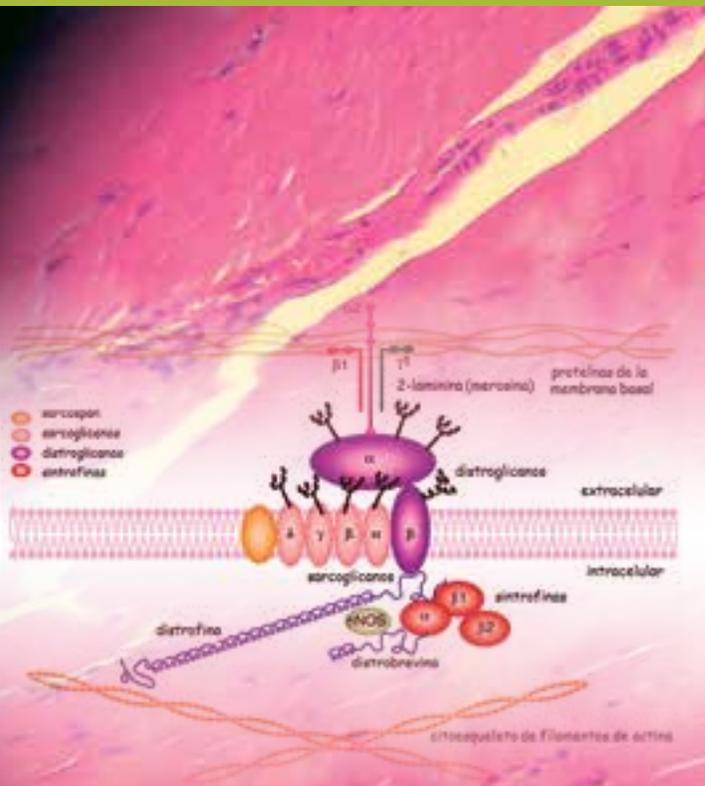


Revista Argentina de NEUROLOGÍA VETERINARIA

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

Volumen 6 | Nº 3 | 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 3, 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.

Enfermedades musculares congénitas

Pellegrino, Fernando C*

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

Las enfermedades musculares congénitas (EMC) son un grupo de miopatías muy heterogéneas desde el punto de vista clínico y genético. Todas ellas tienen en común una expresión clínica precoz, al nacimiento o en los primeros meses de vida (Erazo-Torricelli 2004). Dentro de cada grupo existen distintas entidades y diversos fenotipos, lo que hace al clínico cada vez más dependiente de estudios moleculares y genéticos complejos para poder identificarlas, que pueden reemplazar en algunos casos la electromiografía (EMG) e incluso la biopsia muscular, por su menor invasividad y su alta certeza diagnóstica (Erazo-Torricelli 2004,2013; Bertini et al. 2011; Nance et al. 2012).

Los avances en genética y los descubrimientos relacionados con la estructura y función del sarcolema han permitido esclarecer los defectos básicos de muchas EMC, han aclarado sus relaciones y han permitido clasificarlas correctamente. Hasta hace relativamente poco tiempo las miotonías se consideraban relacionadas, de manera no bien definida, con las distrofias musculares (Simpson y Braund 1985; Reed et al. 1988; Adams et al. 1997; Smith et al. 1998; Howard et al. 2004). De manera similar, las parálisis periódicas (o parálisis en crisis) solían considerarse en combinación con otras miopatías metabólicas o electrolíticas. Otras miopatías congénitas más benignas y relativamente no progresivas, como las miopatías de

bastones (nemalina), la miopatía mitocondrial y las miopatías centronucleares clásicas se clasifican en forma separada por su evolución no progresiva o lentamente progresiva y su histoquímica y su ultraestructura distintivas (Adams et al. 1997; Lorenz et al. 2011).

En la actualidad, las EMC pueden dividirse en 2 grandes grupos: a) aquellas que se manifiestan con cambios estructurales en las fibras musculares, evidenciables en la biopsia (distrofias musculares y miopatías congénitas no distróficas); b) aquellas que, aunque en la biopsia puedan presentar depósitos anormales de distintas sustancias, se manifiestan fundamentalmente por cambios funcionales de las fibras musculares, que afectan su normal funcionamiento (canalopatías neuromusculares y miopatías metabólicas congénitas) (Adams et al. 1997; Bertini et al. 2011; Lorenz et al. 2011).

Las **distrofias musculares** son trastornos neuromusculares hereditarios con un patrón distrófico de necrosis-regeneración característico en la biopsia muscular (Erazo-Torricelli 2004; Bertini et al. 2011). 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** exclusivamente para las enfermedades musculares puramente degenerativas de tipo hereditario, designándose a los otros trastornos como *miopatías congénitas no distróficas* (Adams et al. 1997).

Las **miopatías congénitas no distróficas** se caracterizan por una biopsia muscular que evidencia trastornos estructurales específicos de la fibra muscular (Nance et al. 2012; Erazo-Torricelli 2013). En la actualidad, en base a las alteraciones patológicas del músculo observadas con microscopía óptica y electrónica, se clasifican en miopatías con acumulación de proteínas (nemalínica y otras), miopatías con cores, miopatías con núcleos centrales (o centronucleares) y miopatías con variación del tamaño de las fibras (North 2008,2011).

Las **canalopatías neuromusculares**, también llamadas miotonías no distróficas, son enfermedades producidas por una anomalía en el funcionamiento de canales iónicos. Estas enfermedades ocurren por modificaciones estructurales o funcionales de diversos canales iónicos (de cloro, sodio, calcio o potasio) debidos a cambios genéticamente determinados (Ruggieri y Arberas 2002; Zapata-Wainberg et al. 2015).

Las **miopatías metabólicas congénitas** se producen por deficiencias enzimáticas en determinadas rutas metabólicas que proporcionan energía para las funciones que involucran al músculo esquelético.

Una falla en la producción de energía muscular resulta en alteraciones de su funcionalidad, que a veces coexiste con trastornos cardíacos y metabólicos sistémicos (Miró et al. 2000). Incluyen las enfermedades por almacenamiento de glucógeno (glucogenosis), las enfermedades por alteraciones en el metabolismo de los lípidos, y las miopatías mitocondriales (Lorenz et al. 2011; Ródenas 2012).

Distrofias musculares

Las distrofias musculares (DM) son un grupo de enfermedades hereditarias, genéticamente determinadas, que producen una degeneración progresiva de los músculos esqueléticos, generalmente no asociada a alteraciones en el sistema nervioso central o a los nervios periféricos. El análisis histológico de la biopsia muscular revela rasgos distróficos, que pueden incluir la presencia de fibras necróticas y regenerativas, fibrosis y, en algunos casos avanzados, sustitución grasa (Braund 2003; Erazo-Torricelli 2004; Bertini et al. 2011; Cabrera Serrano 2015).

Las DM 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 (Erazo-Torricelli 2004; Bertini et al. 2011; Theadom et al. 2014; Cabrera Serrano 2015; Mah et al. 2016). Además, determinados rasgos específicos de cada enfermedad pueden orientar el diagnóstico genético. La aplicación de tinciones inmunohistoquímicas permite detectar ausencia o reducción de determinadas proteínas en la fibra muscular, indicando un probable defecto en el gen que las codifica, u otros relacionados funcionalmente (Cabrera Serrano 2015).

En Medicina Humana, el término DM engloba una inmensa variedad de trastornos que incluyen la distrofia de Duchenne, de Becker, las distrofias congénitas recesivas autosómicas, la distrofia miotónica, la de Emery-Dreyfuss, la distrofia fascioescapulohumeral (enfermedad de Landouzy-Dejerine), la oculofaríngea, la distrofia de las cinturas (o de anillo óseo) y la distrofia muscular distal. La mayoría de estos trastornos incluye, a su vez, enfermedades específicas bien caracterizadas, cuya descripción escapa a los fines de este artículo. Cada grupo varía en severidad,

edad de inicio, patrones de herencia, grupos de músculos afectados y compromiso de otros órganos (Theadom et al. 2014; Cabrera Serrano 2015; Mah et al. 2016). Pueden transmitirse en forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X; algunos casos esporádicos resultan de mutaciones *de novo* (Erazo-Torricelli 2004; Bertini et al. 2011; Theadom et al. 2014; Mah et al. 2016).

En medicina veterinaria, algunas 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.

Etiología: A partir del descubrimiento del gen de la distrofia muscular de Duchenne (Koenig et al. 1987) y, meses más tarde, de su producto, la proteína subsarcolemal distrofina (Hoffman et al. 1987; Koenig et al. 1988), se ha producido una sucesión de descubrimientos relacionados con la estructura y función del sarcolema, una membrana vital para la integridad y la supervivencia de la fibra muscular: el complejo distrofina-glucoproteína (CDG) (Campbell y Kahl 1989), las proteínas de la matriz extracelular, diversas proteínas sarcolemales y subsarcolemales, y proteínas de la membrana nuclear (Bonilla et al. 1988; Campbell 1995). CDG provee al sarcolema de un soporte mecánico efectivo durante la contracción de las miofibras (**fig. 1**).

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 CDG (Erazo-Torricelli 2004; Bertini et al. 2011; Lorenz et al. 2011; Theadom et al. 2014; Mah et al. 2016). 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 (Schatzberg y Shelton 2004), 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 sarcogliopatías (Schatzberg et al. 2003; Schatzberg y Shelton 2004), 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).

Prevalencia: En 1958 se documentó el primer caso de DM canina en un cachorro macho Golden retriever (Meier 1958). Desde entonces se siguieron identificando casos en muchos otros cachorros machos de esta raza, sospechándose un modo de herencia ligado al cromosoma X, al igual que sucede en la DM de Duchenne y en la DM de Becker de los humanos (Kornegay 1986; Valentine et al. 1986a,b; Kornegay et al. 1988). Las DM han sido comunicadas también en las razas Irish terrier (Wentink et al. 1972), Samoyedo (Presthus y Nordstoga 1993), Alaskan Malamute (Cardinet y Holliday 1979), Schnauzer miniatura (Paola et al. 1993), Pastor belga variedad groenendale (van Ham et al. 1993), Fox terrier de pelo duro (Gorospe et al. 1991), Rottweiler (Winand et al. 1994a), Pointer alemán de pelo corto (Schatzberg et al. 1999), Rat terrier (Wetterman et al. 2000), Welsh y Pembroke corgis (Woods et al. 1998; Braund 2003), Spitz japonés (Jones et al. 2001; Jones et al. 2004), Spaniel británico (van Ham et al. 1995), Labrador retriever (Bergman et al. 2002; Blot et al. 2002a,b), Viejo Pastor inglés (Wieczorek et al. 2006), Gran Basset Grifón (Klarenbreek et al. 2007), Weimaraner (Baltzer et al. 2007), Cavalier King Charles spaniel (Piercy y Walmsley 2009), y en un mestizo de Pastor alemán (Schatzberg et al. 2003; Schatzberg y Shelton 2004). También han sido comunicadas en gatos, aunque más esporádicamente (Vos et al. 1986; Gaschen et al. 1995).

Estas distrofias son hereditarias y pueden ser autosómicas, dominantes o recesivas, o relacionadas a una herencia ligada al cromosoma X (Shelton y Engvall 2002). La forma

Fig. 1

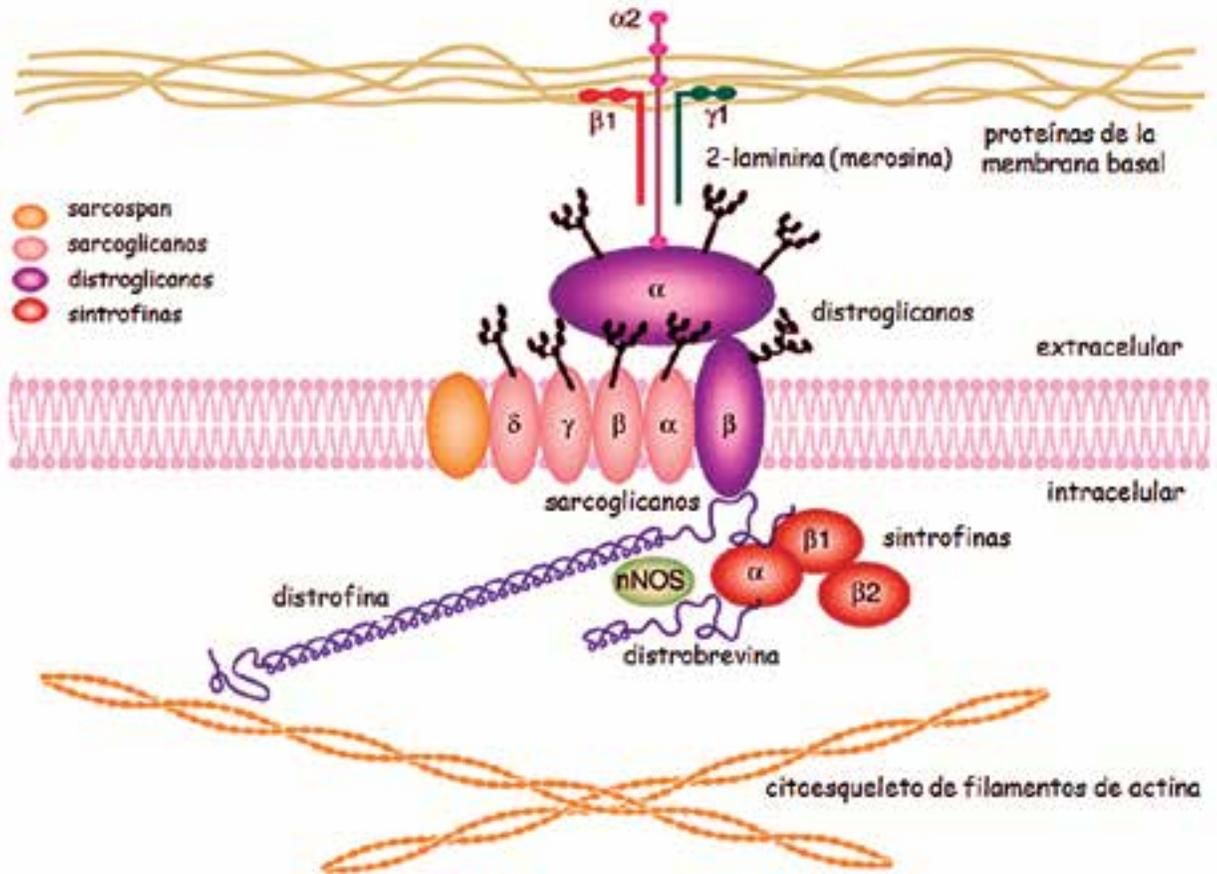


Figura 1. Complejo distrofina-glucoproteína (CDG). El CDG proporciona un vínculo estructural entre la matriz extracelular y el citoesqueleto de las células musculares. Las proteínas que lo conforman están organizadas estructuralmente en tres subcomplejos distintos: las distrofinas y otras proteínas citoesqueléticas 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.

más conocida está ligada a una deficiencia o ausencia de distrofina, localizada en el cromosoma X (Gaschen et al. 1995; Shelton y Engvall 2002). Pero también se han descrito *sarcoglinopatías* en perros de raza Boston terrier, Cocker spaniel y Chihuahuas (Schatzberg et al. 2003; Schatzberg y Shelton 2004) y en un gato europeo (Salvadori et al. 2009), *distroglinopatías* en gatos Esfinge y Devon-Rex (Martin et al. 2008), y la DM congénita por deficiencia de α_2 laminina se ha comunicado en una hembra mestiza de Spaniel británico y Springer spaniel (Shelton et al. 2001; Shelton y Engvall 2002), y en gatos pellicorto doméstico, siamés flame-point y Maine coon (O'Brien et al. 2001; Poncelet et al. 2002).

