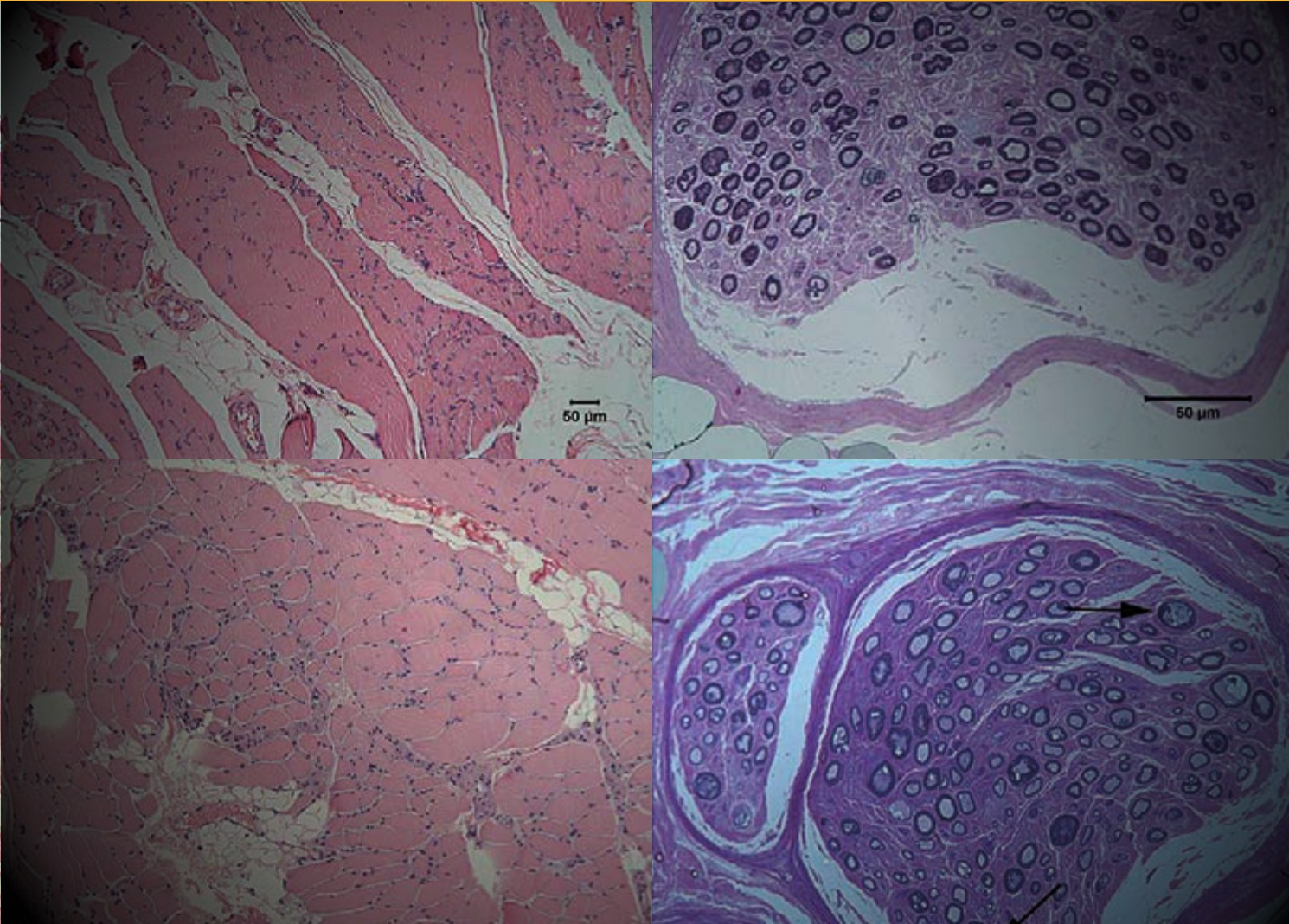




Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

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

Volumen 8 | N° 4 | 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 4, 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 4. Neuropatías periféricas degenerativas no sindrómicas

Pellegrino, Fernando C*

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

Definición

Las neuropatías periféricas degenerativas (NPD) son un extenso grupo de trastornos neurológicos caracterizados por una degeneración progresiva del sistema nervioso periférico (SNP) dependiente de la longitud de los nervios, con gran heterogeneidad fenotípica y genética (Correard et al. 2019). Cuando se puede demostrar una conexión familiar entre los casos afectados, las NPD se denominan *hereditarias*, mientras que para los casos en los que no se verifica esta conexión se utiliza el término *esporádicas* (Granger 2011).

