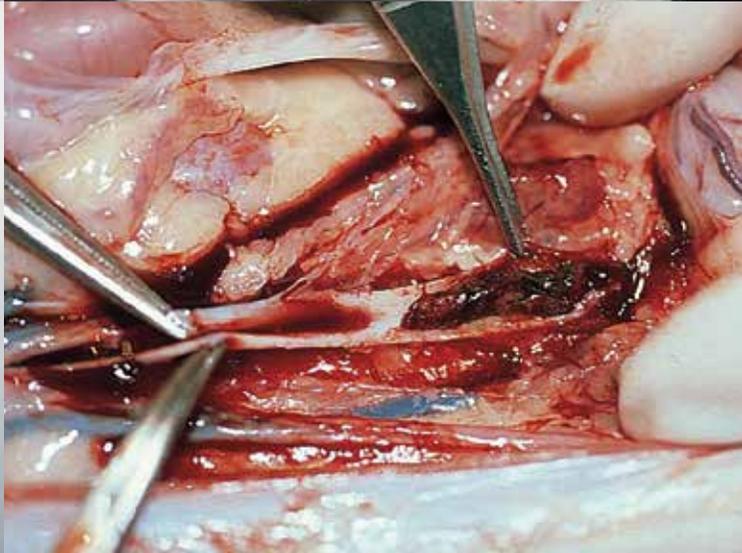
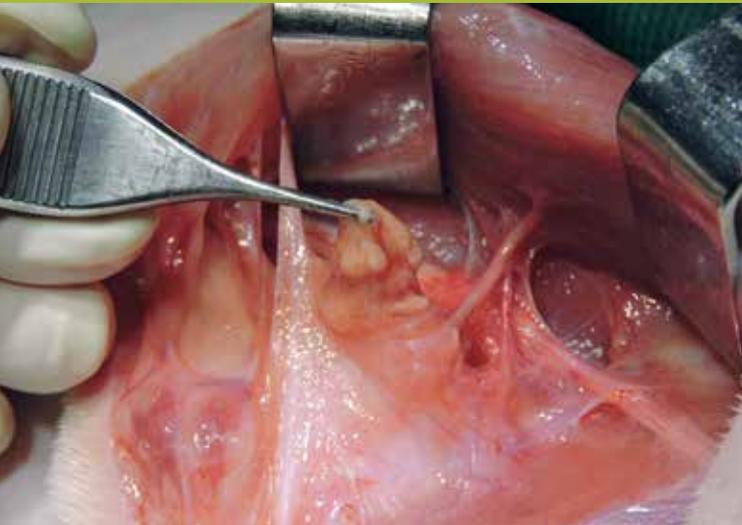


Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

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

Volumen 6 | Nº 2 | 2018



Nota del editor

Los objetivos de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria incluyen, entre otros, promover la difusión y actualización de los conocimientos de este campo del conocimiento; establecer un nexo de comunicación fluida y permanente para el intercambio de informaciones, conocimientos y experiencias entre los integrantes de la asociación; y asistir a los socios en su función educativa e intelectual.

Dentro de esta idea marco de conocimiento y transferencia, la Revista Argentina de Neurología Veterinaria es una herramienta que permite cumplir estos objetivos en todos los aspectos, y que no solamente nos abre la puerta para llegar a todos nuestros asociados del país, sino que también actúa como una llave para interactuar con toda la comunidad científica y profesional, nacional e internacional. Para poder proyectarnos hacia un crecimiento continuo hemos incluido entre nuestros destinatarios a todos los



colegas interesados en la Neurología Veterinaria, a través del acceso libre y gratuito a nuestra publicación. Además, nos hemos propuesto mantener una presencia permanente mediante la incorporación de nuevos artículos de interés de forma mensual o bimensual.

El esfuerzo es enorme, pero también son enormes la ilusión y las expectativas que nos genera este proyecto. Aspiramos a que la Revista Argentina de Neurolo-

gía Veterinaria se transforme en el futuro en una publicación de referencia en este campo del conocimiento. Para lograr este objetivo necesitamos la colaboración de todos nuestros lectores. Esperamos que todo aquel que tenga alguna información o experiencia para compartir, lo haga a través de nuestra revista. Debemos dejar de ser meros espectadores para comenzar a producir conocimientos; en nuestro medio contamos con profesionales y científicos con idoneidad y sapiencia como para realizar esta tarea.

Una vez más los invitamos a participar activamente en la tarea de crear y compartir información. Creemos que éste es el camino apropiado de la ciencia, que debe marcar el horizonte de nuestra asociación y de todas las asociaciones con las que nos vinculamos

.Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Editor Responsable

Vol. 6, Nº 2, 2018
Buenos Aires, Argentina
ISSN: 1853-1512

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

Editor Responsable
Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial
Méd. Vet. Daniel Farfallini

Méd. Vet. 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 y diagramación
© 2018 – 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.

Desórdenes neuromusculares en gatos

Pellegrino, Fernando C*

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

La debilidad, episódica o persistente, es una presentación clínica relativamente común en la medicina felina y, al igual que en los perros, puede ser causada por una enfermedad neuromuscular primaria, o por otras enfermedades sistémicas que afectan al sistema neuromuscular en forma secundaria (Vogts et al. 2011).

En los gatos, la debilidad asociada a problemas neuromusculares puede ser un verdadero desafío diagnóstico. El veterinario que se encuentra frente a un gato con sospecha de un trastorno neuromuscular se enfrenta con 3 dilemas básicos (Cornblath et al. 2001): a) determinar si los hallazgos clínicos son realmente producidos por un trastorno neuromuscular, ya que diversas patologías sistémicas o neurológicas localizadas en cerebro, médula espinal, nervios periféricos, uniones neuromusculares o músculos producen prácticamente los mismos signos clínicos; b) elaborar el listado completo de diagnósticos diferenciales para la identificación del tipo y la causa del desorden neuromuscular; y c) implementar el tratamiento adecuado, desde el punto de vista farmacológico (si está disponible) y desde el punto de vista de los cuidados de soporte (Dickinson y LeCouteur 2004).

El manejo de un gato con afecciones de su sistema neuromuscular puede llegar a ser frustrante, ya que las numerosas patologías que lo afectan se manifiestan con una limitada variedad de signos clínicos,

que son frecuentemente comunes a trastornos muy diferentes, en forma independiente de su causa (Dickinson y LeCouteur 2004). En la literatura veterinaria se han descrito con detalle muchas enfermedades que afectan el sistema neuromuscular felino, la mayoría de ellas basadas en comunicaciones de casos individuales y en estudios retrospectivos de series de casos. Sin embargo, la evidencia para el tratamiento de las enfermedades neuromusculares continúa siendo muy limitada (Volk et al. 2011).

El gato adulto es un predador fuerte y veloz, pero a la vez es un atleta poco resistente. Los gatos raramente permanecen parados por largos períodos de tiempo sin desplazarse. La debilidad neuromuscular leve a moderada se identifica clínicamente por la renuencia a moverse o a estar parado. Además, la ausencia de ligamento nuchal determina que la extensión del cuello y la cabeza dependan de trabajo muscular activo y, por ese motivo, la debilidad muscular suele provocar ventroflexión cervical. En los músculos de los miembros predominan las fibras musculares tipo II, que requieren energía de rápida disponibilidad, son principalmente glucolíticas y, la mayoría de ellas, rápidamente fatigables (Ariano et al. 1973). Como todo el tejido muscular en el gato parece ser "de ejercicio", no hay músculos que pudieran enmascarar el fenotipo clínico cuando el animal tiene un nivel de actividad muy

bajo. Por ese motivo los gatos, a diferencia de los perros, generalmente no presentan debilidad episódica y usualmente limitan su actividad física, mostrando un estado de debilidad persistente. Debido a la angulación natural de la parte distal de los miembros pelvianos de los gatos en estado neutro, la debilidad muscular severa se hace más evidente durante la estación y la locomoción, manifestándose por la marcha plantigrada/palmígrada (Vogts et al. 2011).

Dos de las características más importantes para analizar en los felinos son la marcha y la postura. Los movimientos de los miembros de los gatos con trastornos neuromusculares son típicamente rígidos, y los individuos afectados caminan como si estuvieran dando zancadas. Muy frecuentemente muestran ventroflexión cervical y, cuando los miembros torácicos soportan el peso del cuerpo, se observa un desplazamiento dorsal de la escápula. Cuando descansan, lo hacen con la cabeza entre sus manos, luciendo realmente relajados (Dickinson y LeCouteur 2004; Vogts et al. 2011; Pellegrino 2014).

Signos clínicos de los trastornos neuromusculares

Los signos clínicos clásicos que caracterizan globalmente a los desórdenes neuromusculares felinos consisten en:

- **Debilidad muscular localizada o generalizada:** Los gatos con debilidad muscular suelen caminar agazapados, o se resisten a moverse, de modo que generalmente no se observa el cuadro clásico descrito en perros. Las alteraciones se ponen de manifiesto por la inmovilidad del animal, por la dificultad o reticencia que presenta a trepar a sillas o camas, y por la postura característica durante el reposo en la que descansan la cabeza sobre sus miembros torácicos (Pellegrino 2014).

- **Manifestaciones funcionales:** los gatos con trastornos neuromusculares presentan grados variables de paresia/parálisis, anomalías ambulatorias, debilidad relacionada al ejercicio, disfagia, regurgitación, disnea, disfonía. En general la hipotonía, la hiporreflexia, la ataxia y las deficiencias propioceptivas son los signos clínicos que caracterizan a las enfermedades que afectan los nervios periféricos. Las enfermedades de las uniones neuromusculares pueden ofrecer una gran variedad de signos clínicos que varían desde la parálisis flácida hasta la debilidad inducida por el ejercicio.

En los gatos, como ya se ha mencionado, la ventroflexión cervical y la incapacidad para extender el cuello y elevar la cabeza son signos característicos de debilidad muscular generalizada pero, por desgracia, se observan en una inmensa variedad de patologías neuromusculares; el mentón se ubica cerca de la entrada del tórax con los ojos posicionados dorsalmente para poder conservar la mirada recta. También es característica la protrusión del aspecto dorsal de la escápula cuando el peso recae sobre los miembros torácicos y la marcha rígida. En los miembros pelvianos puede observarse una postura agazapada, con la base de sustentación ampliada (Dickinson y LeCouteur 2004; Vogts et al. 2011; Pellegrino 2014)

El megaesófago ha sido raramente reportado en los gatos debido a la distribución de los músculos esqueléticos en el esófago, aunque parece haber una predisposición racial en los siameses y sus cruza. En la mayoría de los casos se desconocen las causas de megaesófago adquirido; sin embargo, esta condición está asociada a muchos trastornos neuromusculares como miastenia

gravis, botulismo, polirradiculoneuritis, parálisis por garrapatas, intoxicación por plomo, distrofias musculares, complejo parálisis laríngea/polineuropatía y enfermedades de almacenamiento lisosomal (Dickinson y LeCouteur 2004).

- **Manifestaciones físicas:** Algunos desórdenes musculares primarios se caracterizan por hipertrofia muscular, aunque en la mayoría de ellos se observan diversos grados de atrofia/hipotrofia, y deformaciones esqueléticas asociadas. Cuando la afección provoca una mononeuropatía, la atrofia muscular estará focalizada en el músculo o en el grupo muscular correspondiente al territorio de inervación periférica afectado. Las estructuras óseas cubiertas por los músculos atrofiados se harán más notorias, provocando habitualmente úlceras por decúbito. Además de la atrofia, los dermatomas y las zonas autónomas de los miembros pueden estar afectados, por lo que la evaluación de la pérdida de la distribución sensitiva puede contribuir a la localización de la lesión. En ocasiones, la enfermedad miopática se manifiesta con tremores y fasciculaciones musculares (Dickinson y LeCouteur 2004; Pellegrino 2014).

Protocolo diagnóstico

Una vez localizada la lesión en el sistema neuromuscular (diagnóstico neuroanatómico), el siguiente paso consiste en definir la patología que lo está afectando (diagnóstico diferencial). Las patologías generales que pueden afectar al sistema nervioso pueden clasificarse según su causa principal, utilizando la regla nemotécnica VITAMIN D (vasculares, idiopáticas, traumáticas/tóxicas, anomalías congénitas, metabólicas, inflamatorias/infecciosas, neoplásicas/nutricionales, degenerativas) (Garosi 2004; Jaggy 2005; Fluehmann et al. 2006). La elección del/los tipo/s de patología/s más probable/s dependerá del inicio y el curso de la enfermedad, la simetría de los signos observados, la presencia de dolor y la reseña del paciente. El valor acumulado que aporta la información de una gran cantidad de pacientes analizados posibilita la elaboración de bases de datos que pueden utilizarse como llaves en el procedimiento diagnóstico (Jaggy 2005; Fluehmann et al. 2006).

La elección de las pruebas diagnósticas en enfermedades neuromusculares debe ser guiada por el proceso clínico de toma de decisiones (Shelton 2010). El protocolo diagnóstico debe incluir necesariamente un exhaustivo examen neurológico y una base de datos mínima (hemograma, bioquímica sérica, análisis de orina, radiografías de tórax y, eventualmente, ecografía abdominal), que constituyen los *métodos de diagnóstico complementario primarios* (Vogts et al. 2011). Las pruebas de laboratorio contribuyen a la identificación de trastornos sistémicos que pueden estar asociados a enfermedad neuromuscular, como anomalías hidroelectrolíticas o hipo/hiperglucemia. También pueden proveer evidencia de daño muscular (por ejemplo, actividad elevada de creatinquinasa o mioglobulinuria). Cuando sea indicado se deben realizar pruebas más específicas, como evaluación de la función endócrina, serología para enfermedades infecciosas y pruebas para enfermedades específicas, como identificación de anticuerpos para receptores de acetilcolina. Como el sistema neuromuscular puede verse afectado por distintas neoplasias (por ejemplo, linfoma o tumor de vaina nerviosa) o por síndromes paraneoplásicos, es conveniente realizar imágenes de las cavidades torácica y abdominal buscando evidencia de tumores primarios o metastásicos. Asimismo, la radiografía torácica es esencial para identificar la presencia de megaesófago o neumonía por aspiración, condiciones frecuentemente asociadas a trastornos neuromusculares (Vogts et al. 2011).

Con frecuencia se necesitan otras evaluaciones diagnósticas adicionales, que constituyen los *métodos de diagnóstico complementario secundarios*. La evaluación electrofisiológica, el análisis de líquido cefalorraquídeo, y la biopsia de músculo y/o de nervio pueden aportar datos útiles para el esclarecimiento etiológico del trastorno. En ocasiones hay que recurrir a pruebas más especializadas para investigar la presencia de trastornos metabólicos. En enfermedades que resultan de la deficiencia de una enzima específica (por ejemplo, enfermedad de almacenamiento de glucógeno), el diagnóstico se basa en la demostración de una actividad enzimática disminuida. Otras enfermedades hereditarias o asociadas a

determinadas razas pueden ser confirmadas por pruebas genéticas (por ejemplo, PCR para glucogenosis tipo IV en gatos Bosque de Noruega).

Los desórdenes neuromusculares se clasifican de acuerdo a su localización en la unidad motora. De acuerdo a este criterio pueden afectar: 1) a los nervios periféricos (neuropatías) o a las raíces nerviosas (radiculopatías); 2) a las uniones neuromusculares (unionopatías); 3) a los músculos (miopatías). En cualquiera de estas 3 categorías se incluyen los trastornos congénitos y los adquiridos (Dickinson y LeCouteur 2004; Pellegrino 2014).

Neuropatías periféricas

Neuropatías periféricas adquiridas

Las **neuropatías periféricas adquiridas** usualmente se clasifican en *polineuropatías*, que son aquellas neuropatías que involucran muchos nervios en forma simultánea, y *mononeuropatías*, que afectan un solo nervio. Cuando el compromiso se limita a pequeños grupos de nervios relacionados anatómicamente, el trastorno se denomina *mononeuropatía múltiple* (por ejemplo, la avulsión de plexo braquial). A su vez, las polineuropatías se clasifican en agudas o crónicas, de acuerdo a su evolución, aunque la mayoría de las polineuropatías en los gatos son crónicas (Dickinson y LeCouteur 2004; Pellegrino 2014). Las patologías generales que pueden provocar polineuropatías, mononeuropatías o mononeuropatías múltiples en gatos pueden ser vasculares, inflamatorias/infecciosas, traumáticas/tóxicas, metabólicas, idiopáticas/iatrogénicas, neoplásicas/nutricionales o degenerativas (Garosi 2004; Jaggy 2005; Fluehmann et al. 2006).

Neuropatías vasculares

La oclusión de la porción distal de la arteria aorta, secundaria a tromboembolismo o a compresión persistente, y los efectos inflamatorios asociados que influyen sobre la circulación colateral resultan en isquemia de los músculos y de los nervios periféricos de los miembros pelvianos, provocando una **neuromiopatía isquémica** (Vogts et al. 2011). Los gatos afectados se presentan con una paraparesia con

signos de lesión de motoneurona inferior, o con una paraplejía de inicio agudo; al principio del cuadro clínico hay un intenso dolor. Las patologías que se observan más frecuentemente como causas de neuromiopatías isquémicas son el tromboembolismo arterial felino y el síndrome del gato atrapado en la ventana.

Tromboembolismo arterial felino

El tromboembolismo arterial felino (TAF) es una neuromiopatía isquémica producida por una oclusión vascular secundaria a tromboembolismo; es un cuadro clínico frecuente en gatos cardiopatas (Griffiths y Duncan 1979). La mayoría de los animales afectados tienen un cuadro cardiológico de base, incluyendo cardiomiopatía hipertrofica, dilatada, restrictiva o no clasificada. El émbolo comúnmente se origina de un trombo situado en el atrio izquierdo o en el ventrículo izquierdo y la mayoría de las veces se desplaza para alojarse en la trifurcación de la aorta abdominal (**fig. 1**), provocando signos neurológicos en los miembros pelvianos; aunque es menos frecuente, también se puede ocluir la arteria braquial (Dickinson y LeCouteur 2004).

El TAF se ha comunicado en menos del 1% de la población felina (Buchanan et al. 1966; Laste y Harpster 1995; Moore et al. 2000; Smith et al. 2003; Borgeat et al. 2014), pero ocurre entre el 13-48% de los gatos con cardiomiopatías de distintos tipos (Tilley et al. 1977; Liu et al. 1982; Peterson et al. 1993; Moore et al. 2000; Rush et al. 2002; Smith et al. 2003); afecta ambos miembros pelvianos en el 23-89% de los animales afectados (Schoeman 1999; Moore et al. 2000; Smith et al. 2003).

La neuromiopatía de los miembros pelvianos en los gatos también puede ser provocada por oclusión vascular secundaria a cuerpos extraños (Whigham et al. 1998; Hogan et al. 1999), trombocitosis paraneoplásica (Hogan et al. 1999), o embolización arterial periférica de un adenocarcinoma (Sykes 2005).

Para que ocurra la enfermedad tromboembólica y la isquemia distal, además de la oclusión arterial parece requerirse la inhibición secundaria del flujo sanguíneo colateral (proveniente de la arterias espinales y epiaxiales), provocada por la liberación de sustancias vasoactivas locales. La isquemia resulta en una



Figura 1. Necropsia de un gato macho de 9 años con tromboembolismo arterial felino. Se observa la presencia de un coágulo en la bifurcación de la arteria aorta (Foto gentileza del Dr. Carlos Mucha).

neuropatía caracterizada por desmielinización y degeneración axonal en los 2/3 distales del miembro. En el interior del fascículo nervioso, las fibras centrales parecen ser más susceptibles que las periféricas. Adicionalmente, una miopatía isquémica con necrosis de miofibras contribuye a la presentación clínica, afectándose más severamente los músculos de la parte craneal de la tibia (Langelier 1982).

La mayoría de los gatos con TAF presentan un cuadro de inicio agudo de paraparesia/plejía, con afección más severa de la parte distal del miembro (fig. 2). Aunque no es frecuente, puede estar preservado el reflejo patelar, así como la flexión y la extensión de la cadera y el tarso (Langelier 1982). La sensación de dolor está normalmente ausente en las zonas autónomas cutáneas, aunque los músculos distales del miembro se encuentran inflamados y dolorosos. El pulso femoral es pobre o ausente, y las extremidades se encuentran frías; las almohadillas plantares se ven cianóticas o pálidas (fig. 3), y el lecho ungueal habitualmente no sangra cuando se corta la uña (fig. 4). La paresia de los miembros torácicos puede estar presente sola o en combinación con las deficiencias de los miembros pelvianos (Smith et al. 2003).

El diagnóstico se basa en la historia clínica típica; la aparición aguda o sobreaaguda de signos de motoneurona inferior sin pulso femoral, palidez de los tejidos y extremidades frías asociadas a dolor muscular proveen una alta sospecha de neuromiopatía isquémica (Flanders 1986; Smith et al. 2003; Borgeat et al. 2014). Se puede demostrar la disminución del flujo sanguíneo por medio de la ultrasonografía Doppler o la angiografía. Dependiendo del grado de la oclusión vascular y el grado de lesión del nervio y del músculo, algunos gatos pueden recuperar la función con el tiempo, si es que no ha sucedido una oclusión total (Griffiths y Duncan 1979). Para las oclusiones totales, la terapia médica usando agentes trombolíticos (como activador plasminógeno tisular y estreptoquinasa), así como la terapia quirúrgica, no han tenido demasiado éxito. Aún si se recupera la función neurológica el pronóstico es reservado a grave, porque muchos animales tienen episodios recurrentes de enfermedad tromboembólica, inclusive bajo tratamiento con anticoagulantes como la aspirina, heparina y warfarina, y tratamiento de la



Figura 2. Gato macho, doméstico de pelo largo, con paraplejía de aparición aguda debido a un tromboembolismo arterial felino (Foto gentileza del Dr. Carlos Mucha).



Figura 3. El tromboembolismo arterial felino altera la calidad de la irrigación sanguínea de los miembros pelvianos y provoca paraparesia o paraplejía. La figura compara uno de los miembros torácicos (MA) de un gato doméstico de pelo largo, macho con irrigación normal, con uno de sus miembros pelvianos (MP), privado de su irrigación a causa de un tromboembolismo ilíaco. En los casos de paraparesias y paraplejías siempre se debe evaluar el pulso femoral, especialmente en los gatos (Foto gentileza del Dr. Carlos Mucha). Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; InterMédica 2014

enfermedad cardíaca subyacente (Buchanan et al. 1966; Atkins et al. 1992; Laste y Harpster 1995; Rush et al. 2002; Smith et al. 2003). La tasa de supervivencia, independientemente del método terapéutico utilizado, varía de 0 a 50% (Pion et al. 1987; Laste y Harpster 1995; Ramsey et al. 1996; Schoeman 1999; Moore et al. 2000; Rush et al. 2002; Smith et al. 2003; Whelan et al. 2005; Reimer et al. 2006; Welch et al. 2010; Borgeat et al. 2014). Los gatos que sobreviven lo hacen entre 6 meses (Schoeman 1999) y 11,5 meses (Laste y Harpster 1995), y la muerte se produce por falla cardíaca congestiva (Smith et al. 2003).



Fig. 4

Figura 4. Ausencia de sangrado del lecho ungueal después de cortar la uña en un gato con tromboembolismo arterial felino.

Síndrome del gato atrapado en la ventana

El síndrome del gato atrapado en la ventana es producido por una neuromiopatía isquémica traumática asociada a atrapamiento en ventanas con bisagras inferiores o abatibles (Gaschen y Jones 2007; Lorenzo y Bernardini 2009). Cuando un gato intenta entrar o salir por la ventana queda atrapado a nivel lumbar entre el arco costal y la pelvis, con los miembros pelvianos privadas de apoyo. Al intentar liberarse sin éxito, queda aún más atrapado en la ventana, lo que ejerce un efecto traumático por presión en músculos, órganos internos, aorta abdominal, columna vertebral y médula espinal. En los casos más graves se produce una paraplejía, con los miembros pelvianos fríos e insensibles, que recuerda el cuadro clínico presentado en el tromboembolismo arterial felino. También se evidencia un intenso dolor abdominal y paravertebral lumbar. Los órganos internos (especialmente vejiga, bazo e hígado) pueden dañarse, y aparecer fenómenos necróticos sobre el tejido adiposo abdomi-

nal y la musculatura paravertebral. Los signos neurológicos aparecen a consecuencia de la compresión de la aorta abdominal, con los consiguientes fenómenos isquémicos neuromusculares de los miembros pelvianos y últimos segmentos medulares. Incluyen hipotermia, dolor en los miembros pelvianos, abdomen y región lumbar, inflamación de los músculos de los miembros pelvianos, extremidades frías, pulso femoral pobre o ausente, paraparesia/plejía y disminución o ausencia de dolor profundo en los miembros pelvianos. La gravedad de los signos clínicos es proporcional al tiempo que dure la compresión. Las alteraciones bioquímicas más consistentes son elevación de la CPK y la ALT e hiperpotasemia moderada debido a la lesión por reperfusión que se produce cuando los gatos se liberan del atrapamiento (Dogman-Rauberger 2013).

El pronóstico es desfavorable en el caso que no se observen signos de recuperación funcional en las primeras 24 a 48 horas (Lorenzo y Bernardini 2007). En un estudio retrospectivo de 98 casos la tasa de mortalidad fue de 29% (Dogman-Rauberger 2013).

Neuropatías inflamatorias/infecciosas

Neuropatías inflamatorias

Polirradiculoneuropatía

inmunomediada aguda

(Polirradiculoneuritis idiopática)

Es un trastorno inflamatorio inmunomediado de curso agudo que afecta normalmente a los axones y a la mielina de las raíces espinales y los nervios periféricos, con mayor compromiso de las raíces ventrales (Ródenas 2012). Debido a la similitud de los signos clínicos se considera el equivalente al síndrome de Guillain-Barré de los humanos (SGB) (Ródenas 2012, Gross et al. 2016). En los perros el cuadro clínico se denomina Polirradiculoneuritis Aguda Canina (PAC) (Cuddon 2002a, Hirschvogel et al. 2012; Chetboul 1989).

Las neuropatías disímunes de causa desconocida, con una presentación clínica menos estereotípica que en los perros, también se han comunicado en gatos (Gerritsen et al. 1996; Gutiérrez-Quintana et al. 2015; Henke et al. 2009; Granger et al. 2008; Bensfield et al. 2011; Jeandel et al. 2015). La escasa literatura acerca de las neuropatías inmunomediadas en felinos establece características similares a la PAC (Gerritsen et al. 1996; Granger et al. 2008; Malik et al. 1991; Lane y de Lahunta 1984), aunque no se ha determinado aún su semejanza con el SGB. En la actualidad, y para evitar confusión debido a los diferentes términos y acrónimos utilizados en las diferentes especies, se ha propuesto la denominación de Polirradiculoneuropatía Inmunomediada (PNIM) para referirse al grupo de las neuropatías disímunes (Gross et al. 2016).

La PNIM es una de las polineuropatías más comunes en los perros y en los gatos (Braund 1996a; Chrisman 2001; Duncan 1991; Gross et al. 2016; Herrtage y McKerrel 1995). En un trabajo reciente se comunicó que el 59% de las biopsias de nervio felinas remitidas a un centro de histopatología de referencia por neurólogos veterinarios fueron consistentes con PNIM (Gross et al. 2016). Probablemente, las PNIM son subdiagnosticadas en la práctica clínica, por varios motivos: procedimientos diagnósticos inadecuados, remisión espontánea, o eutanasia prematura ante un cuadro de tetraplejía de dramática presentación (Gross et al. 2016).

Se ha propuesto que las PNIM en los humanos (Shahrizaila y Yuki 2011), perros (Cuddon 2002a; Rupp et al. 2013) y gatos (Gross et al. 2016) se originan en una respuesta inmune redirigida contra los componentes de la mielina o los antígenos de la membrana axonal (Zhang et al. 2013). El mimetismo molecular responsable de la PNIM en perros, gatos y humanos resulta de la exposición previa a antígenos en el curso de una infección o vacunación, y a patógenos ambientales (Cuddon 2002a; Sejvar et al. 2011), aunque en la forma idiopática la PNIM puede ocurrir sin ningún antecedente (Braund 1995; Northing et al. 1981; Ushikoshi 2003).

La fisiopatología de la PNIM no está totalmente comprendida, aunque se sospecha de una alteración inmunomediada que provoca desmielinización y degeneración axonal, principalmente en las raíces nerviosas ventrales de los nervios espinales (Chrisman 1994; Duncan 1991; Steiss et al. 1985; Zhang et al. 2013), de forma equivalente al síndrome de Guillain-Barré de los humanos (SGB) (Ródenas 2012; Gross et al. 2016). En lo que se refiere a los cambios histopatológicos, la PNIM se caracteriza por una neuritis de tipo linfocitocítica dirigida a las fibras nerviosas (Gross et al. 2016). Se observa desmielinización segmentaria que afecta principalmente a las raíces espinales, diferentes grados de degeneración axonal e infiltración de células inflamatorias, cuyo tipo varía según el curso de la enfermedad. Las lesiones de mayor gravedad se observan en las raíces ventrales (Cummings y Haas 1972).

En las PNIM de perros y gatos se ha comunicado que la respuesta inmune se encuentra dirigida hacia las hendiduras de Schmidt-Lantermann (HSL), el complejo nodo-paranodo (CNP), o hacia ambas estructuras (Gross et al. 2016). En base a las características de los cambios infiltrativos e inflamatorios se han descrito 4 subtipos, algunos de los cuales indican la localización de los antígenos blanco primarios, mientras que otros representan la convergencia de lesiones en una etapa más tardía, a consecuencia de la propagación de epitopos (Gross et al. 2016). El subtipo 1 presenta células inflamatorias diseminadas a lo largo del segmento internodal; la mayoría de ellas se encuentra en el borde de la célula de Schwann sobre

la HSL, o invadiendo esta estructura. El subtipo 2 se caracteriza por la presencia de células inflamatorias dirigidas al CNP; la respuesta inmune comienza en el espacio nodal y, en estadios más avanzados, se adhiere a los paranodos retraídos, que a menudo se encuentran dismórficos. En base al estadio clínico y a los grados de infiltración celular se distinguen un subtipo temprano 2a y un subtipo tardío 2b, más celular. El subtipo 3 presenta una afección de similar intensidad en la HSL y del CNP en el interior de las mismas fibras. En el subtipo 4 se observa una severa invasión del CNP, acompañada por un moderado compromiso de la HSL (Gross et al. 2016).

En un estudio sobre una serie de 15 gatos con PNIM se comunicó que el subtipo 4 fue el más frecuente (47%), seguido de los subtipos 3 (33%) y 1 (13%), con un solo caso de PNIM del subtipo 2, de estadio 2b (Gross et al. 2016).

Los gatos con PNIM presentan típicamente una paraparesia de inicio agudo, que progresa rápidamente en los siguientes 2 o 3 días a tetraparesia no ambulatoria y tetraplejía (Gerritsen et al. 1996; Dickinson y LeCouteur 2004). En un trabajo se describieron las características clínicas de la PNIM en los gatos. El inicio de la enfermedad fue agudo en la mayoría de los individuos afectados (73%). En un 20% se observó un inicio insidioso consistente en renuencia a caminar y anomalías en la marcha y/o postura. En uno de los animales afectados no se pudieron obtener datos confiables acerca del inicio del cuadro. En relación a los signos clínicos, el 40% de los gatos estaban tetraparésicos no ambulatorios. Los restantes, ambulatorios, presentaban tetraparesia (27%), paraparesia (27%) o se mostraban fácilmente fatigables (7%) (Gross et al. 2016). Se documentó una disminución de los reflejos espinales en todos los gatos; la mayoría presentaba disminución del reflejo flexor (67%), depresión del reflejo patelar (53%), del reflejo tibial craneal (27%) y ausencia del reflejo flexor en los miembros torácicos (7%) o en los miembros pelvianos (7%). En un 27% de los casos se observó deficiencia en la acomodación propioceptiva. Uno de los gatos presentaba disestesia e hiperestesia en los miembros pelvianos y en la cola, mientras otro gato mostraba reducción de la sensibilidad cutánea. En 4 de los gatos se halló compromiso de los

nervios craneales tales como nistagmo (7%), paresia facial (7%), disminución de la respuesta de amenaza (7%) y reducción del reflejo palpebral (7%) (Gross et al. 2016).

En los humanos, los signos obligatorios requeridos para el diagnóstico del SGB incluyen: (a) debilidad motora progresiva que compromete más de una extremidad con una duración máxima de 4 semanas; (b) arreflexia o marcada hiporreflexia en al menos un reflejo miotático; (c) exclusión de otras etiologías mediante métodos apropiados (Torrice 2009). Los criterios adicionales que apoyan fuertemente el diagnóstico consisten en ausencia inicial de fiebre; progresión en días a pocas semanas; comienzo de la recuperación 2 a 4 semanas después de cesar la progresión; debilidad relativamente simétrica; signos y síntomas sensitivos leves; compromiso de nervios craneales; elevación de la proteína en el LCR después de la primera semana de comenzados los signos clínicos; enlentecimiento de la conducción nerviosa o prolongación de la onda F; disfunción autonómica; seropositividad para anticuerpos específicos (Torrice 2009).

Los determinantes diagnósticos en perros y gatos están menos definidos (Gross et al. 2016). Las recomendaciones enfatizan los hallazgos del examen neurológico (la rapidez del inicio y la progresión a paraparesia), de los métodos electrodiagnósticos y del análisis de LCR (Cuddon 2002a; Granger 2008; Volk et al. 2011). La electroneuromiografía, que incluye estudios de electromiografía (EMG) y velocidad de conducción nerviosa (VCN) puede contribuir a caracterizar la lesión. El hallazgo más constante en el EMG es la presencia de actividad espontánea que sugiere denervación (ondas agudas positivas, potenciales de fibrilación), que se observa a partir de los 4 o 5 días (Cuddon 1998). La VCN puede estar normal o ligeramente disminuida. Los potenciales de acción muscular, dispersos y de amplitudes menores a lo normal sugieren lesión axonal (Chrisman 1975; Cuddon 1998; Northing et al. 1981). La valoración de ondas F (retrasada o ausente) sugiere desmielinización de las raíces ventrales y de la porción proximal del nervio (Cuddon 2002a). Todas estas características contribuyen a reducir los diagnósticos diferenciales (Añor 2014; Cuddon 1998; Hirschvogel et

al. 2012). Sin embargo, los signos electro-neurográficos pueden ser muy variables, y los resultados de los estudios son controvertidos (Gross et al. 2016).

Los trastornos que presentan signos similares a las PNIM en perros y gatos, y que se constituyen en los principales diagnósticos diferenciales son las polirradiculoneuritis infecciosas, la parálisis por garrapatas, la miastenia gravis en su forma fulminante, el envenenamiento por mordeduras de serpiente y el botulismo (Cuddon 2002a; Gerritsen et al. 1996; Coleman 1998; Añor 2014; Shahrizaila et al. 2011; Rupp et al. 2013).

El tratamiento de la PNIM se basa en el manejo del animal en decúbito y la ventilación asistida en los casos de animales con disnea y parálisis respiratoria. El uso de corticosteroides es controvertido debido a los relatos de remisión espontánea o a la poca eficacia en la respuesta clínica inmediata a la aplicación del tratamiento (Cuddon 2002a; Northing et al. 1981; Yates 2000). Puede intentarse la terapia con dosis inmunosupresoras de corticosteroides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para impedir la evolución de la enfermedad, aunque normalmente no se observa una buena respuesta, o después de una mejoría inicial se observa una recaída (Gross et al. 2016). En gatos con severa tetraplejía también ha sido recomendada la utilización de corticosteroides en dosis inmunosupresoras (Chrisman 2001; Shores et al. 1987) o AINEs (Gross et al. 2016); con corticosteroides la mejoría generalmente se observa en la primera semana pos-tratamiento con posibilidad de recidiva (Chrisman 1994; Gross et al. 2016; Shores et al. 1987); en un gato se comunicó la resolución permanente del cuadro clínico con el uso de AINEs (Gross et al. 2016). El uso de analgésicos también ha sido indicado para los animales debido a la probable hiperestesia que puede ocurrir (Yates 2000).

El pronóstico es bueno para los animales que no desarrollan complicaciones (por ejemplo, respiratorias). A pesar de la dramática presentación de los signos neurológicos, los gatos pueden recuperarse por completo en 2 a 6 semanas con los cuidados de soporte correspondientes, aunque algunos casos severos pueden morir por falla respiratoria en el estadio agudo (Dickinson y LeCouteur 2004; Vogts

et al. 2011). Esporádicamente algunos pacientes pueden recidivar y presentar un cuadro de polirradiculoneuritis crónica. Ha sido comunicada una forma de PNIM recidivante, con 2 o 3 episodios de neuropatía y una recuperación completa entre ellos (Granger et al. 2008).

Polirradiculoneuropatías inmunomediadas crónicas

En los gatos se ha descrito una polineuropatía crónica, lentamente progresiva y recidivante con un comienzo insidioso, posiblemente inmunomediada (**Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante**), similar a la polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante del ser humano (Braund 1996b; Flecknell y Lucke 1978). La anomalía predominante en la biopsia de nervio de los gatos afectados fue la desmielinización y remielinización, principalmente paranodal, con infiltrados endoneurales de células mononucleares y macrófagos. El rango de edad de los animales afectados fue de 1 a 14 años, sin predilección de sexo o raza. Los signos clínicos incluían compromiso inicial de los miembros pelvianos progresando posteriormente a los torácicos y provocando paraparesia, tetraparesia (ocasionalmente tetraplejía), hiporreflexia y variable debilidad muscular. En 2 gatos se evidenció regurgitación o megaesófago (Braund 1996b), y en la necropsia de un individuo se encontraron anomalías en los nervios craneales (Flecknell y Lucke 1978). La velocidad de conducción nerviosa motora estuvo disminuida en los animales en los que se pudo realizar, con potenciales de acción muscular dispersos y de amplitud disminuida. Los cambios histopatológicos y eléctricos sugirieron también cierto grado de compromiso axonal. La mayoría de los gatos respondió en grados variables a la terapia con corticosteroides inicialmente, y otros tuvieron una aparente mejoría espontánea; muchos gatos tuvieron episodios de recidiva.

En un gato doméstico de pelo corto de 9 meses de edad se describió una condición similar a la polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante, que fue denominada **polineuropatía crónica recidivante** (Shores et al. 1997). Los signos clínicos fueron muy parecidos, con una historia de tetraparesia crónica recidivante, responsable a los corticosteroides. Sin embargo, en

la biopsia de nervio el hallazgo principal fue la degeneración axonal, adicionalmente a la desmielinización, sin evidencias de cambios inflamatorios.