Fisiopatología: En estas patologías los defectos del sarcolema permiten el ingreso de líquido y de Ca^{2+} extracelulares a la miofibrila. La entrada de Ca^{2+} activa las proteasas e incrementa la degradación proteínica, causando debilitamiento y subsecuente degeneración muscular. Los defectos de la membrana y las alteraciones de la región subyacente de la fibra explican la pérdida de CPK y otras enzimas musculares hacia el suero (Adams et al. 1997).

La DM más común y mejor estudiada es la distrofinopatía ligada al cromosoma X, y será descrita a continuación.

Distrofinopatía ligada al cromosoma x

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 perros 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. Aunque los análisis moleculares del gen de la distrofia canina están facilitados por su gran tamaño, las mutaciones genéticas han sido completamente caracterizadas solamente en Retriever dorado (Sharp et al. 1992), Pointer alemán de pelo corto (Schatzberg et al. 1999) y Rottweiler (Winand et al. 1994a). Se ha descrito la existencia de variaciones de la expresión fenotípica entre las hembras portadoras a través de un proceso llamado *lionización*, por medio del cual un cromosoma X en la hembra es

inactivado al azar en época temprana del desarrollo embrionario (Lyon 1962; Shelton et al. 2001; Lorenz et al. 2011).

Signos clínicos

Los signos clínicos generalmente se inician entre los 6 y los 9 meses de edad (Valentine et al. 1989) aunque las lesiones están presentes desde el nacimiento. Algunos cachorros pueden morir al poco tiempo de nacer en forma fulminante (Valentine y Cooper 1991). Los perros afectados son menos activos que el resto, manifiestan retraso en el crecimiento y anomalías ambulatorias (marcha rígida, abducción de codos, "salto de conejo" en los miembros pelvianos) (Kornegay et al. 1988). El trismus mandibular es un hallazgo constante (Valentine et al. 1989) asociado a babeo, ambos signos causados por la hipertrofia de los músculos faríngeos y el megaesófago (Kornegay et al. 1988).

Los signos clínicos son progresivos y los perros afectados van presentando atrofia muscular, contracturas que a menudo llevan a deformidades esqueléticas, debilidad generalizada, cifosis y postura plantigrada (Schatzberg y Shelton 2004). Algunos grupos musculares desarrollan una pseudohipertrofia, que se ha atribuido al depósito de tejido adiposo y conectivo (Lorenz et al. 2011). Sin embargo, ocurre una verdadera hipertrofia en la porción craneal del músculo sartorio (Kornegay et al. 2003) y en la base de la lengua (Schatzberg y Shelton 2004) lo que, sumado a la hipertrofia de los músculos faríngeos y el megaesófago provoca babeo, disfagia y regurgitación. La función respiratoria puede estar comprometida y contribuye a la intolerancia al ejercicio (Schatzberg y Shelton 2004; Lorenz et al. 2011). La propiocepción y los reflejos espinales son normales a no ser que ocurra fibrosis y contractura muscular (Shelton et al. 2001; Shelton y Engvall 2002; Braund 2003); sin embargo algunos autores afirman que los reflejos, particularmente el patelar, están disminuidos o ausentes (Lorenz et al. 2011). Eventualmente puede ocurrir insuficiencia cardíaca (Taylor 2000). Los signos progresan lentamente hasta los 6 o 12 meses de edad y tienden a estabilizarse (Sharp et al. 1992; Braund 2003; Lorenz et al. 2011). Sin embargo, los perros con DM mayores de 1 año desarrollan fibrosis miocárdica, más evidente en la pared del ventrículo izquierdo, y con el tiempo suelen presentar cardiomiopatía dilatada (Valentine et al. 1989).

De forma característica, la distrofinopatía ligada al cromosoma X se expresa clínicamente en los machos. Sin embargo, en un estudio se ha demostrado la ocurrencia de la expresión del fenotipo clínico distrofinopático en hembras, algunas de ellas con deficiencia asociada de α_2 laminina (Shelton et al. 2001). Las perras afectadas mostraron una variedad de signos clínicos incluyendo debilidad generalizada, pérdida de masa muscular, temores, intolerancia al ejercicio, anomalías en la marcha y deformidad de los miembros. La actividad de la CPK estuvo variablemente elevada. De manera similar, fueron variables los cambios histopatológicos y la expresión de distrofina y α_2 laminina. Por este motivo la distrofia muscular debe ser sospechada en cualquier paciente joven con historia compatible, independientemente de la raza o sexo (Shelton y Engvall 2002), aunque su ocurrencia sea más común en machos de razas predispuestas (Taylor 2000).

Diagnóstico

La sospecha de enfermedad se obtiene a partir de la reseña (edad de inicio, raza, sexo) y los hallazgos obtenidos a partir del examen físico. Sin embargo, todos estos datos son inespecíficos y pueden corresponder a cualquier enfermedad neuromuscular.

El dosaje sérico de CPK puede estar extremadamente aumentado en los primeros días de vida y persistir hasta el inicio de los signos clínicos, principalmente en machos. En la EMG se observa la presencia de descargas pseudomiótónicas o miótónicas y potenciales espontáneos esporádicos. Las radiografías torácicas pueden mostrar asimetría del diafragma, con aplanamiento del pilar izquierdo o desplazamiento ventral, que puede estar acompañado por hernia hiatal (Brumitt et al. 2006).

En la biopsia hay una marcada variación en el tamaño de las miofibras, necrosis de fibras con infiltrado de macrófagos, regeneración, fibrosis y mineralización. En los estadios tempranos, la biopsia puede revelar solamente un cuadro miopático sin evidentes características distróficas, pero el contexto clínico y la morfología sugieren un diagnóstico diferente de una miopatía congénita específica, una miopatía metabólica o una enfermedad neurogénica (Bertini et al. 2011)

El análisis inmunohistoquímico puede confirmar la ausencia de distrofina. Las pruebas genéticas en Retriever dorado confirman la enfermedad (Sharp et al.

1992) y pueden ser utilizadas para identificar portadores (Bartlett et al. 1996).

Tratamiento

La DM no tiene tratamiento específico y el pronóstico en general es reservado a grave (Gaschen et al. 1995; Taylor 2000; Shelton et al. 2001; Shelton y Engvall 2002; Braund 2003). En la actualidad existe una activa investigación concerniente a la terapia génica. Los resultados preliminares han mostrado mejoría en la movilidad y en la funcionalidad muscular en perros distróficos tratados con un protocolo de terapia génica múltiple. La sobreexpresión farmacológica de la producción de utrofina (un parólogo de la distrofina) parece ser promisorio como potencial tratamiento para la enfermedad de Duchenne y la DM canina. La terapia con células madre en perros y humanos también se está investigando. Sin embargo, la investigación debe continuar antes que dichos tratamientos estén disponibles para su uso clínico (Dewey 2008).

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial deben considerarse el resto de las DM, otras miopatías degenerativas, como las miopatías congénitas no distróficas (miopatías centronucleares, miopatía nemalina) y las miopatías congénitas metabólicas.

Distrofia muscular hipertrófica felina

Los gatos 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 de este trastorno se ha podido identificar; consiste en deleciones que incluyen la región promotora de la distrofina muscular y el primer exón, y que resultan en fenotipos musculares que impiden la transcripción muscular específica de la distrofina (Winand et al. 1994b).

Los gatos afectados manifiestan los signos clínicos entre los 3 y los 6 meses de edad; consisten en 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 (Vos 1986; Gaschen et al. 1995), por lo que se ha propuesto denominar a esta condición

distrofia muscular felina hipertrófica (Gaschen et al. 1994, 1995). La hipertrofia involucra a la lengua y a los músculos laringeos, 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, demostrada mediante tinción inmunohistoquímica, provee el diagnóstico definitivo (Ródenas 2012). 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, síndrome hiperosmolar y falla renal aguda (Braund 1997; Dickinson y LeCouteur 2004).

Distrofia muscular por deficiencia de α_2 laminina

La distrofia muscular por deficiencia de α_2 laminina se ha comunicado en perros (Shelton et al. 2001; Shelton y Engvall 2002), y 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). En esta especie los signos comienzan aproximadamente a los 6 meses y consisten en debilidad generalizada, atrofia muscular progresiva, disminución de los reflejos tendinosos y contracturas severas que llevan a la rigidez generalizada (fig. 2) (video 1, gentileza de la Dra. Elizabeth Pacheco) (O'Brien et al. 2001). El diagnóstico definitivo se basa



Figura 2. 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.

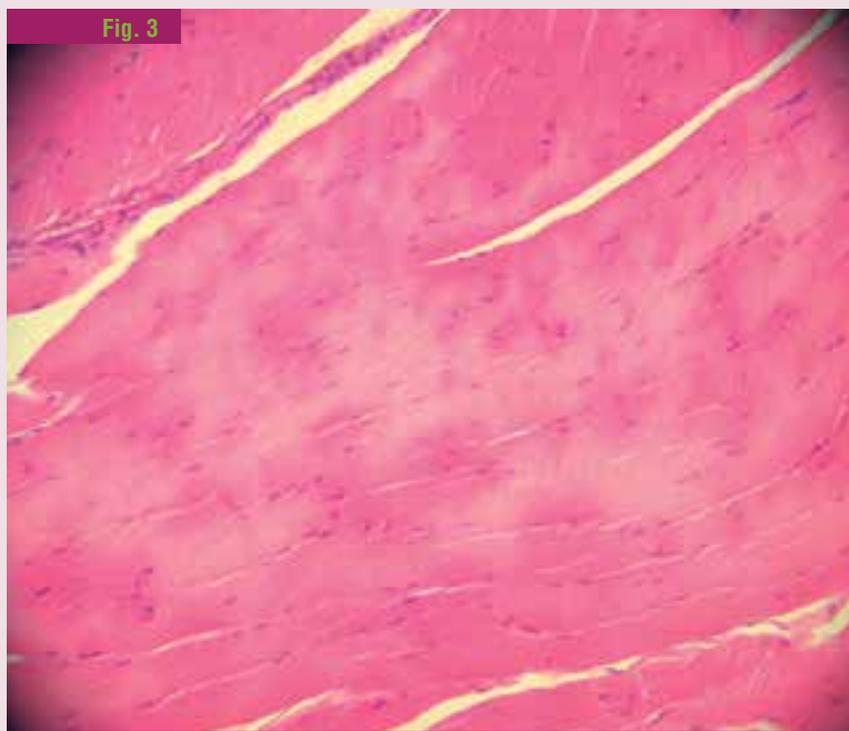


Fig. 3

Figura 3. Fotografía de una preparación histológica (tinción HE) de músculo bíceps femoral del gato correspondiente a la figura 2. 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.

en los cambios histopatológicos (fig. 3) y la confirmación de ausencia de α_2 laminina mediante inmunohistoquímica (Ródenas 2012).

Distrofia muscular ligada a la deficiencia de sarcoglicanos y distroglicanos

La distrofia muscular ligada a la deficiencia de sarcoglicanos y distroglicanos es poco frecuente en veterinaria. Se han comunicado unos pocos casos de sarcogli-nopatías en perros (Schatzberg et al. 2003; Schatzberg y Shelton 2004) y en gatos (Salvadori et al. 2009) y una distroglinopátia en gatos (Martin et al. 2008). Los sarcoglicanos y distroglicanos son una parte importante del CDG de la membrana muscular. Los signos clínicos son variables, de

inicio temprano, entre los 7 y los 9 meses de edad. Los signos clínicos de la sarcogli-nopatía del Boston terrier son semejantes a los de las distrofinopatías (debilidad, atrofia muscular progresiva, hipertrofia lingual y trismus mandibular), mientras que en el Cocker spaniel y el Chihuahua consisten en intolerancia al ejercicio, retraso en el desarrollo y letargia (Schatzberg et al. 2003; Schatzberg y Shelton 2004). En los gatos, los principales signos clínicos consistieron en disnea, reticencia a moverse y debilidad generalizada (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).

Miopatía distal del Rottweiler

En Rottweiler jóvenes se ha comunicado un trastorno miopático, probablemente heredado, que compromete de manera preferencial los músculos apendiculares distales (Hanson et al. 1998; Davis e Irwin 2003; Dewey y Talarico 2014). En un trabajo que incluyó 4 animales afectados, 2 de ellos eran hermanos, y otro de los perros restantes tenía un hermano con signos similares, que no pudo ser evaluado (Hanson et al. 1998). La etiología es desconocida, pero esta enfermedad parece ser similar a la *distrofia muscular distal* de los humanos (Hanson et al. 1998; Dewey y Talarico 2014). Este término describe un grupo de al menos 6 enfermedades musculares específicas que afectan fundamentalmente los músculos distales; es un trastorno principalmente dominante autosómico, aunque se han informado formas recesivas autosómicas en adultos jóvenes (Cabrera Serrano 2015; Mah et al. 2016).

Los animales con miopatía distal presentaron marcha anormal en las primeras semanas de vida. Los signos clínicos característicos consistieron en postura palmígrada y plantígrada, extensión de los dedos de los miembros torácicos, debilidad generalizada e intolerancia al ejercicio. El nivel de CPK fue normal en uno de los perros, y se encontró ligeramente elevado en otros 2 en los que se pudo evaluar. El EMG se realizó en 2 de los animales; en uno de ellos se identificaron ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación, mientras que en el otro no se observaron alteraciones. Ambos perros presentaron disminución de la amplitud de los potenciales de acción muscular en los músculos interóseos durante la evaluación de la velocidad de conducción motora. Todos los perros presentaban descenso de los niveles plasmáticos de carnitina. En 2 de los animales se realizó tinción inmunohistoquímica de distrofina, que resultó normal. Los 4 perros de este estudio fueron eutanasiados, 3 de ellos por la severidad de los signos clínicos y el otro por un trastorno de comportamiento no relacionado a la miopatía; este último perro fue suplementado con carnitina por vía oral y pareció mejorar, aunque no empeoró cuando se la dejó de administrar, por lo que su eficacia debería ser investigada en el futuro (Hanson et al. 1998). En la actualidad, el pronóstico para esta enfermedad es malo (Hanson et al. 1998; Davis e Irwin 2003; Dewey y Talarico 2014).