Las NPD hereditarias y esporádicas pueden ser *sindrómicas* o *no sindrómicas*. Las primeras son parte de un proceso degenerativo generalizado que compromete tanto al sistema nervioso central (SNC) como al periférico (Coates y O'Brien 2004; Granger 2011). Los animales afectados presentan un conjunto de signos clínicos que no pueden ser explicados por una lesión única, central o periférica;

también se han denominado axonopatías centrales-periféricas distales (Coates y O'Brien 2004). Las NPD *no sindrómicas* causan signos clínicos relacionados exclusivamente al compromiso del SNP.

Clasificación

En medicina veterinaria se ha propuesto la siguiente clasificación para las NPD no sindrómicas: (1) **Neuropatías Hereditarias Motoras y Sensoriales** (NHMS) cuando el compromiso de los nervios periféricos es mixto (sensoriomotor); (2) **Neuropatías Hereditarias Sensoriales y Autonómicas** (NHSA) cuando el compromiso de los nervios periféricos es exclusivamente sensorial, asociado o no con alteraciones autonómicas; y (3) **Neuropatías Esporádicas Motoras y Sensoriales** (NEMS) (Granger 2011) (tablas 1 y 2).

Las NPD de los perros, con algunas diferencias, son muy semejantes a las de los humanos. Las NHMS no sindrómicas producen manifestaciones clínicas

similares a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) de los humanos, cuyo hallazgo neuropatológico dominante es la degeneración axonal. En la literatura humana, los autores suelen referirse a las NHMS utilizando el término *enfermedad de CMT* (Charcot 1886; Suter y Scherer 2003; Axelrod y Gold-von Simson 2007; Pareyson y Marchesi 2009). Las NHSA en los perros, de forma similar a los humanos, son muy raras y habitualmente se denominan como *Síndromes de Mutilación Acral* (SMA) (Correard et al. 2019) (véase tabla 2).

Las NPD no sindrómicas suelen describirse de acuerdo a los signos clínicos que producen, como por ejemplo el complejo polineuropatía-parálisis laríngea en el Dálmata, Rottweiler o Perro de Montaña de los Pirineos (Braund et al. 1994; Mahony et al. 1998; Gabriel et al. 2006), entre otras razas (véase tabla 1). También pueden ser separadas en grupos en base a su fenotipo histopatológico, su modo de herencia, y el compromiso clínico motor y/o sensitivo.

Tabla 1. Revisión y clasificación de las Neuropatías Motoras y Sensoriales Hereditarias y Esporádicas (adaptado de Granger 2011)

Neuropatías axonales con parálisis laríngea					
Raza	Edad de inicio	Herencia	Signos clínicos	Gen implicado	Pronóstico
Dálmata	2-12 meses	AR?	G, ME y PL	-----	Reservado/grave
Alaskan Malamute	3-19 meses	AR?	G, PL	<i>NDRG1</i>	Progresivo (meses)
Rottweiler*	9-13 semanas	AR?	G, ME y PL	-----	Grave
Leonberger/San Bernardo (PNL1)**	1-3 años	AR?/ligado X?	G, PL	<i>ARHGEF10</i>	Reservado/grave
Leonberger (PNL2)	1-10 años	AD PI?	G, PL	<i>GJA9</i>	Progresivo (meses)
Spinone Italiano	8-10 años	AR?	G, PL	-----	DND
Montaña de los Pirineos*	2-5 meses	AR?	G, ME y PL	-----	Progresivo (meses)
Pastor de Tatra	4 años	Esporádico	G, PL	-----	Progresivo (meses)
Terrier Negro Ruso	3 meses	DND	G, PL	-----	Grave
Greyhound	3-9 meses	AR?	G, PL	<i>NDRG1</i>	Progresivo (meses)
American Staffordshire terrier	1-6 meses	AR	G, ME y PL	-----	Progresivo (meses)
Neuropatías axonales sin parálisis laríngea					
Raza	Edad de inicio	Herencia	Signos clínicos	Modo de Herencia	Pronóstico
Pastor Alemán	14-18 meses	AR	G, ME	-----	Progresivo (meses)
Gran Danés	1.3 años	Esporádico	G	-----	Grave (rápido progreso)
Pastor Alemán	9 años	DND	G	-----	Progresivo (meses)
Rottweiler	1.5-4 años	AR?	G	-----	Progresivo (meses)
Boyero de Flandres	16-33 meses	AR?	G	-----	Progresivo (meses)
Neuropatías mixtas o intermedias (axonales/desmielinizantes)					
Raza	Edad de inicio	Herencia	Signos clínicos	Modo de Herencia	Pronóstico
Cocker Spaniel	8-9 años	Esporádico	G	-----	Progresivo (años)
Gran Danés	5 años	Esporádico	G	-----	Grave (rápido progreso)
Alaskan Malamute	7-18 meses	AR?	G, ME y PL	-----	Reservado
Neuropatías desmielinizantes					
Raza	Edad de inicio	Herencia	Signos clínicos	Modo de Herencia	Pronóstico
Beagle	14 semanas	DND	G, ME	-----	DND
Schnauzer Miniatura	14-31 meses	AR?	G, ME y PL	<i>SBF2</i>	Bueno