Neuropatía del plexo braquial

La neuropatía (neuritis) del plexo braquial es un trastorno raro que se presenta como una paresia bilateral de los miembros torácicos con signos de motoneurona inferior, sin compromiso de los miembros pelvianos, posiblemente como resultado de una patología autoinmune (Bright 1978; Koutinas et al. 2000; Garosi et al. 2006; Freeman et al. 2009). Puede existir dolor a la manipulación de los miembros torácicos y también puede haber compromiso adicional de otros nervios periféricos (Freeman et al. 2009). Los gatos afectados responden al tratamiento con corticosteroides, aunque puede haber recidivas. Se han comunicado síndromes similares en humanos y perros, y se ha sugerido que pueden existir factores precipitantes tales como enfermedades infecciosas, cirugías, vacunaciones y dieta (Dickinson y LeCouteur 2004). En los gatos, la etiología no pudo ser determinada, aunque en un caso se sugirió que una vacunación reciente pudo haber desencadenado el cuadro clínico (Bright 1978).

Neuropatías infecciosas

En los gatos, al igual que sucede en los perros jóvenes, es posible que la **toxoplasmosis** pueda causar una polirradiculoneuritis, afectando principalmente las raíces nerviosas lumbosacras (Troxel 2009; Vogts et al. 2011). Sin embargo, los gatos generalmente cursan la infección de forma asintomática, incluso durante la eliminación de ooquistes. En algunas ocasiones pueden presentar signos clínicos, principalmente respiratorios asociados a neumonía de tipo intersticial, con disnea, letargia, anorexia, signos oculares (uveítis, coriorretinitis, retinocoroiditis), pancreatitis, enfermedad hepática o signos neuromusculares. Los signos de sistema nervioso central suelen ser comunes en los gatos y consisten en ataxia, conducta anormal, convulsiones y temores. Los signos más severos de toxoplasmosis se observan en gatitos cachorros infectados vía transplacentaria. En los animales infectados de este modo se ha comunicado la presencia de encefalitis, hepatitis, ascites,

signos respiratorios y muerte perinatal antes del destete. De modo análogo a lo que sucede en los perros con moquillo, los gatos infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Felina suelen ser más susceptibles a la toxoplasmosis (Basso y Venturini 2008; Giraldo Restrepo 2008; Hernández y Mondragón Flores 2009; Galvão et al. 2014; Dubey 2016). Para más detalles en relación a ciclo del parásito, características epidemiológicas, diagnóstico y tratamiento, remitirse al artículo correspondiente a mielopatías felinas publicado en el volumen 6, número 1, 2018.

La infección por el **Virus de Leucemia Felina** (ViLeF) puede provocar una poli-neuropatía generalizada, que se manifiesta clínicamente como tetraparesia progresiva, aunque este hallazgo es infrecuente (Pedersen 1988; Dickinson y LeCouteur 2004). En forma experimental se ha comunicado que la infección por ViLeF puede producir anomalías en la velocidad de conducción nerviosa de los nervios periféricos (Gasper et al. 1989). La anisocoria con midriasis persistente y reflejos fotopupilares disminuidos o ausente es un hallazgo común (fig. 5) (Brightman et al. 1977; Scagliotti 1980; Barsanti y Downery 1984; Pedersen 1988). La incontinencia urinaria que se observa en algunos gatos con ViLeF también puede resultar de un síndrome neuropático (Barsanti y Downery 1984). Por microscopía electrónica e inmunofluorescencia se ha revelado la presencia de ARN viral tipo C localizado en los nervios ciliares cortos y en los ganglios ciliares de gatos afectados (Scagliotti 1980).

En forma experimental se ha demostrado que la infección por **Virus de Inmunodeficiencia Felina** (VIF) es capaz de producir una neuropatía generalizada en combinación con una miopatía inflamatoria subclínica (Podell et al. 1998); también se ha comunicado que en la infección experimental se observa una disminución de la velocidad de conducción nerviosa medular y periférica sensitiva y motora (Phillips et al. 1996). Sin embargo, las anomalías neurológicas más frecuentes asociadas con VIF involucran las funciones corticales o subcorticales, resultando en cambios de conducta y decaimiento (Dickinson y LeCouteur 2004).

La **tuberculosis** en los gatos es relativamente infrecuente, pero existen algunas comunicaciones de casos y estudios

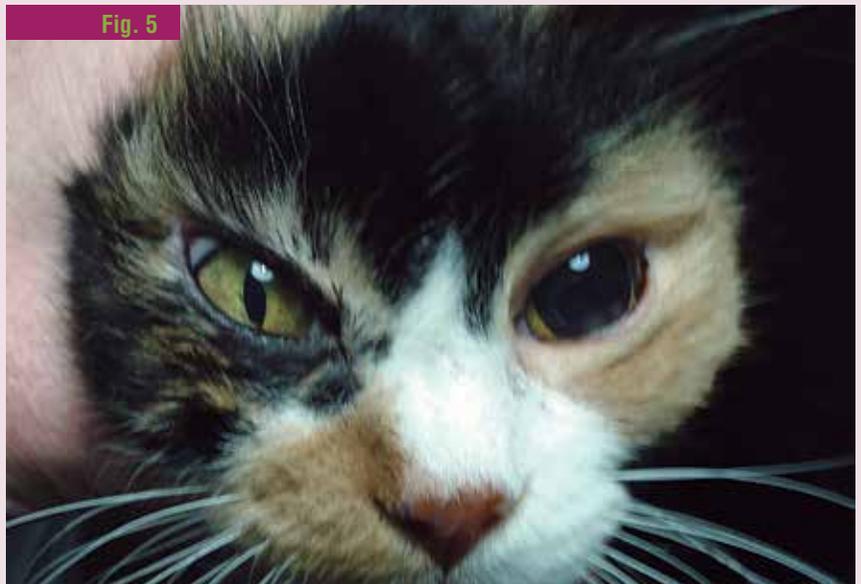


Figura 5. La asimetría en el tamaño de las pupilas se denomina anisocoria. La figura muestra un gato con serología positiva para ViLeF y síndrome de la pupila espástica. Nótese la anisocoria (miosis en ojo derecho, midriasis en el izquierdo). Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

de series de casos (Wilkinson et al. 1982; Jordan et al. 1994; Gunn-More et al. 1996; Appleyard y Clark 2002; Jang y Hirsch 2002; Baral et al. 2006). Los gatos pueden verse afectados por diversos miembros del complejo tuberculosis, que incluyen a *Mycobacterium* (*M.*) *tuberculosis*, *M. bovis* y *M. microti*. El complejo *M. avium*-intracelular (MAC, de su sigla en inglés) es un organismo principalmente saprófito, pero se considera parte del complejo tuberculosis porque puede causar enfermedad clínica indistinguible a la que provocan los otros miembros. Otros microorganismos potencialmente patógenos incluyen *M. lepremurium* y otras micobacterias oportunistas que han sido comunicadas como causales de enfermedad en gatos, que incluyen a *M. chelonae-abscessus*, el grupo *M. fortuitum/peregrinum*, *M. smegmatis*; *M. phlei*, *M. genavense*, *M. thermoresistible*, *M. xenopi*, el complejo *M. terrae*, *M. bohemicum*, *M. haemophilum* y *M. ulcerans* (Wilkinson et al. 1982; Jordan et al. 1994;

Gunn-More et al. 1996; Appleyard y Clark 2002; Jang y Hirsch 2002). Los signos clínicos son predominantemente cutáneos en naturaleza, pero también se observa pérdida de peso, anemia, pirexia, anorexia, infección del tracto respiratorio inferior y linfadenopatía periférica (Gunn-More et al. 1996; Baral et al. 2006). En un estudio, el gato Abisinio estuvo sobrerrepresentado (Baral et al. 2006). *Mycobacterium* también puede producir un síndrome neuropático. Se ha comunicado un caso de neuritis granulomatosa comprometiendo al nervio isquiático y sus ramas distales, con hallazgo de microorganismos ácido-alcohol resistentes en biopsia de nervios (Paulsen et al. 2000); no se pudo identificar el género específico de *Mycobacterium* mediante cultivo ni PCR. Si bien se logró la estabilización de la enfermedad y una mejoría de los signos clínicos mediante terapia con clofazimina y enrofloxacin, la funcionalidad del nervio isquiático no se recuperó por completo.

Neuropatías traumáticas

Los traumatismos son la causa más común de neuropatía periférica en perros y gatos (Duncan 1980; Braund 1996c). Las lesiones de los nervios periféricos pueden ser secundarias a accidentes automovilísticos, fracturas, armas de fuego, mordeduras profundas, laceraciones o causas iatrogénicas, ocasionadas por procedimientos quirúrgicos o a consecuencia de inyecciones intramusculares (Welch 1996).

La mayoría de las neuropatías traumáticas son lesiones por tracción, sin evidencia de problemas ortopédicos asociados (Dewey y Cerda-González 2008). Sin embargo, en animales politraumatizados puede existir daños en otros tejidos, y el reconocimiento de una neuropatía periférica puede ser subdiagnosticada debido al estado del paciente o a la coexistencia de fracturas u otro tipo de complicaciones asociadas, lo que resulta en conductas terapéuticas equivocadas y pronósticos erróneos (Welch 1996). Las lesiones en los miembros pueden complicarse por la aparición del *síndrome de compartimento osteofascial* que, aunque es infrecuente, puede comprometer a los nervios periféricos. Se trata de la acumulación de edema y/o hemorragia en un espacio cerrado y poco distensible, delimitado por la fascia musculoesquelética y el hueso en el que toma inserción (compartimento osteofascial). Si la presión que se alcanza es de suficiente magnitud y duración, puede lesionar a los músculos y a los nervios que se encuentran en el interior del compartimento comprometido (Dewey y Cerda-González 2008).

El conocimiento anatómico y fisiológico de los nervios periféricos y su respuesta a la lesión son importantes para poder establecer un pronóstico. La posibilidad de recuperación es directamente proporcional a la continuidad de las estructuras del tejido conectivo.

Si la lesión del nervio periférico (axonopatía) produce la pérdida de la continuidad mecánica o funcional del axón en un punto determinado, todo el segmento distal sufrirá una degeneración por pérdida del estímulo trófico que aporta el soma neuronal. Cuando la disrupción física del axón es producida por causas traumáticas, a este proceso se le llama *degeneración walleriana*. En las axonopatías traumáticas pue-

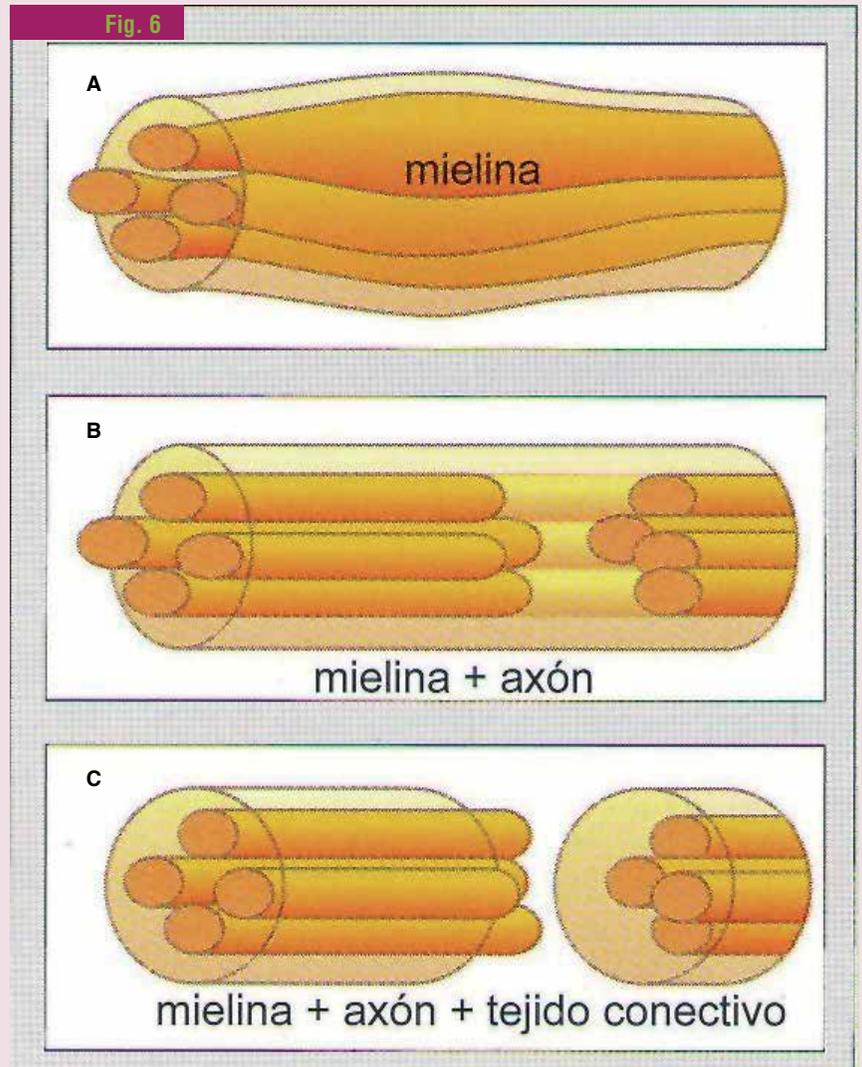


Figura 6. En las axonopatías traumáticas pueden describirse varios grados de lesión, de acuerdo a su gravedad y a las estructuras involucradas. De acuerdo a Seddon (1943), se describen tres tipos de grados lesionales: A) la neurapraxia; B) la axonotmesis; y C) la neurotmesis. Tomado con autorización de Pellegrino F.: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

den reconocerse varios grados de lesión, de acuerdo a la gravedad y a las estructuras involucradas. De acuerdo a Seddon (1943) pueden producirse tres tipos de grados lesionales (**fig. 6**): a) la *neurapraxia* o *axonopraxia* se caracteriza por la interrupción transitoria de la funcionalidad con

conservación de la estructura anatómica. La excitabilidad del nervio se mantiene en el segmento distal, y la recuperación habitualmente es espontánea y completa luego de un período variable (pocos días hasta 6 semanas) que depende de la magnitud del estiramiento; b) la *axonotmesis* se

caracteriza por la lesión de las fibras y de la vaina de mielina, sin perjuicio del resto de sus envolturas conectivas. El axón sufre los fenómenos de degeneración walleriana y desmielinización secundaria, con pérdida de la conducción hacia distal de la lesión. La recuperación es posible, y dependerá del grado de regeneración axonal. Los brotes axonales regenerativos deben encontrar los tubos endoneurales distales para crecer hasta sus terminales periféricos y recuperar la funcionalidad; la regeneración comienza generalmente después de una semana y progresa con un crecimiento aproximado de 1-3 mm por día; c) la *neurotmesis*, que es la lesión más importante porque se pierde la continuidad anatómica del nervio. Los brotes axonales regenerativos son incapaces de encontrar los tubos endoneurales distales, y la recuperación funcional espontánea es imposible (Seddon 1943; Chrisman 1989).

Esta clasificación es la que se utiliza en forma clásica, aunque desde el punto de vista clínico es difícil la diferenciación entre la axonotmesis y la neurotmesis.

Avulsión de plexo braquial

Es la lesión por estiramiento, desgarro o arrancamiento de las raíces espinales que forman el plexo braquial o del propio plexo, a causa de la tracción brusca del miembro torácico, lo que genera fuerzas longitudinales a lo largo de los nervios (Summers et al. 1995; Arias y Stopiglia 1997). La avulsión de plexo braquial es mucho menos frecuente en gatos que en perros y ha sido comunicada con muy poca frecuencia (Kern et al. 1989; Lavielle y Moissonnier 1996; Forterre et al. 1998). Es un típico ejemplo de mononeuropatía múltiple.

El plexo braquial está formado por las raíces ventrales de los nervios espinales que se originan en los segmentos medulares C6-T2; provee inervación sensitiva y motora a los miembros torácicos (Bailey et al. 1982).

La abducción de la extremidad afectada puede estar asociada o no a fractura apendicular, y puede producir desde un estiramiento hasta un arrancamiento de las raíces nerviosas a nivel de la médula espinal (Steinberg 1988). La lesión puede ser incompleta debido a la resistencia diferencial de algunos tejidos (Griffiths et al. 1974); las raíces son más susceptibles que los nervios espinales, probablemente

por poseer menos cantidad de perineuro sobre las raíces nerviosas (Braund 1987; Shores 1993). Por este motivo la avulsión de estas estructuras es más frecuente, con una lesión de localización típicamente intradural, en estrecha proximidad a la médula espinal (Dewey y Cerda-González 2008).

Según su localización y extensión, las avulsiones del plexo braquial pueden clasificarse en a) *craneales* (raíces nerviosas C6-7 que originan los nervios supraescapular, subescapular, musculocutáneo y axilar); b) *caudales* (raíces nerviosas C8-T2 que originan los nervios radial, mediano, ulnar y torácico lateral); y c) *completas* (raíces nerviosas C6-T2) (Ródenas 2012).

Los signos clínicos son de inicio agudo y asociados a un traumatismo previo inmediato; su extensión y gravedad son variables y dependen de la magnitud del trauma (Ródenas 2012).

Las avulsiones craneales son infrecuentes y producen los cuadros clínicos más leves. En estos casos el animal es capaz de soportar el peso de su cuerpo sobre la extremidad afectada (Ródenas 2012), porque no están comprometidos los extensores del codo. El compromiso del nervio musculocutáneo, que se origina en los segmentos medulares C6-8, resulta en la ausencia del reflejo bicipital y en la disminución o ausencia de la flexión del codo. También se observa atrofia de los músculos supra e infraespinoso (inervados por el nervio supraescapular, que se origina en los segmentos medulares C5/6-7) y disminución en el avance del miembro afectado durante la marcha (Lorenzo y Bernardini 2007) (**fig. 7**).

Las avulsiones caudales permiten que el paciente mantenga el miembro con el codo y el hombro flexionados durante la marcha, ya que la función de los nervios musculocutáneo, axilar y supraescapular se encuentra conservada (Shores 1993). El compromiso del nervio radial, que se origina en los segmentos medulares C6-T1/T2, resulta en la ausencia de los reflejos tripital y extensor carporradial, e incapacidad para extender el codo, el carpo y los dedos, con la postura típica de mano en bola. El compromiso del nervio ulnar, que se origina en los segmentos medulares C8-T1/2 y provee inervación sensitiva a la superficie lateral de la mano, predispone a ulceración acral (Knecht y Raffe 1985;

Shores 1993). El compromiso de la raíz originada en el segmento medular T1, que contiene fibras preganglionares simpáticas, resulta frecuentemente en un síndrome de Horner parcial con miosis unilateral del lado afectado (Hoerlein 1978; Braund 1987; Chrisman 1989). Para que se produzca ptosis del párpado superior y protrusión de la membrana nictitante deben estar afectadas las raíces ventrales originadas en los segmentos medulares T2-T3 (De Lahunta y Glass 2009). Una lesión en los segmentos medulares que originan el nervio torácico lateral (C8-T1), que inerva el músculo cutáneo del tronco, puede producir la pérdida del reflejo del panículo ipsilateral (Wheeler et al. 1986).

En las avulsiones completas, el signo clínico más evidente es la incapacidad de extender el codo y sostener el peso del cuerpo sobre el miembro comprometido; con frecuencia el animal afectado arrastra el dorso de los dedos sobre el piso, generando abrasiones o úlceras (Shores 1993). Casi la totalidad de los animales afectados presentan compromiso de los nervios radial, mediano y ulnar, mientras que los nervios axilar y musculocutáneo, aunque se lesionan con frecuencia, pueden permanecer intactos (Simpson et al. 1985; Steinberg 1988).

El diagnóstico se basa en la anamnesis, el examen físico y neurológico, y en los datos que aportan los métodos complementarios (Braund 1986). El motivo de consulta es la pérdida de función del miembro inmediatamente después de un traumatismo. El cuadro clínico consiste en un síndrome de motoneurona inferior caracterizado por ausencia de tono muscular, reflejos segmentarios ausentes o disminuidos y atrofia muscular neurogénica (Shores 1993).

Debido al inicio agudo de los signos clínicos y a la asociación con traumatismos, el diagnóstico es sencillo. La mayor dificultad se encuentra en determinar la extensión de la lesión, es decir, cuáles son las raíces nerviosas o los nervios específicamente comprometidos. Esta determinación es de suma importancia porque permite establecer un pronóstico para la recuperación funcional. La falta de un examen exhaustivo es la causa habitual de la amputación innecesaria del miembro afectado (Bailey 1984), o del diagnóstico erróneo de parálisis del nervio radial (Summers et al. 1995).



Fig. 7

Figura 7. Gata hembra de 5 años, doméstica de pelo corto, con avulsión craneal de plexo braquial a consecuencia de un accidente automovilístico.

Mediante el examen neurológico es sencillo comprobar el compromiso de los nervios radial y musculocutáneo, a través de la observación de parálisis flácidas, ausencia de flexión y extensión del codo, ausencia de extensión del carpo y atrofia de los músculos tríceps braquial, bíceps braquial y los extensores del carpo. La determinación de la integridad de los nervios mediano y ulnar depende principalmente de la evaluación subjetiva de la sensibilidad cutánea (Arias y Stopiglia 1997).

Es muy importante valorar la sensibilidad en todas las áreas dermatómicas del miembro. Los *dermatomas* son utilizados para localizar áreas de analgesia (Shores 1993). Las fibras que inervan la piel se disponen en un patrón de organización regular denominado dermatoma, conformado por la franja de piel que está inervada por una sola raíz espinal. Debido a la superposición de fibras, cada zona cutánea recibe también fibras de los dos nervios espinales contiguos, de modo que su inervación proviene de 3 segmentos medulares en la mayoría de las áreas. Se

denomina *zona autónoma* a la superficie de la piel que está inervada por un solo nervio periférico, y puede corresponder a varios dermatomas o partes de ellos. El conocimiento de las zonas autónomas es muy útil para la ubicación de las lesiones de los nervios periféricos con fibras sensitivas lo que, sumado al estudio de los reflejos espinales, permite completar la aproximación diagnóstica desde el aspecto clínico. Las zonas autónomas han sido determinadas en los perros y se basan en puntos anatómicos fijos. Existen patrones básicos de anestesia cutánea en las lesiones del plexo braquial (Knecht y St Clair 1969; Griffiths et al. 1974; Bailey 1984), aunque la superposición de los dermatomas, la falta de colaboración del paciente (Shores 1993), las variaciones anatómicas individuales, el desplazamiento de la piel y el grado de lesión (Bailey 1984) dificultan la evaluación de la sensibilidad cutánea.

La utilización de pruebas electrodiagnósticas proporciona información valiosa en lo que se refiere a la localización, extensión y gravedad de la lesión. La elec-

troneuromiografía (ENMG) es el registro de la actividad eléctrica muscular y de los nervios periféricos. Consiste en pruebas de neuroconducción (velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva), denominadas en conjunto como *electroneurografía* (ENG), y pruebas de evaluación muscular, denominadas *electromiografía* (EMG). Ambas técnicas se complementan mutuamente y permiten investigar las alteraciones que comprometen la unidad motora y los nervios sensitivos; con esta técnica es posible distinguir la neurapraxia de la axonotmesis/neurotmesis (Pellegrino 2014). Debe tenerse en cuenta que, ante cualquier tipo de afección neuromuscular, los cambios patológicos en el músculo se verifican luego de un período de 2 a 3 semanas, mientras las alteraciones en los estudios de conducción nerviosa se producen luego de 4 a 7 días. La ausencia de anomalías en el ENMG en estudios realizados sin considerar estos períodos no debe descartar ningún tipo de patología (Cuddon 2002b; Pellegrino 2014). Un estudio sobre los cambios electroneurográficos tempranos en lesiones de nervio radial demostraron que la disminución en la velocidad de conducción estaba relacionada con un peor pronóstico para la recuperación funcional (Faissler et al. 2002).

De acuerdo a nuestra experiencia, en la avulsión de plexo braquial la ENMG (en particular la velocidad de conducción nerviosa motora) no aporta muchos más datos que el examen neurológico debido a la disposición anatómica de los segmentos proximal y distal de los nervios que pueden ser estimulados, que solo permiten la evaluación de una porción muy pequeña del tronco nervioso investigado. En cambio, hemos encontrado útil la exploración quirúrgica para determinar la integridad del nervio y su funcionalidad mediante neuroestimuladores.

El tratamiento de cualquier neuropatía traumática puede variar de acuerdo con el tipo de lesión. Idealmente se deben realizar reevaluaciones clínicas y/o electromiográficas seriadas durante un período de 8 semanas. En el caso que se observe una mejoría, las lesiones más probables son la neurapraxia o la axonotmesis, y el retorno de la función puede ocurrir espontáneamente. En el caso que no ocurra evolución favorable estaría indicada una cirugía exploratoria. En las lesiones abiertas con

indicios de compromiso de la inervación periférica, se debe limpiar la herida y evaluar las condiciones del nervio. En caso de laceración, la anastomosis inmediata del nervio en los primeros días posteriores al trauma puede posibilitar una recuperación relativamente rápida. En el caso que no haya posibilidad o equipamiento adecuado para la reparación se debe realizar un vendaje y derivar a algún centro de referencia. En las heridas con extenso proceso inflamatorio o infección la cirugía para la reconstrucción del nervio debe ser demorada por aproximadamente 3 semanas, cuando haya una adecuada formación de brotes axonales y el epineuro esté menos delgado, facilitando la fijación de la sutura (Welch 1996).

Si el paciente mejora con tratamiento conservador debe ser reevaluado periódicamente y continuar con la terapia; esta conducta puede mantenerse por tiempo indefinido, siempre y cuando el miembro no esté expuesto a traumatismos y el propietario esté de acuerdo con todas las consignas terapéuticas, y se sienta cómodo con el aspecto de su mascota (Shores 1993); algunos animales mantienen una locomoción aceptable con el miembro afectado, y deben ser observados por varios meses antes de decidir la amputación porque pueden mejorar en ese período (Wheeler et al. 1986; Steinberg 1988).

La fisioterapia está indicada desde el inicio del cuadro clínico. Su ausencia resulta en la mayoría de los casos en anquilosis del codo y del carpo debido a la contractura y retracción de los tendones de los músculos flexores (Knecht y Raffe 1985). Es preciso extremar las precauciones para evitar complicaciones secundarias y tomar ciertas medidas como colocación de prótesis para evitar las ulceraciones en la superficie dorsal de la mano, o utilización de collar isabelino y vendajes protectores para evitar la automutilación (Arias y Stopiglia 1997).

En los casos de avulsión de plexo con atrofia muscular neurogénica y generalizada asociada con ausencia de sensibilidad en distal del codo, sin mejoría clínica ni electromiográfica y con heridas en el dorso de los dedos, la chance de recuperación es prácticamente nula y se debe considerar la amputación del miembro (Ateinberg 1988; Braund 1995; Welch 1996) aunque, si es posible, es conveniente esperar entre

4 a 6 meses antes de tomar tal decisión (Welch 1996).

La parálisis del nervio radial puede ser tratada quirúrgicamente mediante artrodesis de carpo, transposición muscular o neurografía (Stopiglia y Erhart 1987); los resultados son mejores en las avulsiones parciales, cuando está preservada la funcionalidad de los nervios musculocutáneo, mediano y ulnar (Knecht y Raffe 1985). Sin embargo, estas técnicas no han mostrado ser eficientes para una recuperación funcional completa. Esta situación incentivó la investigación de técnicas de reimplante de las raíces avulsiónadas (Carlstedt et al. 1993).

El pronóstico de la avulsión del plexo braquial es siempre reservado a grave. Sin embargo, y de acuerdo a nuestra experiencia, vale la pena intentar la recuperación funcional. De hacerlo, la premisa es el compromiso absoluto con la terapia por parte del propietario, y esta es una variable que debe ser considerada para tomar la decisión terapéutica. Las complicaciones habituales por falta de atención son la retracción de los músculos flexores (que pueden provocar la compresión e isquemia del nervio, por ejemplo, en la superficie dorsal del carpo) y la automutilación.

También de acuerdo a nuestra experiencia, la exploración quirúrgica del/los nervio/s afectado/s y su estimulación con neuroestimuladores contribuye a debridar la zona perineural afectada, lo que resulta en una mejoría en la conducción nerviosa.

Teniendo en cuenta la frecuencia de las lesiones traumáticas completas del plexo braquial, y del pronóstico grave para la recuperación, es precioso incrementar la investigación para descubrir tratamientos eficaces para la recuperación quirúrgica de las raíces nerviosas o de los troncos nerviosos individuales (Arias y Stopiglia 1997).

Fracturas pélvicas

En los gatos, aproximadamente el 10% de las fracturas pélvicas está asociada con neuropatías periférica (Jacobson y Schrader 1987; Bookbinder y Flanders 1992). En la mayoría de los casos, el nervio isquiático resulta dañado debido a fracturas del ilion, luxaciones sacroilíacas o fracturas longitudinales del sacro (Bennet 1976; Sharp 1982; Jacobson y Schrader 1987; Bookbinder y Flanders 1992; Anderson y Coughlan

1997). La lesión usualmente ocurre en el tronco lumbosacro en su paso por la cara medial del ilion, o en la rama ventral del primer nervio espinal sacro. Los signos clínicos corresponden a una neuropatía completa del nervio isquiático (incapacidad para extender la cadera, flexionar la rodilla, flexionar o extender el tarso y los dedos; la analgesia puede estar presente en todo el miembro en distal de la rodilla, excepto en la cara medial). El compromiso de los nervios S1 y S2 puede provocar disminución del tono anal y retención urinaria. Los gatos afectados son capaces de soportar el peso del cuerpo, aunque la articulación del tarso colapsa y los dedos se doblan (Dickinson y LeCouteur 2004; Pellegrino 2014). El reflejo flexor se encuentra ausente cuando se encuentran ausente cuando se estimulan los dedos laterales, aunque puede haber algún grado de flexión de la cadera (Dickinson y LeCouteur 2004).

Traumatismos sacrocaudales

Las lesiones de la región sacrocaudal son particularmente frecuentes en los gatos (Ródenas 2012; Pellegrino 2014). Las causas habituales son traumatismos de diversa índole (tracción violenta de la cola, accidentes de auto, mordeduras, disparos), y los signos clínicos predominantes provienen del compromiso del nervio pudiendo (con origen en los segmentos medulares S1-S3), que aporta la inervación sensoriomotora de los esfínteres anal y uretral, y la sensibilidad del periné y los órganos genitales; de los nervios pélvicos (con el mismo origen que el nervio pudiendo), que aportan la inervación parasimpática del recto, los genitales y el músculo detrusor de la vejiga; y de los nervios caudales (sensoriomotores de la cola) (fig. 8). Las deficiencias que se observan a veces en los miembros pelvianos resultan del compromiso secundario del nervio isquiático (generalmente por tracción o hemorragia) y suelen ser de moderadas a leves (fig. 9). Los animales afectados presentan la cola paralizada, generalmente mojada y sucia por las deposiciones (fig. 10). Suele haber ausencia de sensibilidad a partir del sitio de la lesión. Si también se afecta la irrigación se produce necrosis o gangrena caudalmente al lugar afectado. Inmediatamente después de la lesión algunos animales pueden presentar ataxia de los miembros pelvianos y alteraciones en los

Fig. 8

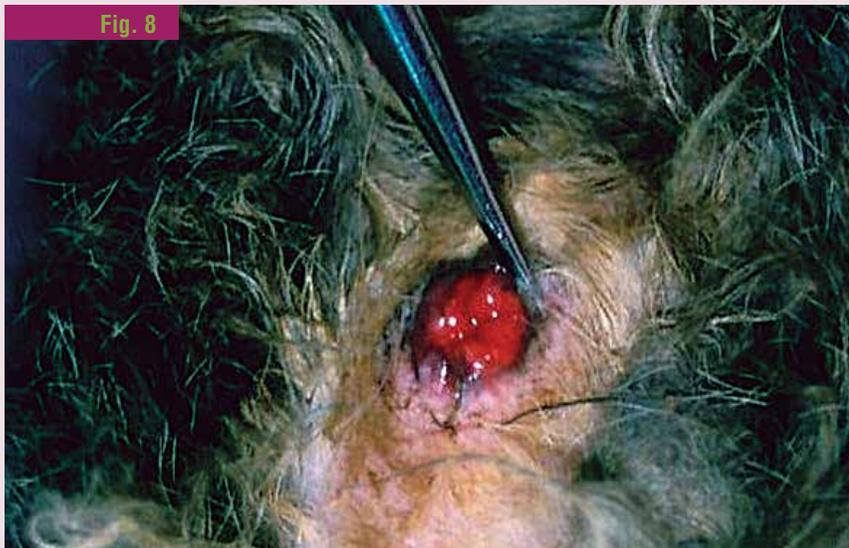


Figura 8. Región perineal de un gato doméstico pelilargo macho con el ano dilatado y ausencia de sensibilidad y reflejo anal, por compromiso de las raíces del nervio pudendo en el interior del canal vertebral, a consecuencia de un disparo con un rifle de aire comprimido. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

Fig. 9



Figura 9. Gato macho, doméstico de pelo largo de 2 años, con la cola paralizada y ausencia de sensibilidad a partir del sitio de la lesión, por tracción de la cola. Obsérvese el compromiso parcial del nervio isquiático, que provoca marcha plantígrada. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

reflejos perineales. Este cuadro, de no mediar una mielomalacia hemorrágica ascendente, es transitorio y se resuelve en unos días, en forma espontánea o con ayuda terapéutica (Pellegrino 2014).

El diagnóstico se basa en la anamnesis, el examen neurológico, radiografías simples de la columna vertebral o imágenes de alta complejidad, como tomografía computada o resonancia magnética. Las pruebas electrodiagnósticas pueden contribuir a valorar la extensión y la gravedad de la lesión (Cuddon 2002a; Ródenas 2012; Pellegrino 2014).

El tratamiento consiste en estabilizar quirúrgicamente la fractura o luxación, cuando es posible. En casos de trauma sacrococcígeo suele utilizarse un tratamiento conservador, aunque a veces puede ser necesaria la amputación de la cola para mantener la higiene y evitar una tracción adicional de las raíces nerviosas (Bernasconi et al. 2002; Dickinson y Le-Couteur 2004).

La severidad de las deficiencias neurológicas detectadas puede utilizarse como una guía para el pronóstico. Estudios clínicos realizados en gatos describen un rango de recuperación que varía del 100% al 50%, de acuerdo al siguiente orden de compromiso neurológico: a) deficiencias de los nervios caudales solamente (compromiso de la cola); b) deficiencias de los nervios caudales asociado a retención urinaria; c) deficiencias de los nervios caudales asociado a retención urinaria, con disminución del reflejo anal y la sensibilidad perineal; d) deficiencias de los nervios caudales asociado a retención urinaria, con disminución/ausencia del reflejo anal y la sensibilidad perineal, sumados a una disminución de la tonicidad del músculo uretral (Dickinson y Le-Couteur 2004). La evaluación de la sensibilidad nociceptiva en la base de la cola es un método sencillo para pronosticar la recuperación de la continencia urinaria voluntaria. Su ausencia, aunque no excluye la posibilidad de recuperación, es de peor pronóstico. De acuerdo a un estudio, todos los gatos con sensibilidad conservada en la base de la cola recuperaron la micción voluntaria en aproximadamente 3 días después del evento traumático, mientras que el 40% de los gatos sin sensibilidad no recuperaron la micción a los 30 días (Tatton et al. 2009).

Fig. 10

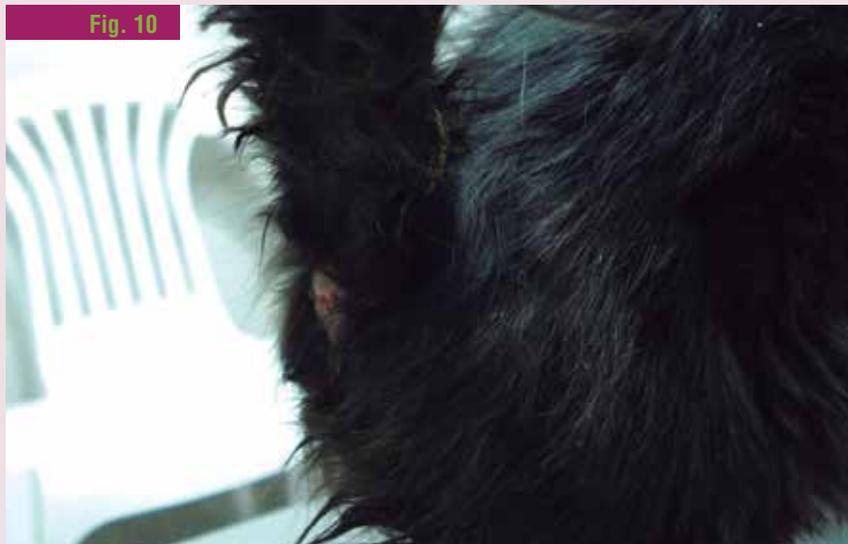


Figura 10. Acercamiento de la región perineal del gato de la figura 9, en el que se pueden observar la hipotonía del esfínter anal y la cola mojada y sucia por las deposiciones. Tomado con autorización de Pellegrino F.: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

Traumatismo del nervio isquiático

El nervio isquiático se origina en los segmentos medulares desde L6 a S1, contenidos en las vértebras L4-L5; sus raíces transitan sobre los discos intervertebrales L5-L6, L6-L7 y L7-S1 para emerger por los forámenes correspondientes (Bennet 1976; Pellegrino 2014). El nervio isquiático tiene un recorrido intrapelviano y otro extrapelviano. Desde la región de la grupa pasa a la parte caudal del muslo por detrás de la articulación coxofemoral. Aproximadamente a nivel de la articulación femoro-tibio-rotuliana se divide en los nervios peroneo común y tibial.

Las causas principales de lesiones del nervio isquiático en la región proximal a la articulación femoro-tibio-rotuliana son fracturas pélvicas y sacras (Bennet 1976; Fanton et al. 1983; Faissler et al. 2010). Otras causas incluyen luxación coxofemoral, iatrogenia (cirugías o inyecciones intramusculares) y mordeduras (Bennet 1976; Dickinson y LeCouteur 2004; Faissler et al. 2010). Las causas más frecuentes de lesión en la región distal a la articulación

femoro-tibio-rotuliana son fracturas o procedimientos quirúrgicos en esa zona. En función del tipo de lesión se puede producir desde una compresión del nervio debido a un hematoma, fibrosis o absceso, hasta una tracción con axonotmesis secundaria, o neurotmesis (Ródenas 2012).

Los signos clínicos dependen del grado de lesión, con monoparesia o monoplejía y alteraciones de la sensibilidad en el territorio de inervación correspondiente al nervio isquiático, tibial o peroneo.

