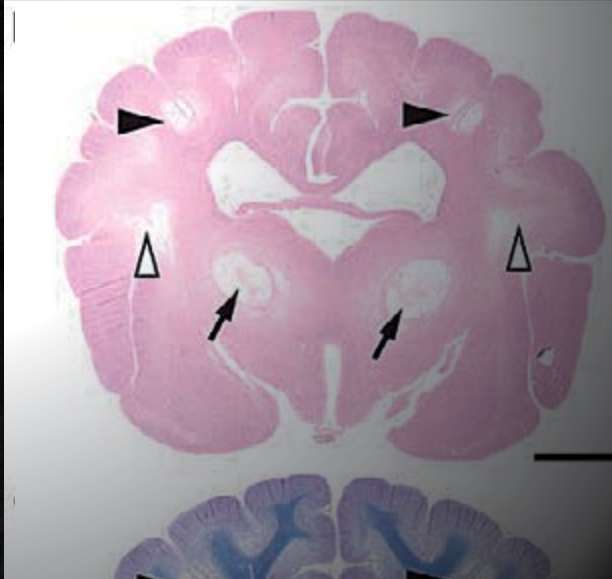
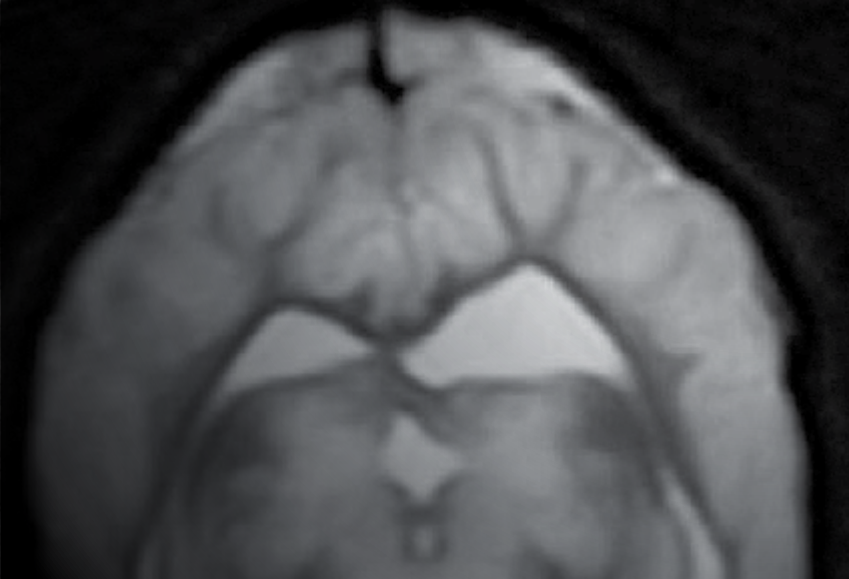
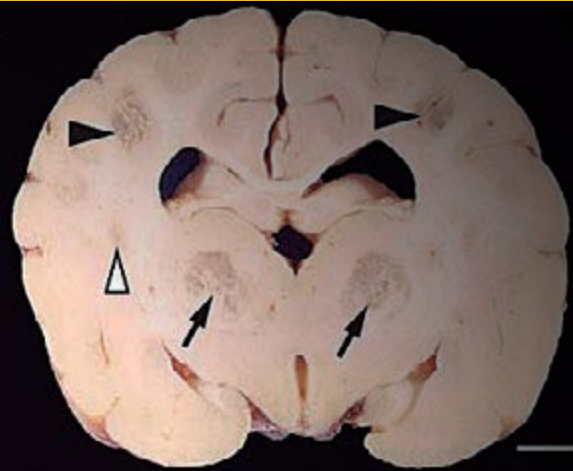
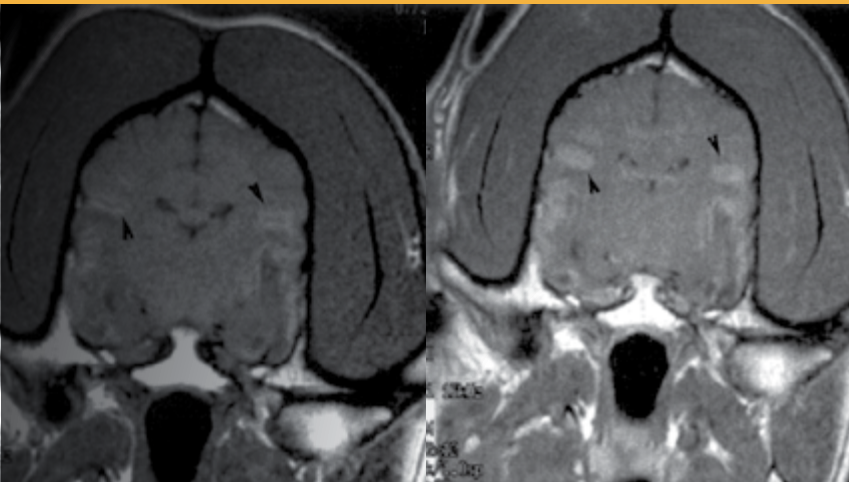


Revista Argentina de NEUROLOGÍA VETERINARIA

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

Volumen 8 | N° 2 | 2020



Nota del editor

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

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

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



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

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

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

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

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable

Vol. 8, Nº 2, 2020
Buenos Aires, Argentina
ISSN: 1853-1512

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

Editor Responsable
Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial
Méd. Vet. Daniel Farfallini

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

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

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

Armado y diagramación

© 2020 – by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.
Junín 917 – Piso 1º "A" – C1113AAC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tels.: (54-11) 4961-7249 / 4961-9234 / 4962-3145
FAX: (54-11) 4961-5572
E-mail: info@inter-medica.com.ar
E-mail: ventas@inter-medica.com.ar
http://www.inter-medica.com.ar

Los artículos de la revista no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin la autorización expresa del Comité Editorial. La dirección no se responsabiliza por los conceptos vertidos en los artículos publicados, los que tienen sus respectivos autores responsables.

Enfermedades degenerativas primarias del sistema nervioso central

Parte 2. Mielinopatías centrales

Pellegrino, Fernando C*

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

Definición y clasificación

Las **Mielinopatías Centrales** son un grupo de enfermedades caracterizadas por defectos en la formación y/o el mantenimiento de la mielina (Kaye 2001). Su clasificación es confusa y ha ido variando a lo largo del tiempo. En medicina humana, el término leucodistrofia se ha empleado técnicamente para referirse a los trastornos con alteraciones degenerativas debilitantes (*distrofia*) de la sustancia blanca del SNC (*leuco*), y tradicionalmente se ha reservado su uso para las enfermedades hereditarias. Para complicar aún más la definición de leucodistrofia, en la literatura se instaló el término (relacionado, pero diferente) *leucoencefalopatía*, que se ha aplicado en general a un grupo heterogéneo de trastornos de tipo tóxico, vascular, infeccioso o hereditario. Adicionalmente se han utilizado otros términos dispares como *hipomielinización*, *desmielinización* y *dis-*

mielinización, que tienden a confundir más que a clarificar (Kaye 2001; Vanderver et al. 2015).

En el año 2015, un grupo de médicos expertos humanos publicó un informe de consenso para la definición y clasificación de este tipo de enfermedades, actualizando el esquema descrito previamente. De acuerdo a ello, las **Leucodistrofias** se definen como *desórdenes hereditarios que afectan la sustancia blanca del SNC, con o sin compromiso del SNP. Tienen en común las anomalías de las células gliales o de la vaina de mielina. La neuropatología de las leucodistrofias se caracteriza principalmente por la afectación de los oligodendrocitos, astrocitos y otros tipos celulares no neuronales, aunque en muchos trastornos el mecanismo de enfermedad permanece desconocido, y en otros casos se sospecha una patología axonal significativa. En las leucodistrofias, las imágenes por Resonancia Magnética (IRM) ponderadas en T2 muestran hiperintensidad en la sustancia blanca*

afectada, y la señal ponderada en T1 puede ser variable. En esta secuencia, la señal relativa a la corteza levemente hipo-, iso- o hiperintensa puede ser consistente con una leucodistrofia hipomielinizante. Las leucodistrofias desmielinizantes presentan una señal significativamente hipointensa en T1. No deben incluirse entre las leucodistrofias a los trastornos adquiridos de la mielina del SNC, como la esclerosis múltiple y otros procesos desmielinizantes adquiridos, lesiones de la sustancia blanca infecciosas o pos infecciosas, intoxicaciones y daño vascular no genético. En esta nueva clasificación tampoco deben caracterizarse como leucodistrofias a las enfermedades del SNC en las que la neuropatología revela compromiso primario de neuronas corticales u otras estructuras de la sustancia gris. Tampoco se incluyen entre las leucodistrofias a los errores congénitos del metabolismo en los que predominan manifestaciones de enfermedad sistémica con compromiso hepático,

Tabla 1. Ejemplos de algunas leucodistrofias y leucoencefalopatías genéticas causadas por errores congénitos del metabolismo en los humanos (adaptado de Vanderver et al. 2015).

Organela/proceso celular	Leucodistrofias	Leucoencefalopatías genéticas
Lisosoma	Leucodistrofia de células globosas Leucodistrofia metacromática Enfermedad de Salla Fucosidosis	Gangliosidosis GM1 y GM2 Lipofuscinosis ceroidea neuronal Mucopolisacaridosis
Peroxisoma	Adrenoleucodistrofia Deficiencia de proteína-D bifuncional Deficiencia de proteína transportadora de esteroides (SCPx) Deficiencia de acil CoA oxidasa peroximal Trastornos de la biogénesis peroximal (Refsum infantil, adrenoleucodistrofia neonatal, Zellweger)	No aplicable, ya que los trastornos peroximales no resultan en leucoencefalopatías existentes
Mitocondria	Leucoencefalopatía con afectación de tronco encefálico y médula espinal y elevación del lactato (LBSL), Leucoencefalopatía con afectación del tálamo y tronco encefálico y lactato elevado (LTBL)	Síndrome de encefalopatía neurogastrointestinal (MNGIE), síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios símil-stroke (MELAS) Deficiencia de succinato deshidrogenasa
Errores del metabolismo intermedio	Enfermedad de Canavan Enfermedad con cuerpos de poliglucosano Xantomatosis cerebrotendinosa	Aciduria isovalérica, fenilcetonuria, homocistinuria Aciduria L-2 hidroxiglutarica Deficiencia de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa Hiperglicinemia no cetósica

muscular o cardíaco, aunque en las IRM se detecten anomalías significativas de la sustancia blanca (Vanderver et al. 2015).

Esta clasificación no discrimina las organelas o procesos celulares involucradas en el proceso de enfermedad. De este modo, se incluyen entre las leucodistrofias algunas enfermedades de almacenamiento, ciertas acidurias orgánicas y algunas encefalopatías mitocondriales (tabla 1).

Por otro lado, las **Leucoencefalopatías Genéticas** se definen como aquellos trastornos con anomalías significativas de la sustancia blanca, pero que no cumplen los criterios para ser clasificadas como leucodistrofias. Las características específicas para definir y clasificar a las leucoencefalopatías genéticas son la fuerte evidencia de compromiso neuronal primario, y la presencia de im-

portantes manifestaciones clínicas que sobrepasan a las anomalías de la sustancia blanca (como sucede, por ejemplo, en algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal, ciertas acidurias orgánicas y determinadas encefalopatías mitocondriales) (véase tabla 1) (Vanderver et al. 2015).

En medicina veterinaria, los trastornos degenerativos primarios de la mielina se han clasificado en: a) **Hipomielinopatías**; b) **Leucodistrofias (Dismielinopatías)**; c) **Degeneraciones Espongiformes**; d) **Leucoencefalomielinopatías**; y e) **Enfermedades Mielinolíticas** (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012). Esta clasificación es mucho más restrictiva que la que se ha propuesto en medicina humana; no incluye las enfermedades de almacenamiento lisosomal, las acidurias orgánicas ni las encefalopatías mitocondriales. Es la que

tomaremos de aquí en adelante para describir las enfermedades que afectan la mielina en los perros y gatos (tabla 2).

