que el control inadecuado de un paciente epiléptico puede causar daño cerebral permanente y trastornos del aprendizaje. Por todo esto, resulta de gran importancia identificar los mecanismos moleculares por los que se produce la epilepsia, a fin de localizar nuevas dianas moleculares que permitan desarrollar fármacos antiepilépticos más efectivos para cada caso.⁴

Epilepsia genética canina

Se ha argumentado que, en las poblaciones de perros, es más probable encontrar un efecto fundador que subyace a muchos de sus complejos fenotipos, y que las bases genéticas para enfermedades como la epilepsia hereditaria podrían ser menos complicadas que en los humanos.^{16,105} Por este motivo, el interés se ha centrado en utilizar perros de razas puras como modelos de epilepsia hereditaria de esta enfermedad en humanos. La utilización de este modelo de epilepsia podría facilitar la identificación de nuevos genes involucrados en el funcionamiento del SNC, así como nuevos genes que desempeñarían un papel en la epilepsia humana hereditaria, y que podrían compararse en estudios genéticos.¹⁷

Las mutaciones genéticas descritas hasta el momento para las epilepsias de los perros incluyen las mutaciones responsables de las EMP (un grupo de trastornos de tipo estructural y metabólico), y de la BFJE del Lagotto romagnolo.

Epilepsias mioclónicas progresivas con mutaciones conocidas

Las EMP se caracterizan por un deterioro progresivo del estado neurológico del individuo afectado. No se trata de EI clásicas, porque los perros presentan, con frecuencia, trastornos de conciencia en los períodos interictales, y el proceso de enfermedad es progresivo y de naturaleza degenerativa. Además, los individuos afectados tienen alteraciones metabólicas e histopatológicas que pueden observarse post mórtem. Las investigaciones en varias razas de perros con EMP hereditarias han tenido gran éxito y han podido establecer el origen de las mutaciones en los genes ortólogos que producen trastornos similares en los humanos.¹⁷

En el año 2005, se publicó un artículo sobre la mutación causante de la EMP autosómica recesiva conocida como "enfermedad de Lafora" (EMP2) en el Dachshund miniatura de pelo duro.¹⁸ Dicha enfermedad resulta de una expansión bialélica de una repetición dodecamérica en el gen *EPMB2*. Los cambios histopatológicos que presentan los perros afectados consisten en la aparición de los característicos cuerpos de Lafora intracelulares en múltiples tejidos, incluidos los del cerebro, músculos, hígado y corazón.^{19,106} La enfermedad de Lafora también afecta a los humanos, y las mutaciones han sido encontradas en el gen laforina



► *Las mutaciones genéticas descritas hasta el momento para las epilepsias de los perros incluyen las mutaciones responsables de las epilepsias mioclónicas progresivas (un grupo de trastornos de tipo estructural y metabólico), y de la epilepsia juvenil familiar benigna del Lagotto romagnolo.*

(EPM2A)²⁰ y en el gen malina (*NHL-RC1*, también llamado “*EPM2B*”).^{21,22} Esto es una clara demostración de un gen ortólogo mutado en 2 especies, que provoca una enfermedad de características clínicas similares.

Las LCN son un grupo de EMP hereditarias producidas por enfermedades de almacenamiento lisosómico. Causan convulsiones, además de otros signos clínicos, y se caracterizan por la acumulación de cuerpos autofluorescentes de almacenamiento lisosómico. Las LCN se observan en pacientes humanos, así como en muchas razas de perros, y sus mutaciones han sido descritas para 8 LCN caninas.¹⁷ La primera de ellas fue una mutación con sentido erróneo en *CLN8* en perros Setter inglés con LCN.²³ Las mutaciones en este gen han sido también observadas en pacientes humanos con LCN, aunque la velocidad de progresión de la enfermedad en esta especie es distinta que en los perros, al igual que los signos clínicos.^{24,25} Casi de manera simultánea, se describió una mutación en *CLN5* en perros Border collie afectados por LCN.²⁶ Existe una variante humana de LCN con mutación en *CLN5*, con un cuadro clínico similar al que se observa en

esta raza de perros, con la diferencia de que sólo unas pocas personas presentan trastornos de conducta, mientras que esta característica clínica es común en el Border collie. Más tarde, se describió una mutación con sentido erróneo en *CTSD* en perros Bulldog americano con LCN;²⁷ casi en forma inmediata, se comunicaron mutaciones en este gen en 2 casos de LCN humanas.^{107,108} En el mismo año, se publicó un artículo acerca de la mutación subyacente a un caso de LCN en un perro Dachshund,²⁸ en la que una delección de un solo nucleótido predecía un desplazamiento del marco de lectura y un codón de parada prematuro en el gen *TPP1* canino. Este gen es el ortólogo del *CLN2* humano, cuya mutación ya era conocida en la LCN de esta especie.

Más recientemente, se han descrito 4 mutaciones más para LCN caninas. El Bull terrier de Staffordshire americano segrega una LCN de comienzo en la edad adulta, similar a la LCN humana de comienzo tardío, conocida como enfermedad de Kuf. Esta raza de perros presentó una sustitución no sinónima (el cambio de nucleótidos origina un cambio en la capacidad codificante del ARNm) en *ARSG*, que representa un nuevo gen candida-

to para los pacientes humanos con esa enfermedad.²⁹ Una segunda mutación para LCN fue descrita en el Dachshund, esta vez en *PPT1*, un gen bien conocido y definitivamente asociado con LCN humana.³⁰ Más tarde, se describió una mutación con sentido erróneo en *CLN6* en un perro Pastor ovejero australiano con un caso probable adicional, también homocigótico para esta mutación.³¹ *CLN6* es otro gen bien estudiado en la LCN humana. Más recientemente, se ha descrito una delección de un solo nucleótido que predice un codón de parada prematuro en *ATP13A2* en perros Terrier tibetano.³² De manera sorprendente, mientras que esta mutación provoca LCN en esta raza, mutaciones de proteína truncada similares en el gen ortólogo humano provocan el síndrome de Kufor-Rakeb, un trastorno neurodegenerativo no clasificado como una LCN. Además, los fenotipos se superponen sólo en forma parcial en estas 2 especies: el fenotipo Terrier tibetano se asemeja más a la enfermedad de Kuf que al síndrome de Kufor-Rakeb. Hasta la fecha, se han comunicado 8 genes diferentes en casos humanos de LCN,³³ 6 de los cuales también se describieron en perros (*PPT1*,



TPP1 o *CLN2*, *CLN5*, *CLN6*, *CLN8*, y *CTSD*). Dos de los genes caninos de LCN (*ARSG* y *ATP13A2*) han sido establecidos como excelentes candidatos para LCN humanas sin resolver. Las epilepsias genéticas caninas por LCN proveen modelos animales para las LCN genéticas humanas y han mejorado el conocimiento acerca de la neurodegeneración, particularmente, en los casos en los que las mutaciones en genes ortólogos producen fenotipos diferentes.¹⁷

Genética de la epilepsia idiopática canina

Razas con presunta propensión a la epilepsia idiopática hereditaria

Se ha comunicado que la prevalencia de la EI canina, basada en una población de perros no referenciada, es del 0,5-5%,³⁴ lo que determina que sea una de las especies domésticas con más alta prevalencia de epilepsia de manifestación espontánea.³⁵ Esta prevalencia puede ser mucho más alta en razas específicas; por ejemplo, en las variedades de Pastor belga variedad Tervueren y Groenendael se ha estimado una prevalencia del 9,5%,³⁶ y en una familia extensa de Pastor belga se ha comunicado una prevalencia tan alta como del 33%.³⁷ Existe una cantidad creciente de literatura que sustenta las bases hereditarias de la EI en muchas razas, con una variedad de propuestas de modelos de herencia genética. Se piensa que la mayoría de las EI tienen una base genética,³⁸ y la EI se ha comunicado en casi todas las razas de perros, así como en los mestizos.¹⁷

Muchas razas con una alta prevalencia de EI han sido estudiadas en profundidad. Las posibles bases genéticas o hereditarias fa-

miliares se han investigado en el Beagle,³⁹ Pastor alsaciano,⁴⁰ Pastor belga,^{41,42,43,44,37} Boyero de Berna,⁴⁵ Border collie,⁴⁶ Dálmata,⁴⁷ Springer spaniel inglés,⁴⁸ Retriever dorado,⁴⁹ Wolfhound irlandés,⁵⁰ Keeshond,^{51,52} Labrador,^{53,54} Caniche estándar^{47,55} y Vizsla.⁵⁶ Los estudios se han hecho sobre la base de la descripción del fenotipo clínico, el examen del pedigrí y la sugerencia de un potencial modo de heredabilidad.

El Lagotto romagnolo es el primer modelo de EG publicado, y se discutirá más adelante.^{14,57}

Otras razas, como el Pastor ovejero australiano, Terrier de Norwich y Gran boyero suizo, por nombrar algunas, también han sido objeto de investigación sobre EI, pero la descripción clínica y los posibles modos de herencia no han sido publicados todavía.¹⁷ Es probable que no haya información suficiente sobre otras razas que padecen EI para establecer en forma definitiva una posible predisposición genética; tal es el caso del Boxer o del Pastor de Shetland.¹⁷ Se ha informado acerca de la presencia de epilepsia en el Boxer, y se ha determinado una heredabilidad media a alta,⁵⁸ pero los estudios no dan la certeza de que el diagnóstico de EI haya sido realizado en forma correcta. Se ha comunicado que la epilepsia en el Pastor de Shetland parece ser hereditaria en una forma dominante autosómica o multifactorial;⁵⁹ en este estudio, los perros afectados presentaban lesiones histopatológicas en el cerebro, y no se pudo saber con certeza si eran primarias o si eran secuelas de las convulsiones. Finalmente, se ha comunicado un caso de epilepsia genética en el Spitz finlandés;^{11,60} el estudio incluye los hallazgos del EEG, pero aún no se ha comunicado el modo de herencia.