Tabla 1. Revisión y clasificación de las Neuropatías Motoras y Sensoriales Hereditarias y Esporádicas (adaptado de Granger 2011) (cont.)

Neuropatías severas desmielinizantes					
Raza	Edad de inicio	Herencia	Signos clínicos	Modo de Herencia	Pronóstico
Mastín Tibetano	7-12 semanas	AR	G, PL	-----	Rápido progreso/ estable
Retriever Dorado	5.7 semanas	DND	G	-----	Reservado/bueno

AR: autosómico recesivo; PI: penetrancia incompleta G: generalizados; ME: megaesófago; PL: parálisis laríngea; DND: datos no disponibles; PNL1: polineuropatía del Leonberger tipo 1; PNL2: polineuropatía del Leonberger tipo 2. * Se encontró sordera en un perro. ** Posible paresia del nervio facial

Tabla 2. Revisión y clasificación de las Neuropatías Hereditarias Sensoriales y Autonómicas (adaptado de Granger 2011 y Correard et al. 2019)

Raza	Edad de inicio	Herencia	Signos clínicos	Gen implicado	Pronóstico
Doberman	6 meses-7 años	AR?	S	-----	Bueno (raramente progresa)
Border Collie	2-7 meses	AR	S, A	<i>FAM134B</i>	Reservado/Grave
Mestizos	8 meses	Esporádico?	S, A	<i>FAM134B</i>	Grave
Dachshund Pelo Largo	8-12 semanas	AR?	S, A	-----	Reservado/Grave
Terrier de Jack Russell	Nacimiento	Esporádico	S, A	-----	Lentamente progresiva
Gran Danés*	1-5 años	Esporádico	S, A	-----	Reservado/Grave
Chihuahua	21 meses	Esporádico	S, A	-----	Grave
Pinscher Miniatura	5-12 meses	Esporádico	S	-----	Grave
Fox Terrier	<1 año	Esporádico	S	-----	Lentamente progresivo
Beagle	1 año	Esporádico	S, A	-----	Lentamente progresivo
Spaniel Francés	2-12 meses	AR?	S	<i>GDNF</i>	Reservado/Grave
Pointer Alemán Pelo Corto	2-12 meses	AR?	S	<i>GDNF</i>	Reservado/Grave
Pointer Inglés	2-12 meses	AR?	S	<i>GDNF</i>	Reservado/Grave
Springer Spaniel Inglés	2-12 meses	AR?	S	<i>GDNF</i>	Reservado/Grave
Cocker Spaniel Inglés**				<i>GDNF</i>	Portador

AR: autosómico recesivo; S: sensoriales (ataxia propioceptiva, automutilación); A: autonómicos

* Episodios frecuentes de dilatación gástrica, y atrofia muscular generalizada progresiva

** Son portadores asintomáticos

De acuerdo al fenotipo neuropatológico, la degeneración del nervio periférico puede afectar a la mielina (formas desmielinizantes) (fig. 1), al axón (formas axonales) (fig. 2 y fig. 3), o a ambas estructuras a la vez (formas mixtas o intermedias) (fig. 4), proporcionando un criterio útil para

distinguir los distintos tipos histológicos de NPD (Coates y O'Brien 2004; Granger 2011) (véase tabla 1). La desmielinización segmentaria primaria es causada por alteraciones de las células de Schwann o de la vaina de mielina, mientras que la degeneración axonal resulta de enfermedades del propio axón.