En las **Hipomielinopatías** los oligodendrocitos se encuentran disminuidos en número. En consecuencia, la mielina formada se presenta en cantidad insuficiente, aunque es bioquímicamente normal. La manifestación clínica consiste en temores corporales generalizados (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012).

En las **Leucodistrofias** (también llamadas **Dismielinopatías**) se produce un defecto en la codificación genética de las enzimas encargadas de la formación o del mantenimiento de la mielina (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012). En la literatura veterinaria, el término *Leucodistrofia* hace referencia a un grupo de enfermedades hereditarias de animales jóvenes en los

Tabla 2. Clasificación de las Mielinopatías centrales (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012)

Hipomielinopatías
Leucodistrofias
<ul style="list-style-type: none"> • Leucodistrofia del Dálmata • Leucodistrofia Fibrinoide (Enfermedad de Alexander) • Leucodistrofia del Bullmastiff • Leucodistrofia del Schnauzer estándar
Degeneraciones espongiiformes de la sustancia blanca
<ul style="list-style-type: none"> • Degeneración espongiiforme de la sustancia blanca en Labrador • Degeneraciones espongiiformes de la sustancia blanca en otras razas
Leucoencefalomielopatías
<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalomielopatía canina (Rottweiler y Leonberger) • Leucoencefalomielopatía del Terrier del Límite
Enfermedades mielínolíticas
<ul style="list-style-type: none"> • Mielopatía Hereditaria del Galgo Afgano • Mielopatía Necrotizante del Kooiker • Desmielinización en el Caniche miniatura* • Leucoencefalomalacia en Labrador
* Algunos autores lo incluyen en las leucodistrofias fibrinoideas

que la síntesis o la función de la mielina es defectuosa y no puede ser mantenida en el tiempo; se manifiestan clínicamente con ataxia propioceptiva, paraparesia que evoluciona a tetraparesia, y a veces signos cerebelosos y cerebrales (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016; Dewey y da Costa 2016). En función de su severidad se comportan como dismielinizantes, cuando la mielina formada es de calidad anormal, o desmielinizantes cuando la mielina es supuestamente normal en origen pero existen deficiencias para su mantenimiento funcional, por lo va degenerando en forma progresiva (March 1996; Montoliu et al. 2012). La reacción macrofágica de las leucodistrofias se diferencia de la que se observa en otras desmielinizaciones secundarias a procesos vasculares, inflamatorios, tóxicos o infecciosos en su intensidad, mucho menor

de lo esperado a la vista de las lesiones mielínicas, en su localización difusa y no perivascular, y en el tipo de sustancia acumulada (March 1996).

Las **Enfermedades Mielínolíticas** se caracterizan por la desintegración de la mielina que, inicialmente, es producida de forma normal. La expresión clínica es una paraparesia de inicio agudo, con pérdida de mielina en forma bilateral y simétrica en todos los cordones medulares (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016).

El término **Degeneración Espongiiforme** es una denominación inespecífica que se utiliza para indicar que el tejido afectado se encuentra vacuolado. La vacuolización puede estar restringida a la sustancia blanca, afectando exclusivamente a la vaina de mielina (*Degeneración Espongiiforme de la Sustancia Blanca*); o involucrar a los cuerpos neuro-

nales y sus procesos, astrocitos o neuropilo de la sustancia gris del SNC (*Degeneración Espongiiforme de la Sustancia Gris*, tratada en Degeneraciones del Cuerpo Neuronal) (March 1996; Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012).

El término **Leucoencefalopatía** o **Leucoencefalomielopatía** es una denominación más genérica que se emplea en los casos en los que el tipo de degeneración de la mielina no puede ser encuadrado en ninguna de las clasificaciones anteriores (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012).

Hipomielinopatías

En las **Enfermedades Hipomielinizantes** se produce una reducción difusa de la producción de mielina normal, por disminución de los oligodendrocitos o por su falta de competencia funcional. Se han comunicado en muchas razas de perros y en gato Siamés (Duncan 1987). Los animales afectados manifiestan los signos clínicos entre las 2 y las 8 semanas de vida; la severidad varía entre las razas, pero el rasgo común a todas ellas es un tremor corporal generalizado que disminuye o desaparece durante el sueño o el reposo (**video 1**, cortesía de la Dra. Laura Vazzoler). Los cachorros pueden presentar aumento de la base de sustentación y ataxia debido a la hipomielinización de las fibras sensitivas, y exhiben deficiencias en las reacciones posturales durante el examen neurológico (Griffiths et al. 1981; Mayhew et al. 1984; Cummings et al. 1986). En muchas razas los signos muestran una mejoría paulatina y desaparecen entre los 4 meses y el año de edad, por el restablecimiento de la normal producción de mielina

(Millán et al. 2010). La deficiencia de mielina es muy marcada y generalizada en Springer Spaniel y Samoyedo, y se correlaciona con la mayor severidad que tienen los signos clínicos en estas razas (Cummings et al. 1986). La etiología de la hipomielinización en los perros es desconocida, a excepción de una causa genética, con herencia recesiva ligada al cromosoma X, descrita en Springer Spaniel (Griffiths et al. 1981; Nadon et al. 1990). En esta raza los machos que portan la mutación del gen *PLP*, que codifica la proteína proteolípida (PLP) de la mielina, presentan signos severos y progresivos, y son mucho más pequeños que sus hermanos sanos (Griffiths et al. 1981). PLP es la proteína primaria de la mielina compacta del SNC y desempeña un rol fundamental en el desarrollo y la maduración de los oligodendrocitos (Ligon et al. 2006). Existe una prueba genética comercial para el diagnóstico de esta enfermedad. En otras razas (Chow Chow, Weimaraner, Boyero de Berna, Lurcher, Dálmata, Golden retriever, Catahoula) los componentes genéticos no están claramente definidos, aunque no se excluye la posibilidad que una exposición *in útero* de tipo tóxica, o una exposición viral podrían desempeñar algún papel en el desarrollo de la enfermedad (Mayhew et al. 1984; Cummings et al. 1986). Se ha descrito una hipomielinogénesis por hipotiroidismo en perros Rat terrier con bocio congénito, debido a mutaciones en el gen que codifica la peroxidasa tiroidea (TPO) (Pettigrew et al. 2007).

El diagnóstico presuntivo de hipomielinización se establece en base a la edad de inicio de los signos clínicos, y la mejoría

gradual espontánea que presentan algunas razas; el diagnóstico definitivo solamente se alcanza por medio del examen histopatológico del cerebro y la médula espinal. No existe tratamiento para esta condición, y el pronóstico para una recuperación completa es a menudo favorable, excepto para el Springer Spaniel y el Samoyedo, razas en las que la hipomielinización es letal (Griffiths et al. 1981).

Leucodistrofias (dismielinopatías)

El término **Leucodistrofia** o **Dismielinopatía** se reserva para las enfermedades que producen un defecto en la codificación genética de las enzimas encargadas de la formación o del mantenimiento de la mielina (Duncan 1987; Summers et al. 1995; Lorenz et al. 2012b; Dewey 2016). Estos trastornos son generalmente multifocales, o son parte de enfermedades multisistémicas que involucran varias regiones del SNC. Son infrecuentes en medicina veterinaria. Para algunas enfermedades, que antes se consideraban leucodistrofias, se ha probado su condición metabólica y actualmente se clasifican como encefalopatías mitocondriales o acidurias orgánicas (Lorenz et al. 2012b; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016).

Aunque muchos de estos trastornos producen signos que sugieren compromiso de un compartimiento único, impresionando clínicamente como mielopatías o encefalopatías, las lesiones neuropatológicas se distribuyen a lo largo de todo el SNC, por lo que en realidad son trastornos multifocales (March 1996).

La **Leucodistrofia del Dálmata** es un defecto del metabolismo de la vaina de mielina que probablemente se transmite de forma autosómica recesiva. Las lesiones consisten en desmielinización, vacuolización y edema de los tractos de sustancia blanca de los nervios ópticos, los núcleos de la base, el cuerpo calloso, la cápsula interna y el centro semioval del cerebro (**fig. 1** y **fig. 2**). En las regiones de desmielinización más severa se producen focos de necrosis que se pueden ver macroscópicamente como una cavitación en la sustancia blanca central de los hemisferios cerebrales. La pérdida de sustancia blanca subcortical resulta en agrandamiento de los ventrículos laterales (**véase fig. 1**). El inicio de los signos clínicos ocurre entre los 3 y los 6 meses de edad; se producen deficiencias visuales, ataxia y debilidad de los miembros. El tronco encefálico y el cerebelo no se ven afectados por esta patología. Produce signos clínicos que impresionan como una encefalopatía (Bjerkas 1977).

La **Leucodistrofia Fibrinoide** (*Encefalopatía fibrinoide* o *enfermedad de Alexander*) fue descrita en Labrador (McGrath 1997), Terrier Escocés (Cox et al. 1986; Sorjonen et al. 1987), Caniche Miniatura (Richardson et al. 1991), Boyero de Berna (Weissenböck et al. 1996; Alemañ et al. 2006; Gruber et al. 2010; Wrzosek et al. 2015), un mestizo de Boyero de Berna (Gruber et al. 2010), un mestizo Maltés-Shi-Tzú (Sisó et al. 2005), un Chihuahua (Gruber et al. 2010) y un Bulldog Francés (Ito et al. 2010). Se caracteriza por la pérdida de mielina en la sustancia blanca del cerebro y del cerebelo. La principal característica histopatológica de esta enfermedad es la presencia de



Figura 1. Lesiones macroscópicas en el cerebro de un Dálmata afectado por leucodistrofia. Se pueden apreciar grandes cavidades en la sustancia blanca cerebral (flechas). El ventrículo lateral se encuentra dilatado (tomado de Bjerkas I. 1977. Hereditary "cavitating" leukodystrophy in Dalmatian dogs. Acta Neuro-path (Berl);40:163-169).

espesas y largas fibras astrogliales eosinofílicas (fibras de Rosenthal) en el cerebro y la médula espinal (**fig. 3**). El comienzo de los signos clínicos se produce entre los 6 y los 21 meses de edad (más precozmente en las razas más pequeñas), con ataxia, paraparesia, debilidad generalizada, temores, caídas y alteraciones del comportamiento (Richardson et al. 1991; Weissenböck et al. 1996; McGrath 1997; Alemañ et al. 2006; Morrison et al. 2006). En el Terrier Escocés se observó además inclinación cefálica y episodios de opistótonos e hiperextensión de los miembros torácicos, que progresó a tetraparesia espástica en

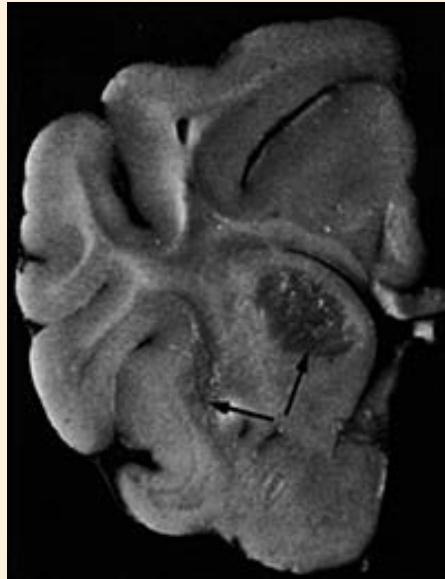


Figura 2. Lesiones macroscópicas en los núcleos basales (flechas) del cerebro de un Dálmata afectado por leucodistrofia (tomado de Bjerkas I. 1977. Hereditary "cavitating" leukodystrophy in Dalmatian dogs. Acta Neuro-path (Berl);40:163-169).