Entre los estudios de EI que utilizan análisis de segregación de pedigrí, se ha encontrado evidencia de una herencia autosómica recesiva o un gen de efecto mayor, y en ambos casos podría ser debido al efecto fundador. Sin embargo, muchos estudios no han podido descartar la herencia poligénica. Por ejemplo, en un estudio en Springer spaniel inglés, el modo de herencia parece ser autosómico recesivo con penetración parcial, o poligénico;⁴⁸ en forma similar, en perros Vizsla los análisis de segregación mostraron que es probable que en esta raza la EI se herede de un modo autosómico recesivo, aunque la herencia poligénica no ha podido ser descartada.⁵⁶

El fenotipo clínico de la EI tiene variación entre razas. En algunas, se manifiesta con mayor frecuencia como crisis de comienzo focal, mientras que, en otras, las crisis son generalizadas, en su mayoría. El porcentaje de perros epilépticos que tienen crisis seriadas y status epiléptico también varía. Teniendo en cuenta todos los datos, es claro que, como en los humanos, pueden existir múltiples *loci* para la EI en los perros, algunos de ellos simples y otros, complejos, y que probablemente exista más de un locus para la EI en muchas razas.¹⁷

Epilepsias genéticas con mutaciones conocidas *Epilepsia juvenil familiar benigna recesiva del Lagotto romagnolo*

Comienza entre las 5-9 semanas de vida y remite típicamente a los 4 meses de edad.^{14,57} La causa genética de este síndrome fue identificada hace poco tiempo como una mutación con sentido erróneo en *LG12*, un gen



NEUROLOGÍA | Epilepsia genética canina

ortólogo del gen humano *LG11* de la epilepsia.⁵⁷ Por este motivo, la BFJE de esta raza se considera modelo biológico espontáneo de la epilepsia autosómica dominante lateral del lóbulo temporal humana (ADLTE).

El desarrollo cerebral posnatal de los mamíferos ocurre en 3 fases. La primera es la construcción de la red neuronal primaria (desde el nacimiento hasta los 2 años de edad en el ser humano, hasta la primera semana de edad en el ratón y aproximadamente hasta los 2 meses de edad en el perro). En los humanos, en esta fase se genera una red de alrededor de un cuatrillón de sinapsis. La segunda fase, llamada “de poda” o “de reducción” (desde los 2 a los 10 años de edad en el ser humano, desde la semana 1 hasta los 17 días de edad en el ratón y aproximadamente desde los 2 a los 4 meses de edad en el perro), se distingue por la remoción masiva de las sinapsis innecesarias o inapropiadas, que constituyen casi la mitad de las sinapsis originales. Estas actividades se realizan a través de un proceso selectivo de fortalecimiento de las conexiones ideales, eliminación de las redundantes y formación de nuevos contactos. Es muy escaso el conocimiento de los mecanismos básicos que dirigen esta reorganización masiva y que determinan el cerebro adulto. La fase final dura el resto de la vida, y se caracteriza por la estabilidad de las sinapsis establecidas.^{61,62,63}

En medicina humana, las epilepsias son las enfermedades neurológicas más frecuentes de los niños de 2 a 10 años de edad que se encuentran en la segunda fase del desarrollo cerebral posnatal. Tres de las más comunes son la epilepsia rolándica benigna, el síndrome de Panayio-

topoulos y la epilepsia de ausencia infantil (CAE, por su sigla en inglés). Las 2 primeras son epilepsias de comienzo focal, en las que las convulsiones se originan en una región definida del cerebro, mientras que la CAE es una epilepsia generalizada, en la que las convulsiones parecen generarse de manera simultánea en todas las regiones cerebrales. Los 3 síndromes comparten una característica fundamental, que es la remisión después de los 10 años, es decir, después de que se completa la reducción de las sinapsis.⁶⁴ Los 3 son síndromes complejos desde el punto de vista genético, y la escasez de información genética ha impedido comprenderlos adecuadamente y entender el modo y la causa por la que remiten. Hasta la fecha, se han descubierto unas pocas mutaciones de canales iónicos en la CAE (por ejemplo, en *GABRG2*, *CACNA1H*), que representan mucho menos del 1% de los pacientes con este síndrome.⁶⁵

Mientras que los 3 síndromes arriba mencionados comienzan y terminan en la fase del neurodesarrollo de reducción de sinapsis, otras epilepsias genéticas empiezan cerca o después de la finalización de dicha fase, después de los 8 años de edad en la mayoría de los casos. Éstas incluyen la epilepsia mioclónica juvenil (JME, por su sigla en inglés; con una penetrancia de ~50%), generalizada, con mutaciones identificadas hasta el momento en los genes *EFHC1* o *GABRA1*,^{66,67} y la epilepsia autosómica dominante lateral del lóbulo temporal (ADLTE, por su sigla en inglés, también llamada “epilepsia parcial autosómica dominante con características auditivas”; con una penetrancia de 67%), de comienzo focal,⁶⁸ con mutaciones en el gen *LG11*.⁶⁹ La JME es, por lo

general, una epilepsia que no remite durante el resto de la vida.⁷⁰ La tasa de remisión en la ADLTE no ha sido determinada, aunque la literatura indica que, en la mayoría de los casos, persiste aun con medicación anticonvulsiva, a diferencia de la epilepsia rolándica benigna.^{70,71}

La ADLTE cursa con crisis parciales simples visuales (imágenes simples) o auditivas (zumbido, ruido de maquinaria) que a menudo presentan generalización secundaria, y que aparecen en las primeras horas de sueño. Las crisis son escasas y responden bien a los fármacos antiepilépticos, aunque con frecuencia reaparecen al suspender la medicación. No suele haber estupor postcrisis, pero los pacientes refieren cefalea después de las crisis. El EEG interictal es habitualmente normal, aunque puede detectarse actividad epiléptica a nivel temporooccipital, por lo general, unilateral. La neuroimagen es normal. Este cuadro clínico fue descrito en 1995 por Ottman y colaboradores,⁷² quienes además mapearon esta enfermedad en el cromosoma 10q. Hasta entonces, se creía que sólo las epilepsias denominadas “generalizadas” tenían un componente genético. Sin embargo, este estudio fue la primera evidencia descrita acerca de una epilepsia parcial con una causa genética.

Como se ha mencionado, la ADLTE está causada por mutaciones en el gen *LG11*.⁶⁹ En la actualidad, poco se sabe acerca de su función. Desde que, en 1998, se describió este gen como “gen supresor de tumores”,⁷⁶ han aparecido diferentes trabajos en los que se lo ha relacionado con varias funciones. Al comparar los perfiles de expresión de genes antes y después de la transfección con *LG11* de líneas celulares con gliomas, des-

**NUESTROS PRODUCTOS
PARA CANINOS Y FELINOS**

MOKSHA 
UN SHAMPOO PARA CADA NECESIDAD

LÍNEA MEDICADOS



● ANTISÉPTICO ANTIMICÓTICO
CLORHEXIDINA 4%



● ANTISEBORREICO
PERÓXIDO DE BENZILIL



● ANTISEBORREICO
SULFURO DE SELENIO



● ANTISEBORREICO
ACEITE DE JOJIBA



● ANTISEBORREICO
AZUFRE/AC.SALICÍLICO/COALTAR



● ANTIALÉRGICO
ÁCIDO LÁCTICO, HIDROCORTISONA
Y DIFENHIDRAMINA

LÍNEA COSMÉTICA



● BELLEZA EXTRA BRILLO
HENNA



● CREMA DE ENJUAGUE
ACEITE DE PALTA/ZANAHORIA



● ANALERGÉNICO
CACHORROS
ANIMALES DE PIEL SENSIBLE

ANTIPARASITARIO EXTERNO



● PULGUCICIDA, GARRAPATICIDA
Y PIOJICIDA



PRESENTACIONES

Moksha: Soluciones definitivas a problemas crónicos como: Seborreas, Infecciones, Hongos, Parásitos externos, picazón, rascado y erosiones autoproducidas. **CONSULTE A SU DISTRIBUIDOR**

 **Interbiol** s.r.l.

MÁS DE 30 AÑOS DE EXPERIENCIA AL SERVICIO DE LAS MASCOTAS

Santa Rosa 4110. B1644BWG Victoria – (54 11) 4714 7037 – interbiolsrl@gmail.com
www.interbiol.com.ar www.facebook.com/moksha.shampoo

NEUROLOGÍA | Epilepsia genética canina

pués de la reexpresión de LGI1 se observó una expresión disminuida de genes relacionados con la matriz extracelular y de genes de la familia de las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP), en particular, MMP1 y MMP3.⁷³ Estas proteínas están relacionadas desde el punto de vista estructural y funcional con las endopeptidasas dependientes de zinc que incluyen 4 subfamilias, colagenasas, gelatinasas, estromelinas y metaloproteasas transmembrana, y son proteínas que se secretan al medio en forma de pro-MMP, y que se activan después por corte proteolítico. LGI1 reduce la expresión de las MMP.⁷⁴

Existen evidencias de que las MMP desempeñan un papel durante el desarrollo del cerebro y la migración neuronal,⁷⁵ de modo que la

reducción de su expresión podría contribuir a reducir la propensión a padecer epilepsia, afectando la migración neuronal.⁷³ Después de ser secretada, LGI1 interactúa con una subfamilia de la familia de proteínas de membrana ADAM (metaloproteinasas y desintegrinas).^{77,78} Los miembros de esta subfamilia ADAM11, ADAM22 (postsinápticas) y ADAM23 (presináptica) carecen del dominio metaloproteinasa que otras ADAM utilizan para transmitir las señales extracelulares al interior de la neurona.⁷⁸ Las funciones de LGI1 en estos receptores se han esclarecido en estos últimos años. La interacción con ADAM22 postsináptico fortalece y estabiliza las sinapsis que contienen este tipo de receptores.^{77,104,79} La interacción con

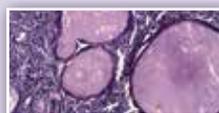
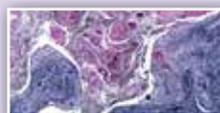
ADAM23 presináptico mejora la extensión de las neuritas de los axones que contienen estos receptores.⁸⁰ A través de la estructura codificada por las repeticiones de epitimpina (EPTP), LGI1 se une de manera simultánea con ADAM22 y ADAM23, y tracciona las membranas presinápticas y postsinápticas, estabiliza físicamente las sinapsis que contienen estas proteínas y fortalece la neurotransmisión en dichas sinapsis.⁷⁷ También regula la eliminación y la maduración neuronal terminal, mediante acciones presinápticas y postsinápticas combinadas.⁷⁹

Además, Schulte y colaboradores⁸¹ han encontrado que LGI1 se encuentra asociado con la subunidad Kv1.1 de los canales iónicos presinápticos de potasio dependien-



LABORATORIO VETERINARIO DE ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

Patología - Citología - Dermatopatología
Patología aviar - Necropsias
Análisis clínicos complementarios
Procesamiento de biopsias por endoscopia



PASANTÍAS

Se encuentra abierta la inscripción para realizar pasantías (con o sin tutor) en Citopatología Diagnóstica, dirigidas tanto a profesionales del laboratorio como a clínicos.