Disfunción faríngea/esofágica del Boyero de Flandes

En 24 perros Boyero de Flandes de los Países Bajos se ha comunicado una miopatía que afecta en forma primaria a la musculatura faríngea y esofágica (Peeters et al. 1991). En Estados Unidos se describió un cuadro similar en 4 hembras de la misma raza (Braund y Steinberg 1989). Aunque la patogénesis es incierta, la histopatología muscular mostró anomalías similares a las que se observan en la distrofia muscular relacionada a la deficiencia de distrofina. Se ha sugerido que este trastorno es análogo a la *distrofia muscular oculofaríngea* de los humanos (Braund y Steinberg 1989; Peeters et al. 1991). Los animales afectados manifestaron disfagia como signo clínico predominante, con una edad muy variable de presentación, entre las 5 semanas y los 9 años; algunos también presentaron regurgitación. El examen fluoroscópico reveló anomalías en los movimientos faríngeos y esofágicos. Los niveles de CPK fueron variables, aunque elevados en la mayoría de los animales en los que se pudo medir. En 2 de los perros, la biopsia muscular mostró anomalías no solo en los músculos faríngeos y esofágicos, sino también en los temporales, maseteros y en la musculatura laríngea. A 4 de los animales afectados se les realizó miotomía cricofaríngea; uno solo de ellos mejoró parcialmente. La mayoría de los perros fueron eutanasiados por la disfagia continua (Braund y Steinberg 1989; Peeters et al. 1991). En la actualidad, el pronóstico para esta enfermedad es desfavorable (Dewey y Talarico 2014).

Trastorno polisistémico del Springer spaniel inglés

En 3 perros jóvenes Springer spaniel inglés relacionados se ha comunicado un trastorno polisistémico, caracterizado por una combinación de polimiopatía, diseritropoyesis y anomalías cardíacas, que se sospecha puede ser una variante hereditaria de alguna distrofia muscular (Holland et al. 1991). Los perros afectados manifestaron los signos clínicos dentro de los primeros 6 meses de vida, y eran más pequeños de lo que correspondía a su edad. Dos de ellos tenían disminución del reflejo deglutorio, y el otro regurgitaba. Todos ellos desarrollaron atrofia de los músculos temporales, con trismus mandibular; en un menor grado se

fueron atrofiando los músculos de los miembros pelvianos, con marcha rígida e intolerancia al ejercicio. El diagnóstico se realizó en base a los hallazgos ante mortem y de necropsia; los perros tenían evidencia de polimiopatía, anemia diseritropoyética (eritrocitos con morfología anormal, incluyendo formas blásticas), diversas anomalías cardíacas y grados variables de megaesófago y motilidad esofágica alterada. Los niveles de CPK fueron variables, con ligera elevación en uno de los perros; no se hallaron alteraciones evidentes en el EMG. La biopsia muscular reveló divisiones de las miofibras y marcada variación de su tamaño. Los 3 animales fueron eutanasiados (Holland et al. 1991). En la actualidad no existe terapia para este trastorno, y el pronóstico es desfavorable (Dewey y Talarico 2014).

Distrofia miotónica

La distrofia miotónica es una enfermedad genética con una herencia autosómica dominante que afecta a los seres humanos (Jozefowicz y Griggs 1988; Machuca-Tzili et al. 2005), y se sospecha que puede afectar a los perros (Simpson y Braund 1985; Smith et al. 1998). Este tipo de distrofia es muy particular porque no hay una alteración del sarcolema, y la expresión clínica depende de trastornos moleculares complejos que alteran la función génica o la organización cromosómica. Se trata de un cuadro multisistémico que, por razones todavía no comprendidas, afecta preferentemente al músculo. Se acompaña de escaso o nulo aumento de CPK, debido a la degeneración muy lenta y gradual del músculo (Mathews 2003; Erazo-Torricelli 2004). En las personas se inicia generalmente durante la adolescencia o la juventud. Los signos clínicos consisten en una sensación de rigidez ocasionada por la dificultad de los músculos para relajarse después de un movimiento (miotonia) junto a una destrucción y disminución de fibras musculares (distrofia), que ocasiona pérdida progresiva de la fuerza muscular y debilidad subsecuente. Se observa dificultad en la expresión mímica por compromiso de los músculos faciales, bloqueo mandibular, ptosis palpebral y afección distal de los miembros (Machuca-Tzili et al. 2005). Suele haber compromiso cardíaco (trastornos del ritmo o de la conducción cardíaca) (Moorman et al. 1985), y otras manifestaciones por afección del SNC (trastornos del sueño y depresión), del

aparato digestivo (trastornos deglutorios), del metabolismo (diabetes) u otros órganos (calvicie, esterilidad). Se ha propuesto un defecto generalizado del metabolismo del ARN como posible mecanismo molecular para el aumento de la resistencia a la insulina que se observa en muchos pacientes con distrofia miotónica (Morrone et al. 1997); por estos motivos este tipo de distrofia podría clasificarse como una miopatía congénita metabólica. La biopsia muscular revela atrofia selectiva de fibras tipo 1 y aumento de núcleos centrales. En algunos casos se ha observado también hipertrofia de fibras tipo 2. Característicamente no hay necrosis. Estudios histopatológicos cardíacos muestran reemplazo de miocardio y del sistema excito-conductor por tejido fibroso y graso (Jozefowicz y Griggs 1988).

En los perros la distrofia miotónica está sospechada en el Rodesiano (Simpson y Braund 1985) y en el Boxer (Smith et al. 1998), pero no se ha podido confirmar aún. Se ha comunicado que los signos se desarrollaron entre los 3 y los 6 meses de edad en el primero, y a los 28 meses en el último. Ambos animales presentaron atrofia muscular, mientras que el Rodesiano también tenía disfagia que le impedía alimentarse. El EMG mostró descargas miotónicas. También se ha descrito un cuadro en potros, muy similar al que se observa en los humanos (Reed et al. 1988).

Miopatías congénitas no distróficas

Las miopatías congénitas no distróficas incluyen una constelación de características clínicas y patológicas que involucran típicamente a individuos con debilidad neuromuscular manifestada a una edad temprana, junto con hallazgos típicos en la biopsia muscular y niveles de CPK normales a levemente incrementados (Nance et al. 2012). Las 3 principales categorías clinicopatológicas definidas en medicina humana son las miopatías nemalínicas, miopatías con core, y miopatías centronucleares (Bertini et al. 2011; Nance et al. 2012).

Hallazgos recientes sugieren que las miopatías congénitas no distróficas constituyen un grupo diverso de trastornos con fenotipos clínicos e histológicos variados pero superpuestos, que muestran más similitudes que las esperadas. Hay evidencias crecientes que sugieren que algunas

de las características histológicas observadas en las biopsias musculares pueden ocurrir en un espectro que atraviesa los límites de las entidades genéticas individuales. Mutaciones en múltiples genes y mutaciones en un gen único pueden resultar en presentaciones fenotípicas e histológicas múltiples. Por otra parte, en el mismo paciente se pueden observar distintas características histopatológicas que alguna vez se consideraron definitorias para un determinado subtipo, asociadas con diagnósticos genéticos variables. Esta superposición de características refuerza el concepto de mecanismos fisiopatológicos superpuestos (Bertini et al. 2011; Nance et al. 2012). Avances recientes sugieren que una anomalía en el acoplamiento excitación-contracción muscular puede ser un tema común en todas las miopatías congénitas, a través de filamentos contráctiles malformados como ocurre en las miopatías nemalínicas, o por alteración de la homeostasis del calcio en la tríada (el componente funcional más pequeño de la fibra muscular que incluye el túbulo T y el retículo sarcoplásmico) en el caso de la miopatía miotubular/centronuclear y la miopatía con cores (North 2008; Nance et al. 2012; Erazo-Torricelli 2013).

En medicina veterinaria están bien caracterizadas las miopatías centronucleares y la miopatía nemalínica, que se describirán a continuación.

Miopatías centronucleares

Las miopatías centronucleares (MCN) son un grupo de miopatías congénitas no distróficas, bien definidas desde el punto de vista histopatológico, que se caracterizan por poseer una elevada proporción de miofibras pequeñas con el núcleo colocado centralmente, semejantes a miotubos, y la presencia de fibras "en collar", caracterizadas por la presencia de un anillo basófilo evidente siguiendo el contorno de la fibra muscular en el corte transversal (Pierson et al. 2005; Biancalana et al. 2012; North et al. 2014).

En los humanos, las MCN clásicas pueden resultar por mutaciones de características autosómicas dominantes en una parte del gen *DNM2* (Bohm et al. 2012), mientras que los casos autosómicos recesivos pueden deberse a mutaciones en los genes *BINI* (Prokic et al. 2014) y *RYR1* (Wilmshurst et al. 2010), que codifican la anfitisina 2 y el

receptor de rianodina, respectivamente. Un subgrupo importante y bien definido dentro de las MCN es la miopatía miotubular ligada al cromosoma X (de su sigla en inglés, XLMTM), asociada a mutaciones en el gen *MTM1* (Laporte et al. 1996), que codifica la miotubularina.

En medicina veterinaria, la primera mutación asociada con la MCN clásica fue identificada en un Labrador joven, con una mutación en el gen *PTPLA*, de características autosómicas recesivas (Blot et al. 2002a,b; Tiret et al. 2003); se la denominó *miopatía centronuclear del Labrador*; se ha identificado la mutación específica y se encuentra disponible una prueba genética (Pelé et al. 2005). MCN también fue hallada en perros jóvenes de raza Terrier de Manchester (Shelton et al. 2015) y en Collie del límite (Eminaga et al. 2012), aunque no se han identificado las mutaciones específicas. En 2013 se comunicó una MCN progresiva en un Gran danés joven, asociada a una mutación en el gen *BINI*, que fue denominada *miopatía hereditaria del Gran Danés* (Bohm et al. 2013). En la actualidad, estas variantes se denominan *formas autosómicas de la MCN* (Shelton et al. 2015).

En perros machos jóvenes de raza Labrador (Cosford et al. 2008) y Rottweiler (Shelton et al. 2015) se comunicó una MCN muy semejante al XLMTM de los humanos; en ambos casos se identificó una mutación sin sentido en el gen *MTM1*. Los cambios patológicos en las biopsias musculares fueron consistentes con una miopatía miotubular, y en la actualidad se denomina *miopatía miotubular ligada al cromosoma X* (Shelton et al. 2015).

La presentación clínica en perros jóvenes de las formas autosómicas de MCN o de la variante XLMTM es miopática en naturaleza (debilidad generalizada, atrofia muscular, hipometría). Se ha comunicado que los perros afectados por cualquiera de las variantes de la MCN presentan una alteración significativa en la prueba de caminata de 6 minutos, con valores aun menores que los perros afectados por insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis pulmonar u obesidad (Cerdá-Gonzalez et al. 2016). Sin embargo, estos signos clínicos de enfermedad muscular son absolutamente inespecíficos y no deben ser usados para el diagnóstico de un trastorno en particular. Si la actividad sérica de la CPK está notoriamente incrementada, es más probable que se trate de una distrofia más

que una miopatía congénita; en este caso, la interpretación de las biopsias musculares procesadas por un laboratorio experimental en el diagnóstico de enfermedades neuromusculares es de importancia clave, ya que las miopatías congénitas se definen por la presencia de cambios anatómicos específicos en secciones de muestras de músculo congeladas (Dubowitz y Sewry 2007). La identificación de miofibras pequeñas con el núcleo colocado centralmente, semejantes a miotubos, y la presencia de fibras "en collar", en ausencia de cambios distróficos, permite el diagnóstico de MCN autosómica o XLMTM. En este caso, la edad de inicio y el ritmo de progresión son los datos clínicos que permiten diferenciar entre ambos y deben ser usados para orientar la priorización de las pruebas genéticas. XLMTM está restringida a los machos, y los animales afectados presentan una debilidad muscular severa y progresiva, que comienza típicamente en los primeros 2 meses de vida, y requiere eutanasia a los 4 o 5 meses. En contraste, los perros con las mutaciones *PTPLA* y *BIN1* presentan fenotipos clínicos similares, tienden a manifestar los signos clínicos a una edad más avanzada y con frecuencia sobreviven con una buena calidad de vida (McKerrel y Braund 1986; Luján Feliu-Pascual et al. 2006). La MCN autosómica puede afectar tanto machos como hembras, generalmente de más de 3 meses de edad y los signos clínicos están relacionados con alteraciones en la postura y la marcha, y con disminución del reflejo patelar, que pueden empeorar con el frío y el ejercicio. El pronóstico tiende a ser mejor una vez que la enfermedad se estabiliza alrededor del año de edad, muchas veces con patrones aceptables (Shelton y Engvall 2002; Braund 2003). Aunque no existe tratamiento específico, la suplementación con L-carnitina (50 mg/kg, cada 12 horas) puede ser beneficiosa para mejorar la fuerza muscular (Shelton y Engvall 2002).

En consecuencia, el diagnóstico no debe realizarse basado exclusivamente en el examen físico, sino que requiere además la evaluación histopatológica con el fin de seleccionar las pruebas genéticas adecuadas para identificar la etiología (Shelton et al. 2015).

Miopatía nemalínica

La miopatía nemalínica (o filamentososa) 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. Ha sido comunicada esporádicamente en gatos (Cooper et al. 1986) y en 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 hiperadrenocorticismismo (Delauche et al. 1998; Rossmel Jr et al. 2009). La edad de aparición 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 en algunos casos (Cooper et al. 1986; Kube et al. 2006). En los perros los signos clínicos se inician entre los 10 meses y los 10 años de edad y consisten en temblores en los miembros, atrofia muscular progresiva con pérdida del reflejo patelar e incluso pérdida del reflejo flexor en todos los miembros (Delauche et al. 1998). 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).

Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonías no distróficas

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; Zapata-Wainberg et al. 2015). Si bien las canalopatías pueden relacionarse con un gran grupo de enfermedades que afectan a diversos sistemas, en este artículo analizaremos las enfermedades musculares relacionadas con canalopatías genéticamente determinadas, que incluyen las miotonías no distróficas, un subgrupo de los síndromes miotónicos.

Los *síndromes miotónicos* constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares congénitas que presentan en común el fenómeno denominado *miotonia*.

En base a los cambios microscópicos observados en el músculo, los síndromes clínicos que resultan en miotonia pueden suceder: (a) en asociación con cambios patológicos en las fibras musculares (distrófias miotónicas, que han sido descritas más arriba), o (b) en ausencia de patología muscular obvia (canalopatías del músculo esquelético o miotonías no distróficas) (Lehmann-Horn et al. 1990; Ebers et al. 1991; Hoffman y Wang 1993; Adams et al. 1997; Heatwole y Moxley III 2007; Lorenz et al. 2011). Las canalopatías del músculo esquelético (CME) se han comunicado en humanos y animales no humanos (Vite 2002). Resultan en hipo o hiperexcitabilidad de la membrana muscular afectada. La hipoexcitabilidad causa debilidad neuromuscular y parálisis; la hiperexcitabilidad resulta en espasticidad y miotonia; en algunos casos pueden combinarse ambas características clínicas en una sola enfermedad (Jurkat-Rott et al. 2002; Heatwole y Moxley III 2007; Zapata-Wainberg et al. 2015).

En las CME, la alteración de un mismo gen puede resultar en diferentes fenotipos clínicos e, inversamente, fenotipos similares pueden producirse por alteraciones en genes distintos. Por este motivo, las CME pueden clasificarse de acuerdo al gen afectado o según el cuadro clínico que producen (Zapata-Wainberg et al. 2015). En Medicina Humana, los canales iónicos de la membrana muscular que se asocian con estas enfermedades son aquellos con permeabilidad para los iones de sodio, potasio, calcio o cloro.