3 meses. También se observaron signos musculoesqueléticos, consistentes en abducción de miembros y contracturas articulares (Cox et al. 1986; Sorjonen et al. 1987). En Bulldog francés se observó megaeosófago, emaciación y debilidad, sin otros signos neurológicos específicos (Ito et al. 2010).

En Boyero de Berna se describieron los hallazgos de las IRM en este tipo de trastornos. Consisten en ventriculomegalia simétrica y distensión asimétrica del receso rostral; en secuencia T2 se observa una señal hiperintensa en el límite entre la sustancia gris y blanca en la región cortical frontal, temporal y occipital (Wrzosek et al. 2015).

En un perro Labrador se pudo identificar una variación en el gen *GFAP*, que codifica la proteína ácida glial fibrilar (GFAP). Desde los 3 meses de edad el cachorro presentó una tetraparesia progresiva con espasticidad en los miembros torácicos, que mimetizaba el síndrome del cachorro nadador. El examen neurológico reveló ausencia de reflejo patelar, debilidad y atrofia generalizada, y

espasticidad de los miembros torácicos. Un mes después agregó signos vestibulares y espasmos mioclónicos en la cabeza y el cuello. Los hallazgos de necropsia confirmaron una leucodistrofia fibrinoide. La secuenciación del gen *GFAP* (cuya mutación en el humano causa la enfermedad de Alexander) permitió la detección de una variante *GFAP* heterocigota c.719G>A (p.Arg240His), que fue considerada causativa. La proteína GFAP está probablemente involucrada en el control de la forma, el movimiento y la función de las células astrogliales, que a su vez cumplen un papel importante en el funcionamiento de los oligodendrocitos (Van Poucke et al. 2016).

Recientemente se ha comunicado una Leucodistrofia hereditaria en Schnauzer Estándar. Los signos clínicos ocurren poco después del nacimiento, o a una edad menor a las 4 semanas de vida. Consisten en apatía, vocalización disfórica, hipermetría, tembor de intención, inclinación cefálica, marcha circular, deficiencias propioceptivas, convulsiones

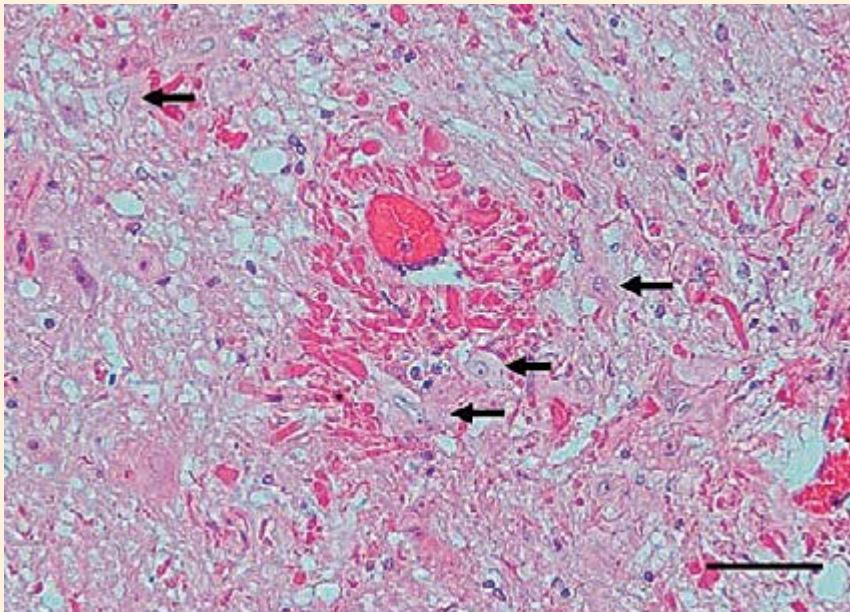


Figura 3. Corte histológico del mesencéfalo de un Bulldog francés afectado por leucodistrofia fibrinoide. Se observan agregados de fibras de Rosenthal eosinofílicas, principalmente alrededor de los vasos sanguíneos. También se observan astrocitos anormales hipertróficos (flechas). HE. Bar=50 um (tomado de Ito T., Uchida K., Nakamura M., et al. 2010. Fibrinoid leukodystrophy (Alexander's disease-like disorder) in a young adult French Bulldog. J Vet Med Sc;72(10):1387-1390).

y estrabismo ventral. Las IRM revelan una enfermedad difusa de la sustancia blanca sin efecto de masa. Macroscópicamente, se observa una textura gelatinosa en el centro semioval y una leve hidrocefalia. Las lesiones histopatológicas consisten en reducción severa y multifocal de la mielina, y moderado edema difuso sin inflamación (**fig. 4**). La investigación genética reveló una mutación sin sentido *TSEN54:c.371G>A* en los perros afectados que, muy probablemente, sea causativa, colocando a este gen como un nuevo candidato para la leucodistrofia. El gen *TSEN54* codifica una subunidad del complejo de empalme endonucleasa del ARN de transferencia (*TSEN54*), que desempeña un papel en múltiples eventos de procesamiento de ARN. En los

humanos, las mutaciones del gen *TSEN54* provocan hipoplasia pontocerebelosa (Störk et al. 2019).

La **Leucodistrofia del Bullmastiff** es causada por una displasia primaria hereditaria de los oligodendrocitos, comunicada en 2 animales. Provoca tetraataxia severa a moderada, tetraparesia espástica, más notoria en los miembros pelvianos, y temblores generalizados relacionados a la acción. Se manifiesta en animales adultos jóvenes (5 semanas a 2 meses de edad). El curso es lentamente progresivo. No se observan lesiones macroscópicas. La histopatología revela numerosas placas de mielina pálida, multifocales, bien demarcadas y distribuidas a lo largo de los tractos de sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal (**fig. 5**).

Los cambios ultraestructurales incluyen glía hipertrófica en la sustancia blanca, segmentos de axones no mielinizados y procesos citoplasmáticos oligodendrogliales que contienen túbulos. Este trastorno es aparentemente único en medicina veterinaria, sin homología con ninguna enfermedad conocida de los humanos (Morrison et al. 2006).

Degeneraciones espongiiformes de la sustancia blanca

Las **Degeneraciones Espongiiformes de la Sustancia Blanca** se caracterizan por una vacuolización de la mielina, que puede estar acompañada o no por desmielinización secundaria, en el cerebro y en la médula espinal (**fig. 6**). No hay compromiso de los cuerpos neuronales ni de sus procesos axonales (March 1996; Lorenz et al. 2012b; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016). La degeneración espongiiforme de la sustancia blanca, como una condición hereditaria, se ha descrito en gato Mau Egipcio (Kelly y Gaskell 1976), Labrador (O'Brien y Zachary 1985; Zachary y O'Brien 1985; Neer y Kornegay 1995; Mariani 2001), Samoyedo (Mason et al. 1979), Silkie Terrier (Richards y Kakulas 1978), mestizos (Cachin y Vandeveld 1991) y zorros silvestres (Hagen y Bjerkas 1991). Los signos clínicos se observan a temprana edad, entre las 2 y las 16 semanas de edad, y consisten en temblores, ataxia e hipermetría. En Silkie Terrier, además de la ataxia/paresia propioceptiva, se pueden presentar otros signos como hipotonía en los miembros, temblores generalizados y contracturas intermitentes de la

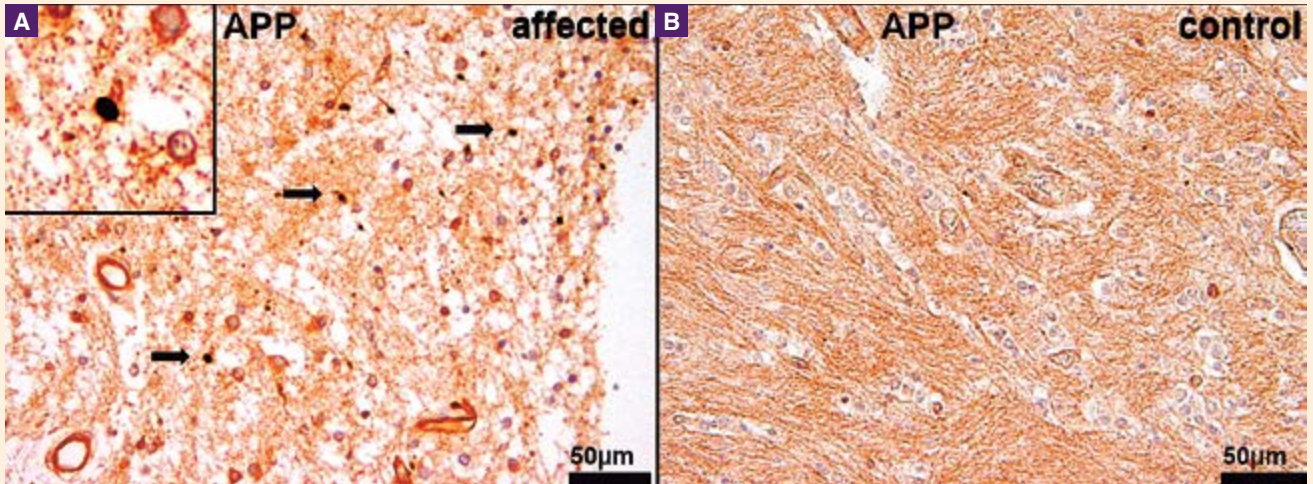


Figura 4. A, histoquímica e inmunohistoquímica de la sustancia blanca en el centro semioval del cerebro de cachorros Schnauzer Estándar afectados por leucodistrofia. Las áreas con severa pérdida de mielina revelan un reducido número de axones dañados (flechas). La vacuolización y distensión del parénquima cerebral indica edema moderado. El cuadro inserto muestra la magnificación de un axón dañado. APP: proteína precursora β -amiloide. B, en los animales control sanos no se detecta ningún tipo de daño axonal (tomado de Störk T., Nessler J., Anderegg L., et al. 2019. *TSEN54* missense variant in Standard Schnauzers with leukodystrophy. *PLoS Genet*; 15 (10): e1008411).