Av. de los Constituyentes 3255 Dpto. "A"
(CP1427BLD) - CABA - Argentina
Tel-Fax: (011-54) 4523-8090 | 4524-0601

Buscanos en Facebook

laboduchene@laboduchene.com | www.laboduchene.com.ar



tes de voltaje de tipo A, que modulan la transmisión sináptica en las neuronas del SNC.⁸¹ El canal iónico de potasio Kv1.1 se expresa a lo largo de todo el sistema nervioso y, especialmente, en las membranas axonales. En estos canales, la inactivación está mediada por la subunidad beta (Kvβ.1), que se encargaría de actuar como una bola que cierra el poro y evita así el intercambio de iones. Para explicar la capacidad de LGI1 para acomplejarse y modular la cinética de inactivación de los canales de potasio dependientes de voltaje de tipo A, los autores propusieron un modelo en el cual, en el hipocampo, la unión de LGI1 al canal previene el acceso de la subunidad Kvβ.1 al poro. Esta unión está implicada de manera directa en las propiedades eléctricas de las neuronas. Este modelo (a pesar de que LGI1 no presenta una estructura típica de subunidad de canal iónico) establecería un posible mecanismo que explicaría la aparición de crisis epilépticas por mutaciones en LGI1. Las mutaciones en LGI1 que causan la ADLTE no impiden a la subunidad Kvβ.1 inactivar el canal.⁸¹

En medicina veterinaria, se ha comunicado que la mutación del gen *LG2*, relacionado estrechamente con *LGI1*, causa una epilepsia de origen focal, remitente, en perros de raza Lagotto romagnolo de 1-4 meses de edad. Desde el punto de vista del neurodesarrollo, esta edad es equivalente al período de los 2-8 años en los humanos. *LG2* tiene una gran homología con el gen *LGI1* que causa la ADLTE en los humanos, y la mutación sin sentido que presenta en perros con BFJE es muy similar al tipo de mutaciones en *LGI1* que causan epilepsia. La consecuencia del truncamiento de *LG2* es idéntica a la de

LGI1, impide su secreción neuronal y su unión con receptores ADAM, lo que en la actualidad se postula como el principal mecanismo de epileptogénesis en la ADLTE.⁵⁷

La raza Lagotto romagnolo fue seleccionada en Italia para convertir a sus ejemplares en excelentes cazadores de trufas (un hongo ascomiceto de la familia *Tuberaceae*). Su popularidad fluctuó en relación con la industria de las trufas y, al principio de la década de 1970, cuando la raza estaba casi en extinción, un grupo de fanáticos decidió salvarla. En la actualidad, ha vuelto a ser popular y ya cuenta con miles de ejemplares, repartidos en los países más desarrollados. Esta raza es afectada por la BFJE,¹⁴ que comienza entre las 5-9 semanas de vida y remite por completo en forma sistemática a los 4 meses de edad. La remisión es tan absoluta y segura, que la epilepsia es considerada por muchos criadores como una desafortunada particularidad racial, y por eso a menudo es desatendida. Las crisis se manifiestan como temblores en todo el cuerpo, a veces asociados con alteración de la conciencia. El EEG revela descargas epilépticas unilaterales en las regiones occipital y centroparietal, y las imágenes por resonancia magnética (RM) son normales. Durante los meses que dura el cuadro clínico, los perros suelen presentar ataxia, signo que desaparece cuando cesan las crisis.¹⁴

La segregación de la enfermedad sugiere un tipo de herencia autosómico recesivo.⁵⁷ En un estudio reciente, en el que se realizó un mapeo de asociación genómica con ADN de 11 perros afectados y 11 camadas sanas, se encontró una fuerte asociación con marcadores en una región del cromosoma 3 (CFA3) que contiene

el gen *LG2*. La resecuenciación de *LG2* en individuos normales y enfermos reveló una transición de A a T, lo que da como resultado una mutación sin sentido c.1552A>T (p.K518X). Más tarde, se estudió la segregación del cambio de secuencia en el árbol genealógico de 140 perros. De los 28 perros afectados que se muestrearon, ninguno fue homocigótico para el tipo primitivo del nucleótido A, 26 de ellos (93%) fueron homocigóticos para el codón sin sentido, y otros 2 (7%) fueron heterocigóticos. Estos resultados llevaron a suponer que, en una pequeña cantidad de casos, la heterocigosis podría causar la epilepsia. Para confirmar esta suposición se estudió una población independiente de 36 perros Lagotto romagnolo sin lazos familiares entre sí. De ellos, 3 resultaron homocigóticos para c.1552T, y 14 fueron heterocigóticos. Los 3 perros homocigóticos padecían epilepsia, al igual que uno de los heterocigóticos (7%), lo que reafirmó la proporción de enfermedad transmitida mediante la heterocigosis, y la hipótesis de que *LG2:c.1552A>T* es la causa.⁵⁷

De los 140 perros genotipados, 112 no estaban afectados y, de éstos, 69 resultaron normales, 41 fueron heterocigóticos, mientras que 2 de ellos (1,8%) fueron homocigóticos para c.1552T. Estos 2 casos, si realmente no estuvieron afectados (los signos podrían haber pasado desapercibidos para el criador), hacen pensar en una herencia con penetrancia incompleta, tal como ocurre en otras afecciones caninas como la luxación del cristalino,⁸² la mielopatía degenerativa⁸³ y una forma de lipofuscinosis neuronal.²⁹

LG2 pertenece a una familia de 4 proteínas neuronales relacionadas de manera estrecha, incluida la muy estudiada *LGI1*. La comunicación de los



► *Seis de los genes de las epilepsias mioclónicas progresivas caninas son ortólogos de los síndromes humanos correspondientes, mientras que los otros 2, ARSG y ATP13A2 son nuevos genes que pueden ser utilizados en la actualidad como candidatos para el estudio de las lipofuscinosis ceroidea neuronal de los humanos.*

estudios funcionales y de expresión de *LG12*, combinada con los estudios previos de *LG11*, sugieren un nuevo concepto de las bases de la remisión, comunes a la epilepsia de la infancia.⁵⁷ Estos descubrimientos contribuyeron al esclarecimiento de los mecanismos de remodelación de la red sináptica

neuronal durante el desarrollo y muestran que hay sensibilidad al tiempo en la expresión de *LG11* y *LG12*, y se sospecha que actúan en los mismos receptores neuronales ADAM.

LG12 son proteínas compuestas por un extremo N terminal de repeticiones ricas en leucina (RRL) y un extremo C terminal con 7 repeticiones de EPTP.⁶³ La mutación K518X trunca *LG12* en la séptima repetición de EPTP. Una mutación sin sentido similar en *LG11* en las repeticiones de EPTP provoca ADLTE en los humanos. La gran mayoría de las mutaciones *LG11*, sin sentido u otras, impiden la secreción de la proteína codificada por el alelo mutante y, por ese motivo, la ADLTE es una enfermedad causada por la falta de secreción de la mitad de la cantidad requerida de *LG11*.^{84,71,85} Lo mismo sucede con la mutación *LG12* descrita en los perros Lagotto romagnolo.⁵⁷

El descubrimiento de la mutación para la EG del Lagotto romagnolo es particularmente importante, porque es la primera mutación descubierta para la epilepsia canina ligada de manera directa a remisión, es específica de un determinado estadio en el desarrollo, y arroja nuevos conocimientos sobre una nueva vía que resulta en epilepsia, distinta a las canalopatías.¹⁷

Epilepsia idiopática canina clásica en el Pastor belga: el descubrimiento de un nuevo locus génico

Como parte del actual Programa para investigar la genética de la epilepsia canina (www.eurolupa.org), se han desarrollado nuevos recursos para mapear los genes de EI en perros de raza Pastor belga que presentan epilepsia focal con o sin generalización secundaria.³⁶ Las crisis epilépticas en esta raza varían, en

su presentación, desde leves hasta intratables, y comienzan típicamente alrededor de los 3 años de edad.^{41,36} Varios análisis de pedigrí han sugerido distintos modos de herencia, desde recesiva simple a poligénica, con un gen principal o un gen con penetrancia incompleta.^{36,37,43,44} Un estudio genético con 366 perros que incluyó 74 casos clínicos identificó 6 *loci* tentativos en 4 cromosomas; sin embargo, debido a la falta de potencia y resolución del estudio, estos resultados no se consideraron concluyentes.⁴⁴

Hace poco tiempo, se realizó un estudio multicéntrico (Finlandia, Dinamarca y Estados Unidos) que incluyó la caracterización clínica y electroencefalográfica de 307 perros de raza Pastor belga (159 casos y 148 controles). En 40 de los perros afectados y en 44 de los perros sanos, se realizó un mapeo de asociación genómica de alta resolución para identificar loci de EI.⁸⁶ Como resultado, se detectó una fuerte asociación en CFA37, que fue reproducida de manera exacta en una cohorte independiente de 81 casos y 88 controles. De este modo se definió una región que contiene nuevos genes candidatos para la EI. Este estudio estableció el primer locus para la forma más común de EI canina.⁸⁶

La región asociada con CFA37 contiene 12 genes, de los cuales sólo 2, *ADAM23* Y *KLF7*, tienen funciones en los sistemas neuronales. Aunque no se han hallado mutaciones en *ADAM23* en pacientes humanos epilépticos, se ha comprobado su interacción con *LG11*, el gen asociado con la ADLTE en los humanos,⁶⁹ y con *LG12*, que causa BFJE en perros.⁵⁷ *KLFT* es un factor de transcripción neuronal requerida para la morfogénesis neuronal y para dirigir los axones en regiones específicas del cerebro.⁸⁷



En el estudio realizado en la raza Pastor belga, el análisis de secuencia de KLFT no reveló ninguna variante en la codificación. En cambio, el estudio de los exones de *ADAM23* evidenció un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) no sinónimo (es decir, una variación en la secuencia de ADN que afecta una sola base y que modifica la cadena de aa que produce) en el exón 12, que predice una mutación con sentido erróneo G1203A, causando un cambio de aminoácidos R387H. La frecuencia del alelo de riesgo fue del 72% en los perros afectados, comparado con el 49% de los controles. En este último grupo, el 22% resultó homocigótico para el alelo mutante. Se calculó que la homocigosis para el alelo A incrementa 7,4 veces el riesgo de presentar EI.⁸⁶