Para alcanzar el diagnóstico de la neuropatía es preciso realizar una evaluación neurológica cuidadosa y de manera seriada, porque en la mayoría de los casos existen lesiones ortopédicas asociadas. Para confirmar el compromiso neurológico suelen ser necesarias otras pruebas, tales como diagnóstico por imágenes y electro-neurodiagnóstico (Ródenas 2012).

El tratamiento, cuando se sospecha una compresión de cualquier tipo, especialmente por trauma iatrogénico, consiste en la exploración quirúrgica y la consiguiente descompresión del nervio (fig. 11) o repa-

ración (neurarrafia), según corresponda. En caso de lesiones secundarias a fracturas se recomienda la estabilización quirúrgica lo más rápido posible para evitar daños mayores sobre el tejido nervioso. Se ha descrito la realización de injertos nerviosos, como el del safeno en un caso de neurotmesis del isquiático (Granger et al. 2006). El pronóstico depende del grado de lesión: en los casos en los que no existe sensibilidad nociceptiva es reservado a grave (Ródenas 2012).

Parálisis laríngea

La parálisis laríngea puede ocurrir como resultado de lesiones que comprometan las motoneuronas que inervan los músculos intrínsecos de la laringe, la unión neuromuscular o a los propios músculos laríngeos (Dickinson y LeCouteur 2004). El tema se aborda en esta sección porque una de las causas posibles son los traumatismos.

La etiopatogenia no ha sido determinada, pero hay consenso en cuanto a que la parálisis laríngea puede ser congénita (Hardie et al. 1981; Campbell y Holmberg 1984; White et al. 1986; Schachter y Norris 2000) o adquirida. La forma adquirida es consecuencia del compromiso del nervio laríngeo recurrente, más comúnmente del lado izquierdo (Schachter y Norris 2000). El compromiso preferencial del lado izquierdo ha sido atribuido al recorrido más largo del nervio laríngeo recurrente izquierdo y a la menor cantidad de fibras que posee en relación al del lado derecho (Hardie et al. 1981).

Las causas comunicadas de parálisis laríngea adquirida en gatos incluyen infiltración neoplásica (Birchard et al. 1984; Schachter y Norris 2000), enfermedad neuromuscular generalizada (White et al. 1986; Schachter y Norris 2000), intoxicación por plomo (Maddison y Allan 1990), traumas iatrogénicos debido a procedimientos quirúrgicos en relación a la tiroidea (Birchard et al. 1984; Schachter y Norris 2000; Wells et al. 2001; Mallery et al. 2003), y traumas exógenos (Schachter y Norris 2000).

Los signos más comunes incluyen taquipnea o disnea, adelgazamiento, cambios en la vocalización, tos y letargia. La mayoría de los gatos presentan parálisis bilateral; la parálisis unilateral, al igual que en los perros, suele afectar el lado izquierdo

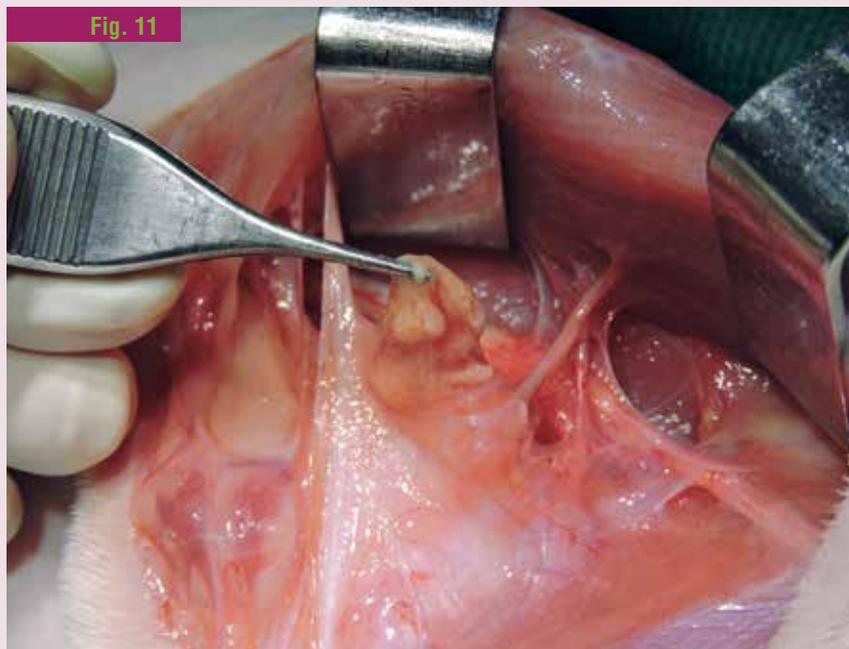


Figura 11. Exploración quirúrgica del nervio isquiático en su parte proximal, y descompresión por extracción de un granuloma producido a consecuencia de una inyección intramuscular. Gentileza de la Dra. María Elena Martínez.

de la laringe (Hardie et al. 1981; White et al. 1986; Schachter y Norris 2000). Si bien la severidad de los signos clínicos es variable, la afección unilateral suele ser más benigna que la bilateral (White et al. 1986; Schachter y Norris 2000). La obstrucción aérea secundaria al fracaso en la abducción del cartilago aritenoides se exagera con la agitación, el ejercicio o la excitación, lo que puede conducir a edema laríngeo e inflamación (Dickinson y LeCouteur 2004).

La laringoscopia directa bajo anestesia general provee la evidencia de parálisis laríngea, que debe ser diferenciada del espasmo laríngeo. En la parálisis, los cartílagos aritenoides y los pliegues vocales se encuentran fijos en una posición paramediana. La confirmación del diagnóstico puede ser obtenida por electromiografía (Hardie et al. 1981), observándose actividad anormal espontánea en los músculos laríngeos denervados por más de 1 a 2 semanas, o afectados por miopatías.

El manejo médico conservador consiste en confinar a los gatos en un ambiente interior, libres de excitación y con restricción de ejercicio; este tipo de manejo puede ser efectivo en casos de severidad leve a moderada (Hardie et al. 1981; Campbell y Holmberg 1984; Schachter y Norris 2000). El uso de corticoides y broncodilatadores no ha demostrado beneficio alguno. Los gatos con signos severos pueden ser tratados con una variedad de procedimientos quirúrgicos (Schachter y Norris 2000). La evolución es buena en general, con tiempos de sobrevida comunicados en un rango de 4 a 60 meses. Las complicaciones incluyen fracaso de la cirugía reparadora, síndrome de Horner, estenosis laríngea, pérdida de vocalización y neumonía por aspiración (Dickinson y LeCouteur).

Neuropatías tóxicas

La exposición a muchos tóxicos ha sido descrita como causa de neuropatía en los gatos. En la mayoría de los casos, la neu-

ropatía periférica es parte de un cuadro multisistémico generalizado.

Los **metales pesados** pueden producir neuropatías. La *intoxicación por talio* puede producir un tipo de neuropatía predominantemente sensorial, de tipo muerte retrógrada (Kennedy y Cavanagh 1977), aunque muchos otros órganos pueden afectarse. Algunos rodenticidas a base de sales de talio han sido implicados en la intoxicación natural y experimental (Pile 1956; Zook et al. 1968; Kennedy y Cavanagh 1977), con signos de hipotonía y ataxia. La *intoxicación por mercuriales* en gatos se asocia generalmente a la ingestión de pescados o mariscos provenientes de aguas contaminadas. Puede producir ataxia, convulsiones y temores, secundarios a la necrosis neuronal central; la degeneración también puede afectar a las neuronas sensitivas (Charbonneau et al. 1976; Gruber et al. 1978). La *intoxicación por plomo* es infrecuente en los gatos. Los signos clínicos reflejan cambios patológicos en el sistema nervioso central y en el sistema digestivo, aunque un caso de megaesófago ha sido atribuido a neuropatía inducida por plomo (Maddison y Allan 1990). El diagnóstico se basa en la historia clínica y en los signos clínicos y, eventualmente, en la demostración de los metales en los líquidos orgánicos o en los tejidos. El tratamiento consiste en prevenir la exposición a los tóxicos, el uso de enemas, baños o catárticos, cuidados de soporte y tratamiento de quelación (Dickinson y LeCouteur 2004).

La **vincristina** ha sido descrita como causa de neuropatía solamente en casos experimentales (Goldstein et al. 1981; Cho et al. 1983), provocando cambios patológicos en la porción proximal de los nervios periféricos con signos de ataxia, paresia e hiporreflexia.

La **salinomicina** provocó un brote epidémico aislado de polineuropatía tóxica en los Países Bajos y en Suiza en el año 1996, resultante de la contaminación de comida seca para gatos con este coccidiostático (van der Linde-Sipman et al. 1999). Los signos consistieron en paraparesia/tetraparesia flácida de inicio agudo, con trastornos autonómicos, disnea y disfonía. Los cambios patológicos estuvieron prácticamente restringidos al sistema nervioso periférico, incluyendo degeneración axonal distal. La mayoría de los gatos se

recuperó una vez interrumpida la ingesta de alimento contaminado.

La **acrilamida** es una sustancia química que se usa principalmente como un componente esencial para la formación de copolímeros de poli(acrilamida) y acrilamida. Estos compuestos se usan en muchos procesos industriales, tales como la producción de papel, tintes y plásticos, y en el tratamiento del agua potable y de aguas residuales, incluidas las de los alcantarillados. También se encuentran en productos de consumo, tales como selladores (masilla, enmasillado o calafateo), envases de alimentos y algunos adhesivos. Generalmente hay rastros de acrilamida en estos productos. Ha sido implicada como causante de axonopatía periférica y autonómica distal experimental en gatos (Post y McLeod 1977).

Las **piretrinas y piretroides** pueden causar intoxicación como resultado del influjo persistente de sodio en las células excitables del sistema neuromuscular. Los signos clínicos incluyen excitabilidad, temblores, convulsiones y debilidad muscular en el 28% de los gatos afectados (Whittem 1995). Los signos neuromusculares se atribuyen a los efectos sobre los nervios periféricos. Una vez comprobada la intoxicación por vía percutánea, las preparaciones tópicas deben removerse con agua tibia y detergentes suaves; si la intoxicación es por vía oral y reciente, se puede realizar lavaje gástrico y administrar carbón. Puede ser necesario tratamiento sintomático para las convulsiones con diazepam o fenobarbital (Dickinson y LeCouteur 2004).

La **neuropatía tardía por intoxicación con fosforados** será descrita más adelante.

Neuropatías metabólicas

La diabetes mellitus (DM) espontánea es un trastorno metabólico bien reconocido en perros y gatos, relacionado con un fracaso en la utilización de los carbohidratos y un aumento en el uso de los lípidos y las proteínas; puede producir una **neuropatía diabética**, que ocurre tanto en diabetes tipo I como tipo II (Thomas y Tomlinson 1993).

Los efectos de esta condición metabólica en el sistema nervioso central se relacionan con 2 síndromes hiperglucémicos: cetoacidosis diabética e hiperglucemia

hiperosmolar no cetótica. La DM también puede estar asociada con trastornos de los nervios periféricos, con casos esporádicos de neuropatía diabética espontánea comunicados en gatos (Moise 1983; Kramek et al. 1984; Wolff 1984; Dahme et al. 1989; Mizisin et al. 1998, 2002; Utsugi et al. 2014). Las complicaciones neurológicas periféricas de la DM se producen por los efectos de la hiperglucemia en la función y en la estructura del nervio (Zochodne 1999). En los humanos, en la fase metabólica temprana de esta enfermedad se observan deficiencias aparentes en la conducción nerviosa, bloqueo isquémico a la conducción en bloque y alteraciones en la percepción de los estímulos táctiles, térmicos y vibratorios (Gregersen 1968; Ward et al. 1971; Benbow et al. 1994). Las lesiones estructurales que afectan a los axones y las células de Schwann son evidentes cuando se ha establecido la neuropatía crónica (Thomas y Lascelles 1966).

Los signos clínicos de la neuropatía diabética son extremadamente variables, desde una condición subclínica insidiosa a un cuadro de comienzo agudo o crónico de debilidad, paraparesia progresiva, deficiencias propioceptivas, atrofia muscular y disminución de los reflejos espinales. Los gatos a menudo asumen una posición plantígrada en sus miembros pelvianos (**fig. 12**). En perros y gatos afectados se ha comunicado la presencia de hiperestesia lumbosacra (Johnson et al. 1983; Katherman y Braund 1983; Kramek et al. 1984). Las cataratas diabéticas pueden estar presentes. Un estudio retrospectivo en 19 gatos con DM describió en detalle las características de la neuropatía diabética espontánea felina (Mizisin et al. 2002); los gatos afectados mostraron un amplio espectro de signos clínicos, desde muy leves a severos. El más consistente fue una posición plantígrada al pararse o caminar (**ver fig. 12**). Otros signos incluyeron pérdida de peso, base de sustentación disminuida, dificultad para saltar; atrofia muscular, más notoria en los miembros plevianos; disminución de los reflejos miotáticos; estacion y marcha palmígrada (**fig. 13**); e irritabilidad, especialmente al tocar o manipular los dedos (Mizisin et al. 2002).

La fisiopatogenia de la polineuropatía diabética es desconocida, pero existen varias hipótesis para entenderla, consi-

derando la interacción de múltiples factores (Dyck 1992; Sima 1993; Thomas y Tomlinson 1993). La deficiencia de insulina, probablemente no se relaciona a la neuropatía diabética, porque los nervios (al igual que el SNC) no son dependientes de la insulina para la absorción de glucosa y la utilización de la energía (Greene y Winegrad 1979). La **hipótesis vascular** explica el compromiso microvascular a partir de un desbalance en el endotelio vascular entre las moléculas vasodilatadoras (por ejemplo, prostaciclina, prostaglandina E₁), que se encuentran disminuidas, contra un incremento de las moléculas vasoconstrictoras (como el tromboxano A₂ o la endotelina), producido por la alteración del metabolismo lipídico (Dewey y Cerda-González 2008). También se ha mencionado la trombosis subsecuente al acúmulo de moléculas glucosiladas alrededor de las células endoteliales, y a la alteración de la dinámica del flujo de sangre por la agregación plaquetaria y el incremento de eritrocitos (Cameron et al. 1988). En perros diabéticos se ha comunicado un engrosamiento anormal del perineuro, que podría conducir al compromiso vascular de los axones y de las células de Schwann por compresión de la microcirculación, con la consecuente isquemia (Ghani et al. 1999). La **hipótesis metabólica** se apoya en las alteraciones que ocurren en el individuo diabético en la vía del poliol, que es dependiente de la aldosa reductasa. La actividad incrementada de esta vía por el exceso de glucosa determina la acumulación de sorbitol, que lleva a la depleción de mioinositol, una molécula necesaria para el funcionamiento de la ATPasa Na⁺/K⁺. El mioinositol es también un componente integral de muchos fosfolípidos de membrana. Adicionalmente, el sorbitol es metabolizado lentamente en fructosa. Durante este proceso oxidativo se liberan radicales libres de O₂ que lesionan la membrana. Los inhibidores de la aldosa reductasa como el sorbinil y la L-acetilcarnitina son eficaces en la reducción de la actividad de la vía del poliol, incrementando en el nervio los niveles de mioinositol y reduciendo la peroxidación lipídica, mejorando de este modo la función nerviosa (Dewey y Cerda-González 2008). El exceso de glucosa intracelular también puede llevar a una glucosilación no enzimática de proteínas necesarias para el normal



Figura 12. Gato macho, doméstico de pelo corto de 10 años, con diagnóstico de diabetes tipo I. Nótese la marcha plantígrada.



Figura 13. Gata hembra, doméstica de pelo corto de 8 años, con diagnóstico de diabetes tipo I. Nótese la postura palmígrada.

metabolismo celular y para el transporte axonal, alterando su función. La combinación de todos estos factores metabólicos provocaría en definitiva la alteración de las células de Schwann, de la formación de mielina y el daño axonal (Brownlee 2000). Un estudio en gatos diabéticos demostró evidencia de actividad de la vía del poliol (marcado incremento en la fructosa del nervio sin acumulación apreciable de sorbitol) (Mizisin et al. 2002). Finalmente, la hipótesis inmunomediada se apoya en el hecho que la mielina podría sufrir un daño inmunológico subsecuente a la glucosilación de sus proteínas (Dewey y Cerda-González 2008). Adicionalmente, algunos anticuerpos contra los fosfolípidos pueden provocar trombosis vascular, contribuyendo a otro posible mecanismo de lesión microvascular (Adams et al. 1977; Thomas y Tomlinson 1993). La deficiencia de muchos factores neurotróficos (factor de crecimiento del nervio, neurotrofina-3, factor de crecimiento semejante a la in-

ulina) también se han implicado en la neuropatía diabética (Gregersen 1968; Schmidt et al. 2001).

Las pruebas electrodiagnósticas muestran potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y potenciales de fasciculación en los músculos, y disminución de la amplitud en los potenciales evocados de acción muscular. La dispersión temporal y la disminución de la amplitud de los potenciales evocados de acción muscular por estimulación a nivel de la cadera, en comparación con los obtenidos por estimulación a nivel del tarso (Steiss et al. 1981; Johnson et al. 1983) sugieren un bloqueo en la conducción nerviosa. Se han comunicado registros de descargas bizarras de alta frecuencia (seudomiotónicas) en perros con neuropatía diabética clínica o subclínica (Steiss et al. 1981; Johnson et al. 1983). En un estudio retrospectivo en gatos las anomalías en el EMG estuvieron restringidas principalmente a los casos más severamente afectados (Mizisin et al. 2002).

Los cambios histopatológicos neuromusculares descritos en perros y gatos varían desde degeneración axonal activa a desmielinización/remielinización con regeneración axonal, con atrofia neurogénica de las fibras musculares esqueléticas (Braund et al. 1981; Braund y Steiss 1982; Katherman y Braund 1983; Kramek et al. 1984). Los resultados de los estudios y de las pruebas electrodiagnósticas sugieren que algunas formas de neuropatía diabética en perros (y tal vez en gatos) reflejan una polineuropatía distal que involucra nervios sensitivos y motores.

En humanos, históricamente se pensó que la neuropatía diabética se trataba de una axonopatía de tipo muerte retrógrada, con desmielinización y remielinización secundaria (Clements y Bell 1982; Midroni y Bilbao 1995; Ferrante 1999). En la actualidad, la evidencia científica sugiere que el papel principal lo asume una función anormal de la célula de Schwann y la vaina de mielina, y el daño axonal es menos importante (Adams et al.

1997). Este hallazgo ha sido también confirmado en gatos (Mizisin et al. 2002). Una característica patológica de los nervios diabéticos es la hialinización de los microvasos endoneurales, asociados típicamente con reduplicación y espesamiento de la membrana basal microvascular, y células perineurales con una lámina basal también engrosada (King et al. 1989; Bradley et al. 1994), lo que también se ha descrito en gatos (Mizisin et al. 2002).

El diagnóstico se basa en la evidencia de laboratorio de DM (hiperglucemia, glucosuria, análisis de insulina) y en los datos clínicos, neurológicos, electrofisiológicos y de biopsia. Las pruebas electrodiagnósticas son técnicas no invasivas que detectan casos de neuropatía subclínica (Steiss et al. 1981). El pronóstico es reservado; sin embargo, la recuperación parcial o completa puede ocurrir con un buen control de la hiperglucemia a través de la terapia con insulina (Johnson et al. 1983; Katherman y Braund 1983; Kramek et al. 1984). Ensayos clínicos preliminares han demostrado mejoría en los signos de neuropatía sensorial en pacientes humanos con enfermedad oclusiva vascular de las extremidades inferiores después de la aplicación intramuscular de ADN desnudo que codifica para factor de crecimiento vascular endotelial (Isner et al. 2001), aunque es incierto si el efecto positivo resultó de la actividad angiogénica o de un efecto neurotrópico directo (Carmeliet y Storkebaum 2002).

El pronóstico es reservado. En la actualidad no hay un tratamiento efectivo para la neuropatía diabética; sin embargo, un manejo dietético adecuado y el control de la hiperglucemia pueden resultar en una notoria mejoría clínica (Katherman y Braund 1983; Muñana 1995).

El **hipertiroidismo** es uno de los trastornos endocrinos más comunes en los gatos, y ha sido asociado a alteraciones neuromusculares (Peterson et al. 1983; Joseph y Peterson 1992). La debilidad ocurre principalmente a consecuencia de los efectos miopáticos de esta enfermedad; sin embargo, en pacientes humanos se ha comunicado una neuropatía axonal sensoriomotora como un hallazgo infrecuente en pacientes hipertiroideos (Szollar et al. 1988; Duyff et al. 2000). En los gatos, esta asociación no ha sido demostrada. Una vez corregida la enfermedad tiroidea los

signos neuromusculares se resuelven en la mayoría de los casos (Joseph y Peterson 1992).

Las neuropatías periféricas asociadas a **hipotiroidismo** son las manifestaciones neurológicas más frecuentes de esta enfermedad en los perros (Scott/Moncrieff 2007, 2015); en los gatos es mucho menos frecuente (Braund 2003a). La fisiopatología de la polineuropatía en el hipotiroidismo no es bien comprendida (Cuddon 2002a), aunque se postula un origen multifactorial (Rossmeisl 2010). En base a estudios realizados en humanos, se supone que un metabolismo neuronal reducido por disminución de la ATPasa mitocondrial puede resultar en alteraciones en el transporte axonal y, en consecuencia, atrofia axonal (Cruz et al. 1996; El-Salem y Ammari 2006; Dewey y Cerda-González 2008). Otra hipótesis para explicar la polineuropatía es que la acumulación de mucopolisacáridos ácidos en el citoplasma de las células de Schwann, y en el endoneuro y perineuro de los nervios alteraría su función y comprometería la microcirculación por compresión (Murray y Simpson 1958; Cuddon 2002a). La neuropatía también puede resultar del daño vascular debido a los trastornos en la barrera hematonerviosa (Quattrini et al. 1996; Khedr et al. 2000; Cuddon 2002a).

La polineuropatía y la miopatía asociada con deficiencia de hormona tiroidea en perros puede manifestarse con intolerancia al ejercicio, fatiga, marcha rígida, atrofia muscular, claudicación intermitente, para y tetraparesia (Budsberg et al. 1993; Fors 2007; Suraniti et al. 2008). Los animales hipotiroideos pueden tener propiocepción alterada, hipotonía y disminución o ausencia de los reflejos espinales (Budsberg et al. 1993). En los gatos no hay descripciones detalladas acerca de neuropatías asociadas a hipotiroidismo.

Neuropatías neoplásicas

Los tumores del sistema nervioso periférico no son comunes en los gatos (Dickinson y LeCouteur 2004). El tumor primario más frecuentemente comunicado es el tumor de vaina de nervio periférico (Marioni-Henry et al. 2004, 2008). Sin embargo, los nervios periféricos también pueden verse comprometidos por neoplasias secundarias, como linfosarcoma, sarcomas de tejidos blandos y carcinomas, por extensión

local. El diagnóstico se basa en la identificación histológica del tejido tumoral. Los métodos de diagnóstico por imágenes (radiología, ultrasonografía, tomografía computada –TC- o imágenes por resonancia magnética –IRM-) son fundamentales para localizar la neoplasia, previamente a la biopsia o a la cirugía. La TC, IRM o la mielografía también pueden contribuir a determinar si un tumor de nervio periférico ha invadido el canal vertebral. La biopsia con aguja fina de los tumores de nervios periféricos guiada por ultrasonografía es una técnica potencialmente útil para obtener biopsias de una manera mínimamente invasiva. Esto puede ser particularmente importante para tumores como el linfosarcoma, en el que la resección quirúrgica no es necesariamente el mejor tratamiento primario (Dickinson y LeCouteur 2004).

Tumor de vaina de nervio periférico

Los tumores de la vaina del nervio periférico (TVN) son los tipos de neoplasia más comunes del sistema nervioso periférico (Marioni-Henry et al. 2004, 2008). En esta categoría se incluyen en forma global los schwannomas, neurofibromas, neurinomas y neurofibrosarcomas, debido a que su diferenciación histológica es generalmente difícil y el comportamiento biológico de todos ellos es similar. Los TVN pueden provenir de las células de Schwann, de los elementos de tejido conectivo asociados al nervio periférico, o de los axones y los cuerpos celulares. La clasificación precisa requiere técnicas de microscopía electrónica e inmunohistoquímica. Por ese motivo, es más preciso referirse a este tipo de tumores como TVN o tumores malignos de la vaina de nervio periférico (TMVN), de acuerdo a su invasividad, el grado de anaplasia, la presencia de necrosis y el índice mitótico (Dickinson y LeCouteur 2004).

Los TVN/TMVN ocurren menos frecuentemente en los gatos que en los perros, y tienen diferente distribución anatómica. Las localizaciones más frecuentemente comunicadas en los gatos son el carpo, tarso, tórax, abdomen, región inguinal y cráneo (Jones et al. 1995; Wartous et al. 1999; Stoica et al. 2001). También se ha comunicado un caso comprometiendo las raíces nerviosas T13-L1 (Summers et al. 1995).

Los signos clínicos dependen de la localización del tumor. El curso es generalmente

crónico, particularmente en los tumores que involucran las células de Schwann (Jones et al. 1995). Cuando comprometen los plexos se observa debilidad y monoparesia. También puede haber signos de irritación o signos referidos a la invasión local de los tejidos vecinos. La lisis y esclerosis del hueso adyacente son hallazgos comunes (Jones et al. 1995; Summers et al. 1995; Wartrous et al. 1999; Stoica et al. 2001). El tratamiento requiere la resección quirúrgica del tumor, particularmente si la localización es periférica, y puede ser curativo (Summers et al. 1995). Sin embargo, las recidivas locales pueden suceder y, en ese caso, está indicada la amputación cuando el tumor se localiza en algún miembro. Los TVN/TMVN que invaden el canal vertebral tienen un pronóstico reservado. No se han determinado los beneficios de la quimioterapia y la radiación para este tipo de tumores en los gatos (Dickinson y Leouteur 2004).

Linfosarcoma

En los gatos, el linfosarcoma con compromiso del sistema nervioso se ve más comúnmente como parte de una enfermedad multicéntrica. Lo más frecuente es observar masas extradurales en el interior del canal vertebral (Marioni-Henry et al. 2004, 2008), incluso comprometiendo también a los plexos coroideos y a las leptomeninges intracraneanas. También puede observarse compromiso de los nervios espinales, con o sin extensión hacia el canal vertebral (Schappert y Geib 1967; Fox y Gutnick 1972; Zaki y Hurvitz 1976; Northington y Juliana 1978; Spodnick et al. 1992; Mellanby et al. 2003). Se han comunicado casos de linfosarcoma con compromiso predominante de nervios craneanos, la mayoría de las veces desde el III hasta el VIII par craneano (**fig. 14**) (Allen y Amis 1975; Zaki y Hurvitz 1976; Noonan et al. 1997).

El inicio del cuadro clínico es relativamente agudo, en comparación con otros tumores de nervios periféricos, y los signos predominantes están relacionados a la compresión progresiva de las raíces nerviosas específicamente comprometidas. El diagnóstico se realiza en base al examen histopatológico después de resear o aspirar tejido tumoral desde un nervio periférico u otro órgano afectado. El tratamiento óptimo para el linfoma de los nervios perifé-



Figura 14. Rotación cefálica en una gata hembra Oriental con síndrome vestibular ocasionado por linfosarcoma asociado a enfermedad viral (ViLeF). Este es el signo más constante de enfermedad vestibular unilateral. La cabeza produce un giro en relación al eje longitudinal craneocaudal, de tal modo que la oreja del lado hacia el que se produce la rotación queda hacia abajo. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

cos no ha sido determinado, y el pronóstico a largo plazo es malo (Dickinson y LeCouteur 2004). Para más detalles acerca de las características generales del linfosarcoma, ver el artículo correspondiente a mielopatías en felinos publicado en el volumen 6, número 1, 2018.

Otros tumores secundarios que se han comunicado provocando signos vestibulares periféricos, parálisis facial y síndrome de Horner, en forma secundaria a la invasión del oído medio, incluyen carcinoma de células escamosas (Rendano et al. 1980; Indrieri y Taylor 1984), fibrosarcoma (Rendano et al. 1980) y adenocarcinoma (Lane y Hall 1992). También se ha comunicado un condrosarcoma afectando el plexo braquial en un gato (Shell y Sponeberg 1987). Las opciones de tratamiento efectivas en esos casos son limitadas, y el pronóstico es grave.

Mononeuropatías múltiples de nervios craneanos de origen neoplásico

En los gatos, es relativamente frecuente observar afecciones simultáneas de múltiples nervios craneanos en la región selar/paraselar. En esta región se encuentra la glándula hipófisis, que en su porción lateral se relaciona íntimamente con el seno cavernoso. La localización de distintas estructuras en el interior de las paredes del seno se traduce en los distintos síndromes clínicos ocasionados por las lesiones de esta región (Supler et al. 1992; Ortiz-Pérez et al. 2009). Las fibras simpáticas postganglionares que inervan al ojo discurren, junto a los nervios craneanos III, IV, VI y los nervios oftálmico y maxilar del V par craneano en estrecha asociación con el seno cavernoso. Todos ellos, a excepción del

nervio maxilar del V par craneano, abandonan la bóveda craneana a través de la fisura orbitaria (De Lahunta 1983, Evans 1993, Scagliotti 1999). Las lesiones en cualquiera de esos 2 sitios puede dañar uno o más de estos nervios, ocasionando un conjunto de signos clínicos conocido como **síndrome del seno cavernoso y/o síndrome de la fisura orbitaria**, también denominado síndrome parasealar (Supler et al. 1992), que ha sido bien descrito en medicina veterinaria (Lewis et al. 1984; Theisen et al. 1996; Tidwell et al. 1997; Fransson et al. 2000; Larocca 2000; Marinkovic et al. 2001; Penderis 2004; Rossmesl et al. 2005; Webb 2005). Ambos síndromes son muy difíciles de diferenciar entre ellos pero, en su presencia, las consideraciones primarias en cuanto a categorización de enfermedad son neoplasias o enfermedad inflamatoria (Tidwell et al. 1997; Larocca 2000). La etiología más común en el perro son las enfermedades neoplásicas, mientras que en el gato son habituales los trastornos infecciosos (Larocca 2000; Rossmesl et al. 2005); en nuestra experiencia, en los gatos es muy frecuente observar neoplasias como causa de este síndrome.

Si las fibras simpáticas posganglionares que inervan al ojo estuvieran comprometidas se produciría un síndrome de Horner de tercer orden, aunque este trastorno es infrecuente. El compromiso del resto de los nervios craneanos puede producir oftalmoparesia/plejía interna (midriasis) y/o externa (parcial o completa, dependiendo de los nervios involucrados), disminución de la sensibilidad de la córnea y de la región nasofacial, y alteración de los reflejos vestibulooculares por paresia o parálisis de los músculos extraoculares (Lewis et al. 1984; Theisen et al. 1996; Tidwell et al. 1997; Fransson et al. 2000; Larocca 2000; Marinkovic et al. 2001; Rossmesl et al. 2005; Webb 2005) (figs. 15, 16 y 17).

En los gatos y perros se ha comunicado otra mononeuropatía múltiple de nervios craneanos denominada **síndrome selar y paraselar** (Pellegrino et al. 2013). Es semejante al síndrome de seno cavernoso, pero se observa compromiso adicional del nervio óptico y del nervio mandibular, uni o bilateral; es causado por neoplasias que, a través de la compresión de estructuras del tronco encefálico, pueden producir también signos supratentoriales. Los signos



Figura 15. Síndrome del seno cavernoso en un gato doméstico de pelo corto macho, producido por una neoplasia. Nótese la oftalmoplejía interna (midriasis) y externa (estrabismo convergente medial) y la disminución de la sensibilidad de la córnea y la región nasofacial, producidas por el compromiso simultáneo de los NC III (porción parasimpática) y V (ramas oftálmica y maxilar). Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.



Figura 16. Síndrome del seno cavernoso/de la fisura orbitaria, provocado por un absceso, en un gato Oriental. El paciente presenta síndrome de Horner del lado izquierdo, asociado a oftalmoplejía externa (estrabismo convergente por compromiso del NC III) y disminución de la sensibilidad de la córnea y la región nasofacial, por lesión de las ramas oftálmica y maxilar del NC V. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

clínicos son uni o bilaterales asimétricos, y corresponden a los del síndrome de seno cavernoso, pero además se observa ceguera uni o bilateral con midriasis fija, e incapacidad de cerrar la boca por parálisis del nervio mandibular del trigémino (figs. 18 y 19). Los signos supratentoriales incluyen cambios de conducta y marcha circular. En los gatos, las causas comunicadas de este síndrome siempre fueron meningiomas selares (Pellegrino et al. 2013) (fig. 20).

Neuropatías congénitas/ degenerativas

Las **neuropatías periféricas congénitas** en los gatos son de presentación esporádica y raramente documentadas. El modo de herencia es, en la mayoría de los casos, desconocido. Este tipo de neuropatías puede afectar exclusivamente a nervios autonómicos, a nervios sensitivos, a nervios motores o a combinaciones de ellos.

Se clasifican como *neuropatías mixtas* (sensitivas y motoras), *neuropatías primariamente sensitivas*, y *neuropatías relacionadas a defectos metabólicos* (incluyendo las enfermedades de almacenamiento). A partir de estudios histopatológicos, las 2 primeras pueden subdividirse en aquellas que afectan al Sistema Nervioso Central (SNC) y al Sistema Nervioso Periférico (SNP), denominadas axonopatías distales centrales-periféricas; y aquellas que se limitan exclusivamente al SNP. Estas últimas se subclasifican en mielinopatías (causadas por enfermedad de las células de Schwann o de la misma vaina de mielina) y axonopatías (resultantes de alteraciones del cuerpo neuronal o del mismo axón). Algunas enfermedades se caracterizan por repetidos procesos de desmielinización y remielinización (Dickinson y LeCouteur 2004; Pellegrino 2014).

La localización neuroanatómica es crucial para la identificación precisa de este grupo de trastornos. El diagnóstico puede ir cambiando debido a que los signos clínicos pueden simular muchas de las polineuropatías adquiridas. En este sentido, la clara determinación de las características clínicas prevalentes y la asociación de estas neuropatías con animales jóvenes de una raza determinada contribuyen al esclarecimiento del diagnóstico (Dickinson y LeCouteur 2004). Los gatos afectados presentan típicamente una neuropatía

Fig. 17



Figura 17. Síndrome del seno cavernoso, producido por un absceso, en un gato Siamés macho. Nótese la oftalmoplejía interna (midriasis) y la disminución de la sensibilidad de la córnea y la región nasofacial, como consecuencia del compromiso y de la porción parasimpático del nervio oculomotor. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

Fig. 18

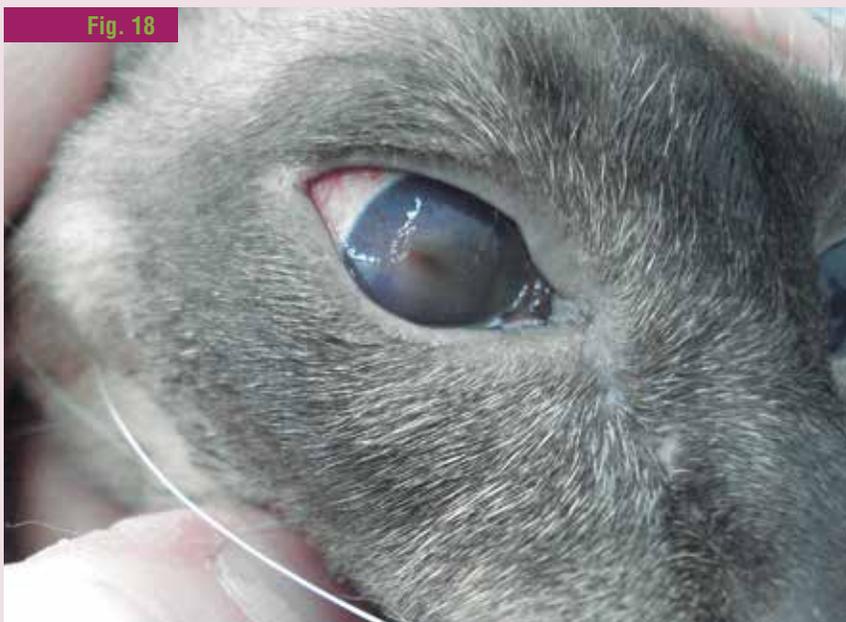


Figura 18. Gato siamés, macho, de 9 años, con síndrome selar/paraselar. Puede observarse la midriasis fija y, además, la queratitis ulcerativa.

Fig. 19



Figura 19. Gato macho, doméstico de pelo corto, de 7 años, con síndrome selar/paraselar. Puede observarse claramente la parálisis mandibular (compromiso del nervio mandibular) y la queratitis ulcerativa en el ojo derecho.

Fig. 20A

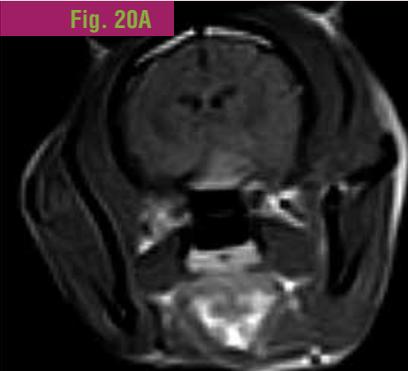


Fig. 20B

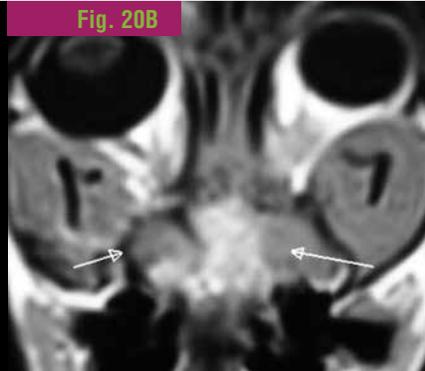


Figura 20. A) IRM en secuencia ponderada en T1, luego de la administración de la sustancia de contraste, correspondiente al cerebro del gato del caso 1 (corte transversal). **B)** Vista dorsal de un corte dorsal del cerebro. Las imágenes muestran una lesión ocupante de espacio en la región selar, extra axial, que realza en forma homogénea luego de la aplicación de la sustancia de contraste. Por sus características es compatible con un meningioma de tubérculo selar. En A se observa que la lesión compromete el quiasma óptico y la región hipotalámica en forma asimétrica, y provoca colapso el tercer ventrículo. Probablemente también esté involucrado (directa o indirectamente, por efecto de masa) el núcleo endopeduncular, el globo pálido y el putamen del lado derecho; en B se observa el compromiso de la región hipotalámica y de la región selar y paraselar (quiasma óptico, hipófisis, seno cavernoso y sus estructuras asociadas, nervio mandibular).

progresiva no dolorosa y simétrica, aunque existen algunas excepciones, como la presentación asimétrica de la hiperquilonemia (Volk et al. 2011).