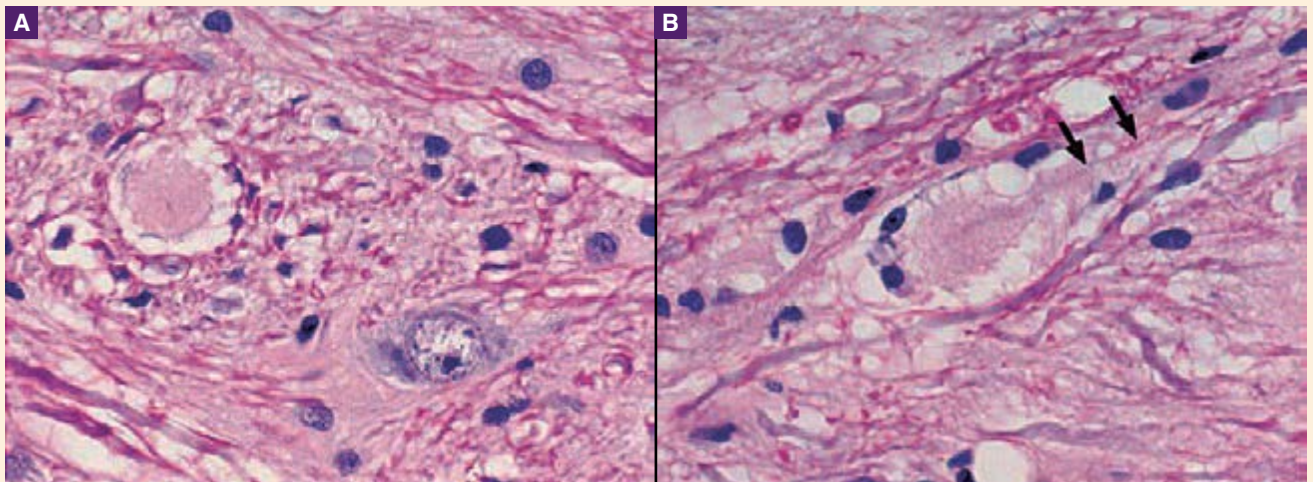


Figura 5. A, histopatología de cerebro de un Bullmastiff afectado por leucodistrofia. La sustancia blanca del tronco encefálico contiene placas pálidas pequeñas y redondas, que a menudo se encuentran rodeadas por un delgado anillo de vacuolización periférica y, ocasionalmente, 1 o 2 núcleos comprimidos hiper cromáticos. HE. Barra= 20 μ m. B, histopatología de médula espinal de un Bullmastiff afectado por leucodistrofia. En la sección longitudinal las placas son ovoides y están atravesadas por un axón central (flechas). Nótese el desplazamiento de los axones adyacentes. HE. Barra= 20 μ m. (tomado de Morrison J.P., Schatzberg S.J., de Lahunta A., et al. 2006. *Oligodendroglial dysplasia in two Bullmastiff dogs. Vet Pathol*;43:29-35).

musculatura epiaxial, especialmente en la región toracolumbar (Richards y Kakulas 1978). Los gatos Mau Egipcios presentan

hipermetría de los miembros pelvianos, depresión del sensorio y ataques epilépticos (Kelly y Gaskell 1976). No existe tratamiento

para estas condiciones, y el curso es, en la mayoría de los casos, inexorablemente progresivo con un pronóstico grave. Sin embargo, en

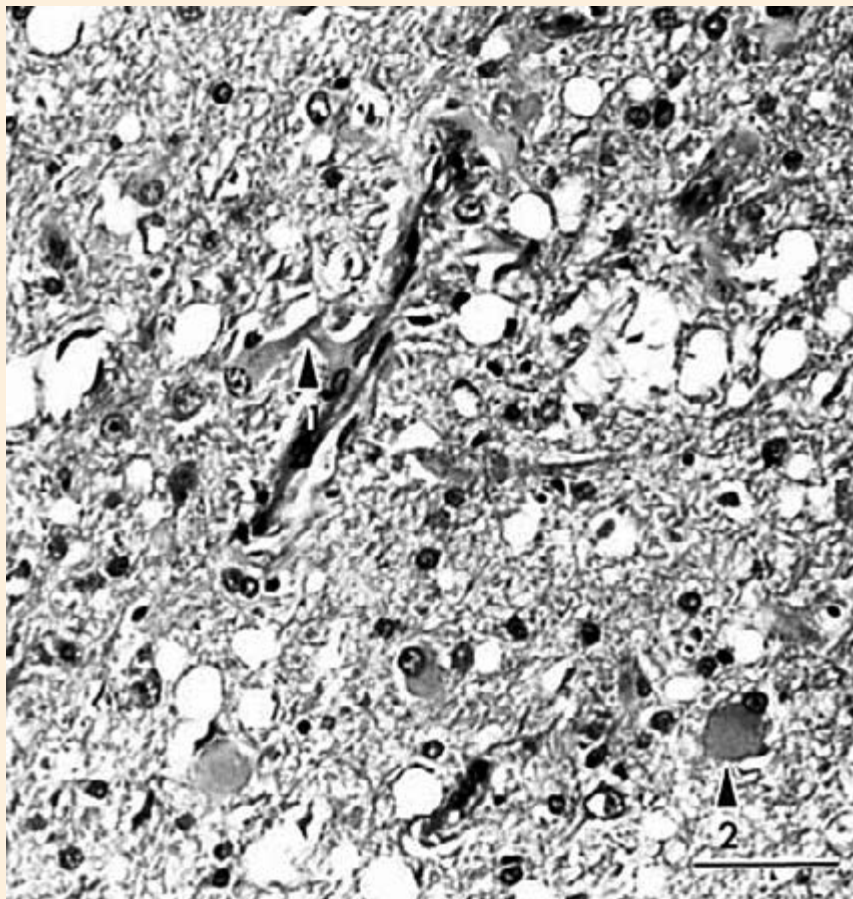


Figura 6. Histopatología del cerebro (corteza parietal) de un Labrador afectado por Degeneración Espongiforme de la Sustancia Blanca. Las vacuolas en la sustancia blanca están acompañadas por astrocitos fibrosos con procesos celulares prominentes (1), generalmente en proximidad de vasos sanguíneos grandes y cuerpos celulares hipertrofiados (2). Las vacuolas están separadas por delicados tabiques, probablemente de mielina. No hay evidencia de degeneración axonal, mielínolisis o inflamación. HE. Barra= 30 um (tomado de Zachary J.F., O'Brien D.P. 1985. Spongy degeneration of the central nervous system in two canine littermates. Vet Pathol;22(6):561-571).

los casos de gatos Mau Egipcios y zorros silvestres que no fueron eutanasiados y se les proporcionó un adecuado tratamiento de soporte se observó una estabilización del cuadro clínico, e incluso una mejoría, aparentemente debido a un proceso de remielinización extensiva (Kelly y Gaskell 1976).

En perros, la Degeneración Espongiforme de la Sustancia Blanca se ha descrito con bastante

detalle en la raza Labrador. Los perros afectados muestran signos de ataxia cerebelosa desde los 4-6 meses de edad, que progresa a rigidez extensora, opistótonos, hiperreflexia con clonus, y tetraparesia espástica (O'Brien y Zachary 1985; Zachary y O'Brien 1985). Los hallazgos de IRM consisten en lesiones bilaterales y simétricas, hiperintensas en las secuencias ponderadas en T1 y T2, que realzan luego de la aplica-

ción de la sustancia de contraste, localizadas en la corteza cerebral parieto-temporal, correspondientes a áreas de necrosis (fig. 7) (Mariani 2001).

Otras condiciones vacuolizantes/ espongiformes distintas a las degeneraciones espongiformes de la sustancia blanca

Las Encefalomielopatías Mitocondriales y las Acidurias Orgánicas son errores hereditarios del metabolismo causados por alteraciones genéticas en las vías metabólicas intermediarias. Aunque han sido descritos en medicina veterinaria, son extremadamente raros. Antes de conocer su fisiopatología se las consideraba como Leucodistrofias o Degeneraciones Espongiformes de la Sustancia Blanca (Lorenz et al. 2012b; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016); por ese motivo se incluyen en esta descripción, aunque en la actualidad se consideran errores congénitos del metabolismo.

Las **Encefalopatías y Encefalomielopatías Mitocondriales** (EM) son un grupo de trastornos que producen alteraciones del funcionamiento normal de la cadena respiratoria mitocondrial, que resultan en una deficiencia energética celular (Lorenz et al. 2012b; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016). En Terrier de Yorkshire y Husky de Alaska se describió una enfermedad denominada **Encefalopatía del Husky de Alaska**, que se asemeja al síndrome de Leigh o Encefalopatía Necrotizante Subaguda de los humanos (Wakshlag et al. 1999; Brenner et al. 2000; Baiker et al. 2009). Este síndrome representa un grupo de enfermedades neurodegenerativas, la mayoría de

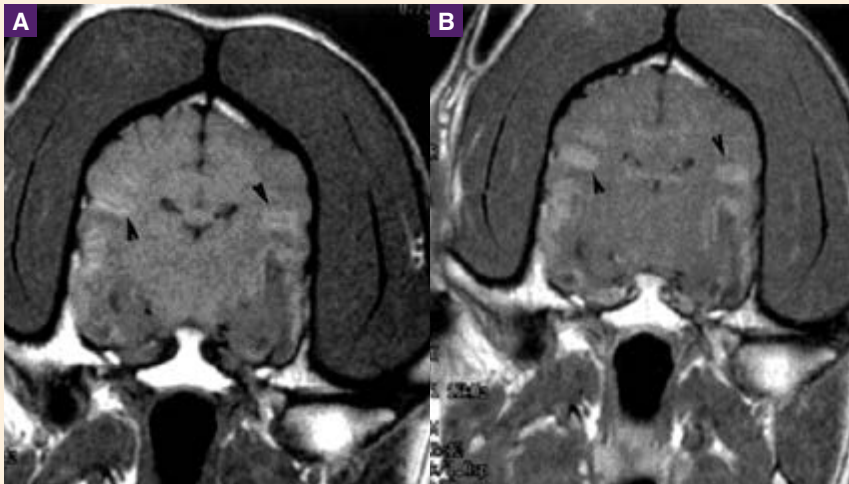


Figura 7. A. IRM ponderada en T1 del cerebro de un Labrador con Degeneración Espongiforme de la Sustancia Blanca al nivel del tálamo. Se observa hiperintensidad de la corteza cerebral parieto-temporal (flechas). **B.** IRM ponderada en T1 del cerebro de un Labrador con Degeneración Espongiforme de la Sustancia Blanca al nivel del tálamo, luego de la administración de gadolinio endovenoso. Se observa un realce de la señal leve, irregular, no homogéneo de la corteza cerebral parieto-temporal (Tomado de Mariani C.L., Clemmons R.M., Graham J.P., et al. 2001. Magnetic resonance imaging of spongy degeneration of the central nervous system in a Labrador retriever. *Vet Radiol Ultrasound*;42(4):285-290).

las cuales están provocadas por defectos en la cadena enzimática respiratoria mitocondrial. En los perros, las lesiones se caracterizan por signos de encefalopatía o encefalomielopatía progresivos, difusos y simétricos asociados a lesiones espongiformes/vacuolizantes que afectan fundamentalmente la sustancia gris (**fig. 8**). Se localizan principalmente en el tronco encefálico y consisten en destrucción tisular, proliferación capilar y relativa conservación de neuronas. La edad de inicio es variable. En Terrier de Yorkshire los signos comienzan entre los 4 y los 12 meses de edad, con una progresión de semanas a meses (Baiker et al. 2009). En el Husky de Alaska los signos se presentan entre los 2,5 y los 6 años de edad. Las manifestaciones clínicas iniciales son ataxia generalizada y/o convulsiones de inicio agudo. A

medida que la enfermedad progresa se presentan trastornos de comportamiento (ansiedad, obnubilación, conducta exploratoria compulsiva), dificultad en la prehensión de comida, deficiencias visuales, hipoalgesia facial, tremor cefálico, marcha hipermétrica con pérdida de balance, acomodamiento propioceptivo retrasado y grados variables de tetraparesia (Wakshlag et al. 1999; Brenner et al. 2000). En las IRM se observan lesiones en el tálamo bilaterales, simétricas, hipointensas en T1, hiperintensas en T2, que no realzan luego de la aplicación de la sustancia de contraste (Dewey 2016). El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos histopatológicos.