La variación genética también fue investigada en 114 perros epilépticos de otras 38 razas (3 perros epilépticos de cada raza); el genotipo homocigoto AA estuvo presente en el 19% de los perros afectados en 12 de las razas estudiadas (Barbet, Beagle, Caniche miniatura, Border collie, Dachshund, Dálmata, Grifón vandeano basset pequeño, Perro de aguas irlandés, Pinscher miniatura, Retriever dorado, Rottweiler y Whippet). En 15 de las razas estudiadas, el alelo de riesgo estuvo presente en forma heterocigótica en el 32% de los individuos. Los resultados del estudio sugieren que la variación observada no es causativa, sino un polimorfismo que probablemente se encuentre muy cercano a la mutación predisponente real.⁸⁶

Estudio de genes candidatos para epilepsia idiopática canina

Un estudio reciente de gen candidato, realizado con 4 razas de perros, investigó la asociación o vinculación

con microsatélites marcadores en genes que, según se sabía, estaban involucrados en la EI humana o murina.⁸⁶ Se examinaron 52 genes que codifican fundamentalmente canales iónicos y neurotransmisores en las razas Beagle, Gran boyero suizo, Springer spaniel inglés y Vizsla, pero no se encontró asociación mayor o vinculación con la EI en ninguna de las razas. Un estudio no publicado también utilizó un enfoque de genes candidatos y examinó la asociación de éstos en 18 razas de perros puros, y sus cruza. Se encontraron varias asociaciones de relevancia estadística, que fueron confirmadas con repeticiones de cohortes. Algunas de estas asociaciones eran específicas de raza, mientras que otras eran comunes a varias razas.¹⁷

Un problema crítico en los análisis de genes candidatos de este tipo es la ocurrencia de falsos positivos y falsos negativos, que pueden ser el resultado del sesgo del muestreo y de la estratificación de la población.

Farmacogenética y epilepsia idiopática canina

Además de los estudios sobre las mutaciones que causan enfermedades, también se desarrollan investigaciones de farmacogenética para evaluar la respuesta y la resistencia a los fármacos antiepilépticos. Un estudio publicado recientemente examinó el gen *ABCB1* (también llamado *MDR1*) en perros Border collie con EI. Los perros epilépticos de esta raza no suelen ser bien controlados con los fármacos antiepilépticos, y la resistencia a la medicación se desarrolla en más del 71% de los casos.⁴⁶ Se ha determinado que una variación en la secuencia del intrón 1 de *ABCB1* está asociada con la res-

puesta a los fármacos en esta raza.⁸⁹ Un trabajo previo, que había agrupado perros epilépticos de varias razas, había estudiado 30 genes involucrados en el metabolismo, destino y transporte de fármacos, para identificar aquellos genes asociados con la respuesta al fenobarbital.⁹⁰ Se identificaron 5 genes que, si bien no resultaron significativos después del ajuste para comparaciones múltiples, estaban presuntamente asociados con la respuesta al fármaco; 2 de ellos codifican canales iónicos (*KCNQ3* y *SCN2A2*) y 1 de ellos, un receptor de neurotransmisor (*GABRA2*). Es claro que se necesita una mayor cantidad de estudios y análisis específicos para cada raza; pero pareciera, al menos en principio, que los estudios farmacogenéticos de respuesta a los fármacos antiepilépticos podrían ser complejos como los estudios genéticos de EI.¹⁷

Epilepsia genética canina: perspectivas futuras

Todavía debe recorrerse un largo camino en el estudio de la epilepsia genética canina, y deben responderse muchas preguntas antes de elaborar conclusiones válidas. La hipótesis inicial que sugería que la EI canina en muchas razas podía ser causada por un gen único debido a un efecto fundador ya no parece ser tan respaldada por los investigadores.¹⁷ Es probable que la EI canina sea poligénica, tal como la mayoría de las EI humanas. La ausencia de asociaciones contundentes, observada en numerosos estudios, apoya claramente esta afirmación.

No obstante, se han descrito 9 genes relacionados con epilepsias caninas (1 para la BFJE y 8 para la EMP). La hipótesis de que muchos de esos genes podrían ser idénticos a los de



NEUROLOGÍA | Epilepsia genética canina

las epilepsias humanas se ha demostrado hasta cierto punto: varios genes conocidos de la epilepsia canina y humana son ortólogos. La investigación de la epilepsia canina ha provisto nuevos genes candidatos para estudios en humanos y ha permitido mejorar el conocimiento sobre neurotransmisión y neurodesarrollo. En la actualidad, también existen pruebas genéticas para determinadas epilepsias genéticas conocidas en perros, que pueden ser usadas para controlar la enfermedad en las razas afectadas.

Sin embargo, existen algunos factores de confusión potenciales que deben considerarse. La caracterización de las crisis es de máxima importancia, y la información brindada por los propietarios, a menudo cargada de inconsistencias, imposibilita una clasificación universal de las crisis epilépticas en categorías adecuadas. Diferencias sutiles en la presentación de las crisis pueden indicar, en realidad, diferentes causalidades genéticas subyacentes. Si las categorías son mal agrupadas, esto podría impedir la identificación de los genes asociados. La epilepsia humana comprende más de 40 síndromes, clasificados según la edad de inicio, la respuesta a estímulos, las características de las crisis y de las anomalías electroencefalográficas. Por supuesto que se puede mejorar la precisión de la descripción de los fenotipos convulsivos caninos para clasificarlos en síndromes epilépticos más ajustados. El desarrollo de definiciones de casos estandarizados se vería favorecido de manera significativa si a los perros epilépticos se les realizara EEG de rutina. También debería hacerse un seguimiento exhaustivo de los perros no afectados, y lo ideal sería realizarles un EEG, para incluirlos como controles en estudios genéticos de la EI.

Como se ha demostrado en el Lagotto romagnolo,⁵⁷ es posible que dentro de una misma raza existan más de una forma de epilepsia genética. En efecto, la genética involucrada en la EI canina podría ser claramente distinta entre las diferentes líneas de una misma raza, como se ha sugerido para el Caniche.⁵⁵ También es posible que la predisposición a la epilepsia en realidad pueda estar fijada en algunas razas, y que la expresión de la enfermedad ocurra por la modificación genética o por influencia ambiental. Parece probable que, si pudiera identificarse un locus de susceptibilidad para algunas EI caninas específicas de razas, estas enfermedades no tendrían penetrancia absoluta y podrían estar influenciadas por características ambientales.¹⁷ Esto se ha observado en pedigrís de Vizsla y Springer spaniel inglés, en los que una proporción de cada raza presenta diferentes patrones de crisis.^{56,48}

Otros polimorfismos que se investigan con creciente intensidad en la etiología de las enfermedades humanas y caninas son las variaciones del número de copias (VNC). Fuente abundante de polimorfismos, se estima que afectan al menos un 10% del genoma.^{91,92} Las VNC se han propuesto como un factor determinante para explicar la penetrancia variable de las enfermedades y la variabilidad entre trastornos hereditarios.⁹³ Se ha demostrado que las microdeleciones incrementan el riesgo de EI generalizada en algunos pacientes humanos.^{94,95,96} En un análisis de VNC del genoma completo, los autores identificaron cambios en el número de copias en cerca del 9% de sus casos probados de EI.⁹⁷ En otro análisis, se comunicó que grandes deleciones (100 kb o mayores) en HSA 16p13.11 se muestran como el mayor factor de riesgo genético indivi-

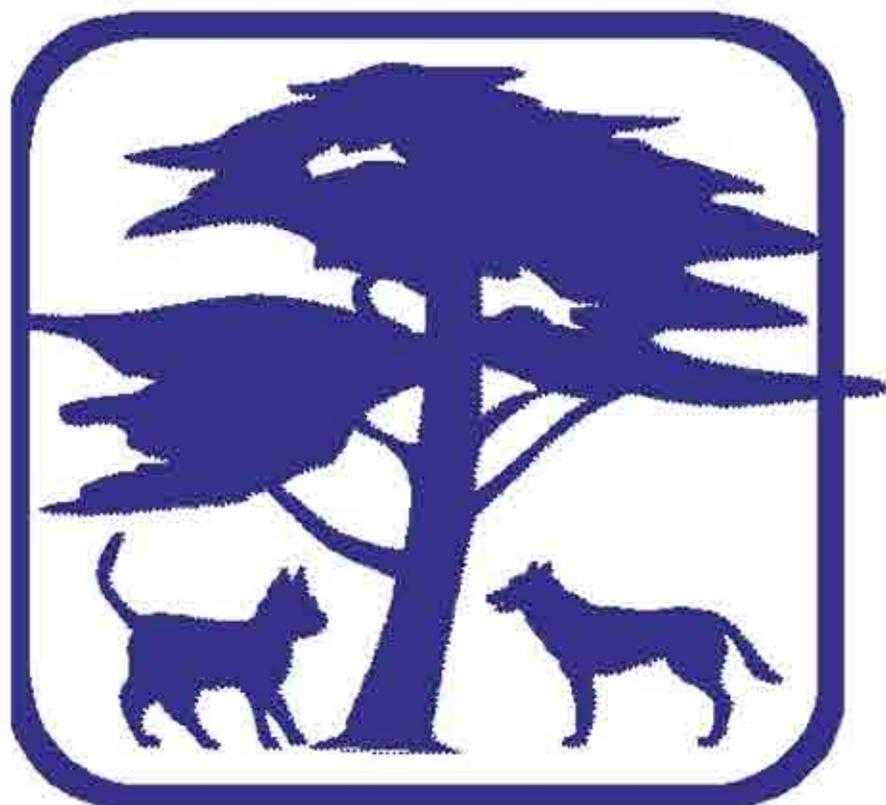
dual para la susceptibilidad a las crisis generalizadas.⁹⁸

A partir de 2009, se publicaron los primeros estudios de VNC en perros.^{99,100,101} Estos estudios han provisto una herramienta valiosa para evaluar cómo la variación genética contribuye a la enfermedad. Es conocido que las variaciones de la duplicación subyacen a la formación de la cresta del pelo y a la predisposición al seno dermoide en el Ridgeback rodeciano,¹⁰² así como a la fiebre familiar en el Shar pei.¹⁰³ Es probable que la combinación de los estudios tradicionales de polimorfismos por asociación del genoma completo con análisis de la VNC pueda contribuir a dilucidar algunas de las EI caninas. Los estudios tradicionales de polimorfismos no lo han logrado.

El ritmo de la investigación genética es rápido, pero la epilepsia genética canina ha demostrado ser más compleja que lo que se pensaba. Aunque se han descrito las bases genéticas de algunas formas de epilepsia, la mayoría queda sin resolver. Por este motivo, para solucionar el problema, los estudios en perros deberán seguir la misma dirección que los estudios en humanos.