En los humanos, las *canalopatías por alteraciones del canal de cloro* incluyen la miotonia congénita, con 2 variantes, la forma autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) y la forma autosómica recesiva (enfermedad de Becker) (Heatwole y Moxley III 2007; Zapata-Wainberg et al. 2015). Ambas se producen por la mutación del gen que codifica para el canal de cloro del músculo esquelético (región 7q32 del gen *CLCN-1*) habiéndose descrito al menos unas 50 mutaciones (Rose et al. 2009). La forma recesiva estaría relacionada con mutaciones sin sentido, que producen una pérdida total de función, y la forma dominante con mutaciones de sentido erróneo, teniendo en cuenta que una misma mutación se puede comportar de ambas formas, probablemente debido

a diferencias en la expresión alélica del gen responsable (Mazón et al. 2012).

Las *canalopatías por alteraciones del canal de sodio* se producen por alteraciones en el gen *SCN4A* en el cromosoma 17q23-25 (Zapata-Wainberg et al. 2015). Las diferentes mutaciones de este gen pueden dar lugar a diversos fenotipos clínicos que varían entre la hiperexcitabilidad y la parálisis muscular; los primeros incluyen la paramiotonia congénita y las miotonías agravadas por potasio (miotonia fluctuante, miotonia permanente y miotonia sensible a la acetazolamida) (Kurkat-Rott et al. 2010; Heatwole y Moxley III 2007; Zapata-Wainberg et al. 2015); los que provocan parálisis muscular incluyen la parálisis periódica hipercalémica (Kurkat-Rott et al. 2010; Zapata-Wainberg et al. 2015) y la parálisis periódica normocalémica (Kurkat-Rott et al. 2010). Existen además fenotipos combinados, como por ejemplo la parálisis periódica hipercalémica con miotonia o con paramiotonia (Heatwole y Moxley III 2007; Kurkat-Rott et al. 2010).

Las *canalopatías por alteraciones del canal de calcio* incluyen la parálisis periódica hipocalémica. Resulta de la alteración del gen que codifica la región que otorga sensibilidad al voltaje a la subunidad α -1 del receptor de dihidropirinas de la membrana del músculo esquelético (Rose et al. 2009). Existen al menos 3 mutaciones del cromosoma 1q descritas relacionadas con esta entidad. La enfermedad es hereditaria con patrón autosómico dominante, de penetrancia variable (Zapata-Wainberg et al. 2015). Se ha comunicado también una parálisis periódica hipocalémica producida por mutaciones en 2 canales simultáneamente, tanto de sodio como de calcio (Jurkat-Rott et al. 2010; Jurkat-Rott y Lehmann-Horn 2010; Zapata-Wainberg et al. 2015).

Las *canalopatías por alteraciones del canal de potasio* incluyen el síndrome de Andersen-Tawil. Se trata de una tríada de signos clínicos compuesta por parálisis periódica, dismorfismo y arritmias ventriculares, y se produce por mutaciones de la subunidad Kir2.1 del gen *KCNJ2* que se encuentra en el cromosoma 17q. Se hereda de forma autosómica dominante (Jurkat-Rott y Lehmann-Horn 2010; Zapata-Wainberg et al. 2015).

Las CME comunicadas en medicina veterinaria incluyen la miotonia congénita

(Steinberg y Botelho 1962; Hickford et al. 1998; Toll et al. 1998; Rhodes et al. 1999; Vite 2002, 2006; Finnigan et al. 2007; Lobetti et al. 2009), y las parálisis periódicas hipocalémica (Edwards y Belford 1995) e hipercalémica (Jezyk 1982; Spier et al. 1990; Rudolph et al. 1992; Meyer et al. 1999).

Miotonía congénita

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 signos miotónicos es una hiperexcitabilidad de la membrana de la fibra muscular (Adams et al. 1997; Ptacek et al. 1991a, 1993; Zhang et al. 1996).

La miotonía congénita ha sido estudiada exhaustivamente en cabras (Bryant et al. 1968; Bryant 1969, 1979; Lipicky y Bryant 1966, 1971; Beck et al. 1996). A partir de los estudios *in vitro* del músculo miotónico de cabra, Bryant (1969; 1979) atribuyó la excitabilidad miotónica a una reducción de la conductancia del cloruro en el sistema tubular transversal. Estudios posteriores en músculos miotónicos humanos (Lipicky y Bryant 1971) demostraron una conductancia del cloruro similarmente baja (30% de la conductancia total de la membrana). Posteriormente se pudo documentar un defecto en el gen *CLC-1* que provocaba la alteración del canal de cloruro (Beck et al. 1996).

Prevalencia: Si bien la miotonía congénita se produce más frecuentemente en Chow chow y Schnauzer miniatura, se han comunicado casos aislados en perros de otras razas y gatos domésticos (Lorenz et al. 2011). En perros ha sido descrita, además de las razas mencionadas, en terrier de Staffordshire, Samoyedo, Gran danés, Labrador, Cocker spaniel, Pastor ganadero australiano, terrier blanco de West Highland, Rodesiano, terrier de Jack Russel y Pastor catalán, entre otros (Hill et al. 1995; Farrow y Malik 1981; Vite 2002, 2006; Montoliu 2004). También ha sido descrita en gatos (Hickford et al. 1998; Toll et al. 1998; Gandolfi et al. 2014) y en caballos (Steinberg y Botelho 1962).

Etiología: En los humanos, la miotonía congénita es hereditaria en forma autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) o recesiva (miotonía de Becker). Las miofibras son ricas en canales de cloruro dependientes de voltaje de tipo 1 (CLC-1), compuestos por 2 proteínas idénticas codificadas por el gen *CLCN-1* (Jentsch 2008) que permiten el flujo de iones de cloruro a través del sarcolema. Las anomalías en la codificación de los canales CLC-1 resultan en una conducción de cloruro alterada con la subsecuente incapacidad del músculo para relajarse (Beck 1996; Adams et al. 1997; Rhodes et al. 1999; Jentsch 2008).

En algunas razas de perros, como el Schnauzer miniatura, el Pastor ganadero australiano y el terrier de Jack Russel (Rhodes et al. 1999; Finnigan et al. 2007; Lobetti et al. 2009) y en gatos (Toll et al. 1998; Gandolfi et al. 2014) se ha demostrado la transmisión autosómica recesiva y se ha identificado la mutación genética responsable en canales CLC-1 caninos; se trata de un reemplazo en un residuo de treonina por metionina en el segmento transmembrana D5 (Rhodes et al. 1999). En la actualidad existe una prueba comercial para identificar tal mutación. En otras razas, como el Chow chow, terrier de Staffordshire y en el gato doméstico se sospecha de un proceso hereditario, aunque no se ha identificado la base genética (Hickford et al. 1998; Toll et al. 1998; Vite 2002, 2006). En el resto de las razas se ha descrito en forma esporádica y se desconoce el sustrato genético.

Fisiopatología: La miotonía congénita se produce por un estado prolongado de contracción muscular y un retardo en la relajación, que ocurre debido a un bloqueo en la conducción de cloruro en la fibra muscular debido a la pérdida de función de los canales de cloro (Farrow y Malik 1981; Fahlke et al. 1993; Hill et al. 1995). Esto resulta en un aumento de la concentración de potasio en el túbulo transversal, lo que facilita la despolarización de la membrana de la célula muscular y reactiva los canales de sodio, permitiendo la generación de nuevos potenciales con mayor facilidad y frecuencia que en condiciones normales (Zapata-Wainberg et al. 2015). Esta anomalía en el flujo iónico lleva a la hiperexcitabilidad de las miofibras, con aparición de potenciales de acción espontáneos (Beck et al. 1996).

Signos clínicos: 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 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). En Schnauzer miniatura se han comunicado anomalías dentales y craneofaciales, que no se producen en otras razas. Consisten en retraso en la erupción de los dientes deciduos o permanentes, maloclusión, incremento del espacio interdentario, dificultad para abrir y cerrar la boca, braquignatismo mandibular, protrusión de la lengua y aplastamiento del arco cigomático (Gracis et al. 2000).

En los gatos los signos clínicos son similares (Hickford et al. 1998; Toll et al. 1998). 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.

Diagnóstico: El diagnóstico se realiza mediante el reconocimiento de los signos clínicos en animales jóvenes de razas predispuestas y la exclusión de otras enfermedades neuromusculares que pueden producir signos similares.

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 (Farrow y Malik 1981; Hill et al. 1995). Eventualmente puede ser encontrada

una hipocolesterolemia y, en este caso, puede ser indicada una dieta rica en colesterol (Farrow y Malik 1981).

El EMG revela descargas polifásicas complejas que van oscilando en un rango de amplitud de 10 μ V 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 (Lorenz et al. 2011). 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).

En los perros se puede realizar la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la mutación del gen *CLC-1*. Sin embargo no todos los casos de miotonía congénita revelan esta mutación, por lo que un resultado negativo no excluye el diagnóstico en algunas razas (Rhodes et al. 1999; Lorenz et al. 2011).

Tratamiento: El tratamiento se basa en drogas que son estabilizantes de la membrana y disminuyen la excitabilidad de la musculatura esquelética (Vite 2006). En una evaluación subjetiva, la procainamida (500 mg cada 6 horas, vía oral) parece ser superior a la fenitoína (200 mg cada 6 horas, vía oral) y a la quinidina (100 mg cada 6 horas, vía oral) (Farrow y Malik 1981; Kwiecinski et al. 1992; Lorenz et al. 2011). Otras drogas que se han utilizado para tratar la miotonía incluyen la carbamazepina, tocainida, nifedipina y mexiletina (Dewey 2008).

La miotonía congénita no se considera una enfermedad progresiva, y los signos clínicos tienden a estabilizarse entre los 6 y los 12 meses de edad. El pronóstico a largo plazo es favorable porque, aunque no haya una mejoría sustancial de los signos clínicos, rara vez son invalidantes.

Diagnóstico diferencial: En el diagnóstico diferencial deben considerarse todos aquellos trastornos paroxísticos que provo-

quen espasmos tónicos de la musculatura esquelética, de cualquier origen.

La **hipertermia maligna** es un síndrome clínico autosómico dominante que afecta al músculo esquelético. En humanos presenta gran heterogeneidad genética, y se han reconocido diferentes variantes genotípicas y cónicas (Ruggieri y Arberas 2002). En medicina veterinaria se ha descrito en varias razas de perros y en gatos (Vite 2006). 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 sarcoplásmico 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 sarcoplásmico 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 sarcoplásmico 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 presentar 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 el diagnóstico, que identifica una mutación V547A en el gen RYR1. 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, 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).

Las **parálisis periódicas** serán tratadas más adelante.

Las **crisis tónicas de origen cerebral** suelen cursar con alteraciones autonómicas tales como micción, defecación o salivación, y no necesariamente están relacionadas con el inicio del ejercicio. La detección de anomalías neurológicas relacionadas a las crisis o en el período interictal, como por ejemplo alteraciones cognitivas o conductas anormales orientan la sospecha de enfermedad neurológica de origen central.

Algunas **disquinesias paroxísticas** pueden simular crisis miotónicas, pero la reseña contribuye a esclarecer el diagnóstico, ya que están asociadas a razas particulares.

El **síndrome de colapso inducido por ejercicio** (de su sigla en inglés EIC) es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva. Ocurre predominantemente en Labrador Retriever y sus mestizos (Taylor et al. 2008) pero también se observa en Retriever de la bahía de Chesapeake, Retriever revestido rizado y Retriever de Nueva Escocia, todas ellas razas que poseen una alta relación de parentesco con el Labrador Retriever (Patterson et al. 2008). Se ha comunicado además en Boykin Spaniel y Corgi Galés de Pembroke (Minor et al. 2011). EIC es causado por un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) c.767G>T en el gen canino *DNM1* que codifica la proteína dinamina 1 (Patterson et al. 2008); la mutación resulta en una sustitución R256L (arginina por leucina). La dinamina 1 es responsable del reciclaje de vesículas sinápticas en las terminaciones nerviosas durante un estímulo persistente y de alta frecuencia, por lo que su mutación resulta en una anomalía de la transmisión

sináptica que afecta la funcionalidad del sistema nervioso (Ferguson et al. 2007). EIC es considerada la causa más común de intolerancia al ejercicio en perros jóvenes de raza Labrador en Estados Unidos (Taylor et al. 2008). Un estudio realizado en esa raza en Brasil reveló que el 3.4% de los animales analizados (11/321) fueron homocigotas para el gen mutado y el 24% (79/321) fueron heterocigotas. Solamente 11 de los perros homocigotas presentaron signos clínicos compatibles con la enfermedad (Basso et al. 2015). Los signos clínicos consisten en debilidad muscular y falta de coordinación asociados a la actividad física, e incluso colapso mortal al participar en un ejercicio extenuante. Los perros homocigotas para la mutación c.767G>T son normales en el reposo y pueden tolerar un ejercicio leve a moderado, pero períodos de 5 a 20 minutos de actividad vigorosa o la excitación extrema pueden inducir debilidad o colapso (Patterson et al. 2008; Taylor et al. 2009; Minor et al. 2011; Basso et al. 2014, 2015), e incluso la muerte en el 2% de los animales afectados (Taylor et al. 2008). Los perros con EIC no pueden realizar un entrenamiento intenso o trabajo de campo, pero pueden vivir vidas normales como mascotas (Taylor et al. 2008; Taylor et al. 2009). En la actualidad se encuentra disponible una prueba de ADN para identificar la mutación EIC en varias de las razas afectadas por este síndrome genético (Minor et al. 2011).

Un trastorno denominado **colapso del Collie del límite** (de su sigla en inglés, BCC) es reconocido como una de las causas de intolerancia al ejercicio en perros de esa raza en América del Norte, Europa y Australia (McPartland 2005; Taylor 2011; Taylor et al. 2016a,b). Los perros con BBC son normales durante el reposo, pero ocasionalmente desarrollan incoordinación en la marcha y alteración del sensorio después de 5 a 15 minutos de ejercicio intenso. Este trastorno también se ha denominado hipertermia inducida por ejercicio, intolerancia al calor, colapso inducido por ejercicio, y "tambaleos" (McPartland 2005; Taylor et al. 2016a). Los episodios de colapso son impredecibles y solamente ocurren durante, o inmediatamente después de un ejercicio extenuante, al igual que sucede en el EIC; sin embargo, los perros con BBC presentan también alteración de la conciencia, tetraataxia, aumento del tono extensor en los miembros pelvianos y arrastre del dorso de los dedos al caminar (**video 2**, **video 3** y **video 4**, gentileza de la

Dra. Florencia Alarcón) (Taylor 2011; Taylor et al. 2016b). No se observa ningún tipo de anomalía física o bioquímica en los animales afectados (Taylor 2011; Taylor et al. 2016a). En 2 estudios, las pruebas genéticas para las mutaciones V547A *RYR1* (asociada a la hipertermia maligna), y R265L *DNM1* (asociada a EIC) fueron negativas (Taylor et al. 2016a,b). En la actualidad se supone que BBC es un desorden episódico distinto, de probable origen genético, que podría ser el resultado de un trastorno funcional difuso del sistema nervioso central (Taylor et al. 2016b).