Como se ha mencionado, muchas enfermedades que previamente se describían como encefalopatías espongiformes, en la actua-

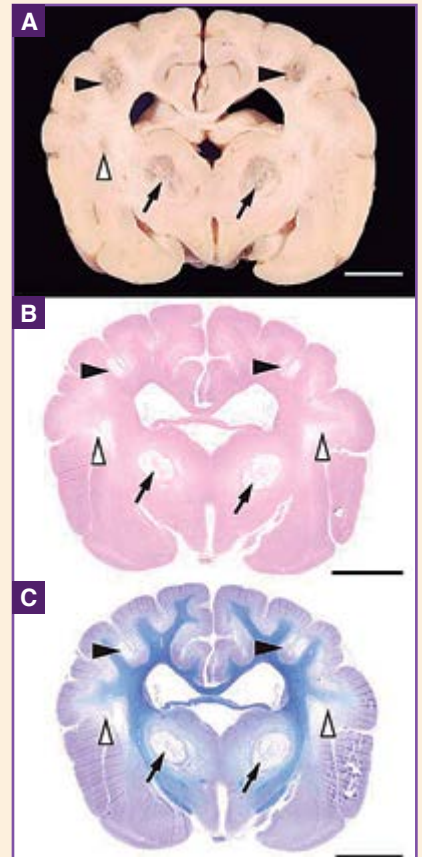


Figura 8. Hallazgos macroscópicos en la Encefalopatía del Husky de Alaska luego de seccionar transversalmente el cerebro (**A**), y teñirlo con HE (**B**) y luxol fast blue (**C**). Lo que más llama la atención es la rarefacción semejante a quistes del neuropilo en los núcleos talámicos medios (flechas). También se observan focos de malacia y/o cavitaciones en la neocorteza de las regiones parietal y temporal (puntas de flecha negras), que ocasionalmente se extienden en la sustancia blanca subcortical de la corona radiata o el centro semioval. Barra= 1 cm (tomado de Baiker K., Hofmann F., Fischer A., et al. 2009. Leigh-like subacute necrotizing encephalopathy in Yorkshire Terriers: neuropathological characterization, respiratory chain activities and mitochondrial DNA. *Acta Neuropathol*;118(5):697-709).

lidad se sospecha fuertemente o se ha demostrado que en realidad son EM. En 2 familias de perros de raza Pastor Ganadero Australiano y Pastor de Shetland se identificó una leucoencefalomiopatía espongi-forme hereditaria, con vacuolización de la sustancia blanca extendida en el cerebro y la médula espinal. En ambas familias el trastorno fue probablemente heredado como rasgo materno, no ligado al cromosoma X. Los individuos afectados en Pastor Ganadero Australiano presentaron temores entre las 2 a las 9 semanas de edad, con un empeoramiento rápidamente progresivo que incluyó ataxia, paresia, parálisis, espasticidad y disfunción de nervios craneanos (parálisis de mandíbula, disfunción del hipogloso, nistagmo, disfagia e hipersalivación). El análisis de LCR mostró aumento de la relación 3-OH-butirato/ácido acetoacético (Li et al. 2006). En las IRM se observaron lesiones cavitarias bilaterales y simétricas (Harkin et al. 1999). Los Pastores de Shetland desarrollaron los signos clínicos entre los 7 días y las 3 semanas de edad, con una rápida progresión. Mostraron retraso en el crecimiento, temores, ataxia, paresia, rigidez y espasticidad, incapacidad para caminar, disfagia y convulsiones. En ambas razas los cambios neuropatológicos consistieron en extensa vacuolización de la mielina en la sustancia blanca subcortical, cerebelo, tronco encefálico y médula espinal. Las pruebas genéticas revelaron una mutación sin sentido del ADN mitocondrial en todos los individuos afectados (Li et al. 2006). En la actualidad se considera este trastorno como una EM semejante al síndrome de Kearns-Sayre de los humanos (Wood y Patterson 2001; Li et al. 2006).

Se han descrito también enfermedades neurodegenerativas mitocondriales en otras razas de

perros. Una hembra Terrier de Jack Russel presentó una historia progresiva de alteración cerebelosa, ceguera y sordera con inicio a las 10 semanas de edad. En la necropsia se hallaron lesiones similares al síndrome de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios símil-stroke de los humanos (de su sigla en inglés, MELAS) (Gruber et al. 2002). En Springer Spaniel los signos clínicos comenzaron a los 15 meses de edad, y consistieron en ausencia de la respuesta de amenaza con deficiencias visuales, nistagmo vertical posicional e hipermetría y pérdida del balance inducido por la excitación (Brenner et al. 1997). También se ha descrito en una perra mestiza de 14 meses (Chai et al. 2015).

Las **Acidurias Orgánicas** (AOs) representan una cantidad de enfermedades en las que existe un defecto (típicamente una deficiencia en una o más enzimas) en el metabolismo celular, que resulta en una acumulación de uno o más ácidos orgánicos. La mayoría de estos trastornos se deben a una deficiencia hereditaria (usualmente autosómica recesiva) de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque algunas involucran enzimas citosólicas, o cofactores necesarios para una vía metabólica en particular. Las AOs se superponen en varias formas con las EM, aunque se diferencian primariamente en la presencia de ácidos orgánicos acumulados que pueden ser identificados en la orina y otros fluidos corporales (suero o LCR). Los signos clínicos de encefalopatía se deben a un metabolismo anormal de la energía celular, a los efectos tóxicos de el/los ácido/s acumulado/s, o a una combinación de estos procesos. Además, el metabolismo oxidativo celular al-

terado puede producir un cambio hacia vías energéticas anaeróbicas; este hecho puede resultar en otros trastornos metabólicos como cetoacidosis, hiperamoniemia, hipoglucemia y acidosis láctica, que contribuye al estado encefalopático. En las AOs es común que se desarrolle también una deficiencia de carnitina. Este aminoácido desempeña 2 roles vitales en el metabolismo celular. Transporta ácidos grasos conjugados con acil-CoA a través de la membrana mitocondrial interna para la oxidación y la producción de energía celular. Sirve además como amortiguador para los ácidos grasos acumulados que interfieren con la función mitocondrial, uniéndose a ellos; este conjugado, que incluye a la carnitina, se elimina por orina y eso provoca su deficiencia (Lorenz et al. 2012b; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016).

En medicina veterinaria, las AOs que se describieron incluyen, entre otras, la aciduria L-2-hidroxiglutarica en Terrier de Staffordshire (Abramson et al. 2003; Shea et al. 2016), Terrier de Yorkshire (Farias et al. 2012; Sanchez-Masian et al. 2012) y Terrier Blanco de West Highland (Garosi et al. 2005), la aciduria malónica en una familia de Maltés (O'Brien et al. 1999), la deficiencia de piruvato deshidrogenasa en Clumber y Sussex spaniels (Abramson et al. 2004; Cameron et al. 2007), la deficiencia congénita en la absorción de cobalamina asociada a aciduria metilmalónica en gatos (Vaden et al. 1992; Kelmer et al. 2007) y en una familia de Schnauzer gigante (Fyfe et al. 1991) y Komondor (Fyfe et al. 2018), la combinación de aciduria malónica y metilmalónica en un Labrador (Podell et al. 1996), y la aciduria 2-hidroxiglutarica en un gato pelicorto doméstico (Nye et al. 2019). Se sospechó

fuertemente una aciduria malónica en Caniche estándar (Dewey 2016), una deficiencia de deshidrogenasa de Acil-CoA en King Cavalier Charles Spaniel (Platt et al. 2007), una deficiencia en la oxidación de ácidos grasos en un Shi-Tzú (Biegen et al. 2015), y una deficiencia de semialdehído deshidrogenasa succínica en un Chihuahua (Kelmer et al. 2018). En un Labrador, en base a las características de las lesiones histopatológicas y las IRM se describió una encefalopatía similar a la enfermedad de Canavan de los humanos (Mariani et al. 2001).

En Terrier de Staffordshire se han descrito con detalle las características de la **Aciduria L-2-hidroxiglutarica**. Los signos clínicos comienzan entre los 4 y los 7 meses de edad e incluyen convulsiones, ataxia, trastornos del comportamiento y temores de cabeza y cuello. El curso es lentamente progresivo. Las IRM muestran áreas bilaterales y simétricas de hiperintensidad en la sustancia gris de los hemisferios cerebrales y cerebelosos, tálamo y tronco encefálico (**fig. 9**) (Abramson et al. 2003; Shea et al. 2016). Se detectó una elevación de ácido L-2-hidroxiglutarico y lisina en orina, plasma y LCR. Se ha identificado la mutación del gen responsable (*L2HGDH*). Este gen codifica la L-2-hidroxiglutarico deshidrogenasa, una enzima dependiente del dinucleótido adenina flavínico (FAD) que oxida el L-2-hidroxiglutarato a α -cetoglutarato (Penderis et al. 2007). Existe una prueba genética disponible comercialmente.

El diagnóstico de la AOs se realiza por la demostración de niveles anormalmente elevados de ácidos orgánicos específicos en orina, suero y/o LCR. Existen varias comunicaciones que describen las lesiones observadas en

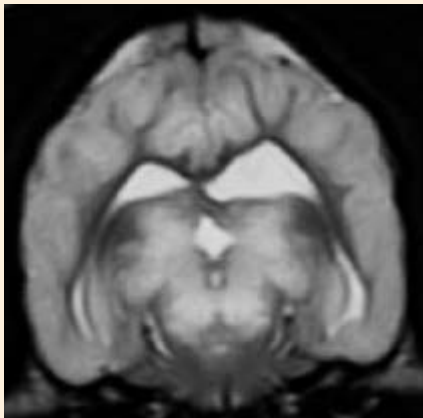


Figura 9. IRM ponderada en secuencia T2 de un Staffordshire terrier con aciduria L-2-hidroxiglutarica, justo en caudal de la hipófisis. Se puede observar una hiperintensidad simétrica en la sustancia gris de los hemisferios cerebrales y el mesencéfalo (tomado de Abramson C.J., Platt S.R., Jakobs C., et al. 2003. L-2-Hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. J Vet Intern Med;17:551-556).

IRM en distintas razas; consisten en áreas bilaterales y simétricas de estructuras situadas en sustancia gris o blanca (dependiendo de la enfermedad), hiperintensas en T2, ligeramente hipointensas en T1, que no realzan luego de la aplicación de la sustancia de contraste (Abramson et al. 2003). El tratamiento consiste primariamente en modificar la dieta y agregar suplementos vitamínicos para compensar las vías metabólicas anormales. Las recomendaciones generales incluyen una dieta alta en carbohidratos, baja en proteínas y baja en grasas (incorporando mayoría de triglicéridos de cadena media), y suplementación de L-carnitina y vitaminas del grupo B (cobalamina, tiamina y riboflavina). Muchas veces es necesario incorporar fármacos antiepilépticos a la terapia. El pronóstico es variable, pero la mayoría de las veces es reservado (Platt et al. 2007; Dewey 2016; Shea et al. 2016).

Leucoencefalomielopatías

En medicina veterinaria, estas condiciones desmielinizantes han sido reconocidas y descritas inicialmente en el Rottweiler (Gamble y Chrisman 1984; Wouda y van Nes 1986). Afectan extensas re-

giones del SNC y, además de los signos medulares, producen otras manifestaciones clínicas intracraneanas, supra o infratentoriales. El término leucoencefalomielopatía implica que el tipo de degeneración de la mielina no está completamente determinado, lo que dificulta su clasificación.

Aunque se observan en forma infrecuente, durante los últimos 40 años se han descrito varias formas de mielopatías raza-específicas, en las que predomina la degeneración o la lisis de la sustancia blanca, que se han denominado *Leucoencefalomielopatía Canina* en perros de raza Rottweiler (Gamble y Chrisman 1984; Wouda y van Nes 1986; Slocombe et al. 1989; Baum et al. 1992; Davies e Irwin 2003) y Leonberger (Gamble y Chrisman 1984; Wouda y van Nes 1986; Slocombe et al. 1989; Baum et al. 1992; Davies e Irwin 2003), *Mielopatía Hereditaria* en perros de raza Lebel Afgano (Averill y Bronson 1977) y *Mielopatía Necrotizante* en perros de raza Kooiker (Mandigers et al. 1993). Las 2 últimas se caracterizan por la rápida progresión de los signos clínicos y en la actualidad, en medicina veterinaria, tienden a agruparse entre los trastornos mielínolíticos (Lorenz et al. 2012a; Montoliu et al. 2012).