La identificación de los mecanismos moleculares subyacentes a la EI canina plantea desafíos y un trabajo arduo. Sin embargo, la esperanza de hallar nuevos *loci* cromosómicos involucrados en esta enfermedad estimula la realización de estudios de genes candidatos en humanos y el desarrollo de pruebas moleculares de susceptibilidad para razas de perros. Esto incrementa el conocimiento de la fisiopatología de la hiperexcitación neuronal e, incluso, potencia el desarrollo de nuevos fármacos y terapias génicas para la EI en ambas especies.

DISTRIBUIDORA
EL CALDEN



DROGUERIA VETERINARIA

- * MEDICAMENTOS - INSTRUMENTAL - ACCESORIOS
- * PELUQUERIA (OSTER, LE TOILETTE, DIXTER)
- * BIOLÓGICOS - RAYOS - ODONTOLOGIA - CARDIOLOGIA
- * LABORATORIO (MICROSCOPIOS, REFRACTOMETROS, CENTRIFUGAS)

PEHUAJO

Pedro Zanni N° 135

Tel. 02936 - 470259

distribuidoraelcalden@yahoo.com.ar

MAR DEL PLATA

11 de Septiembre N° 6003

Tel. 0223 - 4780786

elcaldenmdq@speedy.com.ar

CIPOLLETTI

Las Heras N° 1077

Tel. 0299 - 4778555

elcaldencipo@hotmail.com



Referencias bibliográficas

- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005;46:470-472.
- Vinters HV, De Rosa MJ, Farrell MA. Neuropathologic study of resected cerebral tissue from patients with infantile spasms. *Epilepsia*, 1993;34:772-779.
- Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004;5:400-408.
- Ayerdi Izquierdo A. Análisis genético de los parálogos y caracterización funcional de LGI1. Tesis doctoral del Dpto. de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal. Univ. del País Vasco, 2007. <http://hdl.handle.net/10261/8895>.
- Armijo JA, de las Cuevas I. Canales iónicos y epilepsia. *Rev Neurol*, 2000;30(Sup):s25-s41.
- Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2010;40:161-179.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010;51:676-685.
- Wilbe M, Jokinen P, Truve K, Seppala EH, Karlsson EK, et al. Genomewide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Genet*, 2010;42(3):250-254.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. *Handbook of veterinary neurology*, 5th ed. St. Louis: Elsevier/Saunders, 2011.
- Berendt M, Hogenhaven H, Flagstad A, Dam M. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol Scand*, 1999;99:276-283.
- Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinauskas S, Sainio K, Jokinen TS, et al. Electroencephalography findings in healthy and finnish spitz dogs with epilepsy: Visual and background quantitative analysis. *J Vet Intern Med*, 2007;21(6):1299-1306.
- Pellegrino FC, Sica RE. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol*, 2004;115:477-487.
- Poma R, Ochi A, Cortez MA. Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. *Epileptic Disord*, 2010;12:138-141.
- Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrja P, et al. Benign familial juvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs. *J Vet Intern Med*, 2007;21(3): 464-471.
- Imbrici P, Jaffe SL, Eunson LH, Davies NP, Herd C et al. Dysfunction of the brain calcium channel CaV2.1 in absence epilepsy and episodic ataxia. *Brain*, 2004;127:2682-2692.
- Ostrander EA, Kruglyak L. Unleashing the canine genome. *Genome Res*, 2000;10:1271-1274.
- Ekenstedt KJ, Patterson EE, Mickelson JR. Canine epilepsy genetics. *Mamm Genome*, 2011b. DOI 10.1007/s00335-011-9362-2.
- Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, Rusbridge C, Chan EM et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science*, 2005;307(5706):81.
- Harriman DG, Millar JH, Stevenson AC. Progressive familial myoclonic epilepsy in three families: its clinical features and pathological basis. *Brain*, 1955;78:325-349.
- Minassian BA, Lee JR, Herbrick Ja, Huizenga J, Soder S et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive mioclonus epilepsy. *Nat gen* 1998;20:171-174.
- Chan EM, Young EJ, Ianzano L, Munteanu I, Zhao X et al. Mutations in NHLRC1 cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet*, 2003;35:125-127.
- Gomez-Abad C, Gomez-Garre P, Gutierrez-Delgado E, Saygi S, Michelucci R et al. Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. *Neurology*, 2005;64:982-986.
- Katz ML, Khan S, Awano T, Shahid SA, Siakotos AN et al. A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005;327:541-547.
- Ranta S, Zhang Y, Ross B, Lonka L, Takkunen E et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet*, 1999;23:233-236.
- Ranta S, Topcu M, Tegelberg S, Tan H, Ustubutun A et al. Variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis in a subset of Turkish patients is allelic to Northern epilepsy. *Hum Mutat*, 2004;23:300-305.
- Melville SA, Wilson CL, Chiang CS, Studdert VP, Lingaas F et al. A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics*, 2005;86:287-294.
- Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Taylor FJ, Evans J et al. A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metabol*, 2006b;87:341-348.
- Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Sohar I, Lobel P et al. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metabol*, 2006a;89:254-260.
- Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, Hlitte C, Puech JP et al. A canine arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010; 107(33):14775-14780.
- Sanders DN, Farias FH, Johnson GS, Chiang V, Cook JR et al. A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. *Mol Genet Metab*, 2010;100:349-356.
- Katz ML, Farias FH, Sanders DN, Zeng R, Khan S et al. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biomed Biotechnol*, 2011:198042.
- Farias FH, Zeng R, Johnson GS, Winiinger FA, Taylor JF et al. A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiol Dis*, 2011;42:468-474.
- Jalanko A, Bräulke T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta*, 2009;1793:697-709.
- Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc*, 1995;206:1721-1728.
- Loscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol*, 1997;53:239-258.
- Berendt M, Gullov CH, Christensen SL, Gudmundsdottir H, Gredal H et al. Prevalence and characteristics of epilepsy in the belgian shepherd variants groenendael and tervueren born in denmark 1995-2004. *Acta Vet Scand*, 2008;50: 51.
- Berendt M, Gullov CH, Fredholm M. Focal epilepsy in the belgian shepherd: Evidence for simple mendelian inheritance. *J Small Anim*



- Pract, 2009;50(12):655-661. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00849.x.
38. Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2000;30:183-206.
 39. Bielfelt SW, Redman HC, McClellan RO. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony. *Am J Vet Res*, 1971;32:2039-2048.
 40. Falco MJ, Barker J, Wallace ME. The genetics of epilepsy in the British Alsatian. *J Small Anim Pract*, 1974;15:685-692.
 41. Famula TR, Oberbauer AM, Brown KN. Heritability of epileptic seizures in the belgian tervueren. *J Small Anim Pract*, 1997;38(8):349-352.
 42. Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian tervueren dog. *Vet Rec*, 2000;147:218-221.
 43. Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN, Schaffer AL, Eggleston ML et al. The genetics of epilepsy in the belgian tervuren and sheepdog. *J Hered*, 2003;94(1):57-63.
 44. Oberbauer AM, Belanger JM, Grossman DI, Regan KR, Famula TR. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in belgian shepherd dogs. *BMC Genet*, 2010;11:35. doi: 10.1186/1471-2156-11-35.
 45. Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bartschi M, Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract*, 1999;40:319-325.
 46. Hulsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*, 2010;24:171-178.
 47. Licht BG, Licht MH, Harper KM, Lin S, Curtin JJ et al. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav*, 2002;3:460-470.
 48. Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, Roberts MC, Johnson GS et al. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc*, 2005;226:54-58.
 49. Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, Busato A, Horin P. Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever. *Tierarztl Prax*, 1994;22:574-578.
 50. Casal ML, Munuve RM, Janis MA, Werner P, Henthorn PS. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med*, 2006;20:131-135.
 51. Wallace ME. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *J Small Anim Pract*, 1975;16:1-10.
 52. Hall SJ, Wallace ME. Canine epilepsy: a genetic counseling programme for keeshonds. *Vet Rec*, 1996;138:358-360.
 53. Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *J Small Anim Pract*, 1998;39:275-280.
 54. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med*, 2002;16:262-268.
 55. Licht BG, Lin S, Luo Y, Hyson LL, Licht MH et al. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc*, 2007;231:1520-1528.
 56. Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med*, 2003;17:319-325.
 57. Seppala EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT et al. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet*, 2011;7(7): e1002194. doi: 10.1371/journal.pgen.1002194.
 58. Nielsen AL, Janss LL, Knol BW. Heritability estimations for diseases, coat color, body weight, and height in a birth cohort of Boxers. *Am J Vet Res*, 2001;62:1198-1206.
 59. Morita T, Shimada A, Takeuchi T, Hikasa Y, Sawada M et al. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res*, 2002;66:35-41.
 60. Viitmaa R, Cizinauskas S, Bergamasco LA, Kuusela E, Pascoe P et al. Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy. *J Vet Intern Med*, 2006;20:305-310.
 61. Arsenault D, Zhang ZW. Developmental remodelling of the lemniscal synapse in the ventral basal thalamus of the mouse. *J Physiol*, 2006;573(Pt 1):121-132.
 62. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 1990;28(6): 517-527.
 63. Watson RE, Desesso JM, Hurtt ME, Cappon GD. Postnatal growth and morphological development of the brain: A species comparison. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2006;77(5):471-484.
 64. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 4th ed. John Libbey Eurotext, 2005.
 65. Turnbull J, Lohi H, Kearney JA, Rouleau GA, Delgado-Escueta AV et al. Sacred disease secrets revealed: The genetics of human epilepsy. *Hum Mol Genet*, 2005;14(2):2491-2500.
 66. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 2002;31(2):184-189.
 67. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*, 2004;36(8):842-849.
 68. Rosanoff MJ, Ottman R. Penetrance of LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology*, 2008;71(8):567-571.
 69. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet*, 2002;30(3):335-341.
 70. Medina MT, Suzuki T, Alonso ME, Duron RM, Martinez-Juarez IE et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 2008;70(22):2137-2144.
 71. Nobile C, Michelucci R, Andreazza S, Pasini E, Tosatto SC et al. LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Hum Mutat*, 2009;30(4):530-536.
 72. Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, Lustenberger A, Nagle KJ, Lee KS, Scheuer ML, Neystat M, Susser M, Wilhelmsen KC. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nature Genet*, 1995;10:56-60.
 73. Piepoli T, Jakupoglu C, Gu W, Lualdi E, Suarez-Merino B, Poliani PL, Cattaneo MG, Ortino B, Goplen D, Wang J, Mola R, Inverardi F, Frassoni C, Bjerkvig R, Steinlein O, Vicentini LM, Brüstle O, Finocchiaro G. Expression studies in gliomas and glial cells do not support a tumor suppressor role for LGI1. *Neuro-oncol*, 2006;8(2):96-108.
 74. Nagase H, Woessener JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem*, 1999;274:21491-21494.
 75. Del Bigio MR. Proliferative status of