Neuropatías mixtas

Polineuropatía distal del gato

Birmano

La axonopatía distal central-periférica del gato Birmano afecta la sustancia blanca del SNC y las porciones distales del SNP (Moreau et al. 1991; Coates y O'Brien 2004). Los cambios patológicos a nivel del SNC consisten en pérdida de fibras mielinizadas y astrocitosis; a nivel del SNP se observa degeneración de fibras con restos de mielina y axones seccionados, con selectividad por las porciones distales de los nervios. La enfermedad se inicia a las 8-10 semanas de edad y es lentamente progresiva. Los signos clínicos consisten en hipermetría, caídas frecuentes, paresia y estación plantígrada. Los miembros pelvianos se encuentran más afectados que los torácicos. Los pocos casos comunicados corresponden a hembras, por lo que se especula que se trata de una enfermedad hereditaria ligada al sexo, aunque el tamaño muestral es demasiado pequeño como para sacar conclusiones definitivas.

Polineuropatía axonal del gato

Raqueta de nieve

En una pareja de gatitos machos Raqueta de nieve relacionados se describió una neuropatía de inicio temprano (Matiassek et al. 2009), con signos de debilidad en los miembros pelvianos. El inicio fue a los 4 y 6.5 meses de edad. La biopsia de nervios y músculos reveló una patología axonal, con pérdida de fibras nerviosas. Uno de esos animales, y otro individuo comunicado sin relación (Volk et al. 2009) mostraron además anomalías en el sistema nervioso central. Contrariamente a lo que sucede con la mayoría de las patologías axonales, el curso fue regresivo en un período de observación de 2 años, sin ningún tipo de tratamiento específico (Matiassek et al. 2009).

Polineuropatía del gato Bengal

En una serie de 37 gatos Bengal se ha comunicado otra neuropatía de curso regresivo, con biopsia de nervio que documentó cambios axonales, caracterizados

por pérdida de fibras nerviosas en el interior de las ramas nerviosas distales intramusculares, con procesos repetidos de desmielinización y remielinización (Bensfield et al. 2011). También se encontraron leves infiltrados linfocíticos, sugiriendo un posible proceso inmunomediado, que podría ser facilitado en esta raza por ciertos haplotipos de los genes de la respuesta inmune (Bensfield et al. 2011; Volk et al. 2011). El pronóstico es bueno para la recuperación, aunque son posibles las recidivas y pueden quedar algunas deficiencias motoras.

Neuropatía hipertrófica

La neuropatía hipertrófica es una enfermedad hereditaria muy bien conocida en el Mastín tibetano, que también se ha descrito en 2 gatos no relacionados (Dahme et al. 1987). Se observa un espesamiento generalizado de los nervios craneales, espinales y autonómicos con agrandamiento de los agujeros intervertebrales. Histológicamente se caracteriza por una desmielinización primaria extensa con hiperplasia de las células de Schwann, que muestran formaciones en bulbo de cebolla, y muy pocos cambios axonales. Se expresa clínicamente entre los 7 y los 12 meses de edad (Dahme et al. 1987; Chrisman 2000), y se manifiesta por reflejos tendinosos disminuidos, deficiencias de las reacciones posturales, leves anomalías sensitivas y tremor de intención. El pronóstico es grave debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad.

Neuropatías relacionadas a defectos metabólicos

Enfermedades de almacenamiento lisosomal

Las enfermedades de almacenamiento se caracterizan por la diversidad de sus manifestaciones neurológicas, lo que puede ser desalentador para el proceso diagnóstico, y puede simular la existencia de varias enfermedades distintas (Skelly y Franklin 2002). Los animales afectados pueden mostrar cambios de comportamiento, pérdida de las conductas aprendidas, decaimiento, conductas estereotipadas, ataxia, deficiencias propioceptivas, ceguera aparente, sordera y convulsiones. Sin embargo, frecuentemente muchas de las enfermedades de almacenamiento co-

mienzan con signos cerebelosos o vestibulocerebelosos como ataxia, dismetría y nistagmo, con progresión a paresia y parálisis. Estos signos son prevalentes en los inicios de la enfermedad para la gangliosidosis en perros y gatos (Baker et al. 1971; Read et al. 1976; Alroy et al. 1985; Barker et al. 1986; Shell et al. 1989; De María et al. 1998; Whitfield et al. 2000), la enfermedad de Niemann-Pick tipo A (Baker et al. 1987; Yamagami et al. 1989) y C (Lowenthal et al. 1990; Kuwamura et al. 1993; Muñana et al. 1994), la leucodistrofia de células globosas (Johnson 1970; Zaki y Kay 1973; Johnson et al. 1975; Wenger et al. 1999), y la alfa-mannosidosis felina (Blakemore 1986; Jczyk et al. 1986; Cummings et al. 1988). Más tarde se agregan anomalías en el comportamiento y convulsiones, aunque estos cambios también pueden verse tempranamente en enfermedades como la leucodistrofia de células globosas en el caniche (Zaki y Kay 1973), la fucosidosis (Herrtage 1988) y la lipofuscinosis ceroides (Green y Little 1974; Jolly et al. 1994). Los fenotipos neurovisceral es son comunes en gatos con Niemann-Pick tipo C (Lowenthal et al. 1990; Brown et al. 1994) y en algunos casos de alfa-mannosidosis (Blakemore 1986; Maenhout et al. 1988). Sin embargo, la heterogeneidad fenotípica es notoria (Skelly y Franklin 2002).

Algunas enfermedades de almacenamiento presentan hallazgos clínicos e histopatológicos predominantes de neuropatía periférica (Thomas 1993; Skelly y Franklin 2002). Se caracterizan por acumulación de esfingolípidos, glicolípidos, oligosacáridos o mucopolisacáridos en el interior de los lisosomas (Jolly y Walkley 1997; March 2001). Los hallazgos patológicos en los nervios periféricos se han comunicado en la leucodistrofia de células globosas, la esfingomielinosis (enfermedad de Niemann-Pick tipo A), alfa-mannosidosis, fucosidosis y enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IV (Coates y O'Brien 2004).

La **leucodistrofia de células globosas** (enfermedad de Krabbe) es causada por una deficiencia autosómica recesiva en la actividad de la galactocerebrosidasa, lo que resulta en la acumulación intracelular de psicovina, un metabolito citotóxico para los oligodendrocitos y las células de Schwann (Miyatake y Suzuki 1972). La galactocerebrosidasa está

contenida principalmente en la mielina, por lo que las enfermedades asociadas a su deficiencia se manifiestan como leucodistrofias. El término células globosas refiere a la acumulación de material PAS positivo proveniente de la destrucción de la mielina en las células mononucleares. Ha sido descrita en gatos domésticos de pelo corto (Johnson 1970), domésticos de pelo largo (Sigurdson et al. 2002) y gatos domésticos (bobtail) japoneses (Ogawa et al. 2014). Los signos clínicos comienzan a las pocas semanas de edad y progresan lentamente a lo largo de un año aproximadamente. Inicialmente se observa una ataxia propioceptiva en los miembros pelvianos que progresa a paraparesia. Luego de unas pocas semanas los miembros torácicos desarrollan una marcha hipermétrica y empieza a observarse tremor de intención, especialmente en la cabeza y el cuello. Finalmente los animales afectados se vuelven incapaces de levantarse y caminar. En una gatita doméstica de pelo largo el inicio de los signos clínicos fue a las 8 semanas de edad, y las manifestaciones consistieron en temblores corporales que evolucionaron a tetraparesia, rigidez extensora de los miembros pelvianos y vejiga firme y distendida, difícil de vaciar manualmente (Sigurdson et al. 2002). Posteriormente desarrolló una dismetría e incoordinación, semejante a la comunicada en un estudio previo en gatos (Johnson 1970) y en perros (Victoria et al. 1996), de manera semejante a la que se observa en hipoplasia cerebelosa. A las 15 semanas de edad la gatita presentó paraplejía y a las 21 semanas murió por una falla respiratoria aguda (Sigurdson et al. 2002). En un gatito doméstico japonés se comunicó una parálisis progresiva de los miembros pelvianos que comenzó a los 4 meses de edad. También presentaba trastornos visuales, trismus y alteraciones cognitivas; murió a los 9 meses de edad (Ogawa et al. 2014).

El diagnóstico se basa en los signos clínicos y la historia de alteración neurológica progresiva. La biopsia de nervio muestra desmielinización y presencia de material PAS positivo en las células mononucleares (Johnson 1970). Las células globosas también pueden ser halladas en el LCR. El diagnóstico se confirma por medición de la actividad de la galactocerebrosidasa en leucocitos o cultivo de

fibroblastos. Desde el punto de vista histopatológico se encuentra una desmielinización primaria extendida a lo largo de la sustancia blanca cerebral, médula espinal y nervios periféricos, sin compromiso de la sustancia gris; y acumulación perivascular de macrófagos globosos (Skelly y Franklin 2002). En la actualidad no existe una terapia específica disponible, y el pronóstico es invariablemente malo (Vite 2010). La enfermedad no ha sido clasificada genéticamente en los gatos, y la terapia de reemplazo enzimático recombinante no está disponible aún (Sly y Vogler 2002).

La **esfingomielinosis** (enfermedad de Niemann-Pick) representa un grupo heterogéneo de enfermedades de almacenamiento que compromete a las vísceras y al sistema nervioso. La esfingomielina es un componente de las membranas celulares, y se encuentra particularmente en la vaina de mielina. La deficiencia de esfingomielinasa resulta en la acumulación de esfingomielina y colesterol en los macrófagos y las neuronas. Un esquema de clasificación establecido para varios subtipos (A-F) se basa en la extensión del compromiso del sistema nervioso y la organomegalia, y el grado de actividad de esfingomielinasa (Scriver et al. 2001). La enfermedad de Niemann-Pick tipo A en los humanos muestra compromiso de los nervios periféricos. Esta misma variante se describió en el gato Siamés y Balinés (Wenger et al. 1980; Baker et al. 1987); en estas razas los signos comienzan a los 3 o 4 meses de edad e incluyen tremor cefálico, balanceo de cabeza y dismetría; al poco tiempo se agrega ataxia y pérdida de propiocepción en los miembros pelvianos y, en estadios finales, para o tetraparesia con estación palmi/plantigrada, severas deficiencias de las reacciones posturales, hiporreflexia, hipotonía y cambios en el maullido. También se comunicó una variante fenotípica de la enfermedad de Niemann-Pick tipo A con una polineuropatía desmielinizante en el Siamés (Cuddon et al. 1989a), que provoca tetraparesia flácida.

Los hallazgos patológicos demuestran una polineuropatía desmielinizante primaria (Cuddon et al. 1989a). En los nervios periféricos y craneanos y en las raíces nerviosas puede verse la presencia de gránulos metacromáticos, material vacuolar y desmielinización-remielinización parcial y completa. El endoneuro contiene

ne células semejante a los macrófagos con restos de mielina y material granular. Los axones permanecen intactos. El sistema nervioso central está menos afectado, con los mismos hallazgos pero menos severos en el cerebro, tronco encefálico y células de Purkinje; la médula espinal muestra también ligera evidencia de desmielinización (Cuddon et al. 1989a; Coates y O'Brien 2004).

El análisis de las enzimas lisosomales en varios tejidos muestra severa reducción de la actividad de la esfingomielinasa al 5% de lo normal (Cuddon et al. 1989a). En cerebro y bazo puede detectarse la acumulación de esfingomielina y colesterol no esterificado.

En la actualidad no existe tratamiento disponible, y el pronóstico es malo. Los animales afectados mueren entre los 8 y 10 meses de edad (Coates y O'Brien 2004).

La **alfa-mannosidosis** está causada por la deficiencia de alfa-mannosidasa ácida, lo que resulta en la acumulación de materiales ricos en manosa en el sistema nervioso central y periférico, el hígado, los riñones y otros órganos. Los oligosacáridos pueden identificarse en la orina (March 1996). Se ha comunicado en gatos domésticos de pelo corto y largo, y en gato Persa (Blakemore 1986; Jczyk et al. 1986; Vandeveld et al. 1986; Cummings et al. 1988). Existe una gran heterogeneidad fenotípica clínica, pero ciertas características son bastante consistentes, e incluyen signos cerebelosos progresivos, movimientos de deglución incoordinados, tambaleos y caídas y, en algunos animales, reacciones posturales alteradas e hiporreflexia patelar y tripital (Blakemore 1986; Jczyk et al. 1986; Vandeveld et al. 1986; Cummings et al. 1988). El gato Persa y los gatos domésticos de pelo corto suelen presentar cambios de conducta y demencia, y signos extraneurales como anomalías esqueléticas, hepatomegalia y cataratas (Braund 1994; Vandeveld et al. 1986; Cummings et al. 1988). Los signos clínicos se manifiestan entre los 7 y los 15 meses de edad. Aunque los signos predominantes son cerebelosos y cerebrales, la médula espinal y los nervios periféricos también están afectados por la acumulación de material rico en manosa (Marioni-Henry et al. 2004). Desde el punto de vista histopatológico se observa vacuolización de las células de la glía y de

las neuronas en el sistema nervioso central, y una vacuolización de macrófagos en el endoneuro de los nervios periféricos, con una hipomielinización en todo el sistema nervioso con presencia de pequeñas vacuolas en las células de Schwann. También se encontraron células vacuoladas en los ganglios espinales (Cummings et al. 1988). El diagnóstico se obtiene por la demostración de oligosacáridos neutros en la orina y la actividad deficiente de alfa-mannosidasa en los tejidos o en los glóbulos blancos (March 1996).

La **fucosidosis** resulta de la deficiencia de alfa-L-fucosidasa (Hartley et al. 1982; Kelly et al. 1983; Taylor et al. 1987). Ha sido descrita en un gato doméstico de pelo corto (Arrol et al. 2011), que se presentó a la consulta con signos supratentoriales y cerebelosos. La aspiración con aguja fina de los linfonódulos mostró linfocitos vacuolados, y la biopsia renal identificó células epiteliales tubulares vacuoladas. El análisis enzimático de las células blancas reveló actividad despreciable de alfa-fucosidasa. En los perros, la fucosidosis ha sido descrita en Springer spaniel inglés, y se hereda en forma autosómica recesiva (Taylor et al. 1987; Smith et al. 1996). Los signos clínicos se inician entre los 4 y los 6 meses de edad, e inicialmente consisten en cambios de conducta (ansiedad e hiperactividad), que se vuelven evidentes al año de edad, con pérdida de las conductas aprendidas y conductas inapropiadas; los animales afectados se vuelven menos responsivos a los estímulos y al segundo año de vida desarrollan signos multifocales (Taylor et al. 1987). Las deficiencias en la marcha se hacen notorias entre los 12 y los 15 meses de edad, con deficiencias en las reacciones posturales e hiperreflexia. Entre los 24 y los 36 meses se pierde la respuesta de amenaza y empieza a observarse nistagmo posicional. En los estadios más avanzados los nervios vago y ulnar aparecen agrandados y palpables, en el caso del nervio ulnar (Taylor et al. 1987).

En la sangre periférica, en la médula ósea y en el LCR pueden observarse leucocitos vacuolados. La actividad enzimática de la alfa-fucosidasa es variable entre individuos homocigotas afectados, homocigotas normales y heterocigotas portadores, lo que refleja un fenómeno de dosificación génica (Kelly et al. 1983; Taylor et al. 1987). Desde el punto de vista

histopatológico, el espesamiento de los nervios periféricos en los perros es causado por edema e infiltración de fagocitos repletos de lípidos (Hartley et al. 1982). Las células epiteliales y los macrófagos vacuolados son evidentes en el sistema nervioso central y en varios tejidos extraneurales.

En la actualidad no existe tratamiento disponible para esta enfermedad. El trasplante de médula ósea después de los 6 meses de edad no revirtió los signos neurológicos, pero mejoró las lesiones extraneurales (Taylor et al. 1988, 1992). Los perros afectados mueren entre los 2 y los 3 años de edad, en forma natural o eutanasiados.

La **enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IV** (enfermedad de Andersen) está provocada por la deficiencia de enzima desramificadora, y ha sido comunicada en gatos Bosque de Noruega. Se transmite en forma autosómica recesiva (Fyfe et al. 1992). Afecta el músculo esquelético, el corazón y el sistema nervioso central. Al inicio del cuadro clínico es común observar signos que sugieren compromiso muscular y del sistema nervioso periférico (Coates y O'Brien 2004).

Los signos clínicos comienzan a los 5 meses de edad e incluyen hipertermia, temblores musculares, languidez, y "marcha de conejo". Los signos evolucionan rápidamente, y a los 7 u 8 meses de edad se observa atrofia muscular generalizada, tetraplejía, disfagia y contractura muscular severa, especialmente a nivel de la articulación femoropatelar y tibiotarsiana (Fyfe et al. 1992; Coates et al. 1996). Puede haber disminución de los reflejos espinales, pérdida de la respuesta de amenaza, disminución de los reflejos vestibulooculares, y convulsiones secundarias a la hipoglicemia (Fyfe et al. 1992).

La actividad de la CPK se encuentra incrementada, y las pruebas electroneuromiográficas son anormales. Desde el punto de vista histopatológico se encuentra material almacenado PAS positivo en el sistema nervioso periférico, principalmente en músculos (Coates et al. 1996) y en el sistema nervioso central. En los nervios se observa severa degeneración axonal, macrófagos grandes y vacuolados, pérdida de fibras y fibrosis endoneural.

El diagnóstico se confirma demostrando la falta de actividad de enzima desra-

mificadora en hígado y músculo, que se encuentra por debajo del 10% en relación a lo normal (Fyfe et al. 1992). En la actualidad se encuentra disponible una prueba genética por PCR (Fyfe et al. 1997).

Hiperoxaluria primaria

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad rara que afecta a gatos domésticos de pelo corto de ambos sexos, que fue descrita inicialmente en una colonia de gatos en la década del '80 (Blakemore et al. 1989; McKerrel et al. 1989), y más recientemente en un gato italiano (De Lorenzi et al. 2005). Consiste en una deficiencia autosómica recesiva de la D-glicerato deshidrogenasa hepática y la glioxilato reductasa, que resulta en un incremento del oxalato urinario y del ácido L-glicérico. En los gatos, se ha demostrado que la hiperoxaluria primaria está causada por una mutación en el gen felino *GRHPR* que codifica la glioxilato reductasa (Goldstein et al. 2009).

La hiperoxaluria primaria se asocia con falla renal aguda, debida al depósito de cristales de oxalato en los túbulos renales, que se manifiesta en forma aguda entre los 5 y los 9 meses de edad, aproximadamente (McKerrel et al. 1989; Chrisman 2000). Los animales afectados se presentan con anorexia, deshidratación y debilidad. Los riñones se encuentran dolorosos a la palpación abdominal. Estos signos se acompañan frecuentemente de polineuropatía, que se manifiesta por una postura agazapada con aducción de la articulación del tarso, tetraparesia con renuencia al movimiento, alteraciones en las reacciones posturales, nocicepción disminuida, y depresión de los reflejos miotáticos y del reflejo flexor (Blakemore et al. 1989; McKerrel et al. 1989; De Lorenzi et al. 2005; Goldstein et al. 2009). La acumulación de neurofilamentos en la médula espinal y en los nervios periféricos, que provoca inflamación de los axones, es la responsable de los signos neurológicos (Coates y O'Brien 2004).

Los análisis de sangre reflejan la falla renal aguda. Los valores de oxalato urinario se encuentran notoriamente incrementados. La observación histológica de los riñones revela cristales de oxalato en el interior de los túbulos renales. En el sistema nervioso central se aprecia hinchazón axonal proximal en las células del cuerno ventral de la médula espinal. La hinchazón de los axones también está presente en

los ganglios espinales, las raíces ventrales y los nervios intramusculares. En la biopsia muscular se aprecia variación en el tamaño de las miofibras y atrofia de todos los tipos de fibras. No hay evidencia de deposición extrarrenal de oxalato (Blakemore et al. 1989; McKerrel et al. 1989; De Lorenzi et al. 2005). No existe tratamiento en la actualidad, y el pronóstico es malo (Coates y O'Brien 2004).

Hiperquilomicronemia

La hiperquilomicronemia es una enfermedad autosómica recesiva que ha sido descrita en el gato doméstico de pelo corto y largo (Jones et al. 1983, 1986; Grieshaber et al. 1991), Himalayo (Bauer y Verlander 1984), Persa (Brooks 1989), Europeo (Sottiaux 1986) y Siamés (Smerdon 1990). Consiste en una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), provocada por una mutación en el gen que la codifica, que resulta en una excesiva cantidad de quilomicrones en la sangre, que se observa claramente lipémica (Jones et al. 1986; Ginzinger et al. 1996).

La enfermedad se hereda como un rasgo autosómico recesivo, y se manifiesta entre las 4 y las 8 semanas de edad. Los signos clínicos reflejan neuropatías focales, generalmente asimétricas, que afectan nervios espinales o nervios craneanos, y se producen por compresión de los nervios a nivel de los forámenes de salida, debido al depósito de granulomas lipídicos; también puede observarse hiperlipidemia en la mayoría de los gatos afectados, xantomas y lipemia retiniana (Jones et al. 1983; Jones 1993, 2001). La neuropatía periférica se desarrolla lentamente, con un curso de varios meses, y la secuela habitual consiste en pérdida de propiocepción y parálisis motora. La localización neuroanatómica refleja el/las área/s de compresión nerviosa; frecuentemente se detecta síndrome de Horner y parálisis del nervio radial (Jones et al. 1983); sin embargo, la neuropatía puede ser focal o multifocal, y asimétrica (Volk et al. 2011).

Por medio de diferentes métodos bioquímicos se puede demostrar la actividad reducida de la lipoproteína lipasa (Coates y O'Brien 2004). Los gatos heterocigotas, clínicamente normales, también tienen reducida actividad enzimática (Ginzinger et al. 1996; Jones 2001).

Desde el punto de vista histopatológico se observa acumulación de lípidos en

varios tejidos (Johnstone et al. 1990). En los gatos con neuropatías periféricas se observan xantomas en la cercanía de los forámenes vertebrales, extendiéndose varios centímetros a lo largo del nervio. Los xantomas están estrechamente asociados con los fascículos nerviosos y a veces se encuentran en el interior del perineuro. Los cambios en el nervio incluyen pérdida de fibras mielinizadas con degeneración neuronal activa. La mutación genética para el gen de la LPL ha sido bien caracterizada. Se trata de un cambio de nucleótido en el ADN codificante de la LPL felina, que resulta en una sustitución de arginina por glicina en el residuo 412 del exon 8 (Ginzinger et al. 1996).

El manejo con una dieta reducida en grasas resulta en la resolución de la neuropatía periférica (Jones et al. 1986; Brooks 1989).

Enfermedades de la unión neuromuscular

Miastenia gravis adquirida

La Miastenia gravis (MG) es un trastorno inmunomediado de la unión neuromuscular (UNM), considerada como la patología neuroinmunológica por excelencia (Drachman 1994; Lewis 2013). Resulta de la producción de anticuerpos contra distintas proteínas de la membrana pos sináptica en la UNM (Lewis 2013) que, de una forma u otra, terminan alterando la cantidad y/o la funcionalidad de los receptores colinérgicos nicotínicos de Acetilcolina (RACH) (Lindstrom 2000). En los perros se comunicó por primera vez en 1961 (Ormrod 1961) y en los gatos en 1970 (Dawson 1970).

La MG adquirida es una de las enfermedades neuromusculares más comunes en perros (Shelton et al. 1997), pero se observa con menos frecuencia en los gatos (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015).

En la mayoría de los pacientes humanos afectados por MG se encuentran autoanticuerpos contra RACH, que son raramente hallados en gente sana o pacientes con otras enfermedades (Lindstrom et al. 1998). Una especificidad similar de anticuerpos anti RACH también se presenta en perros y gatos con MG adquirida (Shelton 2010). La presencia de estos anticuerpos patológicos genera una respuesta autoinmune contra los RACH, que no se detecta en otras causas de debilidad neuromuscular. Los

anticuerpos anti-RACH son de los isotipos IgG1 e IgG3, y por lo tanto son capaces de activar el complemento. Se unen al dominio extracelular de la molécula pero presentan una reactividad heterogénea contra diferentes regiones del RACH.

Se desconoce el origen de la respuesta autoinmune que provoca MG, pero las alteraciones del timo (hiperplasia o neoplasia) (Berrih et al. 1984; Roxanis et al. 2001) y la predisposición genética (Giraud et al. 2008) pueden desempeñar un papel importante. La manifestación clínica más característica es la debilidad muscular fluctuante que empeora con el ejercicio.

La pérdida de RACH funcionales está determinada por 3 mecanismos: a) la lisis de la placa muscular mediada por complemento, que resulta en un daño morfológico de la membrana pos sináptica (Sahashi et al. 1978; Engel et al. 1977). La consecuencia es una distorsión y simplificación de su patrón normal en pliegues, que se traduce en un impacto funcional sobre los RACH, y en la reducción del número de canales de sodio dependientes de voltaje, aumentando el umbral del potencial de acción de la fibra muscular; b) La IgG sérica de los pacientes miasténicos induce un incremento de 2 a 3 veces en la tasa de degradación de los RACH. Se ha sugerido que este mecanismo se produce por la capacidad de los anticuerpos para enlazarse de forma cruzada con los receptores, que se agrupan en acúmulos en la membrana muscular, se internalizan por un proceso de endocitosis y se degradan (Heinemann et al. 1978; Drachman et al. 1987); c) los anticuerpos pueden bloquear la fijación de Ach a sus receptores en forma directa, impidiendo la apertura del canal iónico (Burgess et al. 1990).

Los títulos de IgG de anti-RACH totales no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Newson-Davis et al. 1979; Newson-Davis y Vincent 1979). Esta disparidad puede deberse a la diferencia de actividad funcional de los anticuerpos, como por ejemplo la capacidad para acelerar la tasa de degradación de los RACH o de bloquear sus sitios de unión a la acetilcolina. Otra explicación es la variación en la distribución de isotipos; la concentración de IgG1, pero no la de IgG2 e IgG3, se correlaciona positivamente con la gravedad de la MG (Rodgaard et al. 1987).

La reducción en el número de receptores propicia mecanismos homeostáticos

sinápticos, incluyendo señalización sináptica retrógrada, que pueden aumentar los niveles de expresión de los RACH, y elevar la síntesis y liberación de acetilcolina, atenuando la intensidad de los signos clínicos (Molenaar et al. 1981; Plomp et al. 1995). Esta variabilidad también puede condicionar la gravedad de la enfermedad.

Las primeras comunicaciones de MG adquirida en gatos se limitan a estudios de casos (Dawson 1970; Mason 1976; Joseph et al. 1988; Cuddon 1989b; Scott-Moncrieff et al. 1990; O'Dair et al. 1991; Gores et al. 1994; Zitz et al. 2008; Shilo et al. 2011; Bell et al. 2012) y series de casos retrospectivos (Ducote et al. 1999), con un total de 13 animales; 6 de ellos tenían timomas que fueron removidos quirúrgicamente. En un gran estudio retrospectivo que evaluó los signos clínicos y los factores de riesgo en 105 gatos (Shelton et al. 2000) se comunicó un alto riesgo relativo para MG en gato Abisinio y Somalí. La debilidad generalizada fue el signo clínico más frecuente (54.3% de los animales); y el 25.7% de los gatos tuvo una masa mediastínica. Otro gran estudio más reciente sobre 235 gatos (Hague et al. 2015) confirmó que el gato Abisinio y Somalí tienen un riesgo incrementado, y comunicó la presencia de masas mediastínicas craneales (especialmente timoma) en el 52% de los animales.

Desde que se demostró el compromiso selectivo de músculos faciales, faríngeos y laríngeos en los animales afectados (Shelton 1990), se ha comprobado que la MG adquirida en los perros y gatos es un trastorno con un amplio espectro de formas clínicas, tal como sucede en las personas (Dewey et al. 1997).

En los perros, la MG puede presentarse de tres formas clínicas distintas: una forma localizada, una generalizada y una aguda fulminante (Shelton et al. 1990; Webb et al. 1997; Dewey et al. 1997; Taylor 2000).

En los gatos los signos clínicos de la MG adquirida son más variables. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en debilidad muscular generalizada y asociación con masas mediastínicas (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015).

En un trabajo reciente se comunicó la presencia de debilidad generalizada sin regurgitación o disfagia en el 50% de los gatos afectados, regurgitación o disfagia sin debilidad generalizada (10%), y una

combinación de ambos en el 40% de los casos (Hague et al. 2015). Entre el 10-20% de los gatos con MG adquirida presentan solamente enfermedad focal, en oposición al 36% de los perros (Dewey et al. 1997; Ducoté et al. 1999; Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). La ocurrencia de megasófago es infrecuente en los gatos debido a la gran proporción de músculo liso que tiene su esófago, a diferencia de lo que ocurre en los perros (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). Otros signos comunes incluyen vómitos/regurgitación, intolerancia al ejercicio, disfagia, cambios en el maullido y mandíbula caída (Ducoté et al. 1999). La MG adquirida en esta especie puede ocurrir después del tratamiento para hipertiroidismo con metimazole, a causa de las propiedades inmunomoduladoras de esta medicación (Trepanier 2006; Bell et al. 2012). En los gatos, la incidencia es mayor en los animales de más de 3 años de edad, con una distribución bimodal; entre los 2 a 3 años, y entre los 9 a 10 años (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015).

Al igual que sucede en las personas, en los perros y gatos también se observa una variedad de síndromes clínicos de MG adquirida, con gran variabilidad incluso dentro de cada una de las formas clínicas. No existen diferencias significativas entre la concentración de anticuerpos anti-RACH entre las distintas presentaciones clínicas, ni tampoco hay correlación entre la concentración de anticuerpos y la severidad de la enfermedad (Dewey et al. 1997). La gravedad y la distribución de los signos clínicos posiblemente estén influenciadas por las diferencias entre los determinantes antigénicos de los RACH y por los anticuerpos anti-RACH, heterotípicos en naturaleza (Lennon et al. 1981; Lindstrom et al. 1987; Drachman 1994). Las características individuales de la MG en un paciente dado, igual que sucede en las personas, pueden reflejar la especificidad antigénica de los anticuerpos anti-RACH de ese paciente en particular y la manera en que esos anticuerpos reaccionan con los tipos antigénicos particulares de los RACH. De esta forma, un paciente con mayoría de anticuerpos circulantes dirigidos específicamente contra los RACH de músculos faríngeos y menos afinidad por los RACH de músculos apendiculares, tenga mayor probabilidad de desarrollar MG focal (Dewey et al. 1997).

Como la MG puede desarrollarse como parte de un síndrome paraneoplásico, los animales afectados pueden mostrar signos relacionados a una neoplasia primaria. La incidencia de timoma asociada a MG es mayor en gatos que en perros (Shelton et al. 1997; Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). La presencia de masas mediastínicas, especialmente timoma, se asocia con MG en el 52% de los gatos (Hague et al. 2015).

El estándar de oro para el diagnóstico de MG se basa en la determinación de anticuerpos séricos anti-RACH por inmunoprecipitación y radioinmunoensayo (Shelton 1998; Shelton 2002). Un título superior a 0.3 nmol/L en gatos (Shelton et al. 2000) es compatible con un diagnóstico de MG adquirida. Esta prueba debe ser realizada previamente a la administración de corticosteroides. Pueden ocurrir falsos negativos en los estadios precoces de la enfermedad, o debido a la terapia con corticosteroides por períodos superiores a 7 días. A los animales seronegativos con una historia de MG aguda se los debe monitorear para seroconversión 1 a 2 meses después de la primera prueba (Shelton 1998). Aunque el valor de la repetición de los títulos de anticuerpos anti RACH para monitorear el curso de la enfermedad o la respuesta a la terapia ha sido bien establecido en los perros, hay muy poca información con respecto a su utilización en los gatos (Dickinson y LeCouteur 2004). La prueba es especie-específica. Puede ocurrir una reacción cruzada cuando se utilizan RACHs de otras especies (por ejemplo, humana) (Shelton 1998). Sin embargo, es importante enviar las muestras a un laboratorio especializado que use ensayos específicos para gatos. En los animales domésticos los títulos de anticuerpos anti-RACH son inferiores que en la especie humana y, en consecuencia, si se envían las muestras a laboratorios de medicina humana se pueden producir falsos negativos (Shelton 2010).

Aproximadamente el 90% de los perros con MG adquirida tienen anticuerpos anti-RACH, y aproximadamente el 2% de los perros con MG generalizada son seronegativos (Shelton et al. 1997; Shelton 2002). Los perros seronegativos pueden tener anticuerpos contra otros componentes de la UNM, ausencia de producción de anticuerpos, o pérdida de anticuerpos durante el procesamiento de la muestra (Shelton 2002). Aunque la MG seronegativa probablemente ocurra también en los gatos, aún no ha

sido documentado, y la incidencia de los individuos seronegativos en esta especie es desconocida (Dickinson y LeCouteur 2004).

La prueba de desafío con cloruro de edrofonio por vía IV (test de Tensilon®) puede contribuir a establecer el diagnóstico presuntivo de MG adquirida con signos de debilidad muscular en los músculos apendiculares (Shelton 2002). El cloruro de edrofonio es un agente anticolinesterásico de acción ultra corta. En teoría, la droga permite que mayor cantidad de moléculas de acetilcolina se encuentren disponibles e interactúen con los RACH que permanecen funcionales. Se establece un diagnóstico presuntivo de MG adquirida si se evidencia una respuesta positiva a la inyección vía IV de 0.25 a 0.5 mg/kg de edrofonio, posteriormente a inducir debilidad muscular con ejercicio. Se considera que un paciente tiene una respuesta positiva cuando demuestra una mejoría evidente en la fuerza muscular rápidamente después de la administración de edrofonio (Indrieri et al. 1983; Joseph et al. 1988; Cuddon 1989b; O'Dair et al. 1991). Debido a la corta vida media, la mejoría solamente dura unos pocos minutos. Sin embargo, se debe tener precaución tanto en la realización como en la interpretación del resultado de esta prueba, porque no es sensible ni específica (Oh y Cho 1990). La ausencia de mejoría en la fuerza muscular no elimina el diagnóstico de MG (Shelton 2002). Además, los gatos con otras enfermedades neuromusculares, como miopatías o neuropatías, pueden presentar una respuesta parcial al cloruro de edrofonio (Dickinson y LeCouteur 2004). Por otra parte, las drogas anticolinesterásicas son colinérgicas de acción inespecífica y estimulan tanto a los receptores nicotínicos como a los muscarínicos, ocasionando broncoconstricción, bradicardia y sialorrea; estos efectos pueden ser limitados con la aplicación previa de atropina en dosis de 0.02-0.05 mg/kg, vía SC o IM. Los receptores nicotínicos no son afectados por la atropina y, en consecuencia, los animales afectados pueden demostrar una respuesta positiva (Lorenz et al. 2011). Se debe tener en cuenta que la sobreestimulación de dichos receptores puede producir un bloqueo despolarizante e inducir una crisis colinérgica, caracterizada por severa debilidad muscular, vómitos, salivación, defecación y parálisis respiratoria (Taylor 2000).

Las pruebas electrofisiológicas también pueden contribuir al diagnóstico

presuntivo de MG. El EMG es habitualmente normal en esta enfermedad, aunque ocasionalmente pueden observarse variabilidad en la amplitud de las unidades motoras y potenciales de fibrilación (Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2011). En humanos, el diagnóstico neurofisiológico de la MG se establece en base a la asociación de los signos clínicos con la alteración en la transmisión neuromuscular, demostrada por una disminución mayor que el 11% en la amplitud del potencial de acción muscular en la estimulación nerviosa repetitiva a bajas frecuencias y/o por un *jitter* aumentado mediante EMG de fibra simple (Farrugia et al. 2006). De manera análoga a la observación de la fatiga del reflejo palpebral con las pruebas repetidas, la estimulación nerviosa repetitiva es una prueba electrofisiológica en la que se realiza la estimulación reiterada de un nervio y la medición de la amplitud del potencial de acción muscular resultante. Sin embargo, la prueba de estimulación nerviosa repetitiva no es específica para MG y, aunque la respuesta disminuida es anormal en la mayoría de los animales miasténicos, pueden ocurrir tanto falsos positivos como falsos negativos (Scott-Moncrieff et al. 1990). Si se demuestra una disminución en la respuesta, la administración de cloruro de edrofonio por vía IV podría contribuir a esclarecer el diagnóstico, causando una respuesta normal por unos pocos minutos (Cuddon 1989b).

Se ha comunicado que el análisis EMG de fibra simple es la mejor prueba electrofisiológica para establecer el diagnóstico de MG en humanos (Stickler et al. 2005; Farrugia et al. 2006), y ha sido estudiado en gatos normales (Lavelly et al. 2003). Mediante un electrodo especialmente diseñado se registran los potenciales de acción de una fibra muscular activada voluntariamente. Cuando se estimula una fibra única es corriente que el estímulo también alcance a una segunda fibra de la misma unidad motora. Esta, normalmente responde con un potencial similar al registrado en la primera fibra, aunque suele presentar menor amplitud. El tiempo que transcurre entre los dos potenciales es el intervalo interpotencial y puede alcanzar varios milisegundos. Una propiedad de este intervalo es que normalmente es muy estable entre descargas sucesivas. El *Jitter* es uno de los elementos que caracterizan la

fibra única; valora la variabilidad existente entre los intervalos interpotenciales en las sucesivas descargas, medido como la media de las diferencias consecutivas. Esta variación reflejará fundamentalmente el tiempo que se requiere para que los potenciales de placa motora en la UNM alcancen el umbral para generar el potencial de acción. La variabilidad del intervalo interpotencial se incrementa en la MG. El estudio del *jitter* también valora el número de casos en los que la segunda respuesta no se produce por bloqueo de la sinapsis neuromuscular. En músculos normales nunca ocurre el bloqueo (Stålberg y Ekstedt 1973). La gravedad de la afectación clínica se correlaciona estrechamente con el *jitter* (Howard y Sanders 1981). A menudo estos estudios requieren anestesia ligera, lo que debe ser evitado en gatos con MG, especialmente si hay regurgitación o neumonía, y limita el estudio en esta especie (Dickinson y LeCouteur 2004).

La demostración de inmunocomplejos en la UNM es otra de las posibilidades de diagnóstico, y puede realizarse mediante inmunohistoquímica (Cuddon 1989b).

Otros diagnósticos de soporte incluyen radiografía torácica para evaluar la neumonía por aspiración, presencia de megaesófago, evaluación de masas mediastínicas craneales o presencia de metástasis. La ecografía abdominal se realiza para detectar neoplasias abdominales (Lorenz et al. 2011).