La **Leucoencefalomielopatía Canina (LEM_c)** es una condición que ha sido descrita en **Rottweiler** (Gamble y Chrisman 1984; Wouda y van Nes 1986; Slocombe et al. 1989; Baum et al. 1992; Davies e Irwin 2003) y **Leonberger** (Oevermann et al. 2008), con características muy similares en ambas razas. Aunque produce lesiones desmielinizantes en el tronco encefálico y en la sustancia blanca del cerebelo, no suele provocar signos evidentes que sugieran enfermedad intracraneana, impresionando clínicamente como una mielopatía. Las lesiones más severas se localizan en los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y, de acuerdo a ello, los signos clínicos más notorios consisten en pérdida progresiva de la propiocepción consciente, ataxia, dismetría y tetraparesia con signos de LMNS, sin compromiso evidente de las estructuras cefálicas; es consistente la ausencia de temores y la normalidad en la respuesta de amenaza. La edad de inicio en el Rottweiler es entre los 18 meses a los 4 años de edad, y se observa una evolución progresiva hacia la postración en un término de 6 a 12 meses (Gamble y Chrisman 1984; Wouda y van Nes 1986; Slocombe et al. 1989; Baum et al. 1992; Davies e Irwin 2003). En el Leonberger, el inicio de los signos clínicos se produce aproximadamente a los 2 años de edad (Oevermann et al. 2008). Se han descrito los hallazgos de las IRM, que pueden ser de auxilio para confirmar el diagnóstico, como también para descartar otros diagnósticos diferenciales. Básicamente, consisten en señal focales hiperintensas bilaterales y simétricas en el cordón dorsolateral de la médula espinal, que se observan en la secuencia T2 (**fig. 10**) (Oevermann

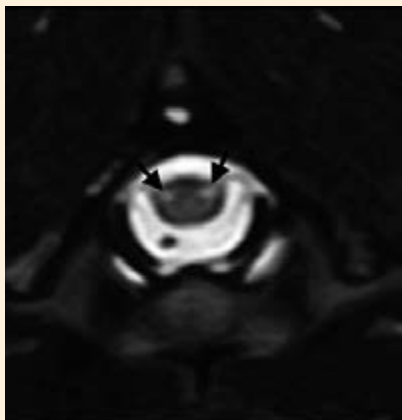


Figura 10. IRM en secuencia ponderada en T2 de la médula espinal de un Leonberger afectado por Leucoencefalomielopatía canina, a nivel de la articulación atlanto-axial. Ambos cordones laterales de la médula presentan una señal hiperintensa (flechas) (tomado de Oevermann A., Bley T., Konar M., et al. 2008. A novel leukoencephalomyelopathy of Leonberger dogs. J Vet Intern Med;22(2):467-4719).

et al. 2008; Eagleson et al. 2013; Hirschvogel et al. 2013).

La patogenia es desconocida, y se sospecha una mielolisis secundaria a una anomalía metabólica o una dismielinogénesis (leucodistrofia). La LEM_c produce una desmielinización bilateral y simétrica, y una microcavitación múltiple de la sustancia blanca de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal, del tracto corticoespinal medular, del lemnisco medial, del cerebelo, de los pedúnculos cerebrales, del tracto espinal del nervio trigémino, del tronco encefálico caudal y de los tractos ópticos. Los procesos axonales apenas se ven afectados (**fig. 11**). El pronóstico es grave, ya que el cuadro suele progresar rápidamente y no existe tratamiento en la actualidad (Gamble y Chrisman 1984; Wou-

da y van Nes 1986; Slocombe et al. 1989; Baum et al. 1992; Davies e Irwin 2003; Oevermann et al. 2008).

Un estudio reciente acerca de una posible base genética para la LEM_c en ambas razas describió 2 variantes independientes no sinónimas que afectan al gen *NAPEPLD*, que tiene un papel desconocido en la mielinización o en la mielinogénesis de los oligodendrocitos (Minor et al. 2018). La proteína NAPEPLD (N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D) es una enzima del sistema endocannabinoide que podría estar involucrada en el acoplamiento de señales entre el axón y la mielina, asumiendo un papel importante en la homeostasis de esta última (Lu y McKie 2016). Cataliza la liberación de N-aciletanolamina de la N-acil-fosfatidiletanolamina (Okamoto et al. 2004), y es una parte importante del proceso que convierte los lípidos ordinarios en señales químicas como la anandamida y la oleoiletanolamina (Hussain et al. 2017). Las 2 variantes *NAPEPLD* asociadas a LEM_c afectan el dominio metalo-beta-lactamasa, cambiando un solo aminoácido en los Leonberger afectados (variante c.538G>C), y removiendo el dominio entero por un desplazamiento del marco de lectura en los Rottweiler (variante c.345_346insC). En la raza Gran Danés se identificaron portadores heterocigotos para la variante identificada en Rottweiler, aunque no se hallaron mutantes homocigotos. El fenotipo general de la enfermedad en ambas razas es muy similar, aunque existe cierta variabilidad cuando se comparan perros dentro de la misma raza. Este hecho podría explicarse por la progresión de la enfermedad en el tiempo, o por el sustrato genético individual y los efectos

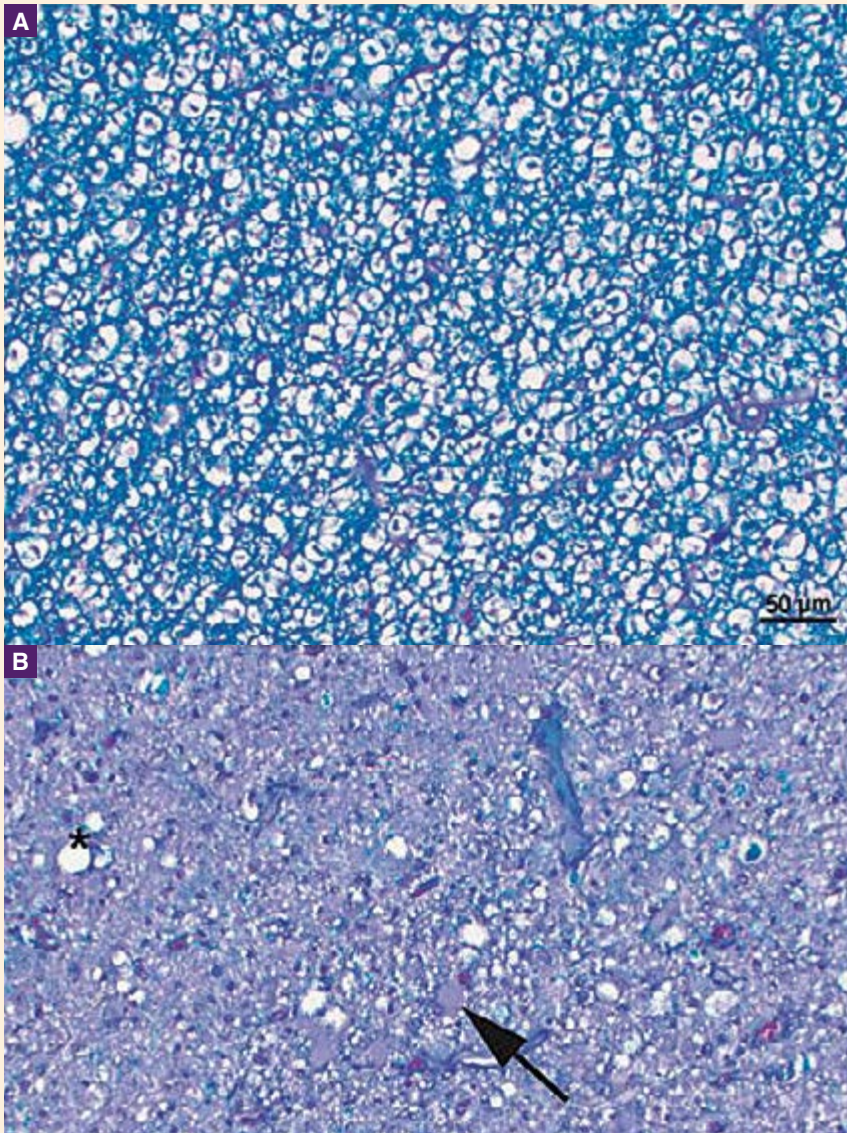


Figura 11. Histopatología de la médula espinal de un Rottweiler afectado por Leucoencefalomielopatía canina. Tinción combinada de luxol fast blue/HE. **A**, mielina normal de un perro sano. **B**, se observa la pérdida de mielina (disminución de la tinción azul), y grandes astrocitos gemistocíticos (flecha) (tomado de Minor K.M., Lettko A., Becjer D., et al. 2018. Canine *NAPEPLD*-associated models of human myelin disorders. *Scientific Reports*;8:5818-5829. doi:10.1038/s41598-018-23938-7).

epistáticos, que podrían determinar variaciones desconocidas en posibles genes modificadores. Las 2 variantes asociadas a la mutación del gen *NAPEPLD* en los perros afectados por LEMc presentan un modo de herencia recesivo, con una baja penetrancia, y abren la

posibilidad de desarrollar pruebas genéticas para fines diagnósticos y de selección de reproductores (Minor et al. 2018).

Se ha comunicado también una nueva **Leucoencefalomielopatía Espongiforme en Terrier del Límite** con inicio de los

signos clínicos entre las 2 y las 6 semanas de edad, consistentes en ataxia cerebelosa y tremores generalizados. El curso es lentamente progresivo. Los cachorros muestran ausencia de respuesta de amenaza bilateral, retraso en el acomodamiento propioceptivo y marcha en saltos, levemente hiperométrica. En el examen *pos mortem* se encuentran cambios espongiiformes y disminución de la mielina, afectando más severamente la sustancia blanca del cerebelo, tronco encefálico y médula espinal (especialmente los tractos más ventrales), con cambios leves en el tálamo y los hemisferios cerebrales. A pesar de los cambios neuropatológicos, los autores prefirieron denominar a esta condición como una leucoencefalomielopatía espongiiforme en vez de una degeneración espongiiforme. Se sospechó fuertemente un modo de herencia autosómico recesivo (Martin-Vaquero et al. 2012).

La **Ataxia de los sabuesos** se ha identificado en el Beagle, Fox hound y Harrier hound, en individuos alimentados principalmente con una dieta a base de proventrículos de rumiantes, con ocasional suplementación de carne (Palmer y Medd 1981; Palmer et al. 1984). La condición desaparece cuando se cambia la dieta a una que contenga alta proporción de carne (Palmer et al. 1984; Sheahan et al. 1991). Los primeros signos clínicos se manifiestan entre los 2 y los 7 años de edad. Inicialmente hay ataxia, balanceo y exagerada retracción de los miembros pelvianos al correr, que a veces son arrastrados. El reflejo del panículo puede estar ausente en caudal de la vértebra T13 en la mayoría de los animales afectados. En general, al cabo de 6 a 18 meses de la aparición de los primeros

signos, los perros son incapaces de trabajar debido a los trastornos neurológicos que afectan los miembros pelvianos (Palmer et al. 1984; Sheahan et al. 1991). Histopatológicamente se observa severa degeneración walleriana y degeneración vacuolar de la mielina en todos los tractos medulares, a excepción de los de las columnas dorsales. Aunque las lesiones son mixtas, los cambios estructurales indican un daño primario de la mielina. Las alteraciones más importantes se producen en las columnas ventrales en toda la médula espinal, y en las columnas laterales de la región torácica, frecuentemente asociadas con cambios degenerativos en neuronas de la sustancia gris. Las lesiones degenerativas de la sustancia blanca también se observan en la médula oblonga y el mesencéfalo, confinadas al lemnisco medial, al fascículo longitudinal medial y a los tractos espinotalámicos y espinocerebelosos (Palmer y Medd 1988). Se desconoce la etiología de esta mielopatía. Se ha sugerido que se produce a causa de una deficiencia nutricional y neurotoxicidad asociada a la dieta, por deficiencia de metionina y disminución de la actividad de la sintetasa de metionina, pero esta hipótesis no ha podido comprobarse aún (Palmer et al. 1984; Sheahan et al. 1991).

Enfermedades mielínolíticas

La mielinolisis se caracteriza por la desintegración de la mielina, que originalmente es normal. Este trastorno fue comunicado en Caniche miniatura (Douglas y Palmer 1961), en Lebel afgano (Averill y Bronson 1977), en perros Kooiker (Mandigers et al. 1993) y en una camada

de perros Labrador (Neer y Kornegay 1995). En todos los casos, el curso es siempre rápidamente progresivo.