Parálisis periódicas: canalopatías neuromusculares

La **miopatía hipocalémica** se ha comunicado en gatitos Birmanos (Edwards y Belford 1995), y se caracteriza por un cambio en las concentraciones de potasio, que pasa súbitamente desde el compartimento extracelular al intracelular (Dow et al. 1987; Jones et al. 1998; Mason 1988). 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 α -1 del canal de calcio del músculo esquelético. Esta subunidad, que es parte del complejo del 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 ani-

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

La **miopatía hipercalémica** se ha comunicado en perros (Jezyk 1982) y en caballos American paint, Appaloosas, y Cuarto de milla y sus mestizos (Spier et al. 1990; Rudolph et al. 1992; Meyer et al. 1999), y se ha denominado *parálisis periódica hipercalémica* (PPHC) (Lorenz et al. 2011). En los caballos Cuarto de milla se ha identificado la mutación responsable del trastorno, que consiste en un cambio de fenilalanina a leucina en uno de los dominios transmembrana de la proteína SCN4A homóloga a la humana (Rudolph et al. 1992). El perfil de la enfermedad es muy similar en todos los aspectos a la forma humana de PPHC, con 2 excepciones: en caballos siempre cursa con miotonía y se han descrito casos de muerte súbita durante los episodios (Meyer et al. 1999); en la actualidad constituye un modelo animal espontáneo para esta enfermedad (Naberhaus et al. 2008). En gatos se comunicó un cuadro clínico caracterizado por episodios de rigidez agravados por la administración de potasio (Kiesewetter et al. 2011).

La PPHC se produce a consecuencia de un defecto en los canales de sodio del músculo esquelético (Naberhaus et al. 2008; Lorenz et al. 2011; Zapata-Wainberg et al. 2015). Es de transmisión autosómica dominante, y está causada por mutaciones en el gen *SCN4A*, que codifica la subunidad α del canal de sodio muscular o canal de tipo IV. Se trata de una proteína transmembrana de 1.836 aminoácidos que, junto a la subunidad β del canal, media la permeabilidad de las membranas musculares excitables a los iones de sodio. El canal adopta conformaciones abiertas o cerradas en función de las diferencias de voltaje, y el sodio pasa a través del poro de acuerdo con su gradiente electroquímico. El gen, que tiene 24 exones y se localiza en el cromosoma 17q23-25, fue identificado como la causa de la enfermedad mediante cartografía genética (Ptacek et al. 1991a, 1993) y análisis mutacional (Ptacek et al. 1991b, 1993; Rojas et al. 1991) en familias humanas afectadas. Las diferentes mutaciones de este gen pueden dar lugar a fenotipos que van desde la parálisis muscular (PPHC) a la hiperexcitabilidad muscular (paramiotonía congénita, miotonías agravadas por potasio [miotonía fluctuante, miotonía permanente y miotonía sensible a la acetazolomida]),

pasando por fenotipos combinados de las dos anteriores (Zapata-Wainberg et al. 2015).

La fisiopatología de la PPHC, al igual que la de las restantes canalopatías, ha sido objeto de varias revisiones (Barchi 1997; Lehmann-Horn y Jurkat-Rott 1999; Cannon 2002). Los defectos estructurales y/o funcionales en el canal de sodio muscular causados por mutaciones en el gen *SCN4A* consisten generalmente en sustituciones aminoacídicas. Mediante estudios funcionales en células en cultivo se ha demostrado que los 2 cambios más frecuentes en *SCN4A* causantes de PPHC, p.Thr704Met y p.Met1592Val, impiden la inactivación del canal que sigue normalmente a un potencial de acción, dando lugar a un flujo incontrolado de sodio hacia el interior de la fibra muscular (Cummins y Sigworth 1996; Hayward et al. 1999; Bendahhou et al. 2002). Como consecuencia, la fibra se despolariza, impidiendo la generación de nuevos potenciales de acción. La entrada masiva de sodio dentro de las células provoca una salida de potasio que explica los niveles aumentados de este catión en sangre que son característicos de la enfermedad (Naberhaus et al. 2008).

En medicina veterinaria la PPHC se comunicó en una hembra Pit bull de 7 meses de edad que presentaba episodios de 10 a 15 segundos de colapso asociado al ejercicio, hipotonía en los miembros y en el cuello, y protrusión de la lengua (Jezyk 1982). Los episodios aumentaron en frecuencia con el correr del tiempo. El diagnóstico se apoyó en los signos clínicos, sustentado por un aumento de las concentraciones séricas de potasio. Los signos clínicos se exacerbaban con la administración de potasio por vía oral, lo que se utilizó como apoyo diagnóstico. En 12 gatos Europeos de pelo corto se comunicó un cuadro de rigidez muscular agravada por potasio. La edad de inicio de los signos clínicos varió entre los 2 meses a los 3 años y, aunque se sospechó una relación genética entre los animales afectados, no pudo comprobarse. Los resultados de la evaluación neurológica fueron normales en los gatos durante el reposo, pero todos ellos manifestaron episodios de espasticidad muscular inducidos por el estrés o por el ejercicio. Los exámenes complementarios no evidenciaron ningún tipo de anormalidad; sin embargo, la administración de una dieta enriquecida con potasio resultó en severo agravamiento de los signos clínicos, lo que permitió el

diagnóstico de rigidez muscular agravada por potasio (Kiesewetter et al. 2011).

El autor ha observado un cuadro caracterizado clínicamente por episodios combinados de parálisis episódica y rigidez muscular en una camada de 4 cachorros Shi-tzú (3 hembras y 1 macho), con inicio de los signos entre los 45 y los 60 días de edad (datos no publicados). Con la administración de acetazolamida las manifestaciones clínicas mejoraron inicialmente para desaparecer por completo luego de 3 meses de tratamiento. Los signos clínicos variaron con el tiempo y entre los hermanos: en 3 de los perros, inicialmente consistían en episodios de debilidad, con flaccidez de los miembros pelvianos que a los pocos días involucró también a los miembros torácicos, con incapacidad de corregir el decúbito esternal; eran diarios y la duración fluctuaba desde minutos a varias horas (**video 5**, **video 6** y **video 7**). En una de las perras, los episodios comenzaron con rigidez de los miembros pelvianos, sin flaccidez (**video 8** y **video 9**). En poco tiempo, todos los animales empezaron a presentar rigidez del tronco y de los miembros pelvianos, a veces con contracciones lateralizadas de la cabeza y la musculatura cervical en 2 de los perros (**video 10** y **video 11**), que también presentaron el denominado signo de von Graefe o *lid lag*, un fenómeno miotónico que consiste en la imposibilidad del párpado superior para acompañar los movimientos del globo ocular hacia abajo después de haber dirigido la mirada hacia arriba (McArdle 1962). Todos los episodios fueron notoriamente más severos en el macho que en las hembras. Luego de la administración de acetazolamida, en los primeros 2 meses las manifestaciones clínicas se limitaron a episodios de rigidez de miembros pelvianos durante la marcha o la carrera, desencadenados generalmente por situaciones de excitación (**video 12**, **video 13** y **video 14**), para desaparecer por completo luego de 3 meses de tratamiento. El examen neurológico de todos los animales afectados fue normal en el reposo; los análisis de sangre revelaron hipercalemia en uno solo de los perros. El diagnóstico presuntivo fue PPHC con mionotonia debido a una canalopatía por alteraciones del canal de sodio (Jurkat-Rott y Lehmann-Horn 2010).

En una camada de 7 cachorros de raza Pastor alemán, el autor ha observado un cuadro caracterizado por episodios de severa rigidez muscular en los miembros pelvianos, producida un rato después de iniciado el

ejercicio (datos no publicados). La rigidez era tan intensa que provocaba la caída de los animales afectados, que quedaban gritando en decúbito lateral (**video 15**). La duración de los episodios era de segundos a pocos minutos, y se repetían 2 a 3 veces al día. Todos los cachorros estaban afectados, pero en 3 de ellos (2 machos) los signos eran mucho más severos. Las manifestaciones clínicas comenzaron cuando empezaron a caminar, entre los 15 y los 20 días de vida. El examen neurológico entre episodios fue normal en todos los animales. Los padres eran normales, y era la primera vez que esa pareja se apareaba, aunque por separado ya lo habían hecho, sin antecedentes en las camadas resultantes. Los análisis de sangre revelaron hipercalemia en todos los cachorros. Fueron tratados con acetazolamida, con resolución inmediata de los signos clínicos (**video 16**). El diagnóstico presuntivo fue PPHC con paramiotonia (miotonia paradójica) debido a una canalopatía por alteraciones del canal de sodio (Jurkat-Rott y Lehmann-Horn 2010).

El tratamiento de la PPHC consiste en disminuir la hipercalemia con fármacos como la acetazolamida, mineralocorticoides, fludrocortisona y dietas bajas en potasio (Naberhaus et al. 2008; Jurkat-Rott y Lehmann-Horn 2010; Ródenas 2012; Zapata-Wainberg et al. 2015).

Miopatías metabólicas congénitas

Las miopatías metabólicas congénitas (MMC) ocurren por una anomalía metabólica hereditaria, genéticamente determinada, que afecta el sistema energético del músculo esquelético, y que provoca un defecto en la utilización de la energía (Miró et al. 2000; Navarro et al. 2008; Cabrera Serrano 2015). Las MMC pueden manifestarse con signos episódicos y reversibles (intolerancia al ejercicio, mialgias, calambres o episodios de rabdomiolisis), o bien por debilidad muscular fija y generalmente progresiva (DiMauro y Lamperti 2001). Sin embargo, los trastornos que presentan signos episódicos pueden desarrollar debilidad fija durante la evolución de la enfermedad, y los que se manifiestan por debilidad fija pueden superponer signos episódicos (Cabrera Serrano 2015).

Las MMC son una de las causas posibles de rabdomiolisis, que consiste en la lesión aguda de las fibras musculares

con liberación de su contenido al torrente sanguíneo, producida en estos casos por la insuficiente producción de energía. La falla energética resulta en el fracaso de las bombas iónicas que mantienen la homeostasis del calcio. La masiva entrada de calcio en el sarcoplasma activa proteasas y fosfolipasas que condicionan la destrucción de la miofibrila. Los episodios se presentan en condiciones de elevada demanda energética, generalmente relacionadas al ejercicio, pero también con el ayuno o las enfermedades febriles. Cuando la destrucción muscular es lo suficientemente extensa, la mioglobina liberada puede precipitar en los túbulos renales provocando una insuficiencia renal aguda (Cabrera Serrano 2015).

Las MMC se clasifican en 3 grandes grupos: a) las miopatías por alteraciones en el metabolismo del glucógeno (glucogenosis); b) las miopatías por alteraciones en el metabolismo lipídico; y c) las miopatías debidas a deficiencias de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial (Navarro et al. 2008).

Las *glucogenosis* son un grupo de enfermedades hereditarias causadas por la falta de una o más enzimas que intervienen en la síntesis o degradación del glucógeno, y que se caracterizan por el depósito de cantidades o tipos anormales de glucógeno en los tejidos. En los humanos todos los tipos de glucogenosis se heredan de forma autosómica recesiva, a excepción del tipo VI, que se transmite ligado al cromosoma X. Las manifestaciones clínicas, la gravedad y la edad de comienzo son variables y dependen de la expresión específica de cada uno de los sistemas enzimáticos afectados de los distintos órganos (López Higuera et al. 2006). Los tejidos que se afectan con mayor frecuencia y gravedad, debido a que presentan cantidades abundantes de glucógeno, son el hígado y el músculo, aunque algunas glucogenosis pueden afectar también otros órganos como el miocardio. Las glucogenosis que provocan trastornos con hepatomegalia e hipoglucemia son los tipos Ia (enfermedad de von Gierke), Ib, IIIa y IIIb, VI (enfermedad de Hers) y VIa; los trastornos que pueden resultar en cirrosis hepática incluyen los tipos IIIa y IIIb (enfermedad de Forbes y enfermedad de Cori), y el tipo IV (enfermedad de Andersen). Los tipos de glucogenosis que

provocan alteración energética muscular incluyen el V (enfermedad de McArdle y VII (enfermedad de Tauri). La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe es generalizada, con importante participación neuromuscular, incluido el miocardio, siendo una de las formas más graves, que en los humanos se manifiesta en el primer año de vida y suele ser mortal hacia los 2 años de edad (Navarro et al. 2008; López Higuera et al. 2006). Otras glucogenosis musculares menos frecuentes son los tipos VIII, IX, X y XI, que implican formas leves, con intolerancia al ejercicio y mialgias, de inicio en la adolescencia y juventud (Navarro et al. 2008).

Las *miopatías por alteraciones en el metabolismo lipídico* se caracterizan por la alteración en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, donde son metabolizados mediante la beta oxidación, proporcionando la energía necesaria al músculo. Además del sistema muscular pueden afectarse otros tejidos, especialmente el hígado, el corazón y el sistema nervioso central (Navarro et al. 2008). En los humanos se han descrito trastornos con signos episódicos, que incluyen la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II, la deficiencia de acetil coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga (deficiencia de VLCAD) y la deficiencia de Lipin-1; y enfermedades por depósito de lípidos, que incluyen la deficiencia primaria de carnitina, y la aciduria glutárica tipo II (deficiencia múltiple de acilcoenzima A deshidrogenasa A) (Miró et al. 2000; Navarro et al. 2008; Cabrera Serrano 2015)

Las *miopatías mitocondriales* son, en su mayoría, de herencia materna debido a mutaciones en el ADN mitocondrial, aunque se han descrito casos de herencia autosómica por mutaciones en el ADN nuclear que codifica proteínas mitocondriales. En el caso de mutaciones en el ADN mitocondrial, se observa una gran heterogeneidad clínica, determinada por la diferente proporción de ADN normal y mutado que hay en las células y tejidos (heteroplasmia). Es necesaria una cantidad mínima de ADN mitocondrial mutado (efecto umbral) para causar patología en determinado tejido o individuo. En los humanos, la gran mayoría se manifiesta clínicamente en la edad adulta (Navarro et al. 2008); se presentan con debilidad muscular fija,

que en algunos casos afecta de forma característica a la musculatura extrínseca del ojo y a los elevadores de los párpados (Cabrera Serrano 2015). La biopsia muscular suele ser muy característica, con "fibras rojas rasgadas", aumento de la actividad de la succinato deshidrogenasa (indicativas de proliferación mitocondrial), y fibras citocromo oxidasa negativas (Navarro et al. 2008). En humanos se han descrito la oftalmoplejia externa progresiva, el síndrome de Kearns-Sayre, la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, las miopatías causadas por mutaciones en *MTCYB* (que codifica la citocromo B mitocondrial), y las deficiencias secundarias de coenzima Q10 causadas por mutaciones en *ETFDH* (Navarro et al. 2008; Cabrera Serrano 2015).

Las MMC que se han descrito en medicina veterinaria incluyen ciertas enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad por acumulación de lípidos y miopatías mitocondriales.