No existe un protocolo específico de tratamiento para los gatos basado en ensayos clínicos controlados, y la mayoría de las recomendaciones se apoyan en experiencias anecdóticas. La falta de información se debe al escaso conocimiento del curso natural de la MG en los gatos, lo que dificulta la interpretación de los protocolos de tratamiento, particularmente en ausencia de una población de control (Dickinson y LeCouteur 2004). La remisión espontánea inmune y clínica es frecuente en perros con MG adquirida (Shelton et al. 1997); sin embargo, la incidencia en los gatos es desconocida.

En la MG adquirida existen 3 modalidades principales de intervención terapéutica: terapia anticolinesterásica, terapia inmunomoduladora/inmunosupresora, y timentomía (Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2011). La discontinuación

del metimazole ha resultado en forma anecdótica en una resolución de los signos clínicos, cuando se sospechó que era el disparador de la MG inmunomediada (Shelton 2002). La resección o el tratamiento médico de las enfermedades neoplásicas (particularmente el timoma) está potencialmente indicado para dirigirse hacia los efectos directos del tumor y los posibles efectos paraneoplásicos subyacentes a la MG adquirida. No hay evidencia que confirme que la resección de la patología tímica sea beneficiosa, porque los datos documentados son escasos e incompletos (Indrieri et al. 1983; Scott-Moncrieff et al. 1990; O'Dair et al. 1991; Ducoté et al. 1999).

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico, la terapia inicial puede incluir agentes anticolinesterásicos (bromuro de piridostigmina, 0.1 a 0.5 mg/kg, 2 a 3 veces por día vía oral), que han demostrado una buena respuesta clínica en los gatos (Dawson 1970; Mason 1976; Indrieri et al. 1983; Joseph et al. 1988; Cuddon 1989b; Scott-Moncrieff et al. 1990; Ducoté et al. 1999). Las drogas anticolinesterásicas de larga duración prolongan la acción de la acetilcolina en la UNM mediante la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa. Se observa una mejoría de la fuerza muscular en los primeros días de la terapia. Para evitar la sobreestimulación de los RACH se comienza con la dosis más baja y se va incrementando gradualmente según efecto (Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2011). La formulación en jarabe es óptima para los gatos a causa de las bajas dosis requeridas. Algunos pacientes no toleran la forma oral de la medicación a causa de la frecuente regurgitación, provocada por el megaesófago. En esos casos puede administrarse metilsulfato de neostigmina intramuscular o subcutáneo a una dosis de 0.125-0.25 por animal cada 6 a 8 horas (Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2011). Es importante que la dosis sea titulada a un nivel óptimo en base a los cambios en la fuerza muscular. Cantidades excesivas de inhibidores de la acetilcolinesterasa resultan en la acumulación de acetilcolina y provocan fibrilación de las fibras musculares. Como resultado de este bloqueo neuromuscular de la placa motora, puede ocurrir debilidad muscular paradójica. Adicionalmente, la estimulación excesiva de los receptores

muscarínicos puede provocar una crisis colinérgica (Taylor 2000; Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2011). Esta puede ser difícil de distinguir de un agravamiento de la MG (crisis miasténica), que también es reflejo de una severa debilidad muscular. El edrofonio puede ser usado para diferenciar entre ambas condiciones. Si el paciente no mejora o empeora con el edrofonio, lo más probable es que el exceso del inhibidor de la acetilcolinesterasa sea la causa. En ese caso, la medicación debe ser discontinuada, o bien disminuir la dosis y la frecuencia de administración (Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2011).

La fisiopatología de la MG adquirida como trastorno inmunomediado implica que la inmunosupresión es necesaria para resolver la causa subyacente, y su uso ha sido comunicado en gatos, la mayoría de las veces en combinación con drogas anticolinesterásicas (Indrieri et al. 1983; Cuddon 1989b; Scott-Moncrieff et al. 1990; O'Dair et al. 1991; Ducoté et al. 1999). Sin embargo, el uso de terapia inmunosupresora ha sido controversial (Lorenz et al. 2011). La inmunosupresión puede estar contraindicada en pacientes con riesgo de desarrollar neumonía por aspiración. La administración de corticosteroides también ha sido asociada a debilidad muscular en muchas especies, y podría acentuar esa condición en el paciente con MG. No debe iniciarse la terapia a niveles inmunosupresivos porque podría conducir al paciente a una crisis miasténica (Lorenz et al. 2011). La prednisona/prednisolona debería usarse inicialmente a dosis antiinflamatorias bajas de 0.25 mg/kg una vez al día, e incrementarse gradualmente hacia una dosis inmunosupresora, de 1 a 4 mg/kg 2 veces al día durante 2 a 4 semanas (Taylor 2000). En ese momento es conveniente reevaluar los títulos de anti-RACH. Si la titulación se encuentra dentro del rango normal de referencia, la dosis se reduce gradualmente, muy lentamente cada 4 semanas. El objetivo es una terapia en días alternos a la dosis más baja que establezca los signos clínicos (Lorenz et al. 2001). Las dosis altas de corticoides pueden provocar efectos indeseables como ulceración gástrica, disfunción hepática o hiperadrenocorticismio iatrogénico. En adición a la prednisolona, se ha comunicado anecdóticamente el uso de ciclosporina como un

agente inmunosupresor eficaz en el tratamiento de la MG (Ducoté et al. 1999).

Es importante implementar terapia de soporte cuando ocurren complicaciones: manejo del megaeosófago, tratamiento de la neumonía por aspiración, fluidoterapia, soporte nutricional (alimentación con la cabeza elevada, tubo de gastrotomía), soporte respiratorio, modificadores de la motilidad gastrointestinal, y aumentar el tono del esfínter esofágico inferior. Deben evitarse las drogas que alteren la transmisión en la UNM.

Los gatos parecen tener un mejor pronóstico para la MG focal o generalizada que lo que ha sido comunicado en perros (Ducoté et al. 1999) y, además, pueden responder mejor a la terapia inmunosupresora que a la terapia con anticolinesterásicos (Shelton 2002).

En un estudio sobre 235 gatos (Hague et al. 2015), el tratamiento fue solamente médico en 82 animales, solamente quirúrgico en 5 animales, y médico-quirúrgico en los 35 restantes. El tratamiento médico (117 gatos) incluyó esteroides solamente (prednisona, prednisolona o triamcinolona) en 20 gatos, piridostigmina exclusivamente en 17 gatos, combinación de esteroides y piridostigmina en 65 gatos, o combinación de esos tratamientos con otros inmunomoduladores (ciclosporina, clorambucilo o ambos). Los resultados clínicos estuvieron disponibles en 92 gatos. Solamente el 38% estaba vivo en el tiempo del estudio, con un rango de 11 días a 115 meses desde el diagnóstico. El 4% de los gatos murió y el 58% fue eutanasiado (rango 1 día a 97 meses desde el diagnóstico). Después del tratamiento, solamente 5 de los gatos sobrevivientes mostraron remisión espontánea con normalización de los títulos de anticuerpos anti-RACH. Otro gato adicional presentó remisión clínica por 1 año, y luego recidivó; fue eutanasiado 507 días luego del diagnóstico. El resultado clínico no estuvo asociado a la presencia o ausencia de masas mediastínicas craneales. Los gatos con timoma no mostraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento médico; en estos animales hubo una correlación negativa significativa entre el valor de los títulos de anticuerpos y el tiempo de supervivencia (Hague et al. 2015).

La **MG congénita** es raramente vista en gatos. Ocurre en animales jóvenes,

de menos de 6 meses. Es una condición congénita, y se piensa que resulta de una deficiencia de RACH funcionales (Shelton 2002). Se han comunicado unos pocos casos en gatos (Indrieri et al. 1983; Joseph et al. 1988), y en ninguno de ellos se ha demostrado un diagnóstico definitivo ni las bases genéticas. Los casos de MG congénita son seronegativos para anticuerpos anti-RACH y no existe evidencia de deposición de inmunoglobulinas en la UNM en muestras de músculo obtenidas por biopsia. En cambio, hay respuesta positiva al desafío con drogas anticolinesterásicas y a las pruebas de estimulación repetitiva (Indrieri et al. 1983; Joseph et al. 1988). El diagnóstico definitivo requiere la demostración de una disminución en la concentración de RACH en la biopsia muscular (generalmente se usan los músculos intercostales externos), junto con estudios ultraestructurales especializados. La respuesta al tratamiento, aunque es inespecífica, puede ser útil para la aproximación diagnóstica (Dickinson y LeCouteur 2004).

Otras enfermedades de la unión neuromuscular

Las enfermedades que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial incluyen parálisis inducida por garrapatas, el envenenamiento con algunos venenos biológicos, botulismo, la intoxicación por organofosforados y carbamatos, y la acción de ciertas drogas que interfieren con la función de la placa neuromuscular.

La **parálisis inducida por garrapatas** resulta de la transmisión de neurotoxinas salivales al huésped durante la infestación parasitaria, principalmente a partir de hembras adultas. Más de 60 especies de garrapatas se han implicado como causantes de parálisis en muchas especies en diferentes partes del mundo. Las especies de mayor importancia en América del Norte son *Dermacentor variabilis* y *Dermacentor Anderson*, e *Ixodes holocyclus* e *Ixodes cornuatus* en Australia oriental. El mecanismo de acción varía entre especies; la toxina de *I. holocyclus* parece interferir con la liberación de acetilcolina en la UNM (Cooper y Spence 1976), mientras que la toxina de *Dermacentor* produce además una disminución de la conducción axonal en los nervios motores (Gothe et al. 1979). La enfermedad clínica en los gatos es común solamente en Australia, y mucho más severa

que en América del Norte (Malik y Farrow 1991; Atwell y Campbell 2001). Los gatos de América del Norte son relativamente resistentes a la toxina de *Dermacentor*, aún con infestaciones de grandes cantidades de garrapatas (Emmons y McLennan 1959). Un caso anecdótico de parálisis inducida por garrapatas fue comunicado en el Reino Unido (Jackson 1983).

Los signos clínicos consisten en una parálisis ascendente que se inicia en los miembros pelvianos y evoluciona a los torácicos en un tiempo de 5 a 9 días después de la infestación con la garrapata, con un rápido desarrollo de una parálisis con signos de motoneurona inferior en unas pocas horas. Los gatos se muestran angustiados y agitados inicialmente; los cambios en el maullido son un hallazgo temprano común, particularmente en gato Siamés y Birmano. La dilatación pupilar es notoria (Malik y Farrow 1991). La muerte puede ocurrir en 24 a 48 horas, por parálisis de los músculos respiratorios o por regurgitación y aspiración (Dickinson y LeCouteur 2004). El diagnóstico se basa en la anamnesis y el examen neurológico, y en la demostración de la presencia de garrapatas. El tratamiento consiste en la eliminación de las garrapatas (con o sin tratamiento acaricida), la administración de suero hiperinmune vía intravenosa (en Australia) y cuidados de soporte. En los animales con signos leves a moderados se observa una mejoría clínica en 24 a 48 horas. La prevención se basa en la búsqueda diaria de garrapatas en el animal y en el uso de preparaciones acaricidas de bajo riesgo. La inmunidad adquirida por la intoxicación natural es mala (Dickinson y LeCouteur 2004).

Existen diversos **venenos biológicos** que pueden producir bloqueos neuromusculares. El veneno de algunas serpientes de la familia *Elapidae* (víbora de coral) posee neurotoxinas que actúan específicamente en la unión UNM. También pueden producir hipotermia, hematuria/hemoglobinuria, nocicepción disminuida y obnubilación de la conciencia. Las toxinas pos sinápticas poseen una actividad semejante a la del curare, bloqueando los RACH, y sus efectos pueden revertirse con el antisuero específico (Dickinson y LeCouteur 2004).

El **envenenamiento por picadura de arañas** (viuda negra *-Latrodectus mactans-*) es causado por la neurotoxina

α -latrotoxina. La toxina se une a las terminales nerviosas motoras y autonómicas facilitando la exocitosis inespecífica de vesículas sinápticas como resultado del influjo de Ca^{2+} . La neurotoxina también puede provocar la destrucción del terminal presináptico. La liberación de Ach en la UNM produce espasmos musculares y dolor, mientras que los efectos autonómicos incluyen salivación, aumento de la producción lagrimal, hipertensión y bradicardia o taquicardia. Después de 12 a 24 hs, la espasticidad es seguida por parálisis flácida como resultado de la destrucción de la placa terminal y la despolarización prolongada (Twedt et al. 1999).

El **veneno de algunos sapos** (*Bufo alvarius*, *Bufo marinus*, *Bufo vulgaris*) puede producir bloqueo a nivel de la placa neuromuscular. Las glándulas parótidas pueden producir una cantidad de toxinas, que son excretadas sobre la piel. La composición y la potencia de las neurotoxinas varían entre las diferentes especies. Las más significativas (bufagina, bufotoxina) tienen una acción semejante a los digitálicos. Se ha comunicado la presencia inicial de paraparesia con posterior progresión a los miembros torácicos, aunque la toxina específica responsable y su mecanismo de acción no ha sido documentada. Los signos clínicos varían, dependiendo de la potencia de la toxina, desde irritación oral y salivación hasta tetraparesia y arritmias cardíacas intratables (Dickinson y LeCouteur 2004; Bell et al. 2012).

Las **toxinas de mariscos asociadas con floraciones estacionales de algas** (saxitoxina, brevixina, gonyautoxinas) pueden provocar esporádicamente enfermedad neurológica. Un veneno de marisco ha sido comunicado como causa de parálisis en gatos alimentados con vísceras de mariscos contaminados (Red Tides 1999). Las toxinas bloquean el ingreso de sodio necesario para la propagación del potencial de acción.

El **botulismo** es una enfermedad neuroparalítica aguda, grave y no contagiosa, que ocurre por bloqueo de la liberación de acetilcolina desde las vesículas sinápticas debido a la acción específica de neurotoxinas botulínicas (Hatheway 1995, 1998; Hatheway y Johnson 1998). Los individuos afectados presentan una parálisis flácida de la musculatura esquelética, generalmente ascendente y de evolución rápida

(Sugii et al. 1977; Shapiro et al. 1998; Takeida et al. 2006). Se observa principalmente en equinos, rumiantes y aves domésticas; en los perros y otros carnívoros es menos frecuente (Van der Lugt et al. 1995; Elad et al. 2004; Bruchim et al. 2006; Johnson et al. 2010; Payne et al. 2011; Sharpe et al. 2011). En los animales domésticos el botulismo fue reconocido hace aproximadamente 50 años (Beer 1999).

La enfermedad puede ser causada por las neurotoxinas producidas por *Clostridium botulinum*, *Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum* (Schiavo et al. 2000). *C. botulinum* produce 7 serotipos conocidos (A a G), mientras que *C. baratii* y *C. butyricum* produce un serotipo cada uno (F y E, respectivamente) (Hutson et al. 1993; Simpson 2004).

En los humanos, el botulismo es causado por los serotipos A, B, E y, raramente, el F (Bleck 1995; Ferrari y Weisse 1995; Sobel et al. 2004). En los animales, el botulismo es causado principalmente por los serotipos B, C y D (Coleman 1998). La toxina G fue asociada a algunos casos de muerte súbita, en tanto que los tipos C y D se han identificado exclusivamente en animales (Kalluri et al. 2003; Cardoso et al. 2004; Elad et al. 2004; Sobel et al. 2004, 2007). El tipo D es más prevalente en herbívoros y el C predomina en aves y carnívoros (Shapiro et al. 1998).

Los serotipos/cepas de *C. botulinum* que forman esporas anaeróbicas han sido subclasificados en los grupos I-IV en base a su metabolismo y patogénesis. Los grupos I (cepas proteolíticas que producen las toxinas A, B y F) y II (cepas no proteolíticas que producen las toxinas B, E y F) incluyen las cepas patógenas humanas (Smith y Sugiyama 1988). Las cepas del grupo III producen toxinas C o D y están asociadas con el botulismo en los animales, y el grupo IV incluye solamente cepas que producen neurotoxinas G (Coleman, 1998; Lund y Peck 2000).

Todos los signos neurológicos provocados por las neurotoxinas botulínicas están relacionados al sistema nervioso periférico ya que, por su elevado peso molecular, no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (Horowitz 2005).

El botulismo se caracteriza por la disfunción generalizada de la neurona motora inferior, llevando a parálisis flácida y debilidad. Se considera una enfermedad

rara en los perros (Barsanti 2012). En la especie felina, el botulismo ha sido comunicado en leones (Greenwood 1985), pero los gatos domésticos son particularmente resistentes a la neurotoxina botulínica (Sharpe et al. 2011), y los trastornos neuromusculares solamente se han descrito en forma experimental (Mikhailov 1958). Si la enfermedad clínica ocurriera, los signos son similares a las otras especies (Critchley 1991), incluyendo depresión moderada, recumbencia, anorexia, disnea y parálisis flácida que evoluciona a tetraplejía (Elad et al. 2004).

La **intoxicación por organofosforados y carbamatos** causa una fosforilación de las acetilcolinesterasas, inhibiendo su capacidad de hidrolizar la acetilcolina, de modo que se produce una disminución en su degradación en el espacio sináptico. Los organofosforados son inhibidores irreversibles de la acetilcolina por un proceso dependiente del tiempo, mientras que los carbamatos son inhibidores lentamente reversibles. La severidad de los signos clínicos dependerá de la naturaleza del tóxico, el grado de exposición y el estado fisiológico del animal en lo que respecta a su capacidad orgánica para metabolizar el agente tóxico. Se ha comunicado que los gatos son particularmente sensibles a los efectos tóxicos agudos y tardíos de los organofosforados (Taylor 1967), aunque los gatos jóvenes parecen ser más resistentes a los efectos tardíos (Johnson 1975).

La severidad de los signos clínicos varía considerablemente entre individuos, y las manifestaciones clínicas pueden comenzar de minutos a horas después de la exposición; reflejan una mezcla de signos parasimpaticomiméticos (fase muscarínica: salivación, lagrimeo, micción, defecación/diarrea, bradicardia, miosis, hipersecreción bronquial), simpaticomiméticos (fase nicotínica: midriasis, taquicardia) y neuromusculares (fase nicotínica: rigidez, fasciculaciones, temores progresando a debilidad y parálisis cuando ocurre el bloqueo despolarizante de los receptores). Pueden observarse signos centrales como ansiedad, obnubilación o convulsiones. La muerte se produce por compromiso respiratorio (Dickinson y LeCouteur 2004).

El diagnóstico se basa en los antecedentes de exposición a los diferentes compuestos, en la sintomatología y en los análisis de laboratorio. La medición de la

actividad de colinesterasa sérica y eritrocitaria ayuda al diagnóstico; niveles menores al 25% de lo normal son indicativos de intoxicación (Bell et al. 1975; Tecles y Ceron 2001). Es recomendable que la medición se efectúe sobre sangre entera con heparina, dentro de las primeras horas luego de la aparición de los síntomas de la intoxicación. En el animal muerto puede realizarse la medición de colinesterasa a nivel cerebral.

El tratamiento específico consiste en la administración de atropina como parasimpaticolítico con el objetivo de bloquear los efectos de la acetilcolina. La utilización de sulfato de atropina permite abolir la sintomatología correspondiente a la fase muscarínica. La dosis indicada varía entre 0.2 a 2 mg/kg (en general el rango de dosis en la mayoría de las intoxicaciones es de 0.2 a 0.5 mg/kg). Se debe calcular la dosis total y posteriormente administrar $\frac{1}{4}$ de la misma por vía IV lenta, esperar 15 minutos y administrar el remanente de la dosis total por vía SC o IM; el efecto de la atropina se manifiesta rápidamente observando la aparición de mucosas bucales secas, liberación de las vías respiratorias y disminución de la miosis provocada por los compuestos fosforados y carbamatos (Dickinson y LeCouteur 2004).

Si entre la aparición de los síntomas de intoxicación por fosforados y carbamatos y la llegada del animal a la clínica media un lapso de tiempo importante, es aconsejable, antes de administrar la dosis de atropina, oxigenar previamente al paciente para evitar complicaciones cardiovasculares como respuesta a una rápida reacción de un miocardio anóxico a la acción de la atropina. Si la intoxicación se produjo luego de la administración cutánea de un compuesto fosforado, está indicado lavar la región con jabón neutro y agua fría, evitando frotar. Si la entrada del tóxico fue por vía oral, está indicado provocar el vómito (entre 2 a 4 horas luego de la ingestión) y posteriormente administrar carbón activado a la dosis de 2 a 4 g/Kg. Se debe poner en marcha una fluidoterapia con el objetivo de ayudar y mantener la volemia, limitando la hipotensión. En caso de presentarse un edema de pulmón, está indicada la administración de furosemida a la dosis de 1-5 mg/kg vía intravenosa (Dickinson y LeCouteur 2004).

La utilización de pralidoxima (regene-

rador de colinesterasa), sólo para intoxicaciones con fosforados, a la dosis de 20 mg/kg por vía IM o IV, también está indicada siempre que el fármaco sea administrado dentro de las primeras 24 a 36 horas de la intoxicación (Jaggy y Oliver 1990). El inconveniente de este medicamento es que no existe presentación veterinaria y que es extremadamente costoso.

La intoxicación con organofosforados con débil acción anticolinesterásica (no con los carbamatos) puede dar lugar a una neuropatía tardía, que ocurre más frecuentemente en gatos, típicamente 1 a 4 semanas después de la exposición al tóxico. La degeneración axonal distal y simétrica de las fibras nerviosas periféricas resulta en una paraparesia con signos predominantes de neurona motora inferior, con marcha atáxica "de pato" y seudohipermetría (Taylor 1967; Bouldin y Cavanagh 1979; Fikes et al. 1992). Los casos más severos pueden afectar también a los miembros torácicos. El mecanismo fisiopatogénico exacto es desconocido, pero se produciría la afectación intramolecular de la esterasa neuropática tóxica (NTE), independientemente del daño por fosforilación. El trastorno se conoce como *neuropatía tóxica tardía*. La progresión de los signos clínicos y el grado de recuperación depende del organofosforado específico actuante. No existe un tratamiento específico para este tipo de neuropatía; ni la atropina ni la pralidoxima previenen su desarrollo (Fikes et al. 1992). La aplicación inmediata de altas dosis de metilprednisolona y triamcinolona puede prevenir el desarrollo de la neuropatía (Baker et al. 1982); si se demora más de 15 minutos en administrar el esteroide no hay efecto benéfico (Jokanovic et al. 2001), lo que hace poco práctica su aplicabilidad clínica. Aunque los signos pueden estabilizarse o mejorar con el tiempo, pueden quedar secuelas permanentes (Taylor 1967; Fikes et al. 1992).

Ciertas **drogas** tienen la capacidad potencial de deprimir la función muscular inhibiendo la transmisión a través de la placa neuromuscular. Los antibióticos que se sabe pueden inducir bloqueo neuromuscular son los aminoglucósidos (estreptomina, dihidroestreptomina, kanamicina, y neomicina), oxitetraciclina, polimixina B, lincomicina, clindamicina, cefalosporinas, penicilina y quinolonas.

Otras drogas que pueden provocar ese mismo efecto son los tranquilizantes fenotiazínicos, benzodiacepinas, tiopental, propofol, ketamina y agentes anestésicos inhalatorios (Dickinson y LeCouteur 2004).

Miopatías

Miopatías adquiridas

Miopatías vasculares

La neuromiopatía isquémica ha sido descrita más arriba.

Miopatías inflamatorias/infecciosas

Miopatías inflamatorias

La **polimiositis inmunomediada** es menos comúnmente comunicada en gatos que en perros, y se encuentra pobremente caracterizada (Crickenberger 1982; Schunk 1984; Cuddon 1992; Taylor 2000). La verdadera incidencia de este trastorno en los gatos es desconocida (Dickinson y LeCouteur 2004).

La fisiopatogenia es incierta, y no está asociada con otras enfermedades sistémicas o infecciosas (Volk et al. 2011). Los gatos afectados tienen un rango etario variable, de 6 meses a 14 años y exhiben un inicio agudo de debilidad neuromuscular. Los signos clínicos son simétricos e incluyen intolerancia al ejercicio, ventroflexión cervical, incapacidad para saltar, marcha rígida y tendencia a sentarse o a echarse después de recorrer cortas distancias (Braund 1997b; Shell 1998); la mialgia no siempre se encuentra presente.

Algunos gatos afectados son hipocalémicos, lo que hace dificultosa la diferenciación con la poliomiopatía hipocalémica (Schunk 1984). En estos casos debe corregirse la deficiencia de potasio antes de continuar con el protocolo diagnóstico.

La actividad de la CPK puede estar elevada, excepto al final de la enfermedad. En el EMG se detecta actividad eléctrica espontánea anormal (potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas) (Taylor 2000). El diagnóstico definitivo requiere la biopsia muscular y la exclusión de una causa identificable, como un agente infeccioso. Las muestras histopatológicas revelan infiltrados inflamatorios en las fibras no necróticas, generalmente mononucleares a predominio linfocitario, necrosis miofibrilar con fagocitosis, regeneración miofibrilar

lar y variación en el tamaño de las fibras.

La terapia inmunosupresora con prednisolona usualmente tiene buen resultado, aunque pueden ocurrir recidivas. Se usa a dosis de 4-6 mg/kg/día inicialmente, para reducir la dosis después de las 8 semanas. La administración de prednisolona debe realizarse por un tiempo prolongado (Podell 2002). Muchos autores recomiendan la administración de clindamicina (12.5 a 25 mg/kg 2 veces al día) antes de iniciar la terapia inmunosupresora (Shell 1998; Taylor 2002); si se nota una mejoría notoria debe continuarse la terapia durante 4 a 6 semanas, evitando el uso de glucocorticoides (Taylor 2000). La remisión espontánea ha sido observada en algunos gatos (Schunk 1984). El pronóstico de la polimiositis inmunomediada en esta especie es bueno para los individuos que no desarrollan megaesófago.

Se debe considerar que las poliomiopatías inmunomediadas pueden ocurrir como una complicación paraneoplásica (**polimiositis paraneoplásica**); en un trabajo, 3 de 11 gatos con tímoma tenían una polimiositis asociada (Braund 1997b). Por ese motivo, en todo gato adulto con polimiositis inmunomediada confirmada por biopsia en el que no hay respuesta al tratamiento o las recidivas son frecuentes, debe evaluarse una causa maligna subyacente (Braund 1997b, Volk et al. 2011).

Miositis infecciosas

Las **polimiositis protozoarias** pueden ser provocadas por *Toxoplasma gondii*, aunque no es frecuente (Cuddon 1992; Craig 1989; Dubey y Carpenter 1993). Los signos clínicos de toxoplasmosis se asocian más comúnmente al sistema respiratorio o gastrointestinal (Dubey 2016). Aunque el microorganismo puede encontrarse en el sistema nervioso central o en el músculo de los gatos, es improbable que se asocie con enfermedad clínica (Dubey 2016). Las características de la enfermedad han sido bien descritas en el artículo correspondiente a mielopatías felinas publicado en el volumen 6, número 1, 2018.

Neospora caninum puede afectar el músculo esquelético de los gatos en pruebas experimentales, pero no han sido comunicadas infecciones ocurridas naturalmente (Dubey et al. 2009).

Un tipo de **miopatía inflamatoria asociada al Virus de Inmunodeficiencia**

Felina (VIF) ha sido producida experimentalmente en gatos (Podell et al. 1998). Se encontró elevación de la actividad de la CPK 18 meses después de producida la infección, y anomalías electromiográficas en algunos gatos. El 63% de los animales presentó lesiones histopatológicas, consistentes en infiltración perivascular y pericapilar de linfocitos, necrosis miofibrilar, fagocitosis y regeneración.

En relación a las **enfermedades bacterianas**, en los gatos se ha comunicado la presencia de miositis secundaria a *Clostridium chauvoei* y *Clostridium septicum* (Poonacha et al. 1982; Mansfield et al. 1984).

Miopatías metabólicas

Las miopatías metabólicas pueden ser primarias (congénitas) o adquiridas. En el primer grupo, el trastorno muscular obedece a una anomalía metabólica hereditaria que afecta el sistema energético del músculo esquelético (Pellegrino 2014); algunas de ellas, como las miopatías por enfermedades de almacenamiento de glucógeno, serán descritas más adelante. En esta sección se abordarán las canalopatías hereditarias neuromusculares, que incluyen la miotonía congénita y las parálisis en crisis.

Las miopatías metabólicas adquiridas se producen como consecuencia de un trastorno hormonal, u otro tipo de trastorno metabólico o tóxico adquirido (Pellegrino 2014). En este apartado se abordarán las miopatías hormonales (hipotiroideas y esteroideas) y la poliomiopatía hipocalémica felina.

Canalopatías hereditarias neuromusculares

Se denomina canalopatía a toda enfermedad producida por una anomalía en el funcionamiento de los canales iónicos. Estas enfermedades pueden ocurrir por modificaciones estructurales o funcionales de los canales debidos a cambios genéticamente determinados (Ruggieri y Arberas 2002; Vite 2002). Si bien las canalopatías pueden relacionarse con un gran grupo de enfermedades que afectan a diversos sistemas, en esta sección analizaremos las enfermedades musculares relacionadas con canalopatías genéticamente determinadas.

Hasta hace poco tiempo las *miotónias* se consideraban relacionadas, de manera

no bien definida, con las distrofias musculares (Simpson y Braund 1985; Adams et al. 1997; Howard et al. 2004). De manera similar, las *parálisis periódicas* (o parálisis en crisis) solían considerarse en combinación con otras miopatías metabólicas o electrolíticas. Los estudios genéticos recientes han identificado los defectos básicos de las mionías y de las parálisis en crisis, y han aclarado sus relaciones. De este modo se han definido varias formas de miopatías miotónicas no distróficas. En la actualidad se sabe que todas estas enfermedades se deben a mutaciones en los genes que codifican a los canales de Cl^- , Na^+ o Ca^{2+} en la membrana de la fibra muscular, y se designan *enfermedades de los canales iónicos* o, más sencillamente, canalopatías (Lehmann-Horn et al. 1990; Ebers et al. 1991; Adams et al. 1997).

Los *síndromes miotónicos* constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares congénitas que presentan en común el fenómeno denominado *miotonía*. En base a los cambios microscópicos observados en el músculo, los síndromes clínicos que resultan en miotonía pueden suceder: (a) en asociación con cambios patológicos en las fibras musculares (distrofias miotónicas, o (b) en ausencia de patología muscular obvia (miotonías no distróficas). Las miotonías no distróficas (enfermedades de los canales iónicos) comprenden la miotonía congénita y las parálisis periódicas o parálisis en crisis (miopatía hipo o hipercalemica) (Hoffman y Wang 1993; Lorenz et al. 2011).

La **miotonía congénita** ha sido comunicada en gatos domésticos, aunque el modo de herencia y la base genética no se han elucidado (Hickford et al. 1998; Tool y Cooper 1998; Tool et al. 1998). Se define como miotonía a la contracción prolongada e indolora de ciertos músculos, que ocurre luego de una breve estimulación mecánica (*miotonía de percusión*) y que también se expresa como un retardo en la relajación después de una contracción voluntaria (*miotonía de acción*) (Vite 2002). Clásicamente la miotonía mejora con el ejercicio muscular. La base fisiopatológica de los síntomas miotónicos es una hiperexcitabilidad de la membrana de la fibra muscular (Ptacek et al. 1993; Zhang et al. 1996; Adams et al. 1997).

El espasmo tónico del músculo después de la contracción voluntaria es el signo cardinal de la enfermedad, y es más pronunciado después de un período de inactividad.

Aunque los signos clínicos están presentes desde el nacimiento, se hacen evidentes en los primeros meses de edad, cuando los cachorros empiezan a caminar. Se caracterizan por rigidez muscular, principalmente después del reposo, posturas anormales (posición de caballete con miembros abducidos), marcha en "salto de conejo", hipertrofia de la musculatura, especialmente en la parte proximal de los miembros y en el cuello, estridor respiratorio, disfagia y regurgitación. La percusión muscular puede llevar a una leve depresión, referida como *signo del hoyuelo* (Vite 2006; Dewey y Cerda Gonzalez 2008). Después de la estimulación o ante una situación de estrés algunos animales pueden quedar tan rígidos durante los espasmos musculares que pueden permanecer en decúbito lateral por varios segundos. Suele observarse una mejoría del andar asociada al ejercicio (fenómeno de calentamiento). La exposición al frío puede desencadenar los signos clínicos, aunque no es lo habitual. Algunos animales pueden sufrir disfonía y parálisis laríngea (Ródenas 2012). Cuando el gato se asusta o bufa puede ocurrir distorsión de los músculos de la cara, elevación de las orejas y prolapso de la membrana nictitante.

El diagnóstico se basa en los signos clínicos, la edad de los gatitos, las descargas miotónicas típicas observadas en el EMG y los cambios histopatológicos.

Los exámenes de laboratorio de rutina y el análisis de LCR son normales. Puede hallarse un ligero aumento de la actividad sérica de la CPK (Hill et al. 1995). El EMG revela descargas polifásicas complejas que van oscilando en un rango de amplitud de 10 μV a 1 mV, con una frecuencia de 50 a 100 Hz (Kimura 2001). Acústicamente, las descargas miotónicas oscilantes en amplitud producen un sonido semejante a un avión bombardero o a un motor de motocicleta. Tales descargas pueden ocurrir aún en ausencia de signos clínicos de miotonía. Estos potenciales pueden confundirse con otra anomalía electrofisiológica como las descargas complejas repetitivas, que se observan en otras enfermedades neuromusculares (Lorenz et al. 2011).

La biopsia no revela otra anomalía más que un aumento de tamaño de las fibras musculares, y este cambio ocurre solamente en los músculos hipertrofiados. Las grandes fibras tienen un número incrementado de miofibrillas de estructura normal. No existen cambios en el SNC ni en el SNP (Crews et al. 1976; Lorenz et al. 2011).

La eficacia del tratamiento en gatos (procaína, quinidina, fenitoína y mexiletina) no ha sido descrita.

La **miopatía hipocalémica** se ha comunicado en gatitos Birmanos (Edwards y Belford 1995), y se caracteriza por un cambio en las concentraciones de K^+ , que pasa súbitamente desde el compartimiento extracelular al intracelular (Dow et al. 1987a; Mason 1988; Jones et al. 1998). Los signos clínicos son similares a los de la parálisis en crisis de los humanos debida a enfermedad de los canales de calcio (CACNL1A3) del músculo esquelético, también llamada *parálisis periódica hipocalémica*. En las personas la transmisión es autosómica dominante y la alteración se produce en el cromosoma 1q31-q32 que contiene al gen que codifica la subunidad $\alpha-1$ del canal de calcio del músculo esquelético. Esta subunidad, que es parte del complejo de receptor de dihidropiridina, se localiza en el sistema tubular transverso. No se sabe con certeza la manera en que la función reducida del canal de calcio se relaciona con los ataques de debilidad muscular inducidos por la hipocalcemia (Adams et al. 1997; Zapata-Wainberg et al. 2015).

En el gato Birmano los signos clínicos aparecen entre los 2 y los 12 meses de edad y consisten en episodios periódicos de debilidad muscular e intolerancia al ejercicio, asociada a ventroflexión cervical y marcha rígida (Edwards y Belford 1995). En los intervalos intercríticos los gatos son absolutamente normales. Aunque se desconoce la causa, se sospecha de un proceso hereditario de transmisión autosómica recesiva en esta raza (Dickinson y LeCouteur 2004).

El diagnóstico se basa en la reseña, la historia clínica y los niveles disminuidos de potasio. La EMG puede revelar actividad espontánea, y los niveles séricos de CPK suelen estar aumentados. Se deben descartar otras causas que provoquen hipocalcemia. Los animales afectados responden

favorablemente a la administración de gluconato de potasio por vía oral durante los episodios (Ródenas 2012).

Otra condición metabólica congénita que puede producir un cuadro similar a los descritos es la **hipertermia maligna**. Se trata de un síndrome clínico autosómico dominante que afecta al músculo esquelético (Platt 2002). En humanos presenta gran heterogeneidad genética, y se han reconocido diferentes variantes genotípicas y clínicas (Ruggieri y Arberas 2002). En medicina veterinaria se ha descrito en varias razas de perros (Platt 2002; Vite 2006) y también en gatos (deJong et al. 1974; Bellah et al. 1989; LeCouteur et al. 1989). Se caracteriza por hipertermia severa, con temperaturas de 41-42°C, rigidez muscular y taquipnea. El cuadro supone una pérdida aguda en el control del calcio intracelular que, en condiciones normales, es liberado por el retículo sarcoplasmático de las células musculares al espacio intracelular cuando el túbulo T del músculo recibe la onda de despolarización. En dicho mecanismo interviene el receptor de rianodina (RYR1), involucrado en algunas de las diferentes formas de hipertermia maligna; el compromiso de este receptor también se ha comunicado en medicina veterinaria (Roberts et al. 2001). La liberación del calcio por el retículo sarcoplasmático es la inductora en condiciones normales de la contracción muscular. Dicho calcio debe ser recapturado por la bomba específica, que lo transfiere rápidamente al interior del retículo sarcoplasmático y lleva a la fibra muscular a su relajación (Ruggieri y Arberas 2002). La prolongación del tiempo que el calcio está en el músculo deriva en una contracción muscular prolongada y continua, lo que resulta en un estado hipermetabólico. La elevación durante el episodio de los niveles de CPK, fosfatos y potasio en la sangre de los individuos afectados dan cuenta del grave daño de las células musculares, secundario al defecto funcional descrito. Los factores más importantes que pueden inducir este síndrome son la utilización de anestésicos volátiles (por ejemplo, halotano), relajantes musculares y ejercicio excesivo, entre otros (Ródenas 2012). Los signos clínicos son variables y consisten en taquicardia y taquipnea, seguidos de grave hipertermia y rigidez muscular focal o generalizada. Los animales pueden pre-

sentar hipercapnia y arritmias cardíacas. En casos más graves se puede producir acidosis metabólica, edema pulmonar, falla cardíaca o renal o coagulación intravascular diseminada. Se sospecha de este síndrome en aquellos animales que sufren un aumento inesperado de la temperatura corporal, especialmente si ocurre después de administrar anestésicos volátiles o relajantes musculares, después de realizar ejercicio, o con otros factores desencadenantes (Brunson y Hogan 2004). Se da con más frecuencia en el perro que en el gato y no hay predisposición racial ni sexual (Ródenas 2012). Existe una prueba genética disponible para diagnosticarla. Es una emergencia que si no se trata rápidamente conduce a la muerte del animal. El tratamiento es sintomático y se basa en corregir los factores desencadenantes, interrumpir la anestesia si fuera el caso, y corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y hemodinámicos, administrar fluidoterapia y disminuir la temperatura corporal. El dantroleno puede contribuir a la relajación muscular inhibiendo la liberación de calcio (Bagshaw et al. 1981).