En algunas enfermedades también ocurren procesos repetidos de desmielinización y remielinización (Coates y O'Brien 2004). En unos pocos casos se ha comprobado fehacientemente el modo de herencia, y en algunas NPD se han descrito las mutaciones genéticas causativas (véanse tablas 1 y 2).

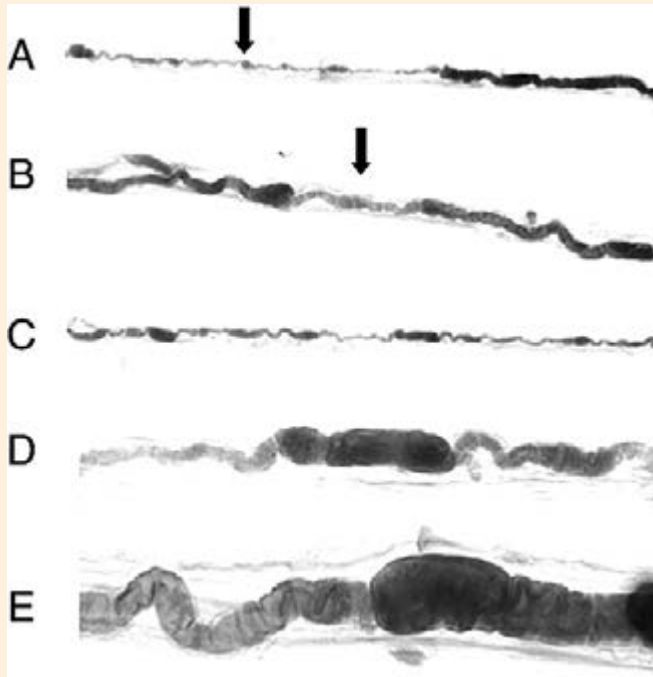


Figura 1. Preparación de fibras nerviosas aisladas del nervio ulnar de un Schnauzer miniatura con polineuropatía desmielinizante. La variabilidad del grosor de la vaina de mielina es evidente, con numerosas áreas de desmielinización segmentaria (A, B, flechas, y C) y áreas de engrosamiento de la vaina de mielina consistente con tomacula (C, D y E). Barra = 100 μ m (A-C) y 25 μ m (D, E). Tomado de: Vanhaesebrouck A.E., Couturier J., Cauzinille L., et al. 2008. Demyelinating polyneuropathy with focally folded myelin sheaths in a family of Miniature Schnauzer dogs. *J Neurol Science*;275:100-105.