NEUROLOGÍA | Epilepsia genética canina

- cells in adult human dentate gyrus. *Microsc Res Tech*, 1999;45:353-358.
76. Chernova O, Somerville RPT, Cowell JK. A novel gene, LGI1, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene*, 1998;17:2873-2881.
 77. Fukata Y, Adeshnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA et al. Epilepsy related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science*, 2006;313(5794):1792-1795.
 78. Sagane K, Ishihama Y, Sugimoto H. LGI1 and LGI4 bind to ADAM22, ADAM23 and ADAM11. *Int J Biol Sci*, 2008;4(6):387-396.
 79. Zhou YD, Lee S, Jin Z, Wright M, Smith SE et al. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat Med*, 2009;15(10):1208-1214.
 80. Owuor K, Harel NY, Englot DJ, Hisama F, Blumenfeld H et al. LGI1-associated epilepsy through altered ADAM23-dependent neuronal morphology. *Mol Cell Neurosci*, 2009;42(4):448-457.
 81. Schulte U, Thumfart J, Klöcker N, Sailer CA, Bildl W, Biniössek M, Dehn D, Deller T, Eble S, Abbass K, Wangler T, Knaus H-G, Fakler B. The Epilepsy-Linked Lgi1 Protein Assembles into Presynaptic Kv1 Channels and Inhibits Inactivation by Kvβ. *Neuron*, 2006;49(5):697-706.
 82. Farias FH, Johnson GS, Taylor JF, Giuliano E, Katz ML et al. An ADAMTS17 splice donor site mutation in dogs with primary lens luxation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51(9):4716-21.
 83. Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC et al. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009;106(8):2794-2799.
 84. Berkovic SF, Izzillo P, McMahon JM, Harkin LA, McIntosh AM et al. LGI1 mutations in temporal lobe epilepsies. *Neurology*, 2004;62(7):1115-1119.
 85. Senechal KR, Thaller C, Noebels JL. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy. *Hum Mol Genet*, 2005;14(12):1613-1620.
 86. Seppala EH, Koskinen LLE, Gulløv CH, Jokinen P, Karlskov-Mortensen P et al. Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Locus in Belgian Shepherd Dogs. *PLoS ONE*, 2012;7(3):e33549. doi:10.1371/journal.pone.0033549.
 87. Laub F, Lei L, Sumiyoshi H, Kajimura D, Dragomir C et al. Transcription factor KLF7 is important for neuronal morphogenesis in selected regions of the nervous system. *Mol Cell Biol*, 2005;25(13):5699-5711. doi: 10.1128/MCB.25.13.5699-5711.2005.
 88. Ekenstedt KJ, Patterson EE, Minor KM, Mickelson JR. Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. *BMC Genet*, 2011a;12:38.
 89. Alves L, Hulsmeyer V, Jaggy A, Fischer A, Leeb T et al. Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic Border Collies. *J Vet Intern Med*, 2011;25:484-489.
 90. Kennerly EM, Idaghdour Y, Olby NJ, Munana KR, Gibson G. Pharmacogenetic association study of 30 genes with phenobarbital drug response in epileptic dogs. *Pharmacogenet Genomics*, 2009;19(2):911-922.
 91. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 2006;444:444-454.
 92. Wong KK, deLeeuw RJ, Dosanjh NS, Kimm LR, Cheng Z et al. A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome. *Am J Hum Genet*, 2007;80:91-104.
 93. Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet*, 2007;8:639-646.
 94. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*, 2010;133:23-32.
 95. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*, 2009;18:3626-3631.
 96. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*, 2009;41:160-162.
 97. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, von Spiczak S, Buysse K et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 2010;6:e1000962.
 98. Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ, Cavalleri GL, Depondt C et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet*, 2010;86:707-718.
 99. Chen WK, Swartz JD, Rush LJ, Alvarez CE. Mapping DNA structural variation in dogs. *Genome Res*, 2009;19:500-509.
 100. Nicholas TJ, Cheng Z, Ventura M, Mealey K, Eichler EE et al. The genomic architecture of segmental duplications and associate copy number variants in dogs. *Genome Res*, 2009;19:491-499.
 101. Nicholas TJ, Baker C, Eichler EE, Akey JM. A high-resolution integrated map of copy number polymorphisms within and between breeds of the modern domesticated dog. *BMC Genomics*, 2011;12:414.
 102. Salmon Hillbertz NH, Isaksson M, Karlsson EK, Hellmen E, Pielberg GR et al. Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORAOV1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in Ridgeback dogs. *Nat Genet*, 2007;39:1318-1320.
 103. Olsson M, Meadows JR, Truve K, Rosengren Pielberg G, Puppo F et al. A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs. *PLoS Genet*, 2011;7:e1001332.
 104. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107(8):3799-3804.
 105. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelson TS, Karlsson EK, Jaffe DB et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 2005;438:803-819.
 106. Serratos JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet*, 1995;4:1657-1663.
 107. Steinfeld R, Reinhardt K, Schreiber K, Hillebrand M, Kraetzner R et al. Cathepsin D deficiency is associated with a human neurodegenerative disorder. *Am J Hum Genet*, 2006;78:988-998.
 108. Siintola E, Partanen S, Stromme P, Haapanen A, Haltia M et al. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain*, 2006;129:1438-1445.



Abordaje estereotáctico experimental del núcleo accumbens en ratas: un estudio anatómico destinado a evitar la lesión de áreas elocuentes y funcionalmente relacionadas

Lucas Serrano¹, Manuel Guevara²

¹ Departamento de Neurocirugía, Hospital Offenbach, Universität Frankfurt am Main (Hesse, Alemania).

² Área de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo (Mendoza, Argentina).

Introducción

El núcleo accumbens septi (NAC) constituye la estructura de mayor relevancia del estriado ventral,¹ cuyas funciones se relacionan con motivación,² refuerzo positivo y recompensa,³ condicionamiento aversivo,⁴ aprendizaje,⁵⁻⁸ memoria de trabajo,^{9,10} conductas destinadas a un fin,^{10,11} locomoción¹² y patrones de conducta estereotipados,¹³ entre otras. Actualmente, este núcleo se considera un importante centro de integración multimodal cognitivo-límbico-motor¹ y se hipotetiza que su disfunción estaría vinculada con el desarrollo de desórdenes cognitivo-conductuales, como los observados con patologías como la esquizofrenia.^{14,15}

El NAC recibe importantes aferencias dopaminérgicas provenientes del área tegmental ventral a través del fascículo proencefálico ventral,

así como de estructuras olfatorias y cortezas límbicas.³ Asimismo, es receptor de una compleja red de aferencias glutamatérgicas provenientes de la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal medial, incluidos el cíngulo anterior y las cortezas prelímbica e infralímbica.^{1,12,16-18} Sus eferencias alcanzan diferentes estructuras, que comprenden el pálido ventral, núcleos hipotalámicos y cortezas límbicas.¹⁷

La búsqueda del entendimiento completo de su fisiología y fisiopatología ha conducido al desarrollo de líneas experimentales que implican la manipulación de esta estructura, de allí que las técnicas de neurocirugía estereotáctica cumplan un rol esencial.¹⁹ Sin embargo, la localización profunda del NAC, así como su compleja red de aferencias y eferencias con estructuras corticales y subcorticales, obliga a estudiar cuidadosamente la vía de abordaje

estereotáctico más adecuada, de manera de producir el menor daño posible de las estructuras funcionalmente relacionadas con él y las áreas corticales elocuentes, dado que su lesión podría alterar la subsiguiente evaluación experimental de las funciones de integración límbico-motora e inducir errores en la interpretación de datos. En este marco, el presente trabajo intenta clarificar la vía de abordaje estereotáctico más apropiada para la colocación de cualquier tipo de dispositivo en el NAC, evaluando las estructuras anatómicas que deberían ser respetadas durante la cirugía.

Materiales y métodos

Se utilizaron 10 ratas Holtzman macho de 300-325 g de peso. Luego de practicar la eutanasia de los animales, sus cerebros fueron extraídos y fijados en solución

NEUROLOGÍA | Abordaje estereotáctico experimental del núcleo accumbens en ratas

de formol al 20%. A continuación, se realizaron los cortes coronales para las siguientes coordenadas anteriores respecto del bregma: $1,6 \pm 2$ mm, 2 ± 2 mm, $2,7 \pm 2$ mm y $3,2 \pm 2$ mm. Estos cortes se utilizaron para la caracterización anatómica del NAC y sus subdivisiones, así como de los trayectos estereotácticos para instrumentar su abordaje, comparando los hallazgos con el contenido del atlas *The Rat Brain Stereotaxic Coordinates* de George Paxinos y Charles Watson (3ra. edición, 1997) y sus respectivas correcciones para ratas Holtzman.

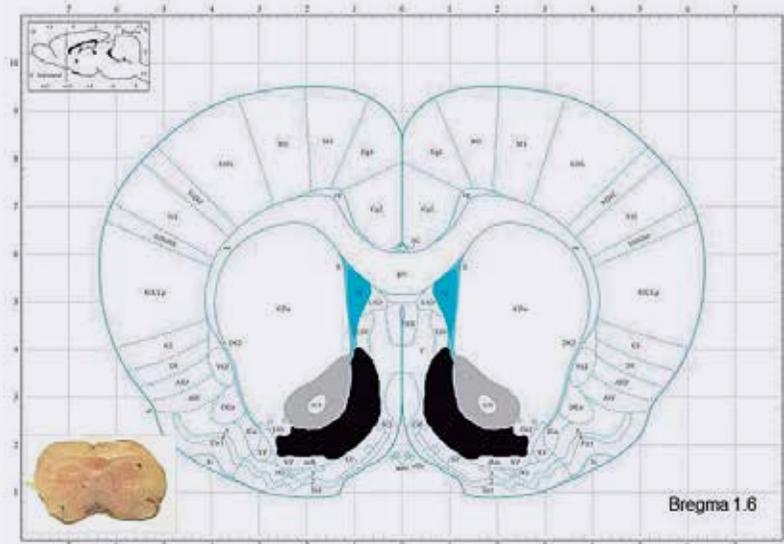
Resultados

Corte entre 1,4-1,8 mm anteriores al bregma (fig. 1)

La porción lateral del shell del NAC (shNAC) es delimitada por las siguientes coordenadas: lateral 2,6 mm, medial 1,6 mm, superior 7,6 mm e inferior 8,3 mm. Las coordenadas para la porción medial del shNAC son: lateral 1,6 mm, medial 0,6 mm, superior 6 mm e inferior 8 mm. El core del NAC (corNAC) es delimitado por las siguientes coordenadas: lateral 2,4 mm, medial 1,2 mm, límite superior 6,8 mm e inferior 7,8 mm a nivel medio (lateral 1,9 mm), límite superior 6,1 mm a nivel del extremo medial y 7 mm a nivel del extremo lateral.