Miopatías metabólicas adquiridas

Miopatías asociadas a endocrinopatías

Las miopatías asociadas a muchos trastornos endocrinológicos han sido descritas en gatos (LeCouteur et al. 1989; Joseph y Peterson 1992; Platt 2002). En la mayoría de los animales afectados el compromiso muscular puede ser incidental o incluso subclínico. En este caso, la miopatía solamente puede ser reconocida mediante investigaciones específicas (por ejemplo, biopsia muscular). En otros casos, los signos de alteración muscular pueden ser las manifestaciones clínicas que orientan al diagnóstico del trastorno hormonal subyacente. En la actualidad, existen pocos estudios histoquímicos escasamente detallados que describan las miopatías endocrinológicas en los gatos (Dickinson y LeCouteur 2004).

La **miopatía hipertiroidea** se ha comunicado en gatos hipertiroideos (LeCouteur et al. 1989; Joseph y Peterson 1992; Nemzek et al. 1994), y se manifiesta por debilidad neuromuscular, ventroflexión cervical, incapacidad para saltar, inactividad, temores musculares y colapso. Actualmente la manera en que la hormona tiroidea afecta a la fibra muscular es mo-

tivo de controversia. La tiroxina influye de alguna manera en el proceso de contractibilidad. La rapidez de este proceso está relacionada con la cantidad de adenosintrifosfatasa (ATPasa) de la miosina, que está incrementada en el músculo hipertiroideo y disminuida en el hipotiroideo. La velocidad de la relajación depende de la tasa de descarga y de reaccumulación de Ca²⁺ en el retículo endoplasmático, que se aceleran en el hipertiroidismo y se vuelven lentos en el hipotiroidismo. Por lo tanto, en el paciente hipertiroideo se incrementa la velocidad del proceso contráctil y se reduce su duración; los efectos netos consisten en fatiga, debilidad y pérdida de rendimiento de la acción muscular (Adams et al. 1997; Pellegrino 2014). Los signos clínicos resuelven en la mayoría de los casos después de normalizar la función tiroidea (Dickinson y LeCouteur 2004).

La **miopatía esteroidea** puede resultar de hiperadrenocorticismos (HAC) primario o secundario, o de iatrogenia por uso inadecuado de esteroides, especialmente los fluorinados como betametasona, dexametasona o triamcinolona (Alsheklee et al. 2002; Vite 2002). Sea cual sea la causa, pueden aparecer signos miopáticos, que incluyen un desarrollo gradual de marcha rígida e hipométrica, debilidad, tropiezos y atrofia muscular generalizada, a menudo más notoria en la musculatura epiaxial y en los músculos masticatorios (Duncan et al. 1977; Greene et al. 1979; Braund 1980a,b; Hoskins et al. 1982; Swinney et al. 1998). No ha podido dilucidarse aún cuál es el mecanismo por medio del cual los corticosteroides producen debilidad muscular (Adams et al. 1997; Pellegrino 2014), pero probablemente se deban a una cantidad excesiva de glucocorticoides circulantes y al catabolismo de la proteína muscular, ya que idénticos cambios se observan en perros y gatos a los que se administran corticosteroides exógenos (Greene et al. 1979; Braund 1980a,b; Robinson y Clamann 1988). La debilidad muscular y la atrofia podrían estar mediadas por la enzima glutamina sintetasa (McKay et al. 1997; Kanda et al. 2001). Se ha propuesto que la atrofia selectiva de las miofibras tipo II puede deberse a una diferencia en la sensibilidad a los glucocorticoides (DuBois y Almon 1980). En los humanos con HAC, el exceso de ACTH puede ser directamente miopático (Prineas et al. 1968).

El diagnóstico de la miopatía por HAC se basa en los hallazgos clínicos y electrofisiológicos, los datos de laboratorio, las imágenes y la biopsia muscular.

Los signos miopáticos habitualmente remiten con el tratamiento médico o quirúrgico del HAC.

El **hipoadrenocorticism** también puede producir debilidad generalizada y colapso, que simulan una miopatía en los gatos (LeCouteur et al. 1989). Los signos clínicos son similares a los que se observan en perros, y varían desde una crisis hipovolémica aguda hasta una variedad de signos inespecíficos, vagos y crónicos. Esta variación se relaciona en parte con la deficiencia hormonal subyacente (por ejemplo, glucocorticoides y mineralocorticoides vs glucocorticoides solamente). Los individuos afectados muestran evidencia de debilidad extrema o colapso, hipovolemia, aumento en el tiempo de llenado capilar, pulso débil y, en algunos casos, bradicardia obvia. Otros signos posibles incluyen poliuria-polidipsia, temores, dolor abdominal difuso, melena y hematemesis (Mooney 2007). El inicio de los signos clínicos agudos puede desencadenarse por una situación de estrés (Peterson et al. 1996). Ninguno de los signos clínicos mencionados son patognomónicos de hipoadrenocorticism, pero la naturaleza ondulante de las manifestaciones de enfermedad, que se exacerban con el estrés y que responden a terapia inespecífica suele alertar a los clínicos acerca de la posibilidad de esta endocrinopatía. La debilidad usualmente es generalizada, pero también puede involucrar a la musculatura faríngea y esofágica (Platt 2002). El megaesófago es una secuela bien documentada de hipoadrenocorticism (Mooney 2007).

Miopatías asociadas a trastornos hidroelectrolíticos

La **polimiopatía hipocalémica felina** es una enfermedad metabólica de gatos viejos que se produce por una severa depleción del potasio corporal total (Dow et al. 1987a,1989; Fettman 1989; Hopkins 1989; Grevel et al. 1993; Kirsch 1995). Esta depleción usualmente es secundaria a un consumo reducido del ion o a un incremento en la excreción fraccional de potasio en orina (Fettman 1989). Se han comunicado numerosas

causas de hipocalcemia en gatos, incluyendo acidosis tubular renal (Watson et al. 1986), hiperaldosteronemia (Eger et al. 1983), falla renal (DiBartola 1994), pérdida excesiva de potasio (Dow y Fettman 1994) y tirototoxicosis (Nemzek et al. 1994; Manoukian et al. 1999). Una polimiopatía hipocalémica episódica ha sido inducida en gatos administrándoles una dieta vegetariana (Leon et al. 1992).

Los signos clínicos incluyen un inicio agudo de marcha rígida e hipométrica, debilidad muscular, ventroflexión cervical y dolor muscular aparente (fig. 21). Las reacciones posturales y los reflejos son normales. Los niveles séricos de CPK se encuentran leve a moderadamente incrementados, y los valores séricos de potasio se encuentran disminuidos. Pueden encontrarse leves cambios difusos en el EMG en algunos músculos. La biopsia muscular generalmente es normal, aunque en ocasiones puede encontrarse una leve mionecrosis. Los gatos afectados demuestran una mejora sustancial en la

fuerza muscular 2 o 3 días después de iniciar una suplementación oral con potasio. El pronóstico depende de la severidad de la causa subyacente a la hipocalcemia (Dickinson y LeCouteur 2004).

La **polimiopatía hipernatrémica** se ha comunicado en un gatito doméstico de pelo corto de menos de 1 año de edad con debilidad episódica y signos de depresión. La hipernatremia resultó ser secundaria a hipodipsia (Dow et al. 1987b). Como ocurre en forma inespecífica, el signo más común de miopatía hipernatrémica es la ventroflexión cervical. Las causas de hipodipsia incluyen lesiones del hipotálamo e incapacidad mecánica para deglutir (Dickinson y LeCouteur 2004).

Miopatías nutricionales

Las miopatías nutricionales son infrecuentes en gatos. Se ha comunicado un caso en un gato por **deficiencia de vitamina E** (Dennis y Alexander 1982), cuya dieta consistía exclusivamente en pescado hervido. Los signos clínicos consistieron



Figura 21. Gato doméstico pelicorto macho con una miopatía hipocalémica por insuficiencia renal crónica. En esta especie, la ventroflexión cervical y la incapacidad para extender el cuello y elevar la cabeza son signos característicos, atribuibles a la debilidad de los músculos cervicales. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

en dolor muscular e inflamación en los 4 miembros. El examen de las muestras de biopsia muscular reveló una severa miopatía crónica con cambios degenerativos. El gato se recuperó por completo 14 días después de haber agregado a su dieta un suplemento multivitamínico y mineral.

Miopatías adquiridas misceláneas

Se han comunicado una serie de miopatías adquiridas esporádicas, que incluyen miopatía fibrótica del músculo semitendinoso (Lewis 1988) y contractura del cuadriceps secundaria a traumatismo (Carberry y Flanders 1986). Un estudio encontró cierta similitud entre el síndrome de hiperestesia felina y una miositis que afecta a los seres humanos (March et al. 1999).

El **síndrome de hiperestesia felina (SHF)**, también llamado síndrome de contracción de la piel, es una condición pobremente definida y comprendida, en la que los gatos afectados demuestran signos intermitentes que sugieren un fenómeno irritativo (Dickinson y LeCouteur 2004). Consisten en aparentes espasmos musculares en la musculatura episomática toracolumbar asociados a violentas lameduras o mordeduras dirigidas a la región del lomo, del flanco o a los miembros pelvianos, pelo erizado, comportamiento errático, pupilas dilatadas, vocalización excesiva, movimientos exagerados de la cola, corridas frenéticas y contracciones musculares tónico clónicas semejantes a convulsiones (Dewey y Cerda-Gonzalez 2008). Los gatos son normales entre los episodios, que duran desde segundos a varios minutos; pueden aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en gatos adultos jóvenes, y en cualquier raza. El examen físico y neurológico no revela anomalías, excepto eventuales lesiones en la piel y el pelo debidas al violento lamido. Se ha comunicado que los episodios de irritación pueden ser desencadenados por la estimulación de los músculos del lomo que se producen, por ejemplo, al acariciar al gato (Mandigers y Bergknut 2016). Se desconoce cuál es la causa que provoca el SHF; una comunicación sugiere que, en algunos gatos, la causa podría ser una miopatía con cambios vacuolares semejantes a las que se observan en la miositis por cuerpos de inclusión de los humanos (March et al. 1999). El diagnóstico dife-

rencial incluye alteraciones cutáneas que provoquen irritación de la piel (alergias, ectoparásitos), trastornos de comportamiento y crisis epilépticas.

No existe un tratamiento específico, pues se desconoce cuál es la causa. En forma empírica, se han obtenido buenos resultados con acupuntura y quiropraxia. Se han intentado tratamientos con amitriptilina (2 mg/kg/día), con clomipramina (1-5 mg/kg 2 veces al día), con resultados variables. También se ha medicado con fenobarbital (0.5-2.5 mg/kg 2 veces al día) considerando una presunta epilepsia. Con ningún tratamiento se han obtenido resultados concluyentes (Mandigers y Bergknut 2016).

Miopatías congénitas/ degenerativas

Las **distrofias musculares (DM)** son un grupo de enfermedades hereditarias, genéticamente determinadas, que producen una degeneración progresiva de los músculos esqueléticos, no asociada a alteraciones en el sistema nervioso central o a los nervios periféricos (Braund 2003b). Se caracterizan por la distribución simétrica de la debilidad y la atrofia del tejido muscular, por la preservación de la sensibilidad y de los reflejos, y por la naturaleza hereditaria y familiar.

Las DM se han descrito con detalle en perros y gatos (Schatzberg y Shelton 2004; Shelton y Engvall 2005). Sus características histológicas más comunes consisten en variaciones en el tamaño de las miofibras, invasión macrofágica, necrosis y reemplazo del tejido muscular por tejido conectivo y/o adiposo. Algunos investigadores han aplicado el término DM a otro tipo de enfermedades degenerativas del músculo, como la que se observa por deficiencia de vitamina E y muchas enfermedades metabólicas hereditarias. Debido a las diferencias en la intensidad de los cambios degenerativos y al vigor de los cambios regenerativos, en la actualidad se reserva el término *distrofia* para la enfermedad muscular puramente degenerativa de tipo hereditario, designándose a los otros trastornos como *miopatías* o *polimiopatías* (Adams et al. 1997).

Otras miopatías congénitas más benignas y relativamente no progresivas,

como las miopatías de bastones (nemalina), la miopatía mitocondrial y las miopatías centronucleares clásicas plantean mayores dificultades para su clasificación. Al igual que las distrofias son enfermedades hereditarias, pero usualmente se clasifican en forma separada por su evolución no progresiva o lentamente progresiva, y su histológica y su ultraestructura distintivas (Adams et al. 1997; Lorenz et al. 2011).

Distintas mutaciones genéticas que codifican la proteína distrofina o sus proteínas asociadas (por ejemplo, α_2 laminina, sarcoglicano, miofilamentos de actina) provocan una conformación anormal del complejo distrofina-gluco-

proteína (CDG) presente en la membrana muscular (Lorenz et al. 2011). CDG provee al sarcolema de un soporte mecánico durante la contracción de las miofibras (fig. 22). La pérdida de los componentes del complejo proteínico transmembrana y su posterior desintegración vuelve al sarcolema susceptible a los desgarros o rupturas durante la contracción muscular, tal como sucede en las distrofias (Adams et al. 1997; Shelton y Engvall 2002; Lorenz et al. 2011).

Aunque la ausencia o deficiencia de distrofina o del complejo CDG es la causa más común de DM en humanos, caninos y felinos (Sharp et al. 1992), se van identificando cada vez con más frecuencia otras deficiencias proteínicas en las DM humanas a nivel del sarcolema (sarcoglicanos, disferlina y caveolina-3), del citoesqueleto muscular (TRIM32 y calpaína 3), de la matriz extracelular (colágeno VI y α_2 laminina), del sarcómero (teletonina, titina, nebulina y miotilina), del núcleo (emerina, proteína de supervivencia de la neurona motora, lamina A/C) y de las vías de glucosilación (fukutina y proteína relacionada a la fukutina) (Vainzof y Zatz 2003). En medicina veterinaria se han descrito sarcoglinopatías en perros (Schatzberg et al. 2003; Schatzberg y Shelton 2004) y gatos (Salvadori et al. 2009), una distroglinopatía en gatos (Martin et al. 2008), y deficiencia de α_2 laminina en perros (Shelton et al. 2001; Shelton y Engvall 2002) y en gatos (O'Brien et al. 2001; Poncelet et al. 2002; Awamura et al. 2008).

Fig. 22

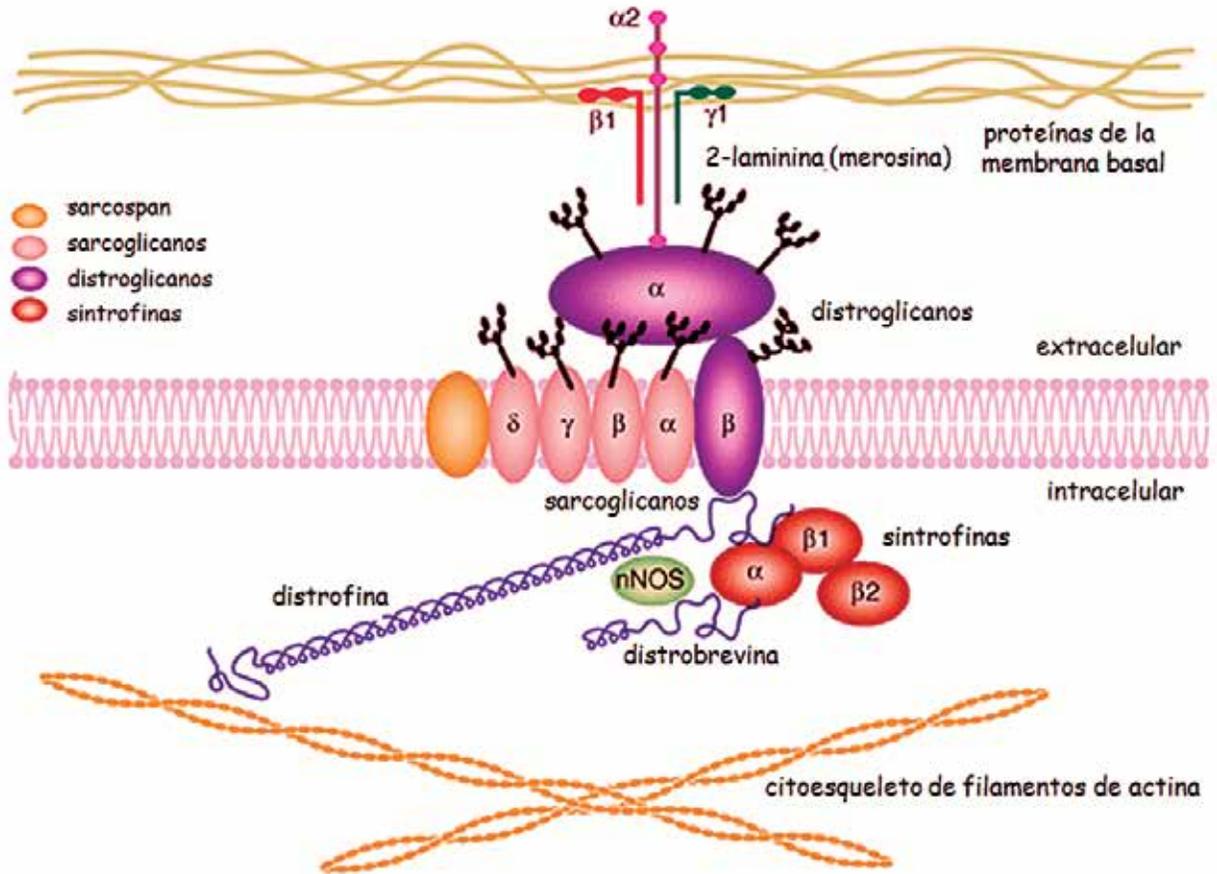


Figura 22. Complejo distrofina-glucoproteína (CDG). El CDG proporciona un vínculo estructural entre la matriz extracelular y el citoesqueleto de las células musculares. Las proteínas que lo conforman están organizadas estructuralmente en tres subcomplejos distintos: las distrofinas y otras proteínas citoesqueléticas asociadas, los distroglicanos, y el complejo sarcoglicano-sarcospan. La distrofina se encuentra en la superficie citoplasmática del sarcolema, lugar donde entra en contacto con la actina F, componente microestructural de los miocitos. También se encuentra firmemente entrelazada con un complejo proteico de la membrana muscular, que se conoce como proteínas y glucoproteínas relacionadas con la distrofina, entre las que se destacan la proteína adalina y la glucoproteína distroglicano. Esta última se encuentra por fuera de la célula muscular y une al sarcolema con la matriz extracelular al fijarse en la subunidad α_2 de la laminina 2, llamada merosina. De esta manera el CDG funciona como un enlace transarcolémico entre el esqueleto subsarcolémico y la matriz extracelular, y provee al sarcolema de un soporte mecánico durante la contracción de las miofibras. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.

La **distrofinopatía ligada al cromosoma X** es sumamente frecuente en el Retriever dorado y en otras razas de perros (Shelton y Engvall 2002); en el gato también se ha comunicado, aunque más esporádicamente (Vos et al. 1986; Carpenter et al. 1989; Gascgen et al. 1994; Gaschen et al. 1995). Esta forma de DM es similar a la de Duchenne en el humano (Cooper et al. 1988; Gaschen et al. 1995; Shelton y Engvall 2002), y el Retriever dorado es la raza en la que ha sido mejor caracterizada (Meier 1958; Kornegay et al. 1988). Los animales afectados, al igual que los humanos, presentan en su sarcolema una ausencia o disminución de la distrofina. Esta deficiencia está ligada al cromosoma X, por lo que los machos manifiestan los signos clínicos. La mutación específica se ha identificado en los gatos (Winand et al. 1994).

Los gatos afectados presentan marcha rígida y, cuando corren se observan "saltos de conejo"; también puede observarse aducción de los tarsos y rigidez cervical. Una característica llamativa de la distrofinopatía ligada al cromosoma X en los gatos es la hipertrofia muscular generalizada, por lo que se ha propuesto denominar a esta condición *distrofia muscular felina hipertrofica* (Gaschen et al. 1992, 1994). La hipertrofia involucra a la lengua y a los músculos laríngeos, cardíaco y diafragmático. Otras características incluyen calcificación lingual, hepatoesplenomegalia y megaesófago, que ocurre en relación a la obstrucción hiatal extraluminal por la hipertrofia del diafragma (Volk et al. 2011).

La sospecha clínica se apoya en la reseña (típicamente gatos machos jóvenes), la presentación clínica, la actividad incrementada de la CPK y los cambios electrofisiológicos. El fenotipo distrófico (degeneración de las miofibras, regeneración, fibrosis y depósitos de calcio) está presente en las biopsias musculares (Shelton y Engvall 2002). La ausencia de distrofina mediante inmunohistoquímica provee el diagnóstico definitivo. No existe un tratamiento específico en la actualidad. El pronóstico es malo a causa del desarrollo de hipertrofia en el diafragma y la lengua, que puede resultar en megaesófago, insuficiente ingesta de agua, deshidratación,



Figura 23. Gato macho, doméstico de pelo corto de 4 meses de edad, con distrofia muscular por deficiencia de α_2 laminina. Nótese la atrofia muscular y la rigidez generalizada. Tomado con autorización de Pellegrino F.: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. Buenos Aires; Inter-Médica 2014. Gentileza de los Dres. Mc Gregor y Enzo Bosco.

síndrome hiperosmolar y falla renal aguda (Braund 1997a).

La **distrofia muscular por deficiencia de α_2 laminina** se ha comunicado en perros (Shelton et al. 2001; Shelton y Engvall 2002), y en gatos (O'Brien et al. 2001; Poncelet et al. 2002; Awamura et al. 2008). La α_2 laminina o merosina es una glucoproteína de la membrana basal de las fibras musculares y de las células de Schwann, por lo que los animales afectados suelen presentar una neuromiopatía, con cambios patológicos en el músculo, las raíces nerviosas y los nervios periféricos (O'Brien et al. 2001). La enfermedad es más frecuente en gatos, y parece estar sobrerrepresentada en el Maine coon (Poncelet et al. 2002). Los signos comienzan aproximadamente a los 6 meses en el gato y consisten en debilidad generalizada, atrofia muscular progresiva, disminución de los reflejos tendinosos y contracturas severas que llevan a la rigidez generalizada (O'Brien et al. 2001; Poncelet et al. 2002; Awamu-

ra et al. 2008) (fig. 23). El diagnóstico definitivo se basa en los cambios histopatológicos (fig. 24) y la confirmación de ausencia de α_2 laminina mediante inmunohistoquímica (Ródenas 2012).

La **distrofia muscular ligada a la deficiencia de sarcoglicanos y distroglicanos** es poco frecuente en veterinaria. Se han comunicado unos pocos casos de sarcoglinopatías en perros (Schatzberg et al. 2003; Schatzberg y Shelton 2004) y en gatos (Salvadori et al. 2009) y una distroglinopatía en gatos (Martin et al. 2008). Los sarcoglicanos y distroglicanos son una parte importante del CDG de la membrana muscular. En los gatos, los principales signos clínicos consistieron en disnea, reticencia a moverse y debilidad generalizada (Martin et al. 2008; Salvadori et al. 2009). El diagnóstico definitivo se basa en la historia clínica, los cambios histopatológicos y la confirmación de ausencia de sarcoglicanos o distroglicanos mediante inmunohistoquímica (Ródenas 2012).

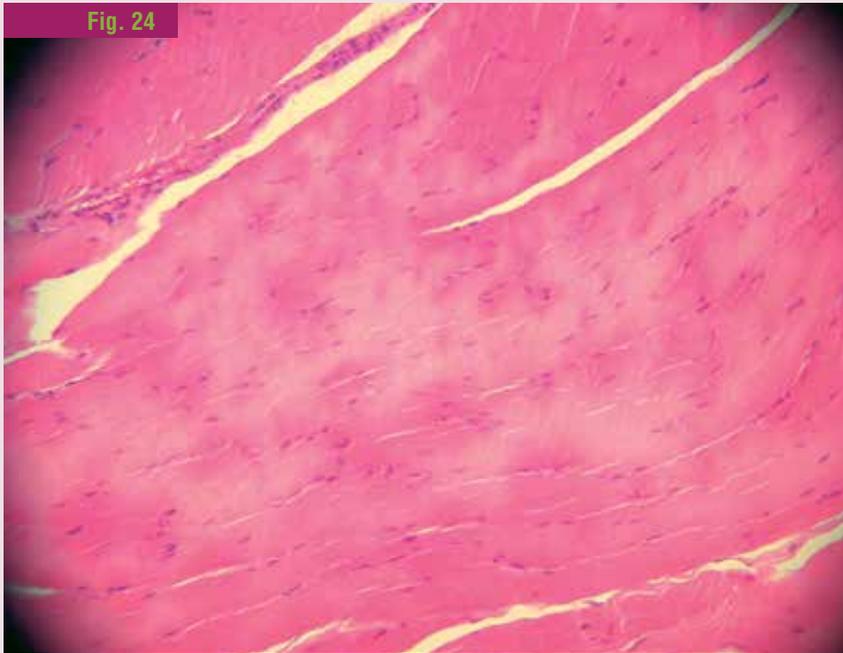


Fig. 24

Figura 24. Fotografía de una preparación histológica (tinción HE) de músculo bíceps femoral del gato correspondiente a la figura 23. Se observa necrosis de las fibras musculares, variación en el tamaño de las miofibras sobrevivientes y marcada proliferación de tejido conjuntivo. Tomado con autorización de Pellegrino F.: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. Buenos Aires; Inter-Médica 2014. Gentileza de los Dres. Roy Mc Gregor y Enzo Bosco.

La **miopatía nemalina** (o filamentosa) es una rara enfermedad congénita, probablemente hereditaria, que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de cuerpos nemalínicos (unos bastones de forma filamentosa) en la biopsia muscular. Adicionalmente a la presencia de los bastones nemalina, el músculo muestra una marcada variación del tamaño de las fibras, con mioatrofia que involucra ambos tipos de fibras, I y II. Ha sido comunicada esporádicamente en gatos (Cooper et al. 1986) y perros de raza Collie del límite y Schipperke (Delauche et al. 1998). La sola presencia de cuerpos nemalínicos no es patognomónica de miopatía; también se ha descrito asociada a otras enfermedades como hipotiroidismo o hiperadrenocorticismo (Delauche et al. 1998; Rossmeisl et al. 2009). La edad de apa-

rición de signos clínicos es variable. En los gatos la enfermedad se manifiesta entre los 6 meses y los 2 años de edad, y consisten en debilidad generalizada, temblores, pérdida de peso y atrofia muscular progresiva con hiporreflexia patelar en algunos casos (Cooper et al. 1986; Kube et al. 2006). Los niveles de CPK varían desde normales a extremadamente incrementados. El diagnóstico se basa en la reseña, anamnesis y los hallazgos de los cuerpos nemalínicos. No existe un tratamiento específico, y el pronóstico es de reservado a grave (Ródenas 2012).

La **miopatía hereditaria del gato Devon rex** es una enfermedad autosómica recesiva y afecta gatitos de 3 a 23 semanas de vida (Lievesley et al. 1989; Malik et al. 1993; O'Brien et al. 2002). Los hallazgos histopatológicos revelan altera-

ciones consistentes con distrofia muscular, aunque aún no se ha establecido la clasificación definitiva de esta miopatía. Los signos clínicos incluyen debilidad generalizada con ventroflexión del cuello y debilidad esofágica.

La **distrofia muscular del gato Esfinge** fue identificada en 3 gatos machos jóvenes esterilizados, con una historia de debilidad neuromuscular generalizada progresiva, presente desde el momento del nacimiento. Los signos clínicos incluyen incapacidad de saltar, ventroflexión cervical, protrusión dorsal de la escápula e intolerancia al ejercicio. Los hallazgos histopatológicos confirman alteraciones consistentes con una miopatía no inflamatoria. Hasta el momento no se han identificado las bases moleculares de esta afección (Dickinson y LeCouteur 2004).

La **miositis osificante** (fibrodisplasia osificante progresiva) ha sido descrita en gatos (Warren y Carpenter 1984; Waldron et al. 1985; Valentine et al. 1992). Se caracteriza por la calcificación focal o difusa de los músculos esqueléticos. Afecta a gatos jóvenes o de mediana edad de ambos sexos. El curso clínico es rápido, desarrollándose una severa debilidad en pocas semanas. Las características clínicas incluyen un agarrotamiento progresivo de la marcha, con hipertrofia de los músculos proximales de los miembros. Las radiografías revelan mineralización de partes blandas y osificación dentro de fascias y tendones musculares. Los cambios patológicos sugieren un desorden del tejido conectivo que afecta primariamente al epimisio, los tendones y la fascia, que resulta en una gran proliferación de tejido conectivo fibrovascular, asociada a metaplasia condroide y ósea. Se ha especulado acerca del papel de los linfocitos en la patogenia de esta enfermedad (Gannon et al. 1998).

La **enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IV** ha sido descrita más arriba. Sólo cabe agregar que, además de provocar alteraciones en SNP y SNC, se observan disfunciones en los músculos esqueléticos y en el corazón. Es el primer modelo animal comunicado de la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IV en humanos (Fyfe et al. 1992, 1995, 1997).

Referencias bibliográficas

1. Adams R., Víctor M., Ropper A.H. Principles of Neurology. 6ta. ed. 1997. Mc Graw-Hill International Editions, New York. Fasc. X, 1221-1347.
2. Allen JG, Amis T. Lymphosarcoma involving cranial nerves in a cat. *Aust Vet J* 1975;51: 155-8.
3. Alsheklee A., Kaminski H.J., Ruff R.L. Neuromuscular manifestations of endocrine disorders. *Neurol. Clin.* 2002;20:35-58.
4. Alroy J, Orgad U, Ucci A, et al. Neurovisceral and skeletal G M1 gangliosidosis in dogs with beta-galactosidase deficiency. *Science* 1985;229:470-472.
5. Anderson A, Coughlan AR. Sacral fractures in dogs and cats: a classification scheme and review of 51 cases. *J Small Anim Pract* 1997;38(9):404-9.
7. Añor S. Acute lower motor neuron tetraparesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:1201-22.
8. Appleyard GD, Clark EG. Histologic and genotypic characterization of a novel *Mycobacterium* species found in three cats. *J Clin Microbiol* 2002;40(7):2425-2430.
9. Ariano MA, Armstrong RB, Edgerton VR. Hindlimb muscle fiber populations of five mammals. *J Histochem Cytochem* 1973; 21: 51-55.
10. Arias MVB, Stopiglia AJ. Avulsão de plexo braquial em cães -1. Aspectos clínicos e neurológicos. *Ciência Rural, Santa Maria* 1997;27(1):75-80.
11. Arrol LP, Kerrins AM, Yamakawa Y, Smith PM. Fucosidosis in a domestic shorthair cat. *J Fel Med Surg* 2011;13(2):120-124.
12. Atkins CE, Gallo AM, Kurzman ID, et al. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992;201(4):613-8.
13. Atwell RB, Campbell FE. Reactions to tick antitoxin serum and the role of atropine in treatment of dogs and cats with tick paralysis caused by *Ixodes holocyclus*: a pilot survey. *Aust Vet J* 2001;79(6):394-7.
14. Awamura Y., Uchida K., Arikawa-Hirasawa E. 2008. Long-term follow-up of laminin $\alpha 2$ (merosin)-deficient muscular dystrophy in a cat. *J Feline Med Surg*;10:274-279.
15. Bagshaw R.J., Cox R.H., Rosenberg H. Dantrolene treatment of malignant hyperthermia. *J. Am. Med. Assoc.* 1981;178:1029.
16. Bailey CS, Kitchell RL, Johnson RD. Spinal nerve root origins of the cutaneous nerves arising from the canine brachial plexus. *Am J Vet Res* 1982;43:820-25.
17. Bailey CS. Patterns of cutaneous anesthesia associated with brachial plexus avulsions in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1984;185(8): 889-899.
18. Baker HJ, Lindsey JR, McKhann GM, Farrell DF. Neuronal GM1gangliosidosis in a Siamese cat with beta galactosidase deficiency. *Science* 1971;174:838-839.
19. Baker T, Drakontides AB, Riker WF Jr. Prevention of the organophosphorus neuropathy by glucocorticoids. *Exp Neurol* 1982;78(2):397-408.
20. Baker HJ, Wood PA, Wenger DA, et al. Sphingomyelin lipidosis in a cat. *Vet Pathol* 1987;24:386-391.
21. Baral RM, Metcalfe SS, Krockenberger MB, Catt MJ, Barrs VR, McWhirter C, Mitchell DH. Disseminated *Mycobacterium avium* infection in young cats: overrepresentation of Abyssinian cats. *J Fel Med Surg* 2006;8(1):23-44.
22. Barker CG, Blakemore WF, Dell A, et al. GM1 gangliosidosis (type 1) in a cat. *Biochem J* 1986;235:151-158.
23. Barsanti JA, Downey R. Urinary incontinence in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984; 20:979-82.
24. Barsanti JA. Botulism. In: Greene CE. Infectious diseases of the dog and cat. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. pp:416-22.
25. Basso W, Venturini MC. Capítulo 39: La toxoplasmosis en los animales domésticos y silvestres criados en cautiverio: Aspectos epidemiológicos y diagnóstico. En: Cacchione R, Durlach R, Martino P. (eds.) *Temas de Zoonosis IV*. 1ra ed. 2008; Asociación Argentina de Zoonosis; pp:355-361.
26. Bauer JE, Verlander JW. Congenital lipoprotein lipase deficiency in hyperlipemic kitten siblings. *Vet Clin Pathol* 1984;13(1):7-11.
27. Beer J. Doenças infecciosas em animais domésticos. 2a ed. São Paulo: Roca; 1999;pp:255-60.
28. Bellah JR, Robertson SA, Buergelt CD, et al. Suspected malignant hyperthermia after halothane anesthesia in a cat. *Vet Surg* 1989;18(6):483-8.
29. Bell TG, Farrell RK, Padgett GA, et al. Ataxia, depression, and dermatitis associated with the use of dichlorvos-impregnated collars in the laboratory cat. *J Am Vet Med Assoc* 1975;167(7):579-86.
30. Bell ET, Mansfield CS, James FE. Immune-mediated myasthenia gravis in a methimazole-treated cat. *J Small Anim Pract* 2012;53:661-663.
31. Bennett D. An anatomical and histological study of the sciatic nerve, relating to peripheral nerve injuries in the dog and cat. *J Small Anim Pract* 1976;17(6):379-86.
32. Bensfield AC, Evans J, Pesayco JP, Mizisin AP, Shelton GD. Recurrent demyelination and remyelination in 37 young Bengal cats with polyneuropathy. *J Vet Intern Med*; 2011;25:882-9.
33. Bernasconi C, Grundmann S, Montavon PM. Simple techniques for the internal stabilization of fractures and luxations in the sacrococcygeal region in cats and dogs. *European J Comp Anim Pract* 2002;12:139-145.
34. Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, Le Brigand H, Bach JF. Anti AchR antibodies, thymic histology, and T cells subsets in myasthenia gravis. *Neurol* 1984;34(1):66-71
35. Birchard SJ, Peterson ME, Jacobsen A. Surgical treatment of feline hyperthyroidism: results of 85 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984;20:705-9.
36. Blakemore WF. A case of mannosidosis in the cat: Clinical and histopathological findings. *J Small Anim Pract* 1986;27:447.
37. Blakemore WF, Heath MF, Bennett MJ, Cromby CH, Pollitt RJ. Primary hyperoxaluria and L-glyceric aciduria in the cat. *J Inher Metab Dis* 1988;11(2):215-217
38. Bleck TP. Clostridium botulinum. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995. pp:218-81.
39. Bookbinder PF, Flanders JA. Characteristics of pelvic fracture in the cat. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1992;5:122-7.
40. Borgeat K, Wright J, Garrod O, Payne