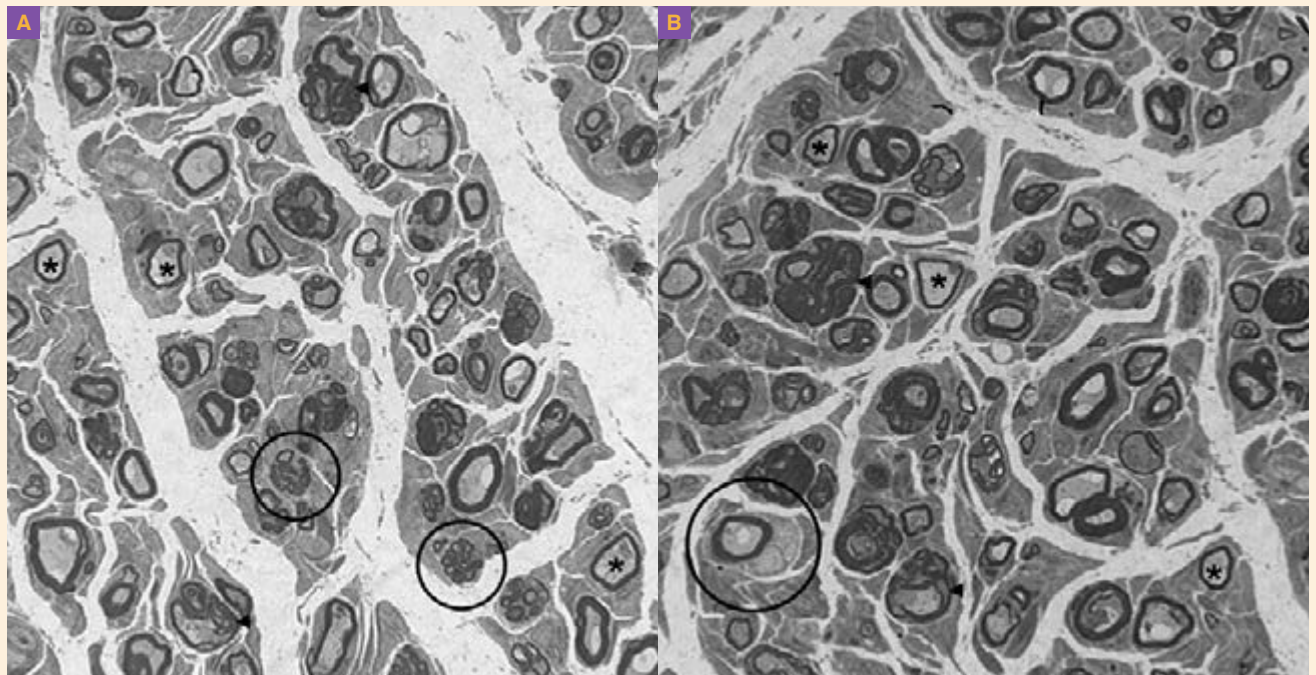


Figura 2. Secciones semi-gruesas (1 μ m) embebidas en resina del nervio ulnar de un Schnauzer miniatura con polineuropatía desmielinizante, teñido con azul de toluidina. Se observan vainas de mielina anormalmente delgadas (A, B, asteriscos), racimos en regeneración (A, círculos) y bucles de mielina redundantes consistentes con tomacula (A, B, cabeza de flecha). También se encuentran células de Schwann hipertróficas o hinchadas (B, círculo). Tomado de: Vanhaesebrouck A.E., Couturier J., Cauzinille L., et al. 2008. Demyelinating polyneuropathy with focally folded myelin sheaths in a family of Miniature Schnauzer dogs. *J Neurol Science*;275:100-105