Las deficiencias enzimáticas que provocan la acumulación anormal de glucógeno (**miopatías de almacenamiento de glucógeno**) son raras en medicina veterinaria. Los signos clínicos se manifiestan antes del año de edad y, además de la debilidad muscular generalizada y progresiva, incluyen megaesófago, disfonía y trastornos en otros órganos como hepatomegalia, anomalías cardíacas y períodos de colapso hipoglucémico (Ródenas 2012). En función de la enzima deficitaria se han descrito distintos tipos de glucogenosis asociadas a miopatías en perros y gatos. La deficiencia de glucosa-6-fosfatasa provoca la glucogenosis tipo Ia (enfermedad de von Gierke) y se comunicó en Maltés (Kishnani et al. 1997). La deficiencia de α -1,4-glucosidasa (α -glucosidasa ácida lisosómica) provoca la glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe), y ha sido comunicada en el Pastor lapón (Walvoort et al. 1982). La deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa provoca la glucogenosis tipo IIIa (enfermedad de Cori) y ha sido comunicada en Pastor alemán (Ceh et al. 1976), Akita inu (Rafiqzaman et al. 1976) y Retriever revestido rizado (Gregory et al. 2007). La deficiencia de enzima desramificadora provoca la glucogenosis tipo IV (enfermedad de Andersen) y ha sido comunicada en gatos Bosque de Noruega (Fyfe et al. 1992). La deficiencia de fosfofructoquinasa provoca la glucogenosis tipo

VII (enfermedad de Tarui), y se ha comunicado en Springer spaniel inglés (Vora et al. 1985) y en Cocker spaniel americano (Giger et al. 1992).

El diagnóstico definitivo de las glucogenosis requiere la demostración de la actividad enzimática deficiente para la enzima en cuestión. Otras evidencias de apoyo incluyen la presencia de signos clínicos de miopatía en un animal joven de una raza predispuesta, niveles anormales de CPK y/o de actividad EMG, y evidencia de acumulación de glucógeno en las miofibras, determinado por biopsia. En la actualidad existe una prueba genética para identificar la glucogenosis tipo III en el Retriever revestido rizado. No existe tratamiento efectivo para este tipo de enfermedades, y la mayoría de los pacientes son eutanasiados debido al debilitamiento progresivo luego de 1 o 2 años de vida (Dewey y Talarico 2016). En los humanos, la terapia es de sostén; en las glucogenosis que afectan predominantemente al hígado va dirigida a evitar la hipoglucemia y la acidosis láctica mediante la ingesta frecuente de pequeñas cantidades de alimentos que contengan carbohidratos o con suplementos de almidón de maíz, así como la administración nocturna de alimentación mediante sonda nasogástrica. En las glucogenosis que afectan predominantemente al músculo, la terapia apunta a limitar el ejercicio anaeróbico; en algunos pacientes resulta útil la dieta rica en proteínas (López Higuera et al. 2005).

Las **miopatías por defectos en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga** provocan el almacenamiento de lípidos en el interior de las fibras musculares, especialmente las de tipo I. En medicina veterinaria se comunicó el hallazgo de acúmulos anormales de gotas de lípidos, localizadas predominantemente en fibras tipo 1, en muestras frescas congeladas de 25 perros con mialgia, debilidad y atrofia muscular. En comparación a los controles, los animales afectados presentaron acidosis láctica, hiperalaninemia, aciduria láctica y pirúvica, incremento variable de la excreción urinaria de ésteres de carnitina y deficiencia de carnitina muscular. Si bien el defecto bioquímico aún no ha sido caracterizado, dichos hallazgos sugieren que el trastorno puede deberse a errores en el metabolismo mitocondrial oxidativo

(Shelton 1998). Los signos clínicos más frecuentes de este tipo de miopatía metabólica son la debilidad generalizada, intolerancia al ejercicio, atrofia muscular y, en casos más graves, presencia de mialgia (Shelton 1998; Platt et al. 1999). El diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos (exceso de depósitos lipídicos en las fibras musculares, particularmente las de tipo 1, visualizado mediante tinciones especiales). Posteriormente se deben realizar pruebas adicionales para diagnosticar el defecto metabólico específico, como determinación de carnitina en músculo, plasma y orina, determinación de piruvato, lactato y relación piruvato/lactato antes y después del ejercicio, y cuantificación de aminoácidos plasmáticos. Con la administración de L-carnitina, coenzima Q y vitamina B algunos animales pueden mejorar; sin embargo el pronóstico es reservado y desconocido, debido al reducido número de casos comunicados (Ródenas 2012).

Las **miopatías mitocondriales** son secundarias a un defecto bioquímico en la cadena respiratoria, en el proceso de fosforilación oxidativa. La mayoría se producen a consecuencia de mutaciones genéticas; en medicina veterinaria se comunicaron en varias razas. En el Clumber spaniel (Cameron et al. 2007) y Sussex spaniel (Abramson et al. 2004) se ha descrito una mutación en la enzima mitocondrial piruvato deshidrogenasa fosfatasa, responsable del metabolismo de la glucosa en el ciclo de Krebs; los animales afectados son homocigotas para esta mutación. Existe una prueba genética disponible (Abramson et al. 2004; Cameron et al. 2007). En el Viejo Pastor inglés también se comunicó una miopatía mitocondrial causada por una deficiencia de la enzima citocromo c oxidasa, y una reducción en la utilización del piruvato (Breitschwerdt 1992). Además se han descrito otras miopatías mitocondriales no clasificadas en Pastor Alemán (Paciello et al. 2003), terrier de Jack Russel (Olby et al. 1997), Springer spaniel (Tauro et al. 2008), Labrador (Cerdá-Gonzalez 2010) y Grifón de puntería de pelo de alambre o Grifón Korthals (Shelton 1993). Los signos clínicos suelen iniciarse antes del año de edad. El principal signo, y a veces el único, es la intolerancia al ejercicio. A veces también se observa marcha rígida con hipometría y atrofia o

hipotonía muscular (Platt y Shelton 2004). El diagnóstico de una miopatía mitocondrial se basa principalmente en el análisis de piruvato, lactato y la relación piruvato/lactato antes y después del ejercicio. La biopsia muscular puede mostrar acúmulos anormales inespecíficos en las mitocondrias, pero el hallazgo más característico es la presencia de depósitos subsarcolémicos e intermiofibrilares ("fibras rojas rasgadas") que se tiñen con tinciones especiales (Ródenas 2012). El tratamiento es sintomático y consiste en la administración de una dieta rica en lípidos y baja en carbohidratos y proteínas, además de riboflavina, coenzima Q y L-carnitina (Shelton et al. 2000). El pronóstico es variable, ya que en algunos animales los signos pueden estabilizarse temporariamente.

Conclusiones

Las EMC son trastornos heterogéneos en lo que se refiere a edad de inicio, manifestaciones clínicas, asociación o no de compromiso del SNC, gravedad y evolución. El diagnóstico se establece por la historia familiar, los signos clínicos, el examen físico y una combinación variable de determinaciones analíticas, fundamentalmente enzimas musculares, estudios neurofisiológicos, estudios de muestras biológicas (básicamente músculo), y estudios genéticos. Son frecuentes las dificultades diagnósticas, porque son necesarias técnicas no disponibles en muchos sitios, lentas, complejas y caras, y no siempre garantizan la obtención de resultados. Como son enfermedades raras, es difícil adquirir experiencia en su manejo, especialmente en casos menos frecuentes o atípicos. Está claro, además, que cualquier enfermedad rara corre el riesgo de ser subdiagnosticada por el simple hecho de desconocer el protocolo adecuado para identificarla. En los últimos años se están produciendo continuos avances, sobre todo en técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular, que mejoran los resultados diagnósticos y que exigen un gran esfuerzo de permanente actualización a los profesionales implicados en su reconocimiento.

La importancia, trascendencia o impacto de las EMC viene determinada por muchos factores, además de por su frecuencia. Un supuesto estimador de

importancia contemplaría indicadores como las dificultades diagnósticas, el abanico de diagnósticos diferenciales que se plantean, la complejidad y disponibilidad de los exámenes complementarios necesarios para establecerlo, su carácter hereditario o no, y, en su caso, las posibilidades de establecer un asesoramiento genético y de realizar el diagnóstico prenatal. Se debería considerar también, en las EMC no fatales, la gravedad del problema y sus perspectivas futuras en cuanto a cronicidad, posibles complicaciones y grado de discapacidad, las posibilidades terapéuticas y la complejidad de las mismas, y la necesidad de diferentes especialistas y equipos multidisciplinarios en sus cuidados, así como el ritmo de los avances en su conocimiento.

Referencias bibliográficas

- Abramson CJ; Platt SR; Shelton GD. 2004. Pyruvate dehydrogenase deficiency in a Sussex spaniel. *J Small Anim. Pract.*;45:162-165.
- Adams R, Victor M, Ropper AH. 1997. Principles of Neurology. 6ta. Ed. Mc Graw-Hill International Editions, New York. Fasc.X, 1221-1347.
- Awamura Y, Uchida K, Arikawa-Hirasawa E. 2008. Long-term follow-up of laminin α_2 (merosin)-deficient muscular dystrophy in a cat. *J Feline Med Surg*;10:274-279.
- Bagshaw RJ, Cox RH, Rosenberg H. 1981. Dantrolene treatment of malignant hyperthermia. *J Am Med Assoc*;178:1029.
- Baltzer WI, Calise DV, Levine JM, Shelton GD, Edwards JE, Steiner JM. 2007. Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a Weimaraner. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*; 43:227-232.
- Barchi RL. 1997. Ion channel mutations and diseases of skeletal muscle. *Neurobiol Dis*;4:254-64
- Bartlett RJ, Winand NJ, Secore SL, Singer JT, Fletcher S, Wilton S, et al. 1996. Mutation segregation and rapid carrier detection of X-linked muscular dystrophy in dogs. *Am. J. Vet. Res.*; 57(5):650-654.
- Basso R, Olivera-Filho JP, Palumbo M, Zakia L, Pessoa Araujo Jr J, Borges. 2014. Colapso induzido pelo exercício em um Labrador Retriever. *Ciência Rural, Santa Maria, v.44, n.9, p.1629-1631.*
- Basso R, Olivera-Filho JP, Palumbo M, Zakia L, Pessoa Araujo Jr J, Borges A. 2015. Occurrence of DNM1 SNP c.767G>T responsible for exercise-induced collapse in Labrador Retriever in the Sao Paulo state. *Pesquisa Veterinária Brasileira*;35(5):486-490.
- Beck CL, Fahleke C, George AL Jr. 1996. Molecular basis for decreased muscle chloride conductance in the myotonic goat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 93:11248-11252.
- Bendahhou S, Cummins TR, Kula RW, Fu HY, Ptacek LJ. 2002. Impairment of slow inactivation as a common mechanism for periodic paralysis in DSIS4-S5. *Neurology*;58:1266-72.
- Bergman RL, Inzana KD, Monroe WE. 2002. Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a Labrador retriever. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*; 38:255-261.
- Bertini E, D'Amico A, Gualando F, Petrini S. 2011. Congenital muscular dysgytrophies: a brief review. *Semin Pediatr Neurol*;18:277-288.
- Biancalana V, Beggs AH, Das S, Jungbluth H, Kress W, Nishino I, et al. Clinical utility gene card for: Centronuclear and myotubular myopathies. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20. doi: 10.1038/ejhg.2012.91.
- Blot S, Tiret L, Thibaud J-L. 2002a. A new canine model of dystrophinopathy in a Labrador retriever (abstract). En: Proceedings of the European Society of Veterinary Neurology 15th Annual Symposium, Philadelphia, PA. European Society of Veterinary Neurology and European College of Veterinary Neurology.
- Blot S, Tiret L, Devillaire AC, Fardeau M, Dreyfus PA. 2002b. Phenotypic description of a canine centronuclear myopathy. *J Neurol Sci*;199:S9.
- Bohm J, Biancalana V, Dechene ET, Bitoun M, Pierson CR, Schaefer E, et al. 2012. Mutation spectrum in the large GTPase dynamin 2, and genotype-phenotype correlation in autosomal dominant centronuclear myopathy. *Hum Mutat*;33:949-59.
- Bohm J, Vasli N, Maurer M, Cowling BS, Shelton GD, Kress W, et al. 2013. Altered splicing of the BIN1 muscle-specific exon in humans and dogs with highly progressive centronuclear myopathy. *PLoS Genet*;9:e1003430.
- Bonilla E, Samitt CE, Miranda AF, Hays AP, Salviati G, DiMauro S, et al. 1988. Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. *Cell*; 54: 447-52.
- Braund KG, Steinberg HS. Degenerative myopathy of Bouvier des Flandres. *Proceedings 7th ACVIM Forum.* 1989:995.
- Braund KG. Degenerative causes of myopathies in dogs and cats. *Vet Med* 1997;92:608-7.
- Braund KG. 2003. Myopathic disorders. En: *Clinical Neurology in Small Animals –localization, diagnosis and treatment.* Ithaca. International Veterinary Information Service.
- Breitschwerdt EB, Kornegay JN, Wheeler SJ, Stevens JB, Baty CJ. 1992. Episodic weakness associated with exertional lactic acidosis and myopathy in Old English sheepdog littermates. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*;201(5), 731-736.
- Brumitt JW, Essman SC, Kornegay NJ. et al. 2006. Radiographic features of golden retriever muscular dystrophy. *Vet Radiol Ultrasound*;47(6):574-580.
- Brunson DB, Hogan KJ. 2004. Malignant hyperthermia: a syndrome not a disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract*;34:1419-1433.
- Bryant SH, Lipicky RJ, Herzog WH. 1968. Variability of myotonic signs in myotonic goats. *Am J Vet Res*;29:2371-2381.
- Bryant SH. 1969. Cable properties of external intercostal muscle fibers from myotonic and nonmyotonic goats. *J Physiol*;204:539.
- Bryant SH. 1979. Myotonia in the goat. *Ann N Y Acad Sci*;317:314-325.
- Cabrera Serrano M. 2015. Distrofias musculares, miopatías metabólicas y tóxicas. *Medicine*;11(75):4516-27.
- Cameron JM; Maj MC; Levandovskiy V; MacKay N; SheltonGD; Robinson BH. 2007. Identification of a canine