- JR, Fuentes VL. Arterial thromboembolism in 250 cats in general practice: 2004–2012. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014;28(1):102-108.
41. Bouldin TW, Cavanagh JB. Organophosphorus neuropathy. I. A teased-fiber study of the spatio-temporal spread of axonal degeneration. *Am J Pathol* 1979;94(2):241–52.
 42. Bright RM. Brachial plexus neuropathy in a cat: A case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 1978;14:612-5.
 43. Braund KG, Dillon AR, Pidgeon GL, et al. Neuromuscular changes in dogs with spontaneous diabetes mellitus. In: *Proceedings Am Col Vet Int Med* 1981;53.
 44. Braund KG, Steiss JE. Distal neuropathy in spontaneous diabetes mellitus in the dog. *Acta Neuropathol* 1982; 57:263-269.
 45. Braund KG. *Clinical syndromes in veterinary neurology* 1986; Baltimore, Williams & Wilkins. 257 p
 46. Braund KG. *Diseases of peripheral nerves, cranial nerves and muscle* 1987; pp 353-374. En: Oliver JE, Hoerlein BF, Mayhew LO (eds.). *Veterinary neurology*. Philadelphia: Saunders.
 47. Braund KG. *Clinical syndromes in veterinary neurology*, 2nd ed. St. Louis, Mosby 1994;pp:574-587.
 48. Braund KG. Localizing lesions by recognizing neuropathic, myopathic, multifocal, and paroxysmal syndromes. *Veterinary Medicine*, 1995; 90(2):168-179.
 49. Braund KG. Endogenous causes of neuropathies in dog and cats. *Veterinary Medicine*, 1996a; 91(8):740-754.
 50. Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. *J Peripher Nerv Syst* 1996b;1(2):149-55.
 51. Braund KG. Idiopathic and exogenous causes of neuropathies in dog and cats. *Vet Med* 1996c;91(8):755-769.
 52. Braund KG. Degenerative causes of myopathies in dogs and cats. *Vet Med* 1997a;92:608-7.
 53. Braund KG. Endogenous causes of myopathies in dogs and cats. *Vet Med* 1997b;92:618–27.
 54. Braund K.G., Dillon A.R., Mikeal R.L., et al. Subclinical myopathy associated with hyperadrenocorticism in the dog. *Vet. Pathol.* 1980a;17:134-148.
 55. Braund K.G., Dillon A.R., Mikeal R.L. Experimental investigation of glucocorticoid-induced myopathy in the dog. *Exp. Neurol.* 1980b;68:50-71.
 56. Braund KJ. Neuropathic disorders. In: *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*, Vite C.H. (ed.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2003a.
 57. Braund K.G. 2003b Myopathic disorders. En: *Clinical Neurology in Small Animals –localization, diagnosis and treatment*. Ithaca. International Veterinary Information Service.
 58. Brightman AH, Macy DW, Gosselin Y. Pupillary abnormalities associated with the feline leukemia complex. *Feline Pract* 1977;7:23-7.
 59. Brooks KD. Idiopathic hyperlipoproteinemia in a cat. *Companion Anim Pract* 1989;19:5-9.
 60. Brown DE, Thrall MA, Walkley SU et al. Feline Niemann-Pick disease type C. *Am J Pathol* 1994;144:1412.
 61. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism* 2000; 49:9-13
 62. Brunhim Y, Steinman A, Markovitz M, Baneth G, Elad D, Shpigel NY Toxicological, bacteriological and serological diagnosis of botulism in a dog. *Vet Rec* 2006;158:768-769.
 63. Brunson D.B., Hogan K.J. Malignant hyperthermia: a syndrome not a disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* 2004;34:1419-1433.
 64. Buchanan JW, Baker GJ, Hill JD. Aortic embolism in cats: surgical treatment and electrocardiography. *Vet Rec* 1966; 79: 496-505.
 65. Budsberg SC, Moore GE, Klappenbach K. Thyroxine-responsive unilateral forelimb lameness and generalized neuromuscular disease in four hypothyroid dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993;202:1859-1860.
 66. Burges J, Wray DW, Pizzighella S, Hall Z Vincent A. A myasthenia gravis plasma immunoglobulin reduces miniature endplate potentials at human endplates in vitro. *Muscle Nerve* 1990;13:407–413.
 67. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al. Vascular factors and metabolic interactions in Campbell D, Holmberg DL. Surgical treatment of laryngeal paralysis in a cat. *Can Vet J* 1984;25:414–6.
 68. Carberry CA, Flanders JA. Quadriceps contracture in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189(10):1329.
 69. Cardoso T, Costa M, Almeida HC, Guimaraes M. Botulismo alimentar: estudo retrospectivo de cinco casos. *Acta Med Port.* 2004;17:54-8.
 70. Carlstedt TD, Hallin RG, Hedstrom KG. et al. Functional recovery in primates with brachial plexus injury after spinal cord implantation of avulsed ventral roots. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 1993;56:649-654.
 71. Carmeliet P, Storkebaum E. Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13:39-53.
 72. Carpenter JL, Hoffman EP, Romanul FC, et al. Feline muscular dystrophy with dystrophin deficiency. *Am J Pathol* 1989;135(5):909–19.
 73. Charbonneau SM, Munro IC, Nera EA, et al. Chronic toxicity of methylmercury in the adult cat. Interim report. *Toxicology* 1976;5(3):337–49.
 74. Chetboul V. Cas clinique: polyradiculonévrite post-vaccinale. *POINT Vet*; 1989;21:83 85.
 75. Chrisman CL. Differentiation of Tick Paralysis and Acute Idiopathic Polyradiculoneuritis in the Dog Using Electromyography. *J Am Anim Hosp Assoc* 1975;11(4):455-458
 76. Chrisman CL. Diffuse neuromuscular disorders. *The Veterinary Quarterly*, 1994; 16(1):25S-27S
 77. Chrisman CL. Polyneuropathies of cats. *J Small Anim Pract* 2000;41: 384–89.
 78. Chrisman CL. Flaccid felines – polyneuropathies of cats. *Proceeding 19th American College of Veterinary Internal Medicine*, 2001, Denver-CO, 386-389
 79. Cho ES, Lowndes HE, Goldstein BD. Neurotoxicology of vincristine in the cat. *Morphological study.* *Arch Toxicol* 1983;52(2):83–90.
 80. Clements RS, Jr., Bell DS. Diabetic neuropathy: peripheral and autonomic syndromes. *Postgrad Med* 1982; 71:50-52, 55-57, 60-57.
 81. Coates JR, Paxton R, Cox NR, Braund KG, Steiss JE, Baker HJ, Simpson ST. A case presentation and discussion of type IV glycogen storage disease in a

- Norwegian forest cat. *Prog Vet Neurol* 1996;7(1):5-11.
82. Coates JR, O'Brien DP. Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1361-401.
 83. Coleman ES. Clostridial neurotoxins: Tetanus and botulism. *Comp Cont Educ Pract Vet.* 1998;20:1089- 1096.
 84. Cooper BJ, Spence I. Temperature-dependent inhibition of evoked acetylcholine release in tick paralysis. *Nature* 1976;263(5579):693-5.
 85. Cooper, B.J., De Lahunta, A., Gallagher, E.A., Valentine, B.A. 1986. Nemaline myopathy of cats. *Muscle Nerve*;9:618-625
 86. Cooper BJ, Winand NJ, Stedman H, Valentine BA, Hoffman EP, Kunkel LM, et al. The homologue of the Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy of dogs. *Nature* 1988;334:154-6.
 87. Cornblath DR, Mendell JR, Kissel JT. Evaluation of a patient with peripheral neuropathy: the challenges. In: Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR (eds.). *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders.* New York: Oxford University Press; 2001; pp:3-9.
 88. Craig TM. Parasitic myositis of dogs and cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1989; 4(2):161-7.
 89. Crews J., Kaiser K.K., Brooke M.H. Muscle pathology of myotonia congenita. *J. Neurol. Sci.* 1976; 28: 449-457.
 90. Crickenberger GE. Polymyositis in the cat. *Pulse* 1982;December:23-5, 28.
 91. Critchley EMR. A comparison of human and animal botulism: a review. *JRSoc Med* 1991; 84:295-298.
 92. Cruz MW, Tendrich M, Vaisman M, Novis SA. Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:12-8.
 93. Cuddon PA, Higgins RJ, Duncan ID et al. Polyneuropathy in feline Niemann-Pick disease. *Brain* 1989a;112:1429-1434.
 94. Cuddon PA. Acquired immune-mediated myasthenia gravis in a cat. *J Small Anim Pract* 1989b;30:511-516.
 95. Cuddon PA. Feline neuromuscular diseases. In: Kirk RW, Bonagura JD, editors. *Current veterinary therapy XI: small animal practice.* Philadelphia:WB Saunders; 1992. p. 1024-31.
 96. Cuddon PA. Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet Clinics North Am Small Anim Pract*; 2002a;32:207-49.
 97. Cuddon PA. Electrophysiology in neuromuscular disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002b;32:31-62.
 98. Cuddon PA. Electrophysiologic assessment of acute polyradiculoneuropathy in dogs: comparison with Guillain-Barre syndrome in people. *J Vet Int Med* 1998;12:294-303.
 99. Cummings JF, Haas DC. Animal model for human disease: Idiopathic polyneuritis, Guillain-Barré Syndrome. Animal model: Coonhound paralysis, idiopathic polyradiculoneuritis of coonhounds. *Am J Pathol.*; 1972;66:189-192
 100. Cummings JF, Wood PA, de Lahunta A et al. The clinical and pathology heterogeneity of feline alpha-mannosidosis. *J Vet Intern Med* 1988;2:163-166.
 101. Dahme E, Kraft W, Scabell J. Hypertrophic polyneuropathy in cats [German]. *Zentralbl Veterinarmed A* 1987;34: 271-88.
 102. Dahme E, Hafner A, Reusch C, Schmidt P. Diabetic neuropathy in dogs and cats—A bioptic electron microscopic study. *Tierärztliche Praxis* 1989;17:177-88.
 103. Dawson JR. Myasthenia gravis in a cat. *Vet Rec* 1970;86:562-563.
 104. deJong RH, Heavner JE, Amory DW. Malignant hyperpyrexia in the cat. *Anesthesiology* 1974;41:608-9.
 105. de Lahunta A. Lower Motor Neuron-General Visceral Efferent System. pp. 115-129. En: de Lahunta A. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology* (2nd ed.) 1983;. Philadelphia, WB Saunders Co.
 106. de Lahunta A, Glass EN. Chapter 5: Lower Motor Neuron: spinal nerve, general somatic efferent system. pp 77-133. En: de Lahunta A, Glass (eds.). *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology* 2009; 3rd ed. St. Louis, Missouri, Lippincott, Elsevier.
 107. De Lorenzi D, Bernardini M, Pumarola M. Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in a cat. *J Feline Med Surg* 2005;7(6):357-361
 108. Delauche, A.J., Cuddon, P.A., Podell, M., Devoe, K., Powell, H.C., Shelton, G.D. 1998. Nemaline rods in canine myopathies: 4 case reports and literature review. *J Vet Intern Med.*;12:424-430.
 109. De Maria R, Divari S, Bo S, et al. Beta-galactosidase deficiency in a Korat cat: A new form of feline GM1-gangliosidosis. *Acta Neuropathol* 1998;96:307-314.
 110. Dennis JM, Alexander RW. Nutritional myopathy in a cat. *Vet Rec* 1982; 111: 195-96.
 111. Dewey CW, Bailey CS, Shelton GD, et al: Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995), *J Vet Intern Med* 1997;11(2):50-57.
 112. Dewey CW, Cerda-González S. Chapter 14: Disorders of the peripheral nervous system: mononeuropathies and polyneuropathies. In: Dewey CW (ed.): *A practical guide to canine and feline neurology*, 2nd ed. 2008; Singapore, Wiley-Blackwell, pp 427-468.
 113. DiBartola S.P. Hypokalemic nephropathy. In: August J.R. (ed.). *Consultations in feline internal medicine* 1994. Philadelphia; W.B. Saunders; pp:319.324.
 114. Dickinson PJ, LeCoteur RA. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin Small Anim Pract* 2004;34:1307-1359.
 115. Dogman-Rauberger L. Window-cat syndrome - a retrospective study of neurological and clinical parameters of acute traumatic hind limb paralysis of 98 cats. Tesis de Doctorado 2013. *Vet. Med. Univ. Wien*, pp. 113.
 116. Dow S.W., LeCoteur R.A., Fettman M.J., Spurgeon T.L. Potassium depletion in cats: Hypokalemic polymyopathy. *JAVMA* 1987a;191:1563-1568
 117. Dow SW, Fettman MJ, LeCoteur RA, et al. Hypodipsic hypernatremia and associated myopathy in a hydrocephalic cat with transient hypopituitarism. *J Am Vet Med Assoc* 1987b;191(2):217-21.
 118. Dow S.W., Fettman M.J., Curtis C.R., et al. Hypokalemia in cats: 186 cases (1984-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1989;194:1604-1608.
 119. Dow S.W., Fettman M.J. Chronic renal disease and potassium depletion in cats. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)* 1994;7(3):198-201.
 120. Drachman DB, De Silva S, Ramsay D et al. Humoral pathogenesis of

- myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:90-105
121. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1797-1810.
 122. Dubey JP, Carpenter JL. Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cases (1952-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1993;203(11):1556-66.
 123. Dubey JP, Lindsay DS, Lipscomb TP. Neosporosis in cats. *Vet Pathol* 1990;27(5):335-9.
 124. Dubey J P. Toxoplasmosis of animals and humans. 2016; CRC press.
 125. DuBois D.C., Almon R.R. Disuse atrophy of skeletal muscle is associated with an increase in number of glucocorticoid receptors. *Endocrinology* 1980;107:1649-1651.
 126. Ducote JM, Dewey CW, Coates JR. Clinical forms of acquired myasthenia gravis in cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1999;21:440-488.
 127. Duncan I.D., Griffiths I.R., Nash A.S. Myotonia in canine Cushing's disease. *Vet. Rec.* 1977;100:30-31.
 128. Duncan ID. Peripheral nerve disease in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1980;10(1):177-211.
 129. Duncan ID. Peripheral Neuropathy in the Dog and Cat. *Prog Vet Neurol* 1991; 2(2):111-128
 130. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrophysiologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:750-5.
 131. Dyck PJ. New understanding and treatment of diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326:1287-1288.
 132. Ebers G.C. George A.L., Barchi R.L., Ting-Passador S.S., Kallen R.G., Lathrop G.M., Beckmann J.S., Hahn A.F., Brown W.F., Campbell R.D., Hudson J. Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene. *Ann. Neurol.* 1991;30:816-820.
 133. Edwards C.M., Belford C.J. Hypokalaemic polymyopathy in Burmese cats. *Aust. Vet. Pract.* 1995;25:58-59.
 134. Eger C.E., Robinson W.E., Huxtable C.R.R. Primary aldosteronism (Conn's syndrome) in a cat: a case report and review of comparative aspects. *J. Small Anim. Pract.* 1983;24:293-307.
 135. Elad D, Aroch EY-N, Shami MH, Kleinbart S, Hadash D, Chaffer M, Greenberg K, Shlosberg A. Natural Clostridium botulinum type C toxicosis in a group of cats. *J Clin Microbiol* 2004;42:5406-5408.
 136. El-Salem K, Ammari F. Neurophysiological changes in neurologically asymptomatic hypothyroid patients: a prospective cohort study. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:568-72.
 137. Emmons P, McLennan H. Some observations on tick paralysis in marmots. *J Exp Biol* 1959;37:355-62.
 138. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysical correlations. *Mayo Clin Proc* 1977;52:267-280.
 139. Evans HE. Miller's Anatomy of the dog. 1993. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA. 3rd. ed. 940 pp.
 140. Faissler D, Cizinauskas S, Jaggy A. Prognostic factors for functional recovery in dogs with suspected brachial plexus avulsión. *J Vet Intern Med* 2002;16:370-372.
 141. Faissler D, Kurina K, Cauzinille L, Gaschen F, Adamo F, Jaggy A. Chapter 13: Peripheral Nervous System and Musculature. pp 271-331. En: Jaggy A. (ed). *Small Animal Neurology* 2010. Schlutersche.
 142. Fanton JW, Blass CE, Withrow SJ. Sciatic nerve injury as a complication of intramedullary pin fixation of femoral fractures. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983;19:687-694.
 143. Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Hilton-Jones D, Vincent A. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33:568-70.
 144. Ferrante M. Endogenous metabolic disorders. In: Goetz C, Pappert E, eds. *Textbook of clinical neurology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999; 731-767.
 145. Ferrari ND, Weisse ME. Botulism. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1995;10:81-91.
 146. Fettman M.J. Feline kaliopenic polymyopathy/nephropathy síndrome. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1989;19(3):415-432.
 147. Fikes JD, Zachary JF, Parker AJ, et al. Clinical, biochemical, electrophysiologic, and histologic assessment of chlorpyrifos induced delayed neuropathy in the cat. *Neurotoxicology* 1992;13(3):663-78.
 148. Flanders JA. Feline aortic thromboembolism. *Comp Cont Educ Pract* 1986;8:473-480
 149. Flecknell PA, Lucke VM. Chronic relapsing polyradiculoneuritis in a cat. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978;41(1):81-4.
 150. Fluehmann G, Doherr MG, Jaggy A. Canine neurological diseases in a referral hospital population between 1989 and 2000 in Switzerland. *J Small Anim Pract* 2006;47(10):582
 151. Fors S. Neuromuscular manifestations of hypothyroidism in dogs. *EJCAP* 2007;17:173-8.
 152. Forterre F, Gutmannsbauer B, Schmahl W, et al. CT myelography for diagnosis of brachial plexus avulsion in small animals [in German]. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Klientiere Heimtiere* 1998;26(5):322-9.
 153. Fox JG, Gutnick MJ. Horner's syndrome and brachial paralysis due to lymphosarcoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1972;160(7):977-80.
 154. Fransson B, Kippenes H, Silver GE, Gavin PR. Magnetic resonance diagnosis: cavernous sinus syndrome in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2000;41:536-538.
 155. Freeman PM, Harcourt-Brown TR, Jeffery ND, Granger N. Electrophysiologic evidence of polyneuropathy in a cat with signs of bilateral brachial plexus neuropathy. *J Am Vet Med Assoc* 2009;234: 240-44.
 156. Fyfe JC, Giger U, Van Winkle TJ, Haskins ME, Steinberg SA, Wang P, Patterson DF. Glycogen storage disease type IV: inherited deficiency of branching enzyme activity in cats. *Pediatr Res* 1992;32(6):719-25.
 157. Fyfe JC, Hawkins MG, Henthorn P. Molecular characterization of feline glycogen storage disease type IV [abstract]. *Am J Hum Genet* 1995;57(Suppl):A212.
 158. Fyfe JC, Kurzhals RL, Henthorn PS, Patterson DF. Feline glycogenosis type IV is caused by a complex rearrangement deleting 6 kb of the branching enzyme gene and eliminating an exon. *Am J Hum Genet* 1997;61(4):A251.

159. Galvão ALB, de Vaconcellos AL, Navarro IT, Bresciani KDS. Clinical aspects of toxoplasmosis in small animal. *Semina: Ciências Agrárias* 2014;35(1):393-410.
160. Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, et al. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 1998;346:19-25.
161. Garosi L. 2004. En: Platt SR, Olby NJ (eds.). *Lesion localization and differential diagnosis. BSAVA Manual of canine and feline neurology (3rd ed.)*. pp 24-34. Replika Press Pvt.Ltd., India.
162. Garosi L, de Lahunta A, Summers B, Dennis R, Scase T. Bilateral, hypertrophic neuritis of the brachial plexus in a cat: magnetic resonance imaging and pathological findings. *J Fel Med Surg* 2006;8:63-68.
163. Gaschen FP, Haugh PG, Swendrowski MA. Hypertrophic feline muscular dystrophy: a unique clinical expression of dystrophin deficiency. *Feline Pract* 1994;22:23-6.
164. Gaschen F, Gaschen L, Burgunder J.M. Clinical study of a breeding colony affected with hypertrophic feline muscular dystrophy. *J. Vet. Intern. Med.* 1995; 9(3):207.
165. Gaschen FP, Jones BR. Capítulo 196: Miopatías felinas. *Neuromiopatías isquémicas: Neuromiopatía isquémica traumática asociada a las ventanas con bisagras inferiores y puertas de garaje*. En: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria* 2007. volumen 1, 6ª ed. pp:911-912
166. Gasper PW, Whalen LR, Orbaugh J. Isolation and preliminary characterization of a neurotropic strain of feline leukemia virus. Presented at the Fifth International AIDS Conference, Montreal, June 4-9, 1989.
167. Gerritsen RJ, van Nes JJ, van Niel MH, van den Ingh TS, Wijnberg ID. Acute idiopathic polyneuropathy in nine cats. *Vet Q*; 1996;18:63-5.
168. Ghani M, Malik RA, Walker D, et al. Perineurial abnormalities in the spontaneously diabetic dog. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999; 97:98-102.
169. Ginzinger DG, Lewis ME, Ma Y, Jones BR, Liu G, Jones SD. A mutation in the lipoprotein lipase gene is the molecular basis of chylomicronemia in a colony of domestic cats. *J Clin Invest* 1996; 97: 1257-66.
170. Giraldo Restrepo ML. Toxoplasmosis. *Medicina & Laboratorio* 2008;14(7-8):359-375.
171. Goldstein RE, Narala S, Sabet N, Goldstein O, McDonough SP. Primary hyperoxaluria in cats is caused by a mutation in the feline GRHPR gene. *J Heredity* 2009;100(suppl 1): S2-S7.
172. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM et al. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies 2001 *Neurology*;57(9):1555-1560
173. Goldstein BD, Lowndes HE, Cho E. Neurotoxicology of vincristine in the cat. *Electrophysiological studies. Arch Toxicol* 1981;48(4):253-64.
174. Gores BR, Berg J, Carpenter JL, et al. Surgical treatment of thymoma in cats: 12 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994;204:1782-1785.
175. Gothe R, Kunze K, Hoogstraal H. The mechanisms of pathogenicity in the tick paralyses. *J Med Entomol* 1979;16(5):357-69.
176. Granger N, Stalin CE, Brown TB, Jeffery ND. Idiopathic polyradiculoneuropathy in a Bengal cat: electrophysiological findings and 1 year follow-up. *J Feline Med Surg* 2008;10:603-7.
177. Greene DA, Winegrad AI. In vitro studies of the substrates for energy production and the effects of insulin on glucose utilization in the neural components of peripheral nerve. *Diabetes* 1979; 28:878-887
178. Greene C.E., Lorenz M.D., Munnell J.F., et al. Myopathy associated with hyperadrenocorticism in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1979;174:1310-1315.
179. Greenwood AG. Diagnosis and treatment of botulism in lions. *Vet Rec* 1985;117:58-60.
180. Green PD, Little PB. Neuronal ceroid-lipofuscin storage in Siamese cats. *Can J Comp Med* 1974;38:207-212.
181. Grevel V., Opitz V., Steeb C. et al. Myopathy due to potassium deficiency in eight cats and a dog (in German). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*1993;106(1):20-26.
182. Grieshaber TL, McKeever PJ, Conroy JD. Spontaneous cutaneous (eruptive) xanthomatosis in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991;27:505-512.
183. Griffiths IA, Duncan ID, Lawson DD. Avulsion of the brachial plexus - 2. Clinical Aspects. *J Small An Pract* 1974;15:177-182
184. Griffiths IR, Duncan ID. Ischaemic neuromyopathy in cats. *Vet Rec* 1979;104(23):518-22.
185. Gross S, Fischer A, Rosati M, Matiasek L, Corlazzoli D, Cappello R, Porcarelli L, Harcourt-Brown T, Jurina K, Garosi L, Flegel T, Quitt P, Molin J, Huelsmeyer V-I, Schenk H, Gandini G, Gnirs K, Blot S, Jeandel A, Baroni M, Lodersstedt S, Abbiati G, Granger N, Moissonnier P, Fanchon L, Hidalgo A, Gnirs K, Blot S. Cutaneous saphenous nerve graft for the treatment of sciatic neurotmesis in a dog. *J Am Vet med Assoc* 2006;229:82-86.
186. Gruber TA, Costigan P, Wilkinson GT, et al. Chronic methylmercurialism in the cat. *Aust Vet J* 1978;54:155-60.
187. Gunn-Moore DA, Jenkins PA, Lucke VM. Feline tuberculosis: a literature review and discussion of 19 cases caused by an unusual mycobacterial variant. *Vet Rec* 1996;138(3):53-57.
188. Gutierrez-Quintana R, Cuesta-Garcia N, Wessmann A, Johnston P, Penderis J. Acute motor and sensory polyganglioradiculoneuritis in a cat: clinical and histopathological findings. *J Fel Med Surg* 2015;17:191-4.
189. Hague DH, Humphries HD, Mitchell MA, Shelton GD. Risk Factors and Outcomes in Cats with Acquired Myasthenia Gravis (2001-2012). *J Vet Intern Med* 2015;29:1307-1312
190. Hardie EM, Kolata RJ, Stone EA, et al. Laryngeal paralysis in three cats. *J Am Vet Med Assoc* 1981;179(9):879-82.
191. Hartley WJ, Canfield PJ, Donnelly TM. A suspected new canine storage disease. *Acta Neuropathol* 1982;56(3):225-232.
192. Hatheway CL. Botulism: The present status of the disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 1995;195:55-77.
193. Hatheway CL, Johnson EA. Clostridium: the spore-bearing anaerobes. In: Balows A, Duerden BI (eds.). *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol. 2, 9th ed.* Arnold, London, 1998;pp:731-782.

194. Hatheway CL. Clostridium botulinum. In: Infectious Diseases, 2nd ed., In: Gorbach SL (ed.). WB Saunders Co, Philadelphia, Pa 1998;pp:1919-1925.
195. Heinemann S, Merlie J, Lindstrom J. Modulation of acetylcholine receptor in rat diaphragm by anti-receptor sera. *Nature* 1978;27: 65-68.
196. Henke D, Vandeveld M, Oevermann A. Polyganglioradiculoneuritis in a young cat: clinical and histopathological findings. *J Small Anim Pract*; 2009;50:246-50.
197. Hernández SM, Mondragón Flores R. Toxoplasma gondii, un patógeno asesino re emergente. *Reb* 2009;28(2): 52-58.
198. Herrtage ME. Canine fucosidosis. *Vet Ann* 1988;28:223-227.
199. Herrtage ME, McKerrel RE. Episodic weakness and collapse. In Wheeler SJ, ed. "Manual of Small Animal Neurology", 2da. ed. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association. 1995, 189-207
200. Hickford FH, Jones BR, Gething-MA, et al. Congenital myotonia in related kittens. *J Small Anim Pract* 1998;39(6):281-5.
201. Hirschvogel K, Jurina K, Steinberg TA, Matiassek LA, Matiassek K, Beltrán E, Fischer A. Clinical course of acute canine polyradiculoneuritis following treatment with human IV immunoglobulin. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2012 Sep-Oct;48(5):299-309. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5651. Epub 2012 Jul 27.
202. Hoerlein BF, Bowen JM. Clinical disorders of nerves and muscles. pp 280-295. En: Hoerlein BF (ed.). *Canine neurology* 1978; 2nd ed. Philadelphia: Saunders.
203. Hoffman E.P., Wang J. Duchenne-Becquer muscular dystrophy and the non-dystrophic myotonias. *Arch. Neurol.* 1993; 50:1227-1237.
204. Hogan DF, Dhaliwal RS, Sisson DD, et al. Paraneoplastic thrombocytosis-induced systemic thromboembolism in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35(6):483-6.
205. Hopkins A.L. Sporadic feline hypokalaemic polymyopathy. *Vet. Rec.* 1989;125:17.
206. Horowitz B Z. Botulinum toxin. *Crit Care Clin*. 2005;21:825-39.
207. Hoskins J.D., Nafe L.A., Cho D.Y. Myopathy associated with hyperadrenocorticism in a dog: a case report. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1982;77:760-764.
208. Howard JY, Sanders DB. Serial single fiber EMG studies in myasthenic patients treated with corticosteroids and plasma Exchange therapy. *Muscle Nerve* 1981;4:254.
209. Howard J, Haggy A, Busato A, Gaschen F. Electrodiagnostic evaluation in feline hypertrophic muscular dystrophy. *Vet. J.* 2004; 168:87-92.
210. Hutson RA, Thompson DE, Lawson PA, Schocken-Ilturino RP, Bottger EC, Collins MD. Genetic interrelationships of proteolytic Clostridium botulinum types A, B, and F and other members of the Clostridium botulinum complex as revealed by small-subunit rRNA gene sequences. *Antonie van Leeuwenhoek* 1993;64:273-283.
211. Indrieri RJ, Creighton SR, Lambert EH, et al. Myasthenia gravis in two cats. *JAmVet Med Assoc* 1983;182(1):57-60.
212. Indrieri RJ, Taylor RF. Vestibular dysfunction caused by squamous cell carcinoma involving the middle ear and inner ear in two cats. *J Am Vet Med Assoc* 1984;184(4):471-3.
213. Isner JM, Ropper A, Hirst K. VEGF gene transfer for diabetic neuropathy. *Hum Gene Ther* 2001; 12:1593-1594.
214. Jacobson A, Schrader SC. Peripheral nerve injury associated with fracture or fracture- dislocation of the pelvis in dogs and cats: 34 cases (1978-1982). *J Am Vet Med Assoc* 1987;190(5):569-72.
215. Jackson SA. Tick paralysis in a cat. *Vet Rec* 1983;113(12):280.
216. Jaggy A, Oliver JE. Chlorpyrifos toxicosis in two cats. *J Vet Intern Med* 1990;4(3):135-9.
217. Jaggy A. Neurologische Untersuchung beim Kleintier. En: Atlas and Textbook of Small Animal Neurology. 2005. Schlutersche Verlag, Hannover, Germany. p 30.
218. Jang SS, Hirsh DC. Rapidly growing members of the genus Mycobacterium affecting dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38(3):217-220.
219. Jeandel A, Matiassek K, Blot S. Acute idiopathic polyneuritis with spontaneous remission in an Abyssinian cat. *Can Vet J*; 2015;56:1279-82.
220. Jezyk PF, Haskins ME, Newmann LR et al. Alpha-Mannosidosis in a Persian cat. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189:1843-1845.
221. Johnson KH. Globoid leukodystrophy in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1970;157:2057-2064.
222. Johnson GR, Oliver JE, Selcer R. Globoid cell leukodystrophy in a beagle. *J Am Vet Med Assoc* 1975;167:380-384.
223. Johnson CA, Kittleson MD, Indrieri RJ. Peripheral neuropathy and hypotension in a diabetic dog. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183:1007-1009.
224. Johnson A L, McAdams SC, Whitlock RH. Type A botulism in horses in the United States: A review of the past ten years (1998-2008). *J Vet Diagn Invest* 2010;22:165-173.
225. Jokanovic M, Stepanovic Petrovic RM, Maksimovic M, et al. Effects of atropine, trimedoxime and methylprednisolone on the development of organophosphate-induced delayed polyneuropathy in the hen. *Exp Toxicol Pathol* 2001;53(2-3):129-32.
226. Jolly RD, Palmer DN, Studdert VP, et al. Canine ceroid lipofuscinoses: A review and classification. *J Small Anim Pract* 1994;35:299-306.
227. Jolly RD, Walkley SU. Lysosomal storage disease of animals: an essay in comparative pathology. *Vet Pathol* 1997;34(6):527-548.
228. Johnson MK. The delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. *CRC Crit Rev Toxicol* 1975;3(3):289-316.
229. Johnstone AC, Jones BR, Thompson JC, Hancock WS. The pathology of an inherited hyperlipoproteinaemia of cats. *J Comp Pathol* 1990;102(2):125-137.
230. Jones BR, Wallace A, Harding DRK, Hancock WS, Campbell CH. Occurrence of idiopathic, familial hyperchylomicronaemia in a cat. *Vet Rec* 1983;112:543-547.
231. Jones BR, Johnstone AC, Cahill JL, Hancock WS. Peripheral neuropathy in cats with inherited primary hyperchylomicronaemia. *Vet Rec* 1986;119: 268-72.
232. Jones BR. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. *J Small Anim Pract* 1993;34:493-499.

233. Jones BR, Alley MR, Johnstone AC, et al. Nerve sheath tumours in the dog and cat. *N Z Vet J* 1995;43:190-6.
234. Jones B.R., Swinny G.W., Alley M.R. Hypokalemic myopathy in Burmese kittens. *N. Z. Vet. J.* 1998; 36:150-151.
235. Jones BR. Feline neuromuscular diseases. *J Fel Med Surg* 2001;3(2):105-108.
236. Jordan HL, Cohn LA, Armstrong PJ. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in three Siamese cats. *J Am Vet Med Assoc* 1994;204(1):90-93.
237. Joseph RJ, Carrillo JM, Lennon VA. Myasthenia gravis in the cat. *J Vet Intern Med* 1988;2:75-79.
238. Joseph RJ, Peterson ME. Review and comparison of neuromuscular and central nervous system manifestations of hyperthyroidism in cats and humans. *Prog Vet Neurol* 1992;3(4):114-9.
239. Kalluri P, Crowe C, Reller M, Gaul L, Hayslett J, Barth S, et al. An outbreak of foodborne Botulism Associated with Food Sold at a Salvage Store in Texas. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1490-5.
240. Kanda F, Okuda S., Matsushita T., et al. Steroid myopathy: pathogenesis and effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I administration. *Horm. Res.* 2001;56:24-28.
241. Katherman AE, Braund KG. Polyneuropathy associated with diabetes mellitus in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 182:522-524.
242. Kelly WR, Clague AE, Barns RJ, Bate MJ, MacKay BM. Canine α -L-fucosidosis: a storage disease of Springer Spaniels. *Acta neuropathol* 1983;60(1):9-13.
243. Kennedy P, Cavanagh JB. Sensory neuropathy produced in the cat with thallos acetate. *Acta Neuropathol (Berl)* 1977;39(1):81-8.
244. Kern TJ, Aromando MC, Erb HN. Horner's syndrome in dogs and cats: 100 cases (1975-1985). *J Am Vet Med Assoc* 1989;195(3):369-73.
245. Khedr EM, El Toony LF, Tarkhan MN, Abdella G. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. *Neuropsychobiol* 2000;41:88-94.
246. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle -principles and practice 2001. New York, Oxford University Press.
247. King RH, Llewelyn JG, Thomas PK, et al. Diabetic neuropathy: abnormalities of Schwann cell and perineurial basal laminae. Implications for diabetic vasculopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15:339-355.
248. Kirsch M. Hipokalemic myopathy in cats (in German). *Tierarztl Prax.* 1995;23(2):167-171.
249. Knecht CD, Raffe MR. Diseases of the brachial plexus. pp 817-823. In: Newton CD, Nunamaker DM (eds.). *Textbook of small animal orthopedics* 1985. Philadelphia: Lippincott.
250. Knecht CD, St Clair LE. Brachial paralysis syndrome in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1969;154(6):653-656.
251. Kornegay J.N., Tuler S.M., Miller D.M., Levesque D.C. 1988. Muscular dystrophy in a litter of golden retriever dogs. *Muscle Nerve.*; 11(10):1056-1064.
252. Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Georgiadis G, et al. Brachial plexus neuropathy or neuritis in the dog and cat: a report of 4 spontaneous cases. *Bull Hellenic Vet Med Soc* 2000;51(1):57-62.
253. Kramek BA, Moise NS, Cooper B, et al. Neuropathy associated with diabetes mellitus in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184:42-45.
254. Kube S.A., Vernau K.M., LeCouteur R.A., Mizisin A.P., Shelton G.D. 2006. Congenital myopathy with abundant nemaline rods in a cat *Neuromusc Disord*;16 (3):188-191.
255. Kuwamura M, Awakura T, Shimada A. Type C Niemann-Pick disease in a boxer dog. *Acta Neuropathol* 1993;85:345-348.
256. Lane JR, de Lahunta A. Polyneuritis in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc*; 1984;20:1006 1008.
257. Lane IF, Hall DG. Adenocarcinoma of the middle ear with osteolysis of the tympanic bulla in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201(3):463-5.
258. Langelier KM. Ischemic neuromyopathy associated with steel pellet BB shot aortic obstruction in a cat. *Can Vet J* 1982;23:187-9.
259. Larocca RD. Unilateral external and internal ophthalmoplegia caused by intracranial meningioma in a dog. *Vet Ophthal* 2000;3:3-9.
260. Laste NJ, Harpster NK. A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism: 1977-1993. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995;31(6):492-500.
261. Lavelly JA, Lipsitz D, Williams DC, et al. Evaluation of jitter by stimulated single-fiber electromyography in normal cats [abstract]. *J Vet Intern Med* 2003;17(3):400.
263. Lavielle S, Moissonnier P. Treatment of an avulsion of the brachial plexus by radicular reimplantation in a kitten [in French]. *Receuil de Medecine Veterinaire* 1996;172(5/6):273-9.
264. LeCouteur RA, Dow SW, Sisson AF. Metabolic and endocrine myopathies of dogs and cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1989;4(2):146-55.
265. Lehmann-Horn F., Iazzo P.A., Franke C., Hatt H., Spaans F. Schwartz-Jampel syndrome: II. Na⁺ channel defect causes myotonia. *Muscle and Nerve* 1990; 13:528-535.
266. Leithaeuser C, Schulze S, Kornberg M, Lowrie M, Matiassek K. Nodoparadopathy, internodopathy and cleftopathy: target-based reclassification of Guillain-Barré-like immune-mediated polyradiculoneuropathies, *Neuromuscular Disorders* (2016), <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.nmd.2016.08.015>.
267. Lennon VA, Lambert E, Palmer AC, et al. Acquired and congenital myasthenia gravis in dogs: A study of 20 cases. In: Satoyoshi E, ed. *Myasthenia Gravis: Pathogenesis and Treatment*. Tokyo: University of Tokyo Press; 1981:41-54.
268. Leon A., Bain S.A., Levick W.R. Hypokalaemic episodic polymyopathy in cats fed a vegetarian diet. *Aust. Vet. J.* 1992;69:249-254.
269. Lewis GT, Blanchard GL, Trapp AL, et al. Ophthalmoplegia caused by thyroid adenocarcinoma invasion of the cavernous sinuses in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984;20:805-812.
270. Lewis DD. Fibrotic myopathy of the semitendinosus muscle in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193(2):240-1.
271. Lievesley P, Gruffydd-Jones T. Episodic weakness and collapse in cats. *Vet Annu* 1989; 29:261-9.
272. Lindstrom JM, Shelton GD, Fujii Y. Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 1987;42:233-284

273. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;51:933.
274. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 2000;23:453-477.
275. Liu DS, Fox PR, Tilley LP. Excessive moderator bands in the left ventricle of 21 cats. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180: 1215-9.
276. Lorenz MD, Coates JR, Kent M. Chapter 7: Tetraparesis, hemiparesis and ataxia. In: *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th. ed 2011; Elsevier Saunders, Missouri, pp 215-217.
277. Lorenzo V, Bernardini M. Capítulo 9: Traumatismos. Síndrome de compresión lumbar (de ventana abatible). En: Lorenzo V, Bernardini M. (eds.). *Neurología del perro y el gato*. Editorial Inter-Médica, 2007;pp:211-212.
278. Lowenthal AC, Cummings JF, Wenger DA et al. Feline sphingolipidosis resembling Niemann-Pick disease type C. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990;81:189-193.
279. Lund BM, Peck MW. Clostridium botulinum. In: Lund BM, Baird-Parker TC, Gould GW (eds.). *The Microbiological Safety and Quality of Food* 2000. Aspen Publishers Inc., Gaithersburg, MD, pp:1057-1109.
280. Maddison JE, Allan GS. Megaeosophagus attributable to lead toxicosis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197(10):1357-8.
281. Maenhout T, Kint JA, Dacremont G, et al. Mannosidosis in a litter of Persian cats. *Vet Rec* 1988;122:351-354.
282. Malik R, France MP, Churcher R, McDonald B. Prednisolone responsive neuropathy in a cat. *J Small Anim Pract*; 1991;32:529-532.
283. Malik R, Farrow BR. Tick paralysis in North America and Australia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991;21(1):157-71.
284. Malik R, Mepstead K, Yang F, et al. Hereditary myopathy of Devon Rex cats. *J Small Anim Pract* 1993;34(11):539-46.
285. Mallery KF, Pollard RE, Nelson RW, et al. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003;223(11):1602-7.
286. Mandigers PJJ, Bergknot N. Feline hyperesthesie syndroom. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 2016;7:30-31.
287. Manoukian M.A., Foote J.A., Crapo L.M. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch. Intern. Med.* 1999;159:601-606.
288. Mansfield PD, Wilt GR, Powers RD. Clostridial myositis associated with an intrathoracic abscess in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1984;184(9):1150-1.
289. March PA. Degenerative brain diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:945-971.
290. March PA, Fischer JR, Potthoff A. Electromyographic and histologic abnormalities in epaxial muscles of cats with feline hyperesthesia syndrome (abstract). *J Vet Intern Med* 1999;13:238.
291. March PA. Neuronal storage disorders. In: August JR (ed.). *Consultations in feline internal medicine*. Philadelphia; WB Saunders 2001; pp:393-404.
292. Marinkovic S, Hirohiko G, Vucevic R. Anatomy of the cavernous sinus region. *J. Clin. Neuroscience* 2001;8:78-81.
293. Marioni-Henry K, Vite CH, Newton AL, Van Winkle TJ. Prevalence of Diseases of the Spinal Cord of Cats. *J Vet Intern Med* 2004;18:851-858
294. Marioni-Henry K, Van Winkle TJ, Smith SH, Vite CH. Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232:237-243
295. Martin P.T., Shelton G.D., Dickinson P.J., Sturges B.K., Xu R., LeCouteur R.A., Guo L.T., Grahn R.A., Lo H.P., North K.N., Malik R., Engvall E., Lyons L.A. 2008. Muscular dystrophy associated with alpha-dystroglycan deficiency in Sphynx and Devon Rex cats. *Neuromuscul Disord*;18:942-952.
296. Mason KV. A case of myasthenia gravis in a cat. *J Small Anim Pract* 1976;17:467-472.
297. Mason K. A hereditary disease in Burmese cats manifested as an episodic weakness with head nodding and neck ventroflexion. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc* 1988; 24:147-151.
298. Matiasek LA, Lujan Feliu-Pascual A, Shelton DG, De Risio L, Matiasek K. Axonal neuropathy with unusual clinical course in young Snowshoe cats. *J Feline Med Surg* 2009;11:1005-10.
299. McKay L.I., DuBois D.C., Sun Y.N., et al. Corticosteroid effects in skeletal muscle: gene induction/receptor autoregulation. *Muscle Nerve* 1997;20:1318-1320.
300. McKerrell RE, Blakemore WF, Heath MF, et al. Primary hyperoxaluria (L-glyceric aciduria) in the cat: a newly recognised inherited disease. *Vet Rec* 1989;125:31-34.
301. Meier H. 1958. Myopathies in the dog. *Cornell Vet.*; 48:313-330. Meier H. 1958. Myopathies in the dog. *Cornell Vet.*; 48:313-330.
302. Mellanby RJ, Jeffery ND, Baines EA, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymphoma involving the brachial plexus in a cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2003;44(5):522-5.
303. Midroni G, Bilbao JM. Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy. Boston: Butterworth-Heinemann, 1995; 153-195.
304. Mikhailov VV. Electrophysiological analysis of disturbances in reflex activity of the spinal cord in experimental botulism type A in warm- and cold-blooded animals. *Bull Exp Biol Med* 1958;46:1188-92.
305. Miyatake T, Suzuki K. Globoid cell leukodystrophy: additional deficiency of psychosine galactosidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;48:539.
306. Mizisin AP, Shelton GD, Wagner S, Rushbridge C, Powell HC. Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1998;95:171-74.
307. Mizisin AP, Shelton GD, Burgers ML, et al. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:872-884.
308. Moise NS, Reimers TJ. Insulin therapy in cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 182:158-164.
309. Molenaar PC, Newsom-Davis J, Polak RL, Vincent A. Choline acetyltransferase in skeletal muscle from patients with myasthenia gravis. *J Neurochem* 1987; 37:1081-1088.
310. Mooney C. Addison's disease (Hypoadrenocorticism) in dogs. *EJCAP* 2007;17(2):162-172.
311. Moore KE, Morris N, Dhupa N, Murtaugh RJ, Rush JE. Retrospective study of streptokinase administration in