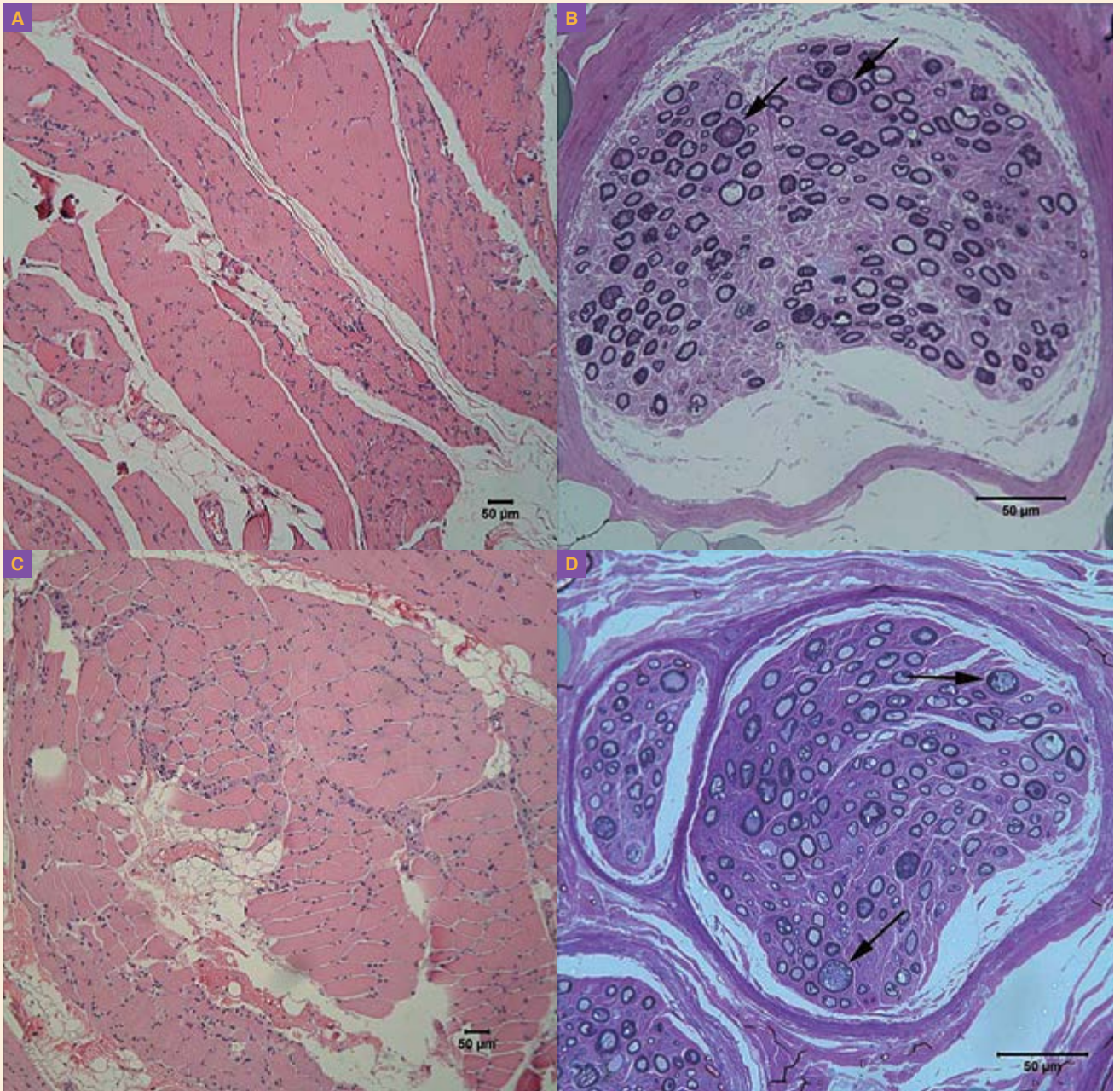


Figura 3. Neuropatología de músculo y nervio periférico en perros Alaskan Malamute con polineuropatía debida a una mutación en el gen *NDRG1*. Secciones transversas representativas del músculo tibial craneal y del nervio peroneo de 2 hembras Alaskan Malamute de 2 años de edad (A, B) y 3 años de edad (C, D) con hallazgos histopatológicos consistentes con polineuropatía. Se observan grandes y pequeños grupos de miofibras atróficas de severidad variable e infiltración grasa (A, C. Tinción HE). En secciones de nervio embebido en resina se evidencia una moderada a marcada depleción de fibras mielinizadas (B, D. Tinción de azul de toluidina). La pérdida de fibras nerviosas resultó de la degeneración axonal crónica (flechas en B, D). Barra = 50 µm. Tomado de: Bruun C.S., Jäderlund K.H., Berendt M, et al. 2013. A Gly 98Val mutation in the N-Myc downstream regulated gene 1 (*NDRG1*) in Alaskan Malamutes with polyneuropathy. PLoS One. 2013;8(2):e54547.