- model of pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 deficiency. *Mol. Genet. Metab.*;90:15-23.
30. Campbell KP, Kahl SD. 1989. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature*;338: 259-62.
 31. Campbell KP. 1995. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell*; 80: 675-9.
 32. Cannon SC. 2002. An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromusc Disord*;12:533-43.
 33. Cardinet GH III, Holliday TA. 1979. Neuromuscular diseases of domestic animals: a summary of muscle biopsies from 159 cases. *Ann N Y Acad Sci*;317:290-313.
 34. Ceh L; Hauge JG; Svenkerud R; Strande A. 1976. Glycogenosis type III in the dog. 1976. *Acta Vet Scand*;17:210-222.
 35. Cerda-Gonzalez S. Chapter 264: Disorders of skeletal muscles. En: Ettinger S.J. y Feldman E.C. (eds.). 2010. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th ed. St. Louis, Missouri. Saunders-Elsevier; pp:1468-1473.
 36. Cerda-Gonzalez S; Talarico L; Tothunter R. 2016. Noninvasive Assessment of Neuromuscular Disease in Dogs: Use of the 6-minute Walk Test to Assess Submaximal Exercise Tolerance in Dogs with Centronuclear Myopathy. *J Vet Intern Med*;30(3):808-812.
 37. Cooper BJ, Winand NJ, Stedman H, Valentine BA, Hoffman EP, Kunkel LM, et al. 1988. The homologue of the Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy of dogs. *Nature*;334:154-6.
 38. Cooper BJ, De Lahunta A, Gallagher EA, Valentine BA. 1986. Nemaline myopathy of cats. *Muscle Nerve*;9:618-625.
 39. Cosford KL, Taylor SM, Thompson L, Shelton GD. 2008. A possible new inherited myopathy in a young Labrador retriever. *Can Vet J*;49:393-7.
 40. Crews J, Kaiser KK, Brooke MH. 1976. Muscle pathology of myotonia congenita. *J Neurol Sci*;28:449-457.
 41. Cummins TR, Sigworth FJ. 1996. Impaired slow inactivation in mutant sodium channels. *Biophys J*;71:227-36.
 42. Davies DR, Irwin PJ. 2003. Degenerative neurological and neuromuscular disease in young Rottweilers. *J Small Anim Pract*;44:388-394.
 43. Delauche AJ, Cuddon PA, Podell M, Devoe K, Powell HC, Shelton GD. 1998. Nemaline rods in canine myopathies: 4 case reports and literature review. *J Vet Intern Med*;12:424-430.
 44. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S. Chapter 15: Myopathies: disorders of the skeletal muscle. In: Dewey CW (ed.) 2nd ed. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology*. Wiley Blackwell; Singapur; pp:469-515.
 45. Dewey CW, Talarico LR. Myopathies: disorders of skeletal muscles, pp:481-520. En: *A practical guide to canine and feline neurology* (3rd ed.). 2016. Dewey CR, da Costa RC. Wiley-Blackwell, New Delhi.
 46. Dickinson PJ, LeCouteur RA. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2004;34(6):1307-59.
 47. DiMauro S, Lamperti C. 2001. Muscle glycogenosis. *Muscle Nerve*;24:984-99.
 48. Dow SW, LeCouteur RA, Fettman MJ, Spurgeon TL. 1987. Potassium depletion in cats: Hypokalemic polymyopathy. *JAVMA*;191:1563-1568
 49. Dubowitz V, Sewry CA. Histological and histochemical stains and reactions. In: Dubowitz V, Sewry CA, editors. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2007. p.21-39.
 50. Ebers GC, George AL, Barchi RL, Ting-Passador SS, Kallen RG, Lathrop GM, Beckmann JS, Hahn AF, Brown WF, Campbell RD, Hudson J. 1991. Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene. *Ann Neurol*;30:816-820.
 51. Edwards CM, Belford CJ. 1995. Hypokalaemic polymyopathy in Burmese cats. *Aust Vet Pract*;25:58-59.
 52. Eminaga S, Cherubini GB, Shelton GD. 2012. Centronuclear myopathy in a Border collie dog. *J Small Anim Pract*;53:608-12.
 53. Erazo-Torricelli R. 2004. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol*;39(9):860-871
 54. Erazo-Torricelli R. 2013. Miopatías estructurales congénitas. *Rev Neurol*; 57 (Supl 1): S53-S64
 55. Fahlke Ch, Zachar E, Rüdell R. 1993. Chloride channels with reduced single-channel conductance in recessive myotonia congenita. *Neuron*;10:225-232.
 56. Farrow BRH, Malik R. 1981. Hereditary myotonia in the Chow Chow. *J Small Anim Pract*;22:451-465.
 57. Ferguson SM, Brasnjo G, Hayashi M, Wölfel M, Collesi C. 2007. A selective activity-dependent requirement for dynamin 1 in synaptic vesicle endocytosis; *Science*, v.316, p.570-574.
 58. Finnigan DF, Hanna WJ, Poma R, Bendall AJ. 2007. A novel mutation of the CLCN1 gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. *J Vet Int Med*;21(3):458-463.
 59. Fyfe JC, Giger U, Van Winkle TJ, Haskins ME, Steinberg SA, Wang P, Patterson DF. 1992. Glycogen storage disease type IV: inherited deficiency of branching enzyme activity in cats. *Pediatr Res*;32(6):719-25.
 60. Gandolfi B, Daniel RJ, O'Brien DP, et al. A novel mutation in CLCN1 associated with feline myotonia congenita. *PLoS ONE* 2014;30:e109926.
 61. Gaschen F, Gaschen L, Burgunder JM. 1995. Clinical study of a breeding colony affected with hypertrophic feline muscular dystrophy. *J Vet Intern Med*;9(3):207.
 62. Gaschen FP, Haugh PG, Swendrowski MA. Hypertrophic feline muscular dystrophy: a unique clinical expression of dystrophin deficiency. *Feline Pract* 1994;22:23-6.
 63. Giger U, Smith BF, Woods CB, et al. 1992. Inherited phosphofructokinase deficiency in an American cocker spaniel. *JAVMA* 201;1569-1571.
 64. Gorospe J, Hoffman E, McQuarrie P, Cardinet G. 1991. Duchenne muscular dystrophy in a wire-haired fox (WHF) terrier: a new dog model with no somatic reversion. En: *Proceedings of the VIIIth International Congress on Human Genetics*. pp 97.
 65. Gracis M, Keith D, Vite CH. 2000. Dental and craniofacial findings in

- eight miniature schnauzer dogs affected by myotonia congenital: preliminary results. *J Vet Dent*;17:119-127.
66. Gregory BL, Shelton GD, Bali DS, Chen Y-T, Fyfe JC. 2007. Glycogen Storage Disease Type IIIa in Curly-Coated Retrievers. *J Vet Intern Med*;21:40-46.
 67. Hanson SM, Smith MO, Walker TL, Shelton DG. 1998. Juvenile-onset distal myopathy in Rottweiler dogs. *J Vet Intern Med*;12:103-108.
 68. Hayward LJ, Sandoval GM, Cannon SC. 1999. Defective slow inactivation of sodium channels contributes to familial periodic paralysis. *Neurology*;52:1447-53.
 69. Heatwole CR, Moxley III RT. 2007. The nondystrophic myotonias. *The American Society for Experimental Neurotherapeutics*;4:238-251.
 70. Hickford FH, Jones BR, Gething MA, Pack R, Ally MR. 1998. Congenital myotonia in related kittens. *J Small Anim Pract*;39:281-285.
 71. Hill SL, Shelton GD, Lenehan TM. 1995. Myotonia in a cocker spaniel. *J Am Anim Hosp Assoc*;31:506-509.
 72. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. 1987. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*; 51: 919-28.
 73. Hoffman EP, Wang J. 1993. Duchenne-Becker muscular dystrophy and the nondystrophic myotonias. *Arch Neurol*;50:1227-1237.
 74. Holland CT, Canfield PJ, Watson AD, Allan GS. 1991. Dyserythropoiesis, polymyopathy, and cardiac disease in three related English Springer Spaniels. *J Vet Intern Med*;5:151-159.
 75. Howard J, Haggly A, Busato A, Gaschen F. 2004. Electrodiagnostic evaluation in feline hypertrophic muscular dystrophy. *Vet J*;168:87-92.
 76. Jentsch TJ. 2008. CLC chloride channels and transporters: from genes to protein structure, pathology and physiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol*;43:3-36.
 77. Jezyk PF. 1982. Hiperkalemic periodic paralysis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*;18:977-980.
 78. Jones BR, Callanan JJ, Mooney CT. 2001. Muscular dystrophy in Japanese Spitz dogs (abstract). *J Vet Intern Med*;15:290.
 79. Jones BR, Brennan S, Mooney CT, Callanan JJ, McAllister H, Guo LT, Martin PT, Engvall E, Shelton GD. 2004. Muscular dystrophy with truncated dystrophin in a family of Japanese Spitz dogs. *J Neurol Sci*;217:143-149.
 80. Jones BR, Swinny GW, Alley MR. 1998. Hypokalemic myopathy in Burmese kittens. *N Z Vet J*;36:150-151.
 81. Jozefowicz RF, Griggs RC. 1988. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*;6 (3):455-472.
 82. Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F. 2002. Skeletal muscle channelopathies. *J Neurol*;249:1493-1502.
 83. Jurkat-Rott K, Holzherr B, Fauler M, Lehmann-Horn F. 2010. Sodium channelopathies of skeletal muscle result from gain or loss of function. *Pflugers Arch Eur J Physiol*;460:239-248.
 84. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. 2010. State of the art in hereditary muscle channelopathies. *Acta Myologica*;XXIX:343-350.
 85. Kiesewetter IS, Tipold A, Baumgärtner W, Schenk HC. 2011. Potassium-aggravated muscle stiffness in 12 cats. *J Am Vet Med Assoc*;238(8):1026-1031.
 86. Kimura J. 2001. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle – principles and practice*. New York, Oxford University Press.
 87. Kishnani PS, Bao Y, Wu JY, Brix AE, Lin JL, Chen YT. 1997. Isolation and nucleotide sequence of canine glucose-6-phosphatase mRNA: identification of mutation in puppies with glycogen storage disease type Ia. *Biochemical and molecular medicine*;61(2):168-177.
 88. Klarenbreek S, Gerritzen-Bruning MJ, Rozemuller AJM. 2007. Canine X-linked muscular dystrophy in a family of Grand Basset Griffon Venden dogs. *J Comp Pathol*;137(4):249-252.
 89. Koenig M, Hoffmann EP, Bretelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. 1987. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and individuals. *Cell*; 50: 509-17.
 90. Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predict a rod shaped cytoskeletal protein. *Cell* 1988; 53: 219-28.
 91. Kornegay J. Golden retriever myopathy. 1986. En: *Current Veterinary Therapy*. Philadelphia, W.B. Saunders; pp 792-794.
 92. Kornegay JN, Cundiff DD, Bogan DJ. 2003. The cranial Sartorius muscle undergoes true hypertrophy in dogs with golden retriever muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*;13(6):493-500.
 93. Kornegay JN, Tuler SM, Miller DM, Levesque DC. 1988. Muscular dystrophy in a litter of golden retriever dogs. *Muscle Nerve*;11(10):1056-1064.
 94. Kube SA, Vernau KM, LeCouteur RA, Mizisin AP, Shelton GD. 2006. Congenital myopathy with abundant nemaline rods in a cat *Neuromuscul Disord*;16 (3):188-191.
 95. Kwiecinski H, Ryniewicz B, Ostzycki A. 1992. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta Neurol Scand*;86:371-375.
 96. Laporte J, Hu LJ, Kretz C, Mandel JL, Kioschis P, Coy JF, et al. 1996. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet*;13:175-82.
 97. Lehmann-Horn F, Iazzo PA, Franke C, Hatt H, Spaans F. 1990. Schwartz-Jampel syndrome: II. Na⁺ channel defect causes myotonia. *Muscle and Nerve*; 13:528-535.
 98. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. 1999. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev*;79:1317-1372.
 99. Lipicky RJ, Bryant SH. 1966. Sodium, potassium and chloride fluxes in internal intercostal muscle from normal goats and goats with hereditary myotonia. *J Gen Physiol*;50:89-111.
 100. Lipicky RJ, Bryant SH. 1971. Ion content, potassium flux, and cable properties of myotonic, human, external intercostal muscle. *Trans Am Neurol Assoc*;96:34.
 101. Lobetti RG. 2009. Myotonia congenita in a Jack Russell terrier. *Jo South African Vet Assoc*;80(2):106-107.
 102. López Higuera MJ, Alonso Santos B, Saniger Herrera JM. 2006. Glu-

- cogenesis desde atención primaria. *Semergen*;32(5):237-240.
103. Lorenz MD, Coates JR, Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*. 5ta. ed. 2011. USA. Elsevier, pp. 307-329.
104. Luján Feliu-Pascual A, Shelton GD, Targett MP, Long SN, Comerford EJ, McMillan C, et al. 2006. Inherited myopathy of great Danes. *J Small Anim Pract*;47:249-54.
105. Lyon M. 1962. Sex chromatin and gene action in mammalian X-chromosomes. *Am. J. Hm. Genet.*; 14:135-148.
106. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. 2005. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve*;32:1-18.
107. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, Jette N. 2016. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies. *Can J Neurol Sci*;43:163-177.
108. Martin PT, Shelton GD, Dickinson PJ, Sturges BK, Xu R, LeCouteur RA, Guo LT, Grahn RA, Lo HP, North KN, Malik R, Engvall E, Lyons LA. 2008. Muscular dystrophy associated with alpha-dystroglycan deficiency in Sphynx and Devon Rex cats. *Neuromuscul Disord*;18:942-952.
109. Mason K. 1988. A hereditary disease in Burmese cats manifested as an episodic weakness with head nodding and neck ventroflexion. *J Am Anim Hosp Assoc*;24:147-151.
110. Mathews DK. 2003. Muscular dystrophy overview. *Neurol Clin*;21:795-816.
111. Mazón MJ, Barros F, De la Peña P, Quesada JF, Escudero A, Cobo AM, et al. 2012. Screening for mutations in Spanish families with myotonia. Functional analysis of novel mutations in *CLCN1* gene. *Neuromuscul Disord*;22(3):231-43.
112. McArdle B. 1962. Adynamia episodica hereditaria and its treatment. *Brain*;85:121-48
113. McKerrell RE, Braund KG. 1986. Hereditary myopathy in Labrador retrievers: a morphologic study. *Vet Pathol*;23:411-7.
114. McPartland B. 2005. Exercise induced hyperthermia syndrome in Border collies. University of Sydney Centre for Veterinary Education Control and Therapy Series No. 4619:1600.
115. Meier H. 1958. Myopathies in the dog. *Cornell Vet.*; 48:313-330.
116. Meyer TS, Fedde MR, Cox JH, Erickson HH. 1999. Hyperkalaemic periodic paralysis in horses: a review. *Equine Vet J*;31:362-7.
117. Minor KM, Patterson EE, Keating MK, Gross SD, Ekenstedt KJ, Taylos SM, Mickelson JR. 2011. Presence and impact of the exercise-induced collapse associated *DNM1* mutation in Labrador retrievers and other breeds. *Vet J*;189(2):214-219.
118. Miró O, Laguno M, Masanes F, Perea M., Urbano-Marquez A, Grau JM. 2000. Congenital and metabolic myopathies of childhood or adult onset Seminars in Arthritis and Rheumatism;29(6):335-347.
119. Montoliu P, Porres A, Añor S. 2004. Miotonía congénita en un Pastor catalán. *Proceedings39º congreso nacional de AVEPA*. Madrid, España.
120. Moorman JR, Coleman RE, Packer DL, Kisslo JA, Bell J, Hettleman BD, Stajich J, Roses AD. 1985. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy. *Medicine*;64(6):371-387.
121. Morrone A, Pegoraro E, Angelini C, Zammarchi E, Marconi G, Hoffman EP. 1997. RNA metabolism in myotonic dystrophy: patient muscle shows decreased insulin receptor RNA an protein consistent with abnormal insulin resistance. *J Clin Invest*;99(7):1691-1698.
122. Naberhaus B, Cormand B, Cuenca-León E, Ribasés M, Monells J. 2008. Parálisis periódica hipercaliémica: presentación de una familia española con la mutación p.Thr704Met en el gen *SCN4A*. *Neurología*;23(7):427-435.
123. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. 2012. Congenital myopathies: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep*;12:165-174.
124. Navarro C, Teijeira S, San Millán B. 2008. Miopatías metabólicas. *Asociación Española de Pediatría*;14:96-104.
125. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. 2014. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*;24:97-116.
126. North KN. 2008. What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord*; 18: 433-42.
127. North KN. 2011. Clinical approach to congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol*; 18: 216-20.
128. O'Brien DP, Johnson GC, Liu LA, Guo LT, Engvall E, Powell HC, Shelton GD. 2001. Laminin α_2 (merosin)-deficient muscular dystrophy and demyelinating neuropathy in two cats. *J Neurol Sci*;189:37-43.
129. Olby, NJ, Chan KK, Targett MP, Houlton JEF. 1997. Suspected mitochondrial myopathy in a Jack Russell terrier. *J Small Anim Pract*;38(5), 213-216.
130. Paciello O, Maiolino P, Fatone G, Papparella S. 2003. Mitochondrial myopathy in a German Shepherd dog. *Vet Pathol*;40(5), 507-511.
131. Paola JP, Podell M, Shelton GD. 1993. Muscular dystrophy in a miniature Schnauzer. *Progress in veterinary neurology (USA)*.
132. Patterson EE, Minor KM, Tchernytskaia AV, Taylor SM, Shelton GD, Ekenstedt KJ, Mickelson JR. 2008. A canine *DNM1* mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nature Gen*;40:1235-1239
133. Pelé M, Turet L, Kessler JL, Blot S, Panthier JJ. 2005. SINE exonic insertion in the *PTPLA* gene leads to multiple splicing defects and segregates with the autosomal recessive centronuclear myopathy in dogs. *Hum Mol Genet*;14:1417-27.
134. Peeters ME, Venker-van Haagen AJ, Goedegebuure SA, Wolvekamp WT. 1991. Dysphagia in Bouviers associated with muscular dystrophy: Evaluation of 24 cases. *Vet Q*;13:65-73.
135. Piercy RJ, Walmsley G. 2009. Muscular dystrophy in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec*;165(2):62.
136. Pierson CR, Tomczak K, Agrawal P, Moghadaszadeh B, Beggs AH. 2005. X-linked myotubular and centronuclear myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*;64:555-64.
137. Platt SR, Chrisman CL, Shelton GD. 1999. Lipid storage myopathy in a cocker spaniel. *J Small Anim Pract*;40:31-34.
138. Platt SR; Shelton GD. Chapter 17: Exercise intolerance, collapse and