- 46 cats with arterial thromboembolism. *J Vet Emerg Crit Care* 2000; 10: 245-57.
312. Moreau PM, Vallat JM, Hugon J, Leboutet MJ, Vandeveld M. Peripheral and central distal axonopathy of suspected inherited origin in Birman cats. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 143-46.
313. Muñiana KR, Luttgen PJ, Thrall MA. Neurological manifestations of Niemann-Pick disease type C in cats. *J Vet Intern Med* 1994;8:117-124.
314. Muñiana KR. Long-term complications of diabetes mellitus, Part I: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25:715-730.
315. Nemzek JA, Kruger JM, Walshaw R, et al. Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats. *J Am Vet Med Assoc* 1994;205(1):65-8.
316. Newson-Davis J, Vincent A. Combined plasma exchanged and immunosuppression in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;2(8144):688
317. Newson-Davis J, Wilson SG, Vincent A, Ward CD. Long-term effects of repeated plasma Exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;1(8114):464-468
318. Noonan M, Kline K, Meleo K. Lymphoma of the central nervous system: a retrospective study of 18 cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1997;19(4):497-503.
319. Northing JM, Brown MD, Farnbach GC, Steinberg SA. Acute Idiopathic Polyneuropathy in the Dog. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 179:375-379
320. Northington JW, Juliana MM. Extradural lymphosarcoma in six cats. *J Small Anim Pract* 1978;19(7):409-16.
321. O'Brien D.P., Johnson G.C., Liu L.A., Guo L.T., Engvall E., Powell H.C., Shelton G.D. 2001. Laminin $\alpha 2$ (merosin)-deficient muscular dystrophy and demyelinating neuropathy in two cats. *J. Neurol. Sci.*; 189:37-43.
322. O'Brien CR, Malik R, Nicoll RG. What is your diagnosis? Bilateral forelimb deformity and abnormal gait in a young Devon Rex. *J Feline Med Surg* 2002;4(2):111-3.
323. O'Dair HA, Holt PE, Pearson GR, et al. Acquired immunomediated myasthenia gravis in a cat associated with a cystic thymus. *J Small Anim Pract* 1991;32:198-202.
324. Ogawa M, Uchida K, Isobe K, Saito M, Harada T, Chambers JK, Nakayama H. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease) in a Japanese domestic cat. *Neuropathol* 2014;34(2):190-196.
325. Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 1990;13:187-191.
326. Ormrod AN. Myasthenia gravis in a cocker spaniel. *Vet Rec* 1961;73:489-490.
327. Ortiz-Pérez S, Sánchez-Dalmau BF, Molina-Fernández JJ, Adán-Civera A. Manifestaciones neurooftalmológicas de los adenomas hipofisarios. Valor de la tomografía de coherencia óptica. *Rev Neurol* 2009;48(2):85-90 85.
328. Paulsen DB, Kern MR, Weigand CM. Mycobacterial neuritis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1589-91.
329. Payne JH, Hogg RA, Otter A, Roest HIJ, Livesey CT. Emergence of suspected type D botulism in ruminants in England and Wales (2001-2009), associated with exposure to broiler litter. *Vet Rec* 2011;168:640-643.
330. Pedersen NC. Feline leukemia virus infection. In: Pratt PW (ed.). *Feline infectious diseases*. Goleta, CA: American Veterinary Publications; 1988. pp. 83-106.
331. Pellegrino FC, Pacheco EL, Vazzoler ML. Síndrome selar y paraselar: una nueva mononeuropatía múltiple bilateral en perros y gatos. *An Vet (Murcia)* 2013;29:93-110.
332. Pellegrino F. *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. Buenos Aires; Inter-Médica 2014.
333. Penderis J. Disorders of eyes and vision. En: Platt SR, Olby NJ. (eds.). *BSAVA Manual of Canine and Feline neurology* 2004. (3rd ed.). pp 132-153. British Small Animal Veterinary Association. England.
334. Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, et al. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983;183(1):103-10.
335. Peterson EN, Moise NS, Brown CA, et al. Heterogenicity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *J Vet Intern Med* 1993;7:183-9.
336. Peterson M.E., Kintzer P.P., Kass P.H. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979 - 1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996;208:85-91.
337. Phillips TR, Prospero-Garcia O, Wheeler DW, et al. Neurologic dysfunctions caused by a molecular clone of feline immunodeficiency virus, FIV-PPR. *J Neurovirol* 1996;2:388 96.
338. Pile CH. Thallium poisoning in domestic felines. *Aust Vet J* 1956;32:18-20.
339. Pion PD, Kittleson MD, Peterson S, Fisher P. Thrombolysis of aortic thromboemboli in cats using tissue plasminogen activator: clinical data. *Proceedings of the 5th Annual ACVIM Forum*; San Diego, CA. 1987:925.
340. Platt SR. Neuromuscular complications in endocrine and metabolic disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002;32(1):125-46.
341. Plomp JJ, van Kempen GT, de Baets M, Graus YM, Kuks JB, Molenaar PC. Acetylcholine release in myasthenia gravis: Regulation at single end-plate level. *Ann Neurol* 1995;37:627-636.
342. Podell M, Chen E, Shelton GD. Feline immunodeficiency virus associated myopathy in the adult cat. *Muscle Nerve* 1998;21(12):1680-5.
343. Podell M. Inflammatory myopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002;32(1):147-67.
344. Poncelet L, Resibois A., Engvall E., Shelton G.D. 2002. Laminin alpha2 deficiency-associated muscular dystrophy in a Maine coon cat. *J. Small Anim. Pract.*; 44(12):550-552.
345. Poonacha KB, Donahue JM, Leonard WH. Clostridial myositis in a cat. *Vet Pathol* 1982;19(2):217-9.
346. Post EJ, McLeod JG. Acrylamide autonomic neuropathy in the cat. Part 1. Neurophysiological and histological studies. *J Neurol Sci* 1977;33(3):353-74.
347. Prineas J., Hall R., Barwick D.D., et al. Myopathy associated with pigmentation following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Q. J. Med.* 1968;37:63-77.
348. Ptacek L.J., Kohnson K.J., Griggs R.C. Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328(7):482-489.
349. Ramsey CC, Riepe RD, Macintire DK,

- Burney DP. Streptokinase: A practical thrombus buster? Proceedings of the International Veterinary Emergency Critical Care Society; San Antonio, TX. 1996:225-228.
350. Read DH, Harrington DD, Keenan TW, Hinsman EJ. Neuronal-visceral GM1 gangliosidosis in a dog with beta-galactosidase deficiency. *Science* 1976;194:442-445.
351. Red Tides. West coast newsletter on marine biotoxins and harmful algal blooms. Seattle (WA): Northwest Fisheries Science Center; 1999. p. 1-8.
352. Reimer SB, Kittleson MD, Kyles AE. Use of rheolytic thrombectomy in the treatment of feline distal aortic thromboembolism. *J Vet Intern Med* 2006;20: 290-6.
353. Rendano VT, de Lahunta A, King JM. Extracranial neoplasia with facial nerve paralysis in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1980;16:921-5.
354. Roberts M.C., Mickelson J.R., Patterson E.E., et al. Autosomal dominant canine malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal muscle calcium release channel (RYR1). *Anesthesiol.* 2001; 95:716-725.
355. Robinson A.J., Clamann H.P. Effects of glucocorticoids on motor units in cat hindlimb muscles. *Muscle Nerve* 1988;11:703-713.
356. Ródenas S. Enfermedades de sistema nervioso periférico, músculo y unión neuromuscular, pp 323-394. En: Morales C, Montoliu P (eds.). *Neurología canina y felina*. Multimédisca Ediciones Veterinarias. Barcelona, España. 2012.
357. Rodgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol* 1987;67(1):82-88
358. Rossmeisl Jr JH, Higgins MA, Grant DC, Inzana KD. Bilateral cavernous sinus syndrome in dogs: 6 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(1):1105-1111.
359. Rossmeisl Jr J.H., Duncan R.B., Inzana K.D., Panciera D.L., Shelton G.D. 2009. Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. *Am. J. Vet. Res.*;70(7):879-889.
360. Rossmeisl Jr JH. Resistance of the peripheral nervous system to the effects of chronic canine hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 2010;24(4):875-81.
361. Roxanis I, Micklem K, Willcox N. True epithelial hiperplasia in the thymus on early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol* 2001;112(1-2):163-173.
362. Ruggieri V.L., Arberas C.L. 2002. Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonias no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas. *Rev. Neurol.*;34(2):150-156.
363. Rupp A, Galban-Horcajo F, Bianchi E, et al. Anti-GM2 ganglioside antibodies are a biomarker for acute canine polyradiculoneuritis. *J Peripher. Nerv Syst.* ;2013;18:75-88.
364. Rush JE, Freeman LM, Fenollosa NK, et al. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002;220(2):202-7.
365. Sashiki K, Engel AG, Lindstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the endplate of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978;37:212-223.
366. Salvadori C., Vattemi G., Lombardo R., Marini M., Cantile C., Shelton G.D. 2009. Muscular dystrophy with reduced b-sarcoglycan in a cat. *J. Comp. Pathol.*;140:278-282.
367. Scagliotti RH. Current concepts in veterinary neuro-ophthalmology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1980;10(2):417-36.
368. Scagliotti RH. Comparative neuro-ophthalmology. En: Gelatt KN (ed.). *Veterinary Ophthalmology* 1999. (3rd ed.). pp. 1307-1400. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia.
369. Schachter S, Norris CR. Laryngeal paralysis in cats: 16 cases (1990-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2000;216(7):1100-3.
370. Schappert HR, Geib LW. Reticuloendothelial neoplasms involving the spinal canal of cats. *J Am Vet Med Assoc* 1967;150(7):753-7.
371. Schatzberg S.J., Whittemore J., Morgan E., Shelton G.D. et al. 2003. Sarcoglycanopathy in 3 dogs (abstract). En: Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine 22nd Annual Veterinary Medicine Forum. Dallas, TX. Lakewood (CO). American College of Veterinary Internal Medicine.
372. Schatzberg S.J., Shelton G.D. 2004. Newly identified neuromuscular disorders. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*; 34(6):1497-1524.
373. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000;80:717-766.
374. Sharpe AE, Sharpe EJ, Ryan ED, Clarke HJ, McGettrick SA. Outbreak of type C botulism in laying hens. *Vet Rec* 2011;168:669a. doi: 10.1136/vr.d1090
375. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, et al. Effect of NGF and neurotrophin-3 treatment on experimental diabetic autonomic neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:263-273.
376. Schoeman JP. Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990-1998). *J Feline Med Surg* 1999;1:221-31.
377. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease* 2001. 8th ed. New York; McGraw-Hill.
378. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943;66:237-288 Scott-Moncrieff JC. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007;37:709-22.
379. Scott-Moncrieff JC, Cook JR Jr, Lantz GC. Acquired myasthenia gravis in a cat with thymoma. *J Am Vet Med Assoc* 1990;196:1291-1293.
380. Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC, editors. *Canine and Feline endocrinology*. Makati City: Elsevier; 2015. p. 77-135.
381. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):123-33.
382. Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-Barré Syndrome Animal Model: The First Proof of Molecular Mimicry in Human Autoimmune Disorder. *Journal of Biomedicine and Biotechnology,*

- vol. 2011, Article ID 829129, 5 pages, 2011. doi:10.1155/2011/829129
383. Sharp NJH. Traumatic hind limb neuropathies [MVM thesis]. Glasgow: Glasgow University; 1982.
384. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med.* 1998;129:221-8.
385. Sharp N.J.H., Kornegay J.N., Camp S.D., Herbstreith M.H., Secore S.L., Kettle S., Hung W.Y., Constantinou C.D., Dykstra M.J., Roses A.D. 1992. An error in dystrophin mRNA processing in golden retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Genomics (San Diego)*; 13(1):115-121.
386. Shell L, Sponeberg P. Chondrosarcoma in a cat presenting with forelimb monoparesis. *Compend Contin Educ PractVet* 1987;9(4):391-7.
387. Shell LG, Potthoff AI, Carithers R, et al. Neuronal-visceral GM1gangliosidosis in Portuguese water dogs. *J Vet Intern Med* 1989;3:1-7.
388. Shell LG. A review of feline neuromuscular diseases. *Vet Med* 1998;93:565-74.
389. Shelton GD. Canine seronegative acquired myasthenia gravis. *Proceedings of the 7th ACVIM Forum, May 1989b*:999-1002.
390. Shelton GD, Willard MD, Cardinet GH, et al: Acquired myasthenia gravis. Selective involvement of esophageal, pharyngeal, and facial muscles. *J Vet Intern Med* 1990;4(6):281-284.
391. Shelton GD, Schule A, Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:1428-1431.
392. Shelton GD. Myasthenia gravis: lessons from the past 10 years. *J Small Anim Pract* 1998;39:368-372.
393. Shelton G.D., Liu L.A., Guo L.T. Smith G.K., Christiansen J.S., Thomas W.B., Smith M.O., Kline K.L., March P.A., Flegel T., Engvall E. 2001. Muscular dystrophy in female dogs. *J. Vet. Intern. Med.*; 15:240-244.
394. Shelton GD. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002;32(1):189-206.
395. Shelton GD. Routine and specialized laboratory testing for the diagnosis of neuromuscular diseases in dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 2010;39:278-95.
396. Shelton G.D., Engvall E. 2002. Muscular dystrophies and other inherited myopathies. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*; 32:103-124.
397. Shelton G.D., Engvall E. 2005. Canine and feline models of human inherited muscle diseases. *Neuromuscul. Disord.*; 15:127-138.
398. Shilo Y, Pypendop BH, Barter LS, et al. Thymoma removal in a cat with acquired myasthenia gravis: A case report and literature review of anesthetic techniques. *Vet Anaesth Analg* 2011;38:603-613.
399. Shores A, Braund KG, McDonald RK. Chronic Relapsing Polyneuropathy in a Cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1987; 23:569-573.
400. Shores A. Traumatic and neoplastic diseases of the brachial plexus. pp 1175-1182. En: Bojrab MJ (ed.). *Diseases mechanism in small animals* 1993. 2nd ed. Philadelphia: Lea&Febiger.
401. Schunk KL. Feline polymyopathy. Presented at the Second Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Washington, DC, 1984.
402. Sigurdson CJ, Basaraba RJ, Mazzaferro EM, Gould DH. Globoid cell-like leukodystrophy in a domestic long-haired cat. *Vet Pathol* 2002;39(4):494-496.
403. Sima AA. Diabetic neuropathy—the presence and future of a common but silent disorder. *Mod Pathol* 1993; 6:399-401.
404. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annual Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:167-193.
405. Simpson S.T., Braund K.G. 1985. Myotonic dystrophy-like disease in a dog. *J Am Vet Med Assoc*;186(5):495-498.
406. Simpson ST, Kornegay JN, Raffae MR. Surgical diseases of peripheral nerves. pp 1335-1338. En: Slatter DH (ed.). *Textbook of small animal surgery* 1985. Philadelphia. Saunders.
407. Skelly BJ, Franklin R.J.M. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *J Vet Intern Med* 2002;16:133-141.
408. Sly WS, Vogler C. Brain-directed gene therapy for lysosomal storage disease: going well beyond the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5760.
409. Smerdon T. Hyperchilomicronaemia in a litter of Siamese kittens. *Bulletin of the Feline Advisory Bureau* 1990;51-53.
410. Smith LDS, Sugiyama H. Cultural and serological characteristics. In: Smith LDS, Sugiyama H (eds.). *Botulism: the Organism, its Toxins, the Disease* 1988. Charles C. Thomas, Springfield, USA; pp: 23-37.
411. Smith MO, Wenger DA, Hill SL, Matthews J. Fucosidosis in a family of American-bred English Springer Spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209(12):2088-2090.
412. Smith SA, Tobias AH, Jacob KA, et al. Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *J Vet Intern Med* 2003;17(1):73-83.
413. Sobel J, Tucker N, Sulka A, McLaughlin J, Maslanka S. Foodborne Botulism in the United States, 1990-2000. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1606-11.
414. Sobel J, Malavet M, John S. Outbreak of clinically mild botulism type E illness from home-salted fish in patients presenting with predominantly gastrointestinal symptoms. *Clin Infect Diseases* 2007;45:e14-e16.
415. Sottiaux J. Cas clinique: hyperchylomicronémie première chez un chat. *Le Point Veterinaire* 1986;18:117-119.
416. Spodnick GJ, Berg J, Moore FM, et al. Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1976-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992;200(3):373-6.
417. Stålberg, E Ekstedt. J. Single fibre electromyography and microphysiology of the motor unit in normal and diseased muscle. En: Desmedt, J.E. (ed). *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Karger, Basel 1973;1:113-179.
418. Steinberg HS. Brachial plexus injuries and dysfunctions. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1988;18:565-580
419. Steiss JE, Orsher AN, Bowen JM. Electrodiagnostic analysis of peripheral neuropathy in dogs with diabetes mellitus. *Am J Vet Res* 1981; 42:2061-2064.

420. Steiss JE, Braund KG, Clark EG. Inability to Experimentally Produce a Polyneuropathy in Dogs Given Chronic Oral Low Level Lead. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1985; 49(4):401-404
421. Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2065-2068.
422. Stoica G, Tasca SI, Kim HT. Point mutation of neu oncogene in animal peripheral nerve sheath tumors. *Vet Pathol* 2001;38(6):679-88.
423. Stopiglia AJ, Erhart EA. Utilização de técnica microcirúrgica na neurografia de animais domésticos. Estudo experimental de reparação fascicular no nervo ulnar de cães (*Canis familiaris*). *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo* 1987;24(2):193-207.
424. Sugii S, Ohishi I, Sakaguchi G. Intestinal absorption of botulinum toxins of different molecular sizes in rats. *Infection and Immunity* 1977;17:491-496.
425. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A. *Veterinary neuropathology* 1995. St Louis: Mosby. 527 p.
426. Supler ML, Friedman WA, Geist CE, Younge BR. Acute bilateral ophthalmoplegia secondary to cavernous sinus metastasis: a case report. *Neurosurg* 1992;31:783-786.
427. Suraniti AP, Gilardoni LR, Lial MGR, Echevarria M, Marcondes M. Hypothyroid associated polyneuropathy in dogs: report of six cases. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2008;45:284-8.
428. Suzuki K, Suzuki Y: Globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galactocerebroside beta-galactosidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 66:302-309, 1970.
429. Swinney G.R., Foster S.F., Church D.B., et al. Myotonia associated with hyperadrenocorticism in two dogs. *Aust. Vet. J.* 1998;76:722-724.
430. Sykes JE. Ischemic neuromyopathy due to peripheral arterial embolization of an adenocarcinoma in a cat. *J Feline Med Surg* 2003;5(6):353-6.
431. Szollar SM, Czyrny JJ, Reid MD, et al. Neurologic complications of thyrotoxicosis: case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:41-3.
432. Takeda M, Kasai H, Torii Y, Mukamoto M, Kohda T, Tsukamoto K, Kozaki S. Protective effect of botulinum C/ D mosaic toxoid against avian botulism. *J Vet Med Sc* 2006;68:325-330.
433. Taton B, Jeffery N, Holmes M. Predicting recovery of urination control in cats after sacrocaudal injury; a prospective study. *J Small Anim Pract* 2009;50:593-596.
434. Taylor JD. A neurotoxic syndrome produced in cats by a cyclic phosphate metabolite of tri-o-cresyl phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967;11(3):538-45.
435. Taylor RM, Farrow BRH, Healy PJ. Canine fucosidosis: clinical findings. *J Small Anim Pract* 1987;28(4):291-300.
436. Taylor RM, Farrow BR, Stewart GJ, Healy PJ, Tiver K. The clinical effects of lysosomal enzyme replacement by bone marrow transplantation after total lymphoid irradiation on neurologic disease in fucosidase deficient dogs. *In Transplant Proc* 1988;20(1):89-93.
437. Taylor RM, Farrow BR, Stewart GJ. Amelioration of clinical disease following bone marrow transplantation in fucosidase deficient dogs. *Am J Med Gen* 1992;42(4):628-632.
438. Taylor SM. Selected disorders of muscle and the neuromuscular junction. *Vet Clin North Am Small An Pract* 2000;30(1):59-75.
439. Tecles F, Ceron JJ. Determination of whole blood cholinesterase in different animal species using specific substrates. *Res Vet Sci* 2001;70(3):233-8.
440. Theisen SK, Podell M, Schneider T, et al. A retrospective study of cavernous sinus syndrome in 4 dogs and 8 cats. *J Vet Intern Med* 1996;10:65-71.
441. Tidwell AS, Ross LA, Kleine LJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of cavernous sinus enlargement in a dog with unilateral exophthalmos. *Vet Radiol Ultrasound* 1997;38:363-370.
442. Thomas PK, Lascelles RG. The pathology of diabetic neuropathy. *Q J Med* 1966;35:489-509.
443. Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al., eds. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993; 1219-1250.
444. Thomas PK. Other inherited neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds.). *Peripheral neuropathies*. Philadelphia; WB Saunders 1993; pp:1194-1218.
445. Tilley LP, Liu S-K, Gilbertson SR, et al. Primary myocardial disease in the cat. A model for human cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1977;86:493-522
446. Toll J, Cooper B. Feline congenital myotonia [letter]. *J Small Anim Pract* 1998;39(10):499.
447. Toll J, Cooper B, Altschul M. Congenital myotonia in 2 domestic cats. *J Vet Intern Med* 1998;12(2):116-9.
448. Torricelli RE. Síndrome de Guillain-Barré en pediatría. *MEDICINA* 2009; 69: 84-91.
449. Trepanier LA. Medical management of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21:22-28.
450. Troxel MT. Infectious neuromuscular diseases of dogs and cats. *Top Companion Anim Med* 2009;24: 209-20.
451. Twedt DC, Cuddon PA, Horn TW. Black widow spider envenomation in a cat. *J Vet Intern Med* 1999; 13(6):613-616.
452. Ushikoshi WS. Síndromes neuropáticos. En Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L (eds.). *El libro de Neurología para la práctica clínica*. Buenos Aires: Inter-Médica, 2003; 203-216
453. Utsugi S, Saito M, Shelton GD. Resolution of polyneuropathy in a hypothyroid dog following thyroid supplementation. *J Am Anim Hosp Assoc* 2014;50(5), 345-349.
454. Vainzof M., Zatz M. 2003. Protein defects in neuromuscular diseases. *Braz. J. Med. Biol. Res.*; 36:543-555.
455. Valentine BA, George C, Randolph JF, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in the cat. A case report. *J Vet Intern Med* 1992;6(6):335-40.
456. van der Linde-Sipman JS, van den Ingh TS, van Nes JJ, et al. Salinomycin-induced polyneuropathy in cats: morphologic and epidemiologic data. *Vet Pathol* 1999;36(2):152-6.
457. Van der Lugt JJ, De Wet SC, Bastianello SS, Kellerman TS, Van Jaarsveld LP. Two outbreaks of type C and type D botulism in sheep and goats in South Africa. *J South Africa Vet Assoc* 1995;66:77-82.
458. Vandeveld M, Fankhauser R, Bis-

- chel P et al. Hereditary neurovisceral mannosidosis associated with alpha-mannosidosis deficiency in a family of Persian cats. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982;58:64-68.
459. Victoria T, Rafi MA, Wenger DA: Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in West Highland White and Cairn terriers. *Genomics* 33:457-462, 1996
460. Vite C.H. Myotonia and disorders of altered muscle cell membrane excitability. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* 2002; 32:169-187.
461. Vite C.H. 2006. Myopathic disorders. En: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment, Vite C.H. (Ed.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org),
462. Vite C. Gene therapy for lysosomal storage diseases. In August, JR (ed): *Consultations in feline internal medicine 2010*. Vol 6. Elsevier Saunders, Philadelphia. pp:568.
463. Volk H, Shihab N, Matiasek K. Neuromuscular disorders in the cat. Clinical approach to weakness. *J Fel Med Surg* 2011;13:837-849.
464. Vos J.H., van der Linde-Sipman J.S., Goedegebuure S.A. 1986. Dystrophy-like myopathy in the cat. *J. Comp. Pathol.*; 96(3):335-341.
465. Waldron D, Pettigrew V, Turk M, et al. Progressive ossifying myositis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1985;187(1):64-5.
466. Ward JD, Barnes CG, Fisher DJ, Jessop JD, Baker RWR. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet* 1971;1:428-431.
467. Warren HB, Carpenter JL. Fibrodysplasia ossificans in three cats. *Vet Pathol* 1984;21(5):495-9.
468. Washabau RJ. Gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal prokinetic therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33(5):1007-1028
469. Watrous BJ, Lipscomb TP, Heidel JR, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor in a cat. *Vet Radiol Ultrasound* 1999;40(6):638-40.
470. Watson A.D., Culvenor J.A., Middleton D.J., Rothwell T.L. Distal renal tubular acidosis in a cat with pyelonephritis. *J Am Vet Med Assoc*; 119(3):65-8.
471. Webb AA, Taylor SM, McPhee L. Focal myasthenia gravis in a dog. *Canadian Vet J* 1997;38:493-495.
472. Webb AA, Cullen CL, Rose P, et al. Intracranial meningioma causing internal ophthalmoparesis in a dog. *Vet Ophthalmol* 2005;8:421-425.
473. Welch JA. Peripheral nerve injury. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1996;11:273-284.
474. Welch KM, Rozanski EA, Freeman LM, Rush JE. Prospective evaluation of tissue plasminogen activator in 11 cats with arterial thromboembolism. *Journal of feline medicine and surgery* 2010;12(2):122-128.
475. Wells AL, Long CD, Hornof WJ, et al. Use of percutaneous ethanol injection for treatment of bilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218(8):1293-7.
476. Wenger DA, Sattler M, Kudoh T, Snyder SP, Kingston RS. Niemann-Pick disease: a genetic model in Siamese cats. *Science* 1980;147:1471-1473.
477. Wenger DA, Victoria T, Rafi MA, et al. Globoid cell leukodystrophy in Cairn and West Highland white terriers. *J Hered* 1999;90:138-142.
478. Wheeler SJ, Clayton Jones DG, Wright JA. The diagnosis of brachial plexus disorders in dogs: a review of twenty-two cases. *J Small An Pract* 1986;27:147-157.
479. Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, Rush JE. Retrospective evaluation of urokinase use in cats with arterial thromboembolism. *Proceedings of the International Veterinary Emergency Critical Care Society; Atlanta, GA.* 2005:8.
480. Whigham HM, Ellison GW, Graham J. Aortic foreign body resulting in ischemic neuromyopathy and development of collateral circulation in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1998;213(6):829-32.
481. White RA, Littlewood JD, Herrtage ME, et al. Outcome of surgery for laryngeal paralysis in four cats. *Vet Rec* 1986;118(4):103-4.
482. Whitfield P, Johnson A, Dunn K, et al. GM1 gangliosidosis in a cross-bred dog confirmed by detection of GM1 ganglioside using electrospray ionisation-tandem mass spectrometry. *Acta Neuropathol* 2000;100:409-414.
483. Whitem T. Pyrethrin and pyrethroid insecticide intoxication in cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1995;17(4):489-93.
484. Wilkinson GT, Kelly WR, O'Boyle D. Pyogranulomatous panniculitis in cats due to *Mycobacterium smegmatis*. *Austral Vet J* 1982;58(2):77-78.
485. Winand NJ, Edwards M, Pradhan D, et al. Deletion of the dystrophin muscle promoter in feline muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4(5-6):433-45.
486. Wolff A. Neuropathy associated with transient diabetes mellitus in 2 cats. *Mod Vet Pract* 1984; 65:726, 728.
487. Yamagami T, Umeda M, Kamiya S, Sugiyama K. Neurovisceral sphingomyelinosis in a Siamese cat. *Acta Neuropathol* 1989;79:330- 332.
488. Yates RM. Acute Idiopathic Polyradiculoneuritis: Recent Developments in Guillain Barré Syndrome with Possible Application to Coonhound Paralysis in Dogs. *Austral Vet Pract*, 2000; 30(4):168-174
489. Zaki FA, Kay WJ. Globoid cell leukodystrophy in a miniature poodle. *J Am Vet Med Assoc* 1973;163:248-250.
490. Zaki FA, Hurvitz AI. Spontaneous neoplasms of the central nervous system of the cat. *J Small Anim Pract* 1976;17:773-82.
491. Zhang J., George A.L. Jr, Griggs R.C., Fouad G.T., Roberts J., Kwiecinski H, Connolly A.M., Ptáček L.J. Mutations in the human skeletal muscle chloride channel gene (CLCN1) associated with dominant and recessive myotonia congenita. *Neurol.* 1996; 47:993-998.
492. Zhang HL, Zheng XY, Zhu J. Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in Guillain-Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013 Oct;24(5):443-53. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.005. Epub 2013 Jun 21.
493. Zitz JC, Birchard SJ, Couto GC, et al. Results of excision of thymoma in cats and dogs: 20 cases (1984-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:1138-1192.
494. Zochodne DW. Diabetic neuropathies: Features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999;9:369-91.
495. Zook BC, Holzworth J, Thornton GW. Thallium poisoning in cats. *J Am Vet Med Assoc*
496. 1968;153(3):285-99.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES/AS

La **Revista Argentina de Neurología Veterinaria** es una revista científica con evaluación por pares, que publica artículos de investigación originales e inéditos dentro de la materia de Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas y quirúrgicas. Además, publica revisiones de temas científicos, experimentales, clínicos o tecnológicos relevantes y de actualidad, a invitación del Comité Editorial.

Envío y aceptación de publicación de los manuscritos

El envío electrónico de artículos que se deseen publicar se hará a la siguiente dirección de correo electrónico: neurovet@neurovetargentina.com.ar. Junto al manuscrito, se enviará por correo ordinario una copia firmada de la "licencia de exclusividad" que permitirá a la Revista de Neurología Veterinaria publicar el artículo en caso de aceptación. En ella se declara que el manuscrito es original y no se ha remitido a otra revista ni ha sido publicado con antelación, y se especifica la/s persona/s a quien/es pertenece/n los derechos de autor del artículo.

Tras la evaluación, el editor responsable se pondrá en contacto con el correo electrónico de correspondencia para comunicarle la decisión del Comité Editorial sobre la publicación del trabajo, en función de los comentarios de los evaluadores, y en su caso le hará llegar los informes elaborados por los mismos. Los trabajos que vayan a ser publicados y precisen revisión, dispondrán de un plazo razonable antes de volver a enviar la versión corregida a la revista empleando el mismo sistema. Una vez que el Comité Editorial reciba y evalúe la adecuación de los cambios realizados, se pondrá en contacto con el autor de correspondencia para comunicarle la decisión final de publicación del artículo.

Como parte del proceso de envío, se requiere a los autores que sus artículos cumplan con los siguientes requisitos, y que acepten la devolución del material remitido cuando éste no cumpla con tales indicaciones.

Requisitos de los manuscritos

Idioma y longitud

Los artículos tendrán una extensión máxima de 25 páginas o 10.000 palabras y se redactarán en castellano, con un estilo conciso e impersonal. El resumen deberá tener una extensión máxima de 350 palabras.

Formato

Los artículos irán estructurados en los siguientes apartados: título, título abreviado, autor(es), resumen según la norma descrita anteriormente, palabras clave (máximo de seis), introducción, materiales y método, resultados, discusión, agradecimientos, bibliografía, tablas y figuras. Se podrán incluir pies de página, que irán redactados en la página correspondiente e irán numerados consecutivamente.

El artículo se presentará escrito a doble espacio, con las páginas numeradas al igual que las filas que irán numeradas independientemente en cada página. En la primera página se incluirá el título en mayúsculas, el título abreviado, los autores, y el nombre, teléfono, fax y correo electrónico del autor de referencia.

Unidades, nomenclatura y abreviaturas

Las unidades de medida se ajustarán al Sistema Internacional (SI), a excepción de casos en los que otra unidad sea internacionalmente utilizada de forma común. Los nombres científicos de microorganismos y de especies zoológicas o botánicas deberán estar actualizados y escritos en cursiva, y siempre que aparezcan en el título y/o resumen habrá que incluirlos junto a su nombre común. En el resto del manuscrito, el nombre científico se incluirá la primera vez que se cite.

Las abreviaturas de términos biológicos, químicos o de cualquier otro ámbito científico sólo serán empleadas cuando sean internacionalmente reconocidas. El empleo de abreviaturas presupone la incorporación entre paréntesis del término al que sustituyen, la primera vez que se utilicen.

Tablas y figuras

Se empleará la palabra **tabla** para referirse a tablas y cuadros que se relacionarán en el texto como tablas. Se compondrán sin líneas verticales y estarán numerados arábigamente. Toda tabla llevará un breve texto, tan explicativo como sea posible, evitando, no obstante, redundancias con el texto.

Figuras, ilustraciones y gráficos. Se mencionarán en el texto como *Figuras*, llevando numeración arábica. Se podrán utilizar fotografías, diapositivas, o archivos en soporte informático para imágenes. Se admitirán imágenes tanto en blanco y negro como en color cuando sea estrictamente necesario para la correcta visualización de detalles concretos. La revista correrá con los gastos de las imágenes en color.

Cada figura y tabla irá en una página independiente junto a su leyenda, al final del artículo.

Citas bibliográficas

Las referencias a las diversas fuentes y citas utilizadas en el texto se harán de las siguientes maneras: (Dewey 2008), (Tyler 1990a; Bunch 2000), Olby (en prensa); para dos autores (Dickinson y LeCouteur 2004); para tres autores o más: (Belerenian et al. 2007).

Las formas de mencionar autores sin fechas concretas serán (com.pers. = comunicación personal), (fide Salazar = dando crédito a Salazar), etc.

Las citas en la Bibliografía incluirán solamente las obras escritas o en prensa citadas en el texto, relacionadas alfabéticamente según el apellido del primer autor. Las citas de un mismo autor se ordenarán cronológicamente, y las de un mismo año se distinguirán mediante letras (1985 a, 1985 b, etc.).

Ejemplos:

a. Artículos en revistas:

Olby N., Blot S., Thibaud J.L., Phillips J., O'Brien D.P., Burr J., Berg J., Brown T., Breen M., 2004. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *J. Vet. Int. Med.* 18:201-208.

Las abreviaturas de las publicaciones periódicas deberán ajustarse a las normas internacionales. Un listado amplio de abreviaturas se encuentra en el "Serial Sources for the Biosis Data Base" del Biological Abstracts.

b. Artículos de contribución en libros:

Dewey C.W., Fletcher D.J. 2008. Head Trauma Mangement, En: Dewey C.R. (ed.), *A practical! guide to canine and feline neurology* (2nd ed.), pp 221-236. Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

c. Libros, tesis y otras publicaciones periódicas:

Dewey C.R. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.). Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

Pellegrino F.C. 2003. Estandarización de los patrones electroencefalográficos de los caninos. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires.

Schermerhorn T., Center S.A., Rowland P.J. et al. 1993. Characterization of inherited portovascular dysplasia in Cairn terriers. *Proceedings of the 11th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Washington DC, p 949.

Empleo de animales de experimentación y otros estudios in vivo

En los trabajos en los que se utilicen animales experimentales se deberá adjuntar su origen, raza, condiciones de manejo, estado sanitario y, en caso necesario, la aprobación para la realización de la experiencia del "Comité de Ética y Bienestar Animal" u organismo equivalente de la Institución donde se haya realizado la experiencia, que garantice que el trabajo se ha realizado de acuerdo a la legislación vigente.

Pruebas de imprenta

El autor de referencia de cada trabajo recibirá antes de la publicación de su artículo, una prueba de imprenta paginada para su supervisión y aprobación definitiva. El plazo de devolución de la misma será inferior a 2 semanas desde su recepción. Con el objeto de evitar retrasos en la publicación, no se permitirá en esta fase la introducción de modificaciones importantes a la versión del manuscrito aceptada por el Comité Editorial.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo incluidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por ella y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.