La **Desmielinización en el Caniche Miniatura** se manifiesta entre los 2 y los 4 meses de edad. Las lesiones consisten en desmielinización difusa de todos los tractos de sustancia blanca de la médula espinal y áreas focales de desmielinización en el encéfalo, particularmente en los pedúnculos cerebelosos y en el tegmento mesencefálico. El proceso es mielínolítico en esencia, confirmado por la presencia de fagocitos lipídicos en las áreas de destrucción del SNC. Se ha descrito la presencia de fibras de Rosenthal, presentes en la sustancia blanca del cerebro y del cerebelo, y en la sustancia blanca y gris de la médula cervical, pero más abundantes en el puente y el mesencéfalo, formando zonas eosinofílicas brillantes perivasculares, subpiales y subependimales. Desde el punto de vista clínico, este trastorno se inicia con temblores y ataxia, seguidos de una paraparesia que evoluciona rápidamente (en unas 2 semanas) a paraplejía espástica, para luego progresar a tetraplejía. Los animales afectados permanecen en decúbito lateral y presentan una extensión espástica de los miembros torácicos. Se sospecha que se trata de un desorden hereditario. A pesar del severo compromiso del tronco encefálico no se observan signos infratentoriales ni de nervios craneales. El pronóstico es grave y no existe tratamiento en la actualidad (Douglas y Palmer 1961).

La **Mielopatía Hereditaria del Galgo Afgano** fue descrita en la década del '70 (Averill y Bronson 1977; Cumming y de Lahunta 1978). Se trata de una enfermedad medular que afecta animales jóvenes, que produce malacia y desmielinización. Los primeros signos se mani-

fiestan entre los 3 y los 13 meses de edad y consisten en ataxia de los miembros pelvianos que progresa a paraparesia, con marcha en "salto de conejo". El curso es rápidamente progresivo; en 2 a 6 semanas el cuadro se agrava, observándose paraplejía, con los reflejos normales o exaltados. En algunos casos puede existir analgesia en caudal del tronco y en los miembros pelvianos. Algunos animales desarrollan una ligera paresia de los miembros torácicos, y pueden progresar a tetraparesia/plejía. La muerte sobreviene por falla respiratoria. Se hereda de manera autosómica recesiva. Histopatológicamente se encuentra una severa alteración mielínolítica de la sustancia blanca con cavitación y necrosis, y moderado compromiso axonal, que se extiende desde la región cervical caudal a la región lumbar media (C5-L3), afectando más severamente a los segmentos medulares torácicos craneales (fig. 12). El diagnóstico se presume en base a la reseña, la progresión de los signos y la presencia de varios cachorros afectados en una misma camada. La patogenia es incierta, aunque se ha postulado una leucodistrofia primaria con base hereditaria. La preservación de los axones a lo largo de la sustancia blanca afectada en los perros enfermos indica una degeneración primaria de la mielina, con un proceso distrófico mielínolítico más que dismielinogénico (Targett y McInnes 1998).

En la raza Kooiker Hound (Spaniel holandés) se ha descrito una condición que se ha denominado **Mielopatía Necrotizante del perro Kooiker**. En esta raza, las lesiones se distribuyen simétricamente en la sustancia blanca de las columnas ventrales y dorsales de la médula cervicotorácica, mostrando una marcada deficiencia de mielina y de axones. Las áreas necróticas se caracterizan por pérdida completa



Figura 12. A, histopatología de la médula espinal de un Lebrél Afgano afectado por Mielopatía Hereditaria. Se observan grandes áreas cavitadas en las columnas dorsales en una sección transversal del segmento medular T1. Luxol fast blue-violeta de cresilo. X 19. B, se observan macrófagos y axones desnudos (flechas) en la sección transversal de un área cavitada en el cordón dorsal del segmento medular C8. Tinción con plata de Holmes. X 341 (tomado de Cummings J.F., de Lahunta A. 1978. Hereditary Myelopathy of Afghan Hounds, a myelinolytic disease. Acta Neuropathol (Berlín);42:173-181).

de la sustancia blanca, con reacción vascular proliferativa. Algunas lesiones progresan a necrosis licuefactiva. En el borde de las áreas necróticas los axones se encuentran presentes. Se observa una prominente degeneración walleriana en los segmentos medulares caudales y craneales a las áreas de malacia. En algunos perros la degeneración walleriana se extiende a áreas específicas del tronco encefálico. En cualquiera de los casos el pronóstico es grave, y no existe en la actualidad ningún tipo de tratamiento (Mandigers et al. 1993).

En una camada de perros de raza Labrador se describió una forma de **Leucoencefalomalacia**, distinta desde el punto de vista clínico e histopatológico de la degeneración esponjiforme de la sustancia blanca que afecta a esta raza, que no ha podido clasificarse en ninguno de los grupos anteriores. Las lesiones se caracterizan por la presencia de esferoides axonales y necrosis extensa en la sustancia blanca cerebral, sin daño aparente en el tronco encefálico ni en el cerebelo. La necrosis axonal y la vacuolización

producen una severa leucoencefalomalacia de tipo cavitaria. Los signos se inician entre los 5 y los 18 meses de edad y son supratentoriales; consisten en ceguera cortical, somnolencia, pérdida de los aprendizajes previamente adquiridos y tetraataxia (Neer y Kornegay 1995).

Conclusiones

Las leucodistrofias son un grupo muy heterogéneo de trastornos, con una alta variabilidad en las manifestaciones clínicas y en los mecanismos fisiopatológicos. Su clasificación es arbitraria, basada generalmente en los hallazgos de las alteraciones macroscópicas de la sustancia blanca y, más recientemente, de las neuroimágenes. En medicina humana, en virtud de los avances en el conocimiento y en la tecnología disponible que ha permitido mejorar los métodos complementarios, se implementó una reunión de consenso entre un panel de expertos en leucodistrofia para proponer una definición de caso más precisa, y clasificar los

trastornos a los que se aplica tal definición (Vanderver et al. 2015).

La clasificación formal que se utiliza en medicina veterinaria es un tanto confusa, habida cuenta que existe una variedad de trastornos que se superponen, no solo entre las mielopatías primarias sino también entre todas las enfermedades degenerativas en general. Teniendo en cuenta la creciente disponibilidad de neuroimágenes modernas, de técnicas genéticas e histopatológicas y de excelentes neuropatólogos veterinarios, los expertos deberían esforzarse en la elaboración de una nueva clasificación más sencilla e inclusiva, tal como se ha hecho en medicina humana. Esto podría parecer poco razonable cuando se compara con la necesidad de comprender los mecanismos fisiopatológicos y las posibles estrategias terapéuticas para estos trastornos verdaderamente devastadores. Sin embargo, la ausencia de un preciso esquema de clasificación es un gran inconveniente para cualquiera de los propósitos.

La utilización del perro como modelo genético para ciertas enfermedades humanas siempre ha sido de interés en la investigación, y los trastornos degenerativos no son la excepción. La realidad es que los estudios financiados para el estudio de las leucodistrofias son escasos en la actualidad, aunque, en los humanos, la incidencia de estos trastornos podría ser mayor de lo que se pensaba (Bonkowsky et al. 2010). Esta situación también podría darse en los perros y gatos. Tal como se ha hecho con epilepsia, y se está haciendo con los trastornos de movimiento, sería importante conformar una reunión de consenso de expertos veterinarios para comenzar a esclarecer todos los aspectos concernientes a los trastornos degenerativos del sistema nervioso.

Bibliografía

- Abramson C.J., Platt S.R., Jakobs C., et al. 2003. L-2-Hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *J Vet Intern Med*;17:551-556.
- Abramson C.J., Platt S.R., Shelton G.D. 2004. Pyruvate dehydrogenase deficiency in a Sussex spaniel. *J Small Anim Pract*;45:162-165.
- Alemañ N., Marcaccini A., Espino L., et al. 2006. Rosenthal fiber encephalopathy in a dog resembling Alexander disease in humans. *Vet Pathol*;43(6):1025-1028.
- Averill D.R., Bronson R.T. 1977. Inherited necrotizing myelopathy of Afghan hounds. *J Neuro-pathol Exp Neurol*;36:734-747.
- Baiker K., Hofmann F., Fischer A., et al. 2009. Leigh-like subacute necrotizing encephalopathy in Yorkshire Terriers: neuropathological characterization, respiratory chain activities and mitochondrial DNA. *Acta Neuropathol*;118(5):697-709.
- Baum F. 3rd, de Lahunta A., Trotter E.J. 1992. Cervical fibrotic stenosis in a young Rottweiler. *J Am Vet Med Assoc*;201:1222-1224.
- Biegen V.R., McCue J.P., Donovan T.A., et al. 2015. Metabolic encephalopathy and lipid storage myopathy associated with a presumptive mitochondrial fatty acid oxidation defect in a dog. *Frontiers in Veterinary Science*;2:64. doi: 10.3389/fvets.2015.00064.
- Bjerkas I. 1977. Hereditary "cavitating" leukodystrophy in Dalmatian dogs. *Acta Neuropath (Berl)*;40:163-169.
- Bonkowsky J.L., Nelson C., Kingston J.L., et al. 2010. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurol*;75:718-725.
- Brenner O., Wakshlag J.J., Summers B.A., et al. 1997. Alaskan Husky encephalopathy –a canine neurodegenerative disorder resembling sunacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). *Acta Neuropathol*;100:50-62.
- Brenner O., Wakshlag J.J., Summers B.A., et al. 2000. A canine encephalomyelopathy with morphologic abnormalities in mitochondria. *Acta Neuropathol*;94:390-397.
- Cachin M., Vandeveld M. 1991. Congenital tremor with spongy degeneration of the Central Nervous System in two puppies. *J Vet Intern Med*;5(2):87-90.
- Cameron J.M., Maj M.C., Levandovskiy V., et al. 2007. Identification of a canine model of pyruvate dehydrogenase phosphatase 1 deficiency. *Mol Genet Metab*;90:15-23.
- Chai O., Milgram J., Shamir M.H., et al. 2015. Polioencephalomyelopathy in a mixed breed dog resembling Leigh's syndrome. *Can Vet J*;56:59-62.
- Cox N.R., Kwapien R.P., Sorjonen D.C., et al. 1986. Myeloencephalopathy resembling Alexander's disease in a Scottish terrier dog. *Acta Neuropathol*;71(1-2):163-6.
- Cummings J.F., de Lahunta A. 1978. Hereditary Myelopathy of Afghan Hounds, a myelinolytic disease. *Acta Neuropathol (Berl)*;42:173-181.
- Cummings J.F., Summers B.A., de Lahunta A., et al. 1986. Tremors in Samoyed pups with oligodendrocyte deficiencies and hypomyelination. *Acta Neuropathol*;71:267-277.
- Davies D.R., Irwin P.J. 2003. Degenerative neurological and neuromuscular disease diseases in young Rottweilers. *J Small Anim Pract*;44:388-394.
- Dewey C.W. 2016. Cap. 7: Encephalopathies: Disorders of the Brain. En: Dewey C.W., da Costa R.C. (eds.). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Wiley Blackwell, New Delhi 141-236.
- Dewey C.W., da Costa R.C. 2016. Cap. 13: Myelopathies: Disorders of the Spinal Cord. En: Dewey C.W., da Costa R.C. (eds.). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Wiley Blackwell, New Delhi 329-404.
- Douglas S.W., Palmer A.C. 1961. Idiopathic demyelination of brain-stem and cord in a miniature poodle puppy. *J Pathol Bact*;82:67-71.
- Duncan I.D. 1987. Abnormalities of myelination of the central nervous system associated with congenital tremor. *J Vet Intern Med*;1:10-23.
- Eagleson J. S., Kent M., Platt S.R., et al. 2013. MRI findings in a rottweiler with leukoencephalomyelopathy. *J Am Anim Hosp Assoc*;49:255-261.
- Farias F.H., Zeng R., Johnson G.S., et al. 2012. A *L2HGDH* initiator methionine codon mutation in a Yorkshire terrier with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *BMC Vet Res*;8:124.
- Fyfe J.C., Giger U., Hall C.A., et al. 1991. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res*;29:24-31.
- Fyfe J.C., Hemker S.L., Frampton A., et al. 2018. Inherited selective cobalamin malabsorption in Komondor dogs associated with a CUBN splice site variant. *BMC Vet Res*;14:418. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1752-1>
- Gamble D.A., Chrisman C.L. 1984. A leukoencephalomyelopathy of Rottweiler dogs. *Vet Pathol*;21(3):274-280.