- paroxysmal disorders. En: Platt S.R. y Olby N.J. (eds.). BSAVA Manual of canine and feline neurology, 3rd ed. 2004. Gloucester, UK. BSAVA.
139. 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.
140. Presthus J, Nordstoga K. 1993. Congenital myopathy in a litter of Samoyed dogs. *Prog Vet Neurol*;4:37-40.
141. Prokic I, Cowling BS, Laporte J. 2014. Amphiphysin 2 (BIN1) in physiology and diseases. *J Mol Med (Berl)*;92:453-63.
142. Ptacek JL, Tyler F, Trimmer JS, Agnew WS, Leppert M. 1991a. Analysis in a large hyperkalemic periodic paralysis pedigree supports tight linkage to a sodium channel locus. *Am J Hum Genet*; 49:378-82.
143. Ptacek LJ, George AL Jr, Griggs RC, Tawil R, Kallen RG, Barchi RL, et al. 1991b. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. *Cell*;67:1021-7.
144. Ptacek LJ, Kohnson KJ, Griggs RC. 1993. Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. *N Eng J Med*;328(7):482-489.
145. Rafiquzzaman M., Svenkerud R., Strande A., Hauge JG. 1976. *Acta Vet Scand.*;17(2):196-209.
146. Reed SM, Hegreberg GA, Bayly WM, Brown CM, Paradis MR, Clemmons RM. 1988. Progressive myotonia in foals resembling human dystrophias myotonica. *Muscle Nerve*;11:291-296.
147. Rhodes TH, Vite CH, Giger U, Patterson DF, Fahlke C, George AL. 1999. A missense mutation in canine CLC-1 causes recessive myotonia congenital in the dog. *FEBS Lett*;456:54-58.
148. Roberts MC, Mickelson JR, Patterson EE, et al. 2001. Autosomal dominant canine malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal muscle calcium release channel (RYR1). *Anesthesiol*;95:716-725.
149. Ródenas S. Capítulo 8: Enfermedades de sistema nervioso periférico, músculo y unión neuromuscular, pp 323-394. En: Morales C, Montoliu P (eds.). *Neurología canina y felina 2012*. Multimédica Ediciones Veterinarias. Barcelona, España.
150. Rojas CV, Wang J, Schwartz LS, Hoffman EP, Powell BR, Brown RH. 1991. A Met-to-Val mutation in the skeletal muscle Na⁺channel alpha-subunit. *Nature*;354:387-9.
151. Rose M, Griggs RC. Hereditary non-degenerative neuromuscular disease. En: Goetz CG, editor. *Textbook of clinical neurology*. 3rd ed. 2009. Philadelphia: Saunders; p. 813-26.
152. Rossmesl Jr JH, Duncan RB, Inzana KD, Panciera DL, Shelton GD. 2009. Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. *Am J Vet Res*;70(7):879-889.
153. Rudolph JA, Spier SJ, Byrns G, Rojas CV, Bernoco D, Hoffman EP. 1992. Periodic paralysis in quarter horses: a sodium channel mutation disseminated by selective breeding. *Nat Genet*;2:144-7.
154. Ruggieri VL, Arberas CL. 2002. Canalopatías hereditarias neuromusculares: mionías no distróficas, paramionías y parálisis periódicas. *Rev Neurol*;34(2):150-156.
155. Salvadori C, Vattemi G, Lombardo R, Marini M, Cantile C, Shelton GD. 2009. Muscular dystrophy with reduced b-sarcoglycan in a cat. *J. Comp. Pathol.*;140:278-282.
156. Schatzberg SJ, Olby NJ, Breen M, Anderson LVB, Langford CF, Dickens HF, Wilton SD, Zeiss CJ, Binns MM, Kornegay JN, Morris GE, Sharp NJH. 1999. Molecular analysis of a spontaneous knock out dog. *Neuromuscul Disord*;9(5):289-295.
157. Schatzberg SJ, Shelton GD. 2004. Newly identified neuromuscular disorders. *Vet Clin. North Am Small Anim Pract*;34(6):1497-1524.
158. Schatzberg SJ, Whittemore J, Morgan E, Shelton GD. 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.
159. Sharp NJH, Kornegay JN, Camp SD, Herbstreith MH, Secore SL, Kettle S, Hung WY, Constantinou CD, Dykstra MJ, Roses AD. 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.
160. Shelton GD. 1993. Exercise intolerance in dogs. *Proceedings 11th meeting Vet. Med. Forum, ACVIM*. Washington DC, USA, pp:881-891.
161. Shelton GD, Nyhan WL, Kass PH, Barshop BA, Haas RH. 1998. Analysis of organic acids, aminoacids and carnitine in dog with lipid storage myopathy. *Muscle nerve*;21:1202-1205.
162. Shelton GD; Van Ham L; Bhatti L. 2000. Pyruvate dehydrogenase deficiency in Clumber and Sussex spaniel in the United States (abstract). *J. Vet. Intern. Med.*;14:342.
163. Shelton GD, Liu LA, Guo LT, Smith GK, Christiansen JS, Thomas WB, Smith MO, Kline KL, March PA, Flegel T, Engvall E. 2001. Muscular dystrophy in female dogs. *J. Vet. Intern. Med.*; 15:240-244.
164. Shelton GD, Engvall E. 2002. Muscular dystrophies and other inherited myopathies. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*; 32:103-124.
165. Shelton GD, Engvall E. 2005. Canine and feline models of human inherited muscle diseases. *Neuromuscul. Disord.*; 15:127-138.
166. Shelton GD, Rider BE, Child G, Tzannes S, Guo LT, Moghadaszadeh B, Troiano EC, Haase B, Wade CM, Beggs AH. 2015. X-linked myotubular myopathy in Rottweiler dogs is caused by a missense mutation in Exon 11 of the *MTM1* gene. *Skeletal Muscle*;5:1-12.
167. Simpson ST, Braund KG. 1985. Myotonic dystrophy-like disease in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc*; 186:495-498.
168. Smith BF, Braund KG, Steiss JE, Simpson ST, Cox NR, Sorjonen DC. 1998. Possible adult onset myotonic dystrophy in a Boxer. *J. Vet. Intern. Med.*;12:120.
169. Spier SJ, Carlson GP, Holliday TA, Cardinet GH 3rd, Pickar JG. 1990. Hiperkalemia periodic paralysis in horses. *J Am Vet Med Assoc*;197:1009-1017.
170. Steinberg S, Botelho S. 1962. Myotonia in a horse. *Science*;137:979-980.
171. Tauro A; Talbot CE; Pratt JN; Boydell IP. 2008. Suspected mitochondrial myopathy in a Springer spaniel. *Vet. Rec.*;27:396-397.

172. Taylor S, Minor K, Shmon CL, Shelton GD, Patterson EE, Mickelson JR. 2016b. Border Collie Collapse: owner survey results and veterinary description of videotaped episodes. *J Am Anim Hosp Assoc*; 52:000-000. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6436).
173. Taylor S, Shmon CL, Su L, Epp T, Minor K, Mickelson JR, Patterson EE, Shelton GD. 2016a. Evaluation of dogs with Border Collie collapse, including response to two standardized strenuous exercise protocols. *J Am Anim Hosp Assoc*; 52:281-290.
174. Taylor SM, Shmon CL, Adams VJ, Mickelson JR, Patterson EE, Shelton GD. 2009. Evaluations of Labrador Retrievers With Exercise-Induced Collapse, Including Response to a Standardized Strenuous Exercise Protocol. *J Amer Anim Hosp Assoc*;45(1):3-13.
175. Taylor SM, Shmon CL, Shelton GD, Patterson EE, Minor K, Mickelson JR. 2008. Exercise-Induced Collapse of Labrador Retrievers: Survey Results and Preliminary Investigation of Heritability. *J Amer Anim Hosp Assoc*;44(6):295-301.
176. Taylor SM. 2000. Selected disorders of muscle and the neuromuscular junction. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*; 30(1):59-75.
177. Taylor SM. 2011. Preliminary investigations of an exercise intolerance syndrome in Border collies. University of Sydney Centre for Veterinary Education Control and Therapy Series No. 5174. 2011(December):33-34.
178. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, Jones K, Krishnamurthi R, Feigin V. 2014. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*;43:259-268.
179. Tired L, Blot S, Kessler JL, Gaillet H, Breen M, et al. 2003. The *cnm* locus, a canine homologue of human autosomal forms of centronuclear myopathy, maps to chromosome 2. *Hum Genet* 113: 297-306. Epub 2003 Jul 2023.
180. Toll J, Cooper B, Altschul M. 1998. Congenital myotonia in 2 domestic cats. *J Vet Intern Med*;12:116-119.
181. Vainzof M, Zatz M. 2003. Protein defects in neuromuscular diseases. *Braz. J. Med. Biol. Res.*; 36:543-555.
182. Valentine BA, Cooper B, de Lahunta A. 1986a. Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies. *J. Neurol. Sci.*; 88:69-81.
183. Valentine BA, Cooper BJ, Cummings JF, de Lahunta A. 1986b. Progressive muscular dystrophy in a golden retriever dog: light microscope and ultrastructural features at 4 and 8 months. *Acta neuropathol.*;71:301-310
- Valentine BA, Cooper B. 1991. Canine X-linked muscular dystrophy: selective involvement of muscles in neonatal dogs. *Neuromuscul. Disord*; 1:31-38.
184. Valentine BA, Cummings J, Cooper B. 1989. Development of Duchenne-type cardiomyopathy. Morphologic studies in a canine model. *Am J Pathol*;135:671-678.
185. van Ham LML, Desmidt M, Tshamala M. 1993. Canine X-linked muscular dystrophy in Belgian Groenendaeler Shepherds. *J Am Anim Hosp Assoc*;29:570-574.
186. van Ham LML, Roels SLMF, Hoorens JK. 1995. Congenital dystrophy-like myopathy in a Brittany Spaniel puppy. *Prog Vet Neurol*;6:135-138.
187. Vite CH. 2002. Myotonia and disorders of altered muscle cell membrane excitability. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*;32:169-187.
188. Vite CH. Myopathic disorders. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. C. H. Vite (Ed.) 2006. Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA.
189. Volk H, Shihab N, Matiassek K. Neuromuscular disorders in the cat. Clinical approach to weakness. *J Fel Med Surg* 2011;13:837-849.
190. Vora S, Giger U, Turchen S, Harvey JW. 1985. Characterization of the enzymatic lesion in inherited phosphofructokinase deficiency in the dog: an animal analogue of human glycogen storage disease type VII. *PNAS*;82(23):8109-8113.
191. Vos JH, van der Linde-Sipman JS, Goedegebuure SA. 1986. Dystrophy-like myopathy in the cat. *J Comp Pathol*;96(3):335-341.
192. Walvoort HC, Slee RG, Koster JF. 1982. Canine glycogen storage disease type II a biochemical study of an acid α -glucosidase-deficient Lapland dog. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*;715(1):63-69.
193. Wentink G, van der Linde-Sipman J, Meier H, Hendriks H. 1972. Myopathy with a possible X-linked mode of inheritance in a litter of Irish terriers. *Vet Pathol*;9:328-349.
194. Wetterman CA, Harkin KR, Cash WC. 2000. Hypertrophic muscular dystrophy in a young dog. *J Am Vet Med Assoc*;216:878-881.
195. Wieczorek LA, Garosi LS, Shelton GD. 2006. Dystrophin-deficient muscular dystrophy in an old English sheepdog. *Vet Rec*;158(8):270-3.
196. Wilmshurst JM, Lillis S, Zhou H, Pillay K, Henderson H, Kress W, et al. 2010. RYR1 mutations are a common cause of congenital myopathies with central nuclei. *Ann Neurol*;68:717-26.
197. Winand N, Pradham D, Cooper B. 1994a. Molecular characterization of severe Duchenne-type muscular dystrophy in a family of Rottweiler dogs. En: Molecular mechanisms of neuromuscular disease. Tucson (AZ): Muscular Dystrophy Association.
198. Winand N, Edwards M, Pradham D, Berian CA, Cooper B. 1994b. Deletion of the dystrophin muscle promoter in feline muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*; 4:433-445.
199. Woods P, Sharp NJ, Schatzberg SJ. 1998. Muscular dystrophy in Pembroke corgis and other dogs (abstract). En: Proceedings of the 16th annual Veterinary Medical Forum. San Diego, C.A.. Lakewood (CO): American College of Veterinary Internal Medicine; p 287.
200. Zapata-Wainberg G, Gallego de la Sacristana M, Vivancos J. 2015. Canalopatías del músculo esquelético de base genética: parálisis periódicas y miononías no distróficas. *Medicine*;11(75):4511-5.
201. Zhang J, George AL Jr, Griggs RC, Fouad GT, Roberts J, Kwiecinski H, Connolly AM, Ptáček LJ. 1996. Mutations in the human skeletal muscle chloride channel gene (*CLCN1*) associated with dominant and recessive myotonia congenita. *Neurol*;47:993-998.

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 Management, 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.