La corteza motora primaria (M1) es atravesada con coordenadas laterales entre 1,9 y 3,4 mm; la somatosensorial primaria se extiende desde los 2,7 mm hacia lateral; y la corteza motora secundaria (M2), entre 0,6 y 2 mm. El área 1 del cíngulo es atravesada con coordenadas de 1,4 y mediales.

Fig. 1



Corte entre 1,8-2,2 mm anteriores al bregma (fig. 2)

La porción lateral del shNAC es delimitada por las siguientes coordenadas: lateral 2,6 mm, medial 1,7 mm, superior 7,7 mm e inferior 8,2 mm. Las coordenadas para la porción medial del shNAC son: lateral 1,7 mm, medial 0,4 mm, superior 6 mm e inferior 8 mm. El corNAC es delimitado por las siguientes coordenadas: lateral 2,2 mm, medial 0,9 mm, límite superior 6,5 mm e inferior 7,6 mm a nivel medio (lateral 1,6 mm), límite superior 5,9 mm a nivel del extremo medial y 7 mm a nivel del extremo lateral.

La corteza M1 es atravesada entre las coordenadas lateromediales 2 y 4 mm, mientras que la somatosensorial primaria se extiende desde los 3 mm hacia lateral. La corteza M2 puede ser involucrada por un trayecto que discorra entre las coordenadas de 0,4 a 2,2 mm. El área 1 del cíngulo se extiende desde los 1,6 mm hacia medial.

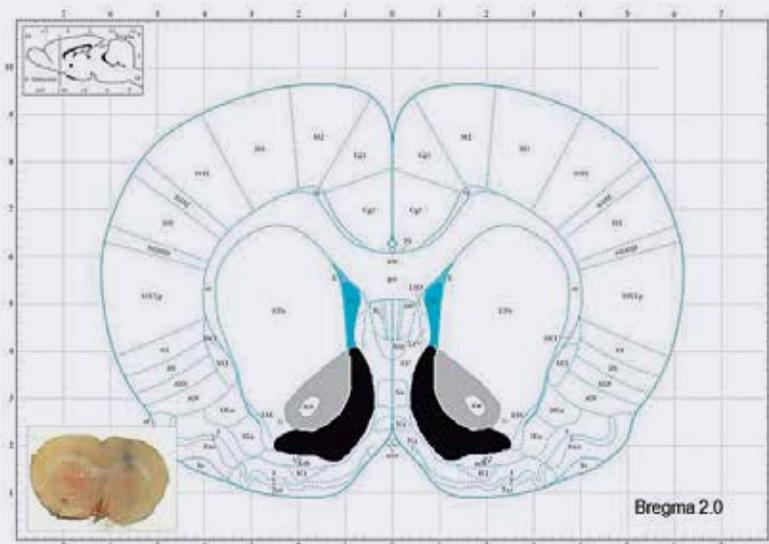
Corte entre 2,5-2,9 mm anteriores al bregma (fig. 3)

En este nivel, el shNAC lateral es delimitado por las siguientes coordenadas: lateral 1,9 mm, medial 1,2 mm, superior 7,4 mm e inferior 7,8 mm. El shNAC medial tiene los siguientes límites: lateral 1 mm, medial 0,5 mm, superior 6 mm e inferior 7,6 mm. Mientras tanto, el corNAC se establece con los siguientes límites: lateral 2,2 mm, medial 0,8 mm, superior 5,8 mm e inferior 7,3 mm. Aquí el núcleo es más redondeado y se distribuye prácticamente de forma simétrica con respecto a las coordenadas presentadas.

La corteza M1 queda involucrada entre las coordenadas laterales 1,8 y 4,2 mm y la somatosensorial primaria desde los 2,7 mm hacia lateral. La corteza M2 abarca el espacio comprendido entre las coordenadas 0,2 a 1,8 mm. El área 1 del cíngulo queda comprendida desde 1,6 mm hacia medial, mientras que en la profundidad medial



Fig. 2



aparecen las cortezas prelímbica (1,5 mm hacia medial) e infralímbica (0,8 mm hacia medial).

Corte entre 3-3,4 mm anteriores al bregma (fig. 4)

En este nivel se encuentra únicamente una proyección redondeada del shNAC, cuyas coordenadas son las siguientes: lateral 1,6 mm, medial 1 mm, superior 6,2 mm e inferior 6,7 mm. La corteza M2 se emplaza entre los 0,5 a 2 mm de coordenadas laterales. El área 1 del cíngulo se localiza entre los 1,7 mm hacia medial. En la profundidad medial se encuentran las cortezas prelímbica (1,6 mm hacia el plano medial) e infralímbica (1,2 mm hacia el plano medial).

Discusión

Uno de los grandes beneficios de la cirugía estereotáctica es que permite abordar distintas estructuras cerebrales con gran precisión,

causando mínima lesión de otras áreas.

Entre las principales consideraciones al elegir la vía de abordaje de cualquier porción del NAC, es en especial importante prestar atención a aquellas estructuras cerebrales relacionadas anatomofuncionalmente con este núcleo, dado que su daño podría inducir déficits neurológicos no vinculados con la manipulación farmacológica del NAC, además de generar interferencias en el posterior análisis de los datos experimentales obtenidos.

Si bien existen marcos estereotácticos para roedores que ofrecen la posibilidad de realizar trayectorias diagonales y horizontales, la menor dificultad técnica y la mayor precisión de las trayectorias verticales ha hecho que actualmente se utilicen marcos de estereotaxia para implantación vertical en la gran mayoría de los laboratorios de experimentación.

Como se mencionó previamente, el NAC presenta importantes conexiones con áreas corticales frontales

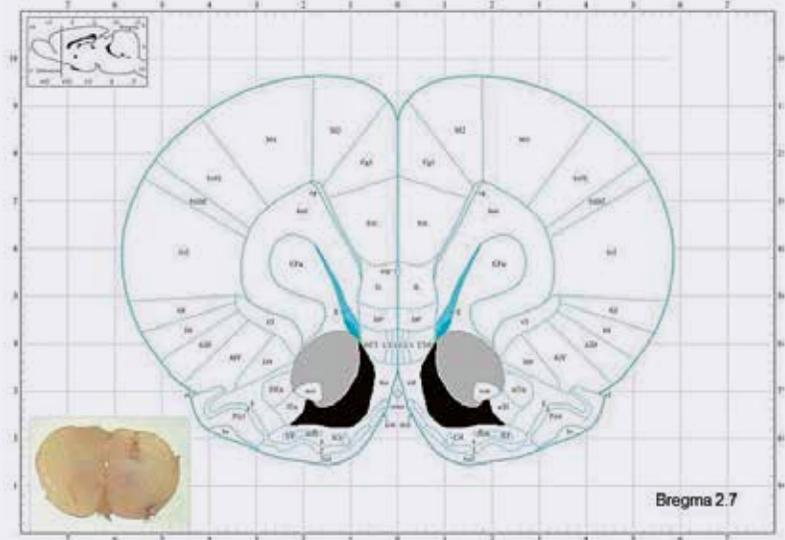
► *La localización profunda del NAC, así como su compleja red de aferencias y eferencias con estructuras corticales y subcorticales, obliga a estudiar cuidadosamente la vía de abordaje estereotáctico más adecuada.*

mediales, como las del cíngulo, y con las cortezas prelímbica e infralímbica,^{1,12,16-18} estructuras con valor clave respecto del procesamiento de dolor, las conductas destinadas a un fin, la expresión de emociones y el aprendizaje y la motivación/recompensa.²⁰⁻²² Asimismo, comparte proyecciones recíprocas con el área septal, la cual

► *La menor dificultad técnica y la mayor precisión de las trayectorias verticales ha hecho que actualmente se utilicen marcos de estereotaxia para implantación vertical en la gran mayoría de los laboratorios de experimentación.*

se encuentra hacia medial en coordenadas posteriores, y cuyos núcleos participan, al igual que el NAC, en mecanismos de recompensa, refuerzo positivo y placer.^{23,24} Parte de las importantes aferencias al NAC provenientes de amígdala son provistas a través de la comisura blanca anterior, estructura comisural que igualmente permite la conexión interhemisférica

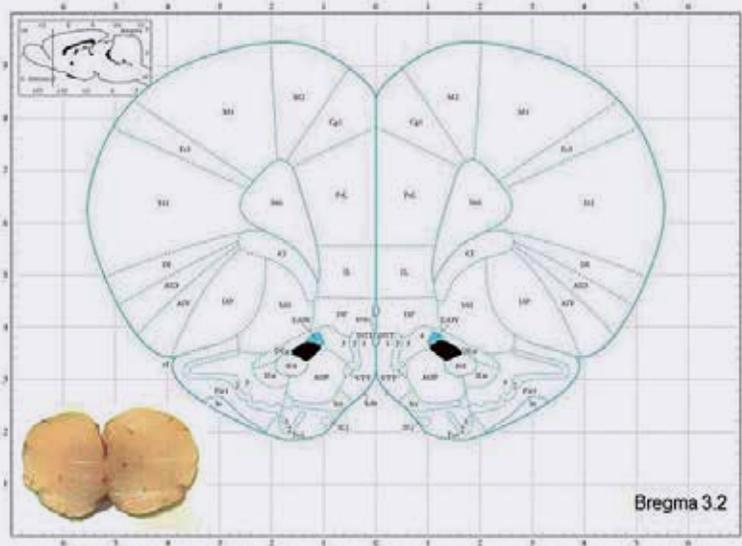
Fig. 3



del área septal y ambas amígdalas.²⁵ Este núcleo también contiene importantes conexiones con el globo pálido ventral y recibe cruciales aferencias dopaminérgicas desde el tronco cerebral a través del fascículo prosencefálico medial.^{3,17} Por estas razones sugerimos planear el abordaje estereotáctico del NAC de forma de evitar un daño significativo de estas estructuras que le proveen aferencias o constituyen sus eferencias. Teniendo en cuenta las funciones del NAC como centro integrador límbico-motor, en la medida que sea posible, también se deberán resguardar las estructuras de mayor relevancia para la ejecución y el control del movimiento que se encuentran en los posibles trayectos estereotácticos, como la corteza motora primaria y el complejo caudado/putamen.