- Garosi L.S., Penderis J., McConnell J.F., et al. 2005. L-2-hydroxyglutaric aciduria in a West Highland white terrier. *Vet Rec*;156(5):145-147.
- Griffiths I.R., Duncan I.D., McCulloch M. 1981. Shaking puppies: A disorder of central myelination in the spaniel dog. *J Neurolog Sc*;50:423-433.
- Gruber A.D., Wessmann A., Vandeveld M., et al. 2002. Mitochondriopathy with regional encephalic mineralization in a Jack Russel Terrier. *Vet Pathol*;39(6):732-736.
- Hagen G., Bjerkas I. 1991. Spongy degeneration of white matter in silver foxes: genetic and clinical aspects. *Prog Vet Neurol*;2:15.
- Harkin K.R., Goggin J.M., DeBey B.M., et al. 1999. Magnetic Resonance Imaging of the brain of a dog with hereditary polioencephalomyelopathy. *J Am Vet Med Assoc*;214:1342-1344.
- Hirschvogel K., Matiassek K., Flitz K., et al. 2013. Magnetic resonance imaging and genetic investigation of a case of Rottweiler leukoencephalomyelopathy. *BMC Vet Res*;9:57.
- Hussain Z., Uyama T., Tsuboi K., et al. 2017. Mammalian enzymes responsible for the biosynthesis of N -acylethanolamines. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*;1862:1546-1561.
- Ito T., Uchida K., Nakamura M., et al. 2010. Fibrinoid leukodystrophy (Alexander's disease-like disorder) in a young adult French Bulldog. *J Vet Med Sc*;72(10):1387-1390.
- Kaye E.M. 2001. Update on Genetic Disorders Affecting White Matter. *Pediatr Neurol*;24:11-24.
- Kelly D.F., Gaskell C.J. 1976. Spongy degeneration of the central nervous system in kittens. *Acta Neuropathol*;35(2):151-158.
- Kelmer E., Shelton G.D., Williams D.A., et al. 2007. Organic acidemia in a young cat associated with cobalamin deficiency. *J Vet Emerg Crit Care*;17:299-304.
- Kelmer E., Gibson K.M., Jakobs C., et al. 2016. Severe lactic acidosis associated with a suspected succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency in a young Chihuahua dog. *Israel J Vet Med*;73(2). *IVIS*
- Li F.-Y., Cuddon P.A., Song J., et al. 2006. Canine spongiform leukoencephalomyelopathy is associated with a missense mutation in cytochrome b. *Neurobiology of Disease*;21:35-42.
- Ligon K.L., Fancy S.P.J., Franklin R.J.M., et al. 2006. Olig gene function in CNS development and disease. *Glia*;54:1-10.
- Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. 2012a. Cap. 7: Tetraparesis, Hemiparesis and Ataxia. En: Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th ed. Elsevier Saunders, St. Louis Missouri 162-200.
- Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. 2012b. Cap. 15: Systemic or Multifocal Signs. En: Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th ed. Elsevier Saunders, St. Louis Missouri 432-439.
- Lu H.C., MacKie K. 2016. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol. Psychiatry*;79:516-525.
- Mandigers P.J.J., van Nes J.J., Knol B.W., et al. 1993. Hereditary necrotising myelopathy in Kooiker dogs. *Res Vet Sci*;54:118-123.
- March P.A. 1996. Degenerative Brain Diseases. *Vet Clin Small Anim*;26(4):945-972.
- Mariani C.L., Clemmons R.M., Graham J.P., et al. 2001. Magnetic resonance imaging of spongy degeneration of the central nervous system in a Labrador retriever. *Vet Radiol Ultrasound*;42(4):285-290.
- Martin-Vaquero P., da Costa R.C., Simmons J.K., et al. 2012. A novel Spongiform Leukoencephalomyelopathy in Border Terrier puppies. *J Vet Intern Med*;26:402-406.
- Mason R.W., Hartlet W.J., Randall M. 1979. Spongiform degeneration of the white matter in a Samoed pup. *Aust Vet Pract*;9:11-13.
- Mayhew I.G., Blakemore W.F., Palmer A.C., et al. 1984. Tremor syndrome and hypomyelination in Lurcher pups. *J Small Anim Pract*;25:551-559.
- McGrath J.T. 1979. Fibrinoid leukodystrophy (Alexander's disease). En: Andrews E.J., Ward B.C., Altman N.H. (eds). *Spontaneous animal models of human disease*. New York: Academic Press;147-148.
- Millán Y., Mascort J., Blanco A., et al. 2010. Hypomyelination in three Weimaraner dogs. *J Small Anim Parct*;51(11):594-598.
- Minor K.M., Letko A., Becjer D., et al. 2018. Canine *NAPEPLD*-associated models of human myelin disorders. *Scientific Reports*;8:5818-5829. doi:10.1038/s41598-018-23938-7
- Montoliu P., Morales C., Bernardini M. 2012. Cap. 6: Encefalopatías. En: Morales C., Montoliu P. (eds.). *Neurología Canina y Felina*. Multimédisca Ediciones Veterinarias, Barcelona 239-273.
- Nadon N.L., Duncan I.D., Hudson I.D. 1990. A point mutation in the proteolipid protein gene of the 'shaking pup' interrupts oligodendrocyte development. *Development (Cambridge, England)*;110:529-537.
- Neer T.M., Kornegay J.N. 1995. Leukoencephalomalacia and cerebral white matter vacuolar degeneration in two related Labrador

- retriever puppies. *J Vet Intern Med*;9(2):100-104.
- Nye G.J., Major A.C., Lebel F.X. 2019. 2-Hydroxyglutaric aciduria as a cause for seizure-like episodes in a domestic shorthair cat. *J Fel Medf and Durg Open Reports*;1-5. DOI: 10.1177/2055116919853898
 - O'Brien D.P., Zachary J.F. 1985. Clinical features of spongy degeneration of the central nervous system in two Labrador retriever littermates. *J Am Vet Med Assoc*;186(11):1207-1210.
 - O'Brien D.P., Barshop B.A., Faunt K.K., et al. 1999. Malonic aciduria in Maltese dogs: normal methylmalonic acid concentrations and malonyl-CoA decarboxylase activity in fibroblasts. *J Inherit Metab Dis*;22:883-890.
 - Oevermann A., Bley T., Konar M., et al. 2008. A novel leukoencephalomyelopathy of Leonberger dogs. *J Vet Intern Med*;22(2):467-471.
 - Okamoto Y., Morishita J., Tsuboi K., et al. 2004. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *J Biol Chem*;279:5298-5305.
 - Palmer A.C., Medd R.K. 1981. Hound ataxia. *Vet Rec*;109:43.
 - Palmer A.C., Medd R.K., Wilkinson G.T. 1984. Spinal cord degeneration in hound ataxia. *J Small Anim Pract*;25:139-148.
 - Palmer A.C., Medd R.K. 1988. Hound ataxia. *Vet Rec*,122:263.
 - Penderis J., Calvin J., Abramson C., et al. 2007. L-2-hydroxyglutaric aciduria: characterisation of the molecular defect in a spontaneous canine model. *J Med Genet*;44(5):334-340.
 - Pettigrew R., Fyfe J.C., Gregory B.L., et al. 2007. CNS hypomyelination in Rat Terrier dogs with congenital goiter and a mutation in the thyroid peroxidase gene. *Vet Pathol*;44:50-56.
 - Platt S., McGrotty Y.L., Abramson C.J., et al. 2007. Refractory seizures associated with an organic aciduria in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*;43:163-167.
 - Podell M., Shelton G.D., Nyhan W.L., et al. 1996. Methylmalonic and malonic aciduria in a dog with progressive encephalomyelopathy. *Metab Brain Dis*;11:239-247. doi:10.1007/BF02237961.
 - Richards R.B., Kakulas B.A. Spongiform leukoencephalopathy associated with congenital myoclonia syndrome in the dog. *J Comp Pathol*;88:317-320.
 - Richardson J.A., Tang K., Burns D.K. 1991 Myeloencephalopathy with Rosenthal fiber formation in a miniature poodle. *Vet Pathol*;28(6):536-538.
 - Sanchez-Masian D.F., Artuch R., Mascort J., et al. 2012. L-2-hydroxyglutaric aciduria in two female Yorkshire terriers. *J. Am Anim Hosp Assoc*;48:366-371.
 - Shea A., De Risio L., Carruthers H., et al. 2016. Clinical features and disease progression of L-2-hydroxyglutaric aciduria in 27 Staffordshire bull terriers. *Vet Rec*; doi: 10.1136/vr.103783
 - Sheahan B.J., Caffrey J.F., Gunn H.M., et al. 1991. Structural and biochemical changes in a spinal myelinopathy in twelve English Foxhounds and two Harriers. *Vet Pathol*;28:117-124
 - Slocombe R.F., Mitten R., Mason T.A. 1989. Leukoencephalomyelopathy in Australian Rottweiler dogs. *Aust Vet J*;66:147-150.
 - Sorjonen D.C., Cox N.R., Kwapien R.P. 1987. Myeloencephalopathy with eosinophilic refractile bodies (Rosenthal fibers) in a Scottish terrier. *J Am Vet Med Assoc*;190(8):1004-1006.
 - Störk T., Nessler J., Anderegg L., et al. 2019. *TSEN54* missense variant in Standard Schnauzers with leukodystrophy. *PLoS Genet*;15 (10): e1008411.
 - Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta, A. 1995. Cap. 3: Inflammatory diseases of the central nervous system. En: Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta, A. (eds.). *Veterinary Neuropathology*. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis Missouri 95-188.
 - Targett M., McInnes E. 1998. Afghan Hound myelopathy. *Vet Rec*;142:704.
 - Vaden S.L., Wood P.A., Ledley F.D., et al. 1992. Cobalamin deficiency associated with methylmalonic acidemia in a cat. *J Am Vet Med Assoc*;200:1101-1103.
 - Van Poucke M., Martlié V., Van Brantegem L., et al. 2016. A canine orthologue of the human *GFAP* c.716G>A (p.Arg239His) variant causes Alexander disease in a Labrador retriever. *Eur J Hum Genet*;24:852-856.
 - Vanderver A., Prust M., Tonduti D., et al. 2015. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*;114(4):494-500.
 - Wakshlag J.J., de Lahunta A., Robinson T., et al. 1999. Subacute necrotizing encephalopathy in an Alaskan Husky. *J Small Anim Pract*;40:585-589.
 - Weissenböck H., Obermaier G., Dahme E. 1996. Alexander's disease in a Bernese mountain dog. *Acta Neuropathol*;91(2):200-204.
 - Wood S.L., Patterson J.S. 2001. Shetland Sheepdog leukodystrophy. *J Vet Intern Med*;15:486-493.
 - Wouda W., van Nes J.J. 1986. Progressive ataxia due to central demyelination in Rottweiler dogs. *Vet Quart*;8:89-97.
 - Zachary J.F., O'Brien D.P. 1985. Spongy degeneration of the central nervous system in two canine littermates. *Vet Pathol*;22(6):561-571.