Si las coordenadas anteroposteriores elegidas se emplazan entre 1,4 y 1,8 mm anteriores al bregma (véase la fig. 1), el espacio que se localiza en la profundidad de M2

(donde no se lesionan M1 ni el área 1 del cíngulo) queda comprendido entre los 1,4 y 1,9 mm hacia lateral. Con estas coordenadas, la profundidad de 7 a 7,5 mm (en la porción central del corNAC) puede involucrar la comisura blanca anterior. Para la instrumentación del shNAC lateral se debe atravesar el M1 y la profundidad debe ser rigurosamente mayor que 8,2 mm, a fin de no lesionar las proyecciones del pálido ventral ni el fascículo prosencefálico medial. En cuanto al shNAC medial, cualquier instrumentación transcurrirá por las áreas 1 y 2 del cíngulo y núcleos septales (núcleos lateral dorsal, lateral ventral y lateral intermedio). Si no se realiza una instrumentación selectiva del shNAC lateral y medial, las coordenadas laterales comprendidas entre 1,2 y 1,5 mm atraviesan M2, sólo una muy pequeña fracción de área 1 del cíngulo y no lesionan la comisura blanca anterior. En cualquier caso, con estas coordenadas anteroposteriores es virtualmente imposible no

**Fig. 4**

atravesar el complejo caudado/putamen, aunque debido al gran volumen de esta estructura, la lesión producida por la inserción de una pequeña cánula no parece acarrear, en nuestra experiencia, consecuencias motoras detectables.

Si las coordenadas anteroposteriores elegidas se emplazan entre 1,8 y 2,2 mm anteriores al bregma (véase la fig. 2), el espacio que se localiza en la profundidad de M2 (donde no se lesionan M1 ni el área 1 del cíngulo) queda comprendido entre los 1,6 y 1,9 mm hacia lateral. Nuevamente, con estas coordenadas, la profundidad comprendida entre 7 y 7,4 mm (correspondiente al centro del corNAC) involucra fibras de la comisura blanca anterior. Para la instrumentación del shNAC lateral se debe atravesar necesariamente M1 y la profundidad no debe extenderse más de 8,2 mm con el fin de no lesionar las proyecciones del NAC a través el fascículo prosencefálico medial hacia la neocorteza. En cuanto al shNAC medial,

cualquier instrumentación transcurrirá por las áreas 1 y 2 del cíngulo y el área septal. Cuando la instrumentación del shNAC no es selectiva, las coordenadas laterales establecidas entre 1 y 1,6 mm permiten que la trayectoria del dispositivo discorra por M2 y una muy pequeña fracción del área 1 del cíngulo y la comisura blanca anterior.

Si las coordenadas anteroposteriores están entre 2,5 y 2,9 mm anteriores al bregma (véase la fig. 3), en la profundidad medial aparecen las cortezas prelímbica (1,5 mm hacia medial) e infralímbica (0,8 mm hacia medial), estructuras que en lo posible deben ser respetadas. El espacio que queda en la profundidad de M2, donde ninguna instrumentación transcurre por M1 ni el área 1 del cíngulo, queda comprendido entre 1,6 y 1,8 mm hacia lateral. A este nivel, el riesgo de lesionar la comisura blanca anterior al utilizar las coordenadas laterales de 1,6 a 1,8 mm es menor, ya que esta estructura se encuentra desplazada lateralmente (1,8 a 2,2

mm). Asimismo, la comisura blanca anterior no se encuentra incluida en el centro del corNAC, sino desplazada hacia el sector inferolateral de él, dejando el amplio espacio comprendido entre los 5,8 y 6,8 mm de profundidad para situar cualquier dispositivo en el corNAC sin lesionar la comisura blanca anterior. Si se continúa con esta trayectoria hasta la profundidad comprendida entre 7,4 y 7,6 mm, es posible localizar la porción central del shNAC sin lesionar la comisura blanca anterior. Por otro lado, a esta altura anteroposterior, el complejo putamen/caudado es menor por la aparición del fórceps menor del cuerpo calloso, con lo que el trayecto de la instrumentación estereotáctica lo lesiona menos. Para la instrumentación específica del shNAC lateral se debe atravesar indefectiblemente M1 y no se puede evitar la lesión en el trayecto de la comisura blanca anterior. En el caso de dirigirse al shNAC medial, cualquier intento lesionará parte del área 1 del cíngulo y las cortezas prelímbica e infralímbica.

Finalmente, si se eligen las coordenadas anteroposteriores comprendidas entre 3 y 3,4 mm anteriores al bregma (véase la fig. 4) no existe riesgo de lesión de la corteza M1, cuyo límite medial se ubica en 2 mm. A este nivel la coordenadas laterales deben estar necesariamente ubicadas entre 1 y 1,6 mm, debido al reducido tamaño del NAC, y la trayectoria de la instrumentación atravesará la corteza M2 y una pequeña fracción del área 1 del cíngulo y la corteza prelímbica. A esta altura han desaparecido el complejo caudado/putamen y, por consiguiente, el riesgo de lesionarlo. Por debajo del NAC tampoco hay riesgo de lesionar el pálido ventral ni el fascículo prosencefálico medial. En cambio, por encima de



NEUROLOGÍA | Abordaje estereotáctico experimental del núcleo accumbens en ratas

este núcleo se encuentran parte del fórcex menor del cuerpo caloso, una porción del claustró y una pequeña proyección de la corteza orbitaria ventral. Del mismo modo, la comisura blanca anterior se localiza en dirección inferolateral al NAC.

Conclusiones

Si bien el riesgo de lesión del complejo caudado/putamen es mayor cuando se eligen coordenadas más anteriores, en nuestra experiencia, no ocurren alteraciones motoras evidentes cuando el abordaje estereotáctico del NAC atraviesa esta estructura. Este riesgo es, por cierto, menor cuando las coordenadas son más posteriores. Sin embargo, el tamaño del NAC se reduce significativamente hacia posterior, lo que aumenta la dificultad técnica para abordarlo.

Asimismo, recomendamos la utilización de coordenadas anteroposteriores mayores que 2,5 mm, dado que la comisura blanca anterior se desplaza inferolateralmente y es menor el riesgo de lesionarla con la instrumentación tanto del corNAC como del shNAC.

Otra razón por la cual preferimos las coordenadas anteriores es porque ellas implican menos riesgo de lesionar parte del pálido ventral y el fascículo prosencefálico medial, que proyectan a nivel inferior del shNAC, principalmente en coordenadas posteriores.

En cuanto a la elección de coordenadas lateromediales, consideramos preferible el abordaje estereotáctico del NAC ingresando a través del área motora secundaria (M2), a fin de respetar la corteza motora primaria hacia lateral y evitar la lesión de las áreas del cíngulo y las cortezas prelímbica e infralímbica hacia medial.

Referencias bibliográficas

1. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progr Neurobiol* 1980;14:69-97.
2. Salamone JD. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res* 1994;61:117-133.
3. Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. En: Kalivas PW, Samson HH. *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction*. Ann NY Acad Sci New York 1992;654:171-91. Review.
4. Martínez G, Roperó C, Funes A, Flores E, Landa AI, Gargiulo PA. AP-7 into the nucleus accumbens disrupts acquisition but does not affect consolidation in a passive avoidance task. *Physiology & Behavior* 2002;76:205-212.
5. Scheel-Kruger J, Willner P. The mesolimbic system: principles of operation. En: Willner P, Scheel-Kruger J. *The Mesolimbic Dopamine System: from Motivation to Action*. New York: Wiley, 1991, pp.559-97.
6. Seamans JK, Phillips AG. Selective memory impairments produced by transient lidocaine-induced lesions of the nucleus accumbens in rats. *Behav Neurosci* 1994;108:456-68.
7. Setlow B. The nucleus accumbens and learning and memory. *J Neurosci Res* 1997;49: 515-21.
8. Setlow B, McGaugh JL. Sulpiride infused into the nucleus accumbens posttraining impairs memory of spatial water maze training. *Behav Neurosci* 1998;112(3):603-61.
9. Kim JS, Levin ED. Nicotinic, muscarinic and dopaminergic actions in the ventral hippocampus and the nucleus accumbens: effects on spatial working memory in rats. *Brain Res* 1996;725(2):231-40.
10. Baiardi G, Ruiz AM, Beling A, Borgonovo J, Martínez G, Landa AI, Sosa MA, Gargiulo PA. Glutamatergic ionotropic blockade within accumbens disrupts working memory and might alter the endocytic machinery in rat accumbens and prefrontal cortex. *J Neural Transm* 2007;114(12):1519-28.
11. Kiyatkin EA. Functional significance of mesolimbic dopamine. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19(4):573-98. Review.
12. Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 1990;16(3):425-32. Review.
13. Gargiulo PA. Thyrotropin releasing hormone injected into the nucleus accumbens septi selectively increases face grooming in rats. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:805-81.
14. Gray JA. Dopamine release in the nucleus accumbens: the perspective from aberrations of consciousness in schizophrenia. *Neuropsychology* 1995;33:1143-53.
15. Heimer L. Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:205-35.
16. O'Donnell P, Grace AA. Physiological and morphological properties of accumbens core and shell neurons recorded in vitro. *Synapse* 1993;13:135-160.
17. Pennartz CMA, Groenewegen HJ, Lopes da Silva F. The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Prog Neurobiol* 1994;42:719-61.
18. Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW. The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Rev* 2001;36:129-138.
19. Serrano L, Guevara M, Gargiulo PA. Técnica neuroquirúrgica de estereotaxia en ratas para colocación de cánulas intracerebrales. *Rev Arg Neurol Veter* 2013;3(1):105-16.
20. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 1998;18(1):428-37.
21. Zald D, Andreotti C. Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychology* 2010;48(12):3377-3391.
22. Shenhav A, Botvinick MM, Cohen JD. The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron* 2013;79(2):217-40.
23. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47(6):419-27.
24. Meibach R, Siegel A. Efferent connections of the septal area in the rat: An analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. *Brain Research* 1977;119 (1):1-20.
25. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The anterior commissure. En: Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. *The Human Central Nervous System*. 4th Edition. New York: Springer, 2008, p. 596.