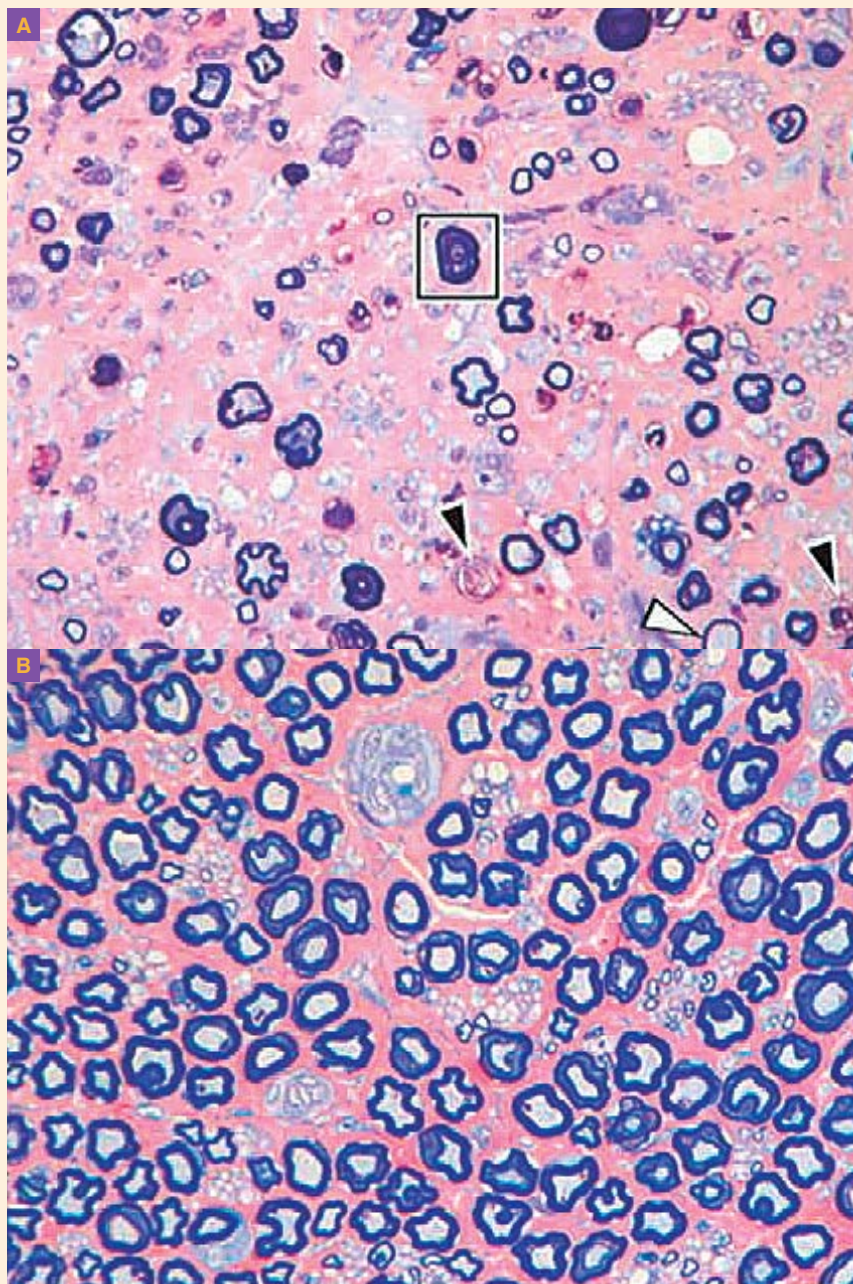


Figura 4. Hallazgos neuropatológicos más consistentes en Greyhounds con polineuropatía (A) comparadas a perros sanos (B). En (A) se muestran los hallazgos microscópicos en el nervio del perro afectado: en los estadios avanzados, los nervios mixtos muestran una disminución de las grandes fibras A (alfa) mielinizadas, incluyendo fibras motoras y aferentes. Las fibras restantes frecuentemente exhiben atrofia axonal 1a/1b y subsecuente ajuste de la vaina de mielina (marco). Múltiples ovoides de mielina indican degeneración símil walleriana (cabezas de flecha negras). Ocasionalmente se ven patrones de hipomielinización (cabezas de flecha blancas). Barra = 100 μ m. Tomado de: Drögemüller C., Becker D., Kessler B., et al. 2010. A Deletion in the N-Myc Downstream Regulated Gene 1 (*NDRG1*) Gene in Greyhounds with Polyneuropathy. PLoS ONE;5(6):e11258. doi:10.1371/journal.pone.0011258.

La **Parálisis Laríngea**, no como un componente de las NHMS, sino como una mononeuropatía hereditaria, merece una mención aparte. La primera comunicación de esta forma de neuropatía corresponde al Boyero de Flandres (Venker-van Haagen et al. 1978), pero posteriormente se describió en varias razas más (Cook 1964; Harvey y O'Brien 1982; Ridyard et al. 2000; Polizopoulou et al. 2003; Rasouliha et al. 2019), de modo que debe incluirse en el listado de las NPD.

Prevalencia

Las NPD en perros y gatos son enfermedades muy raras, y el modo de herencia solamente puede ser sospechado en la mayoría de los casos (Coates y O'Brien 2004).

Las **formas axonales de NHMS con signos generalizados y parálisis laríngea** se han comunicado en Dálmata (Braund et al. 1989b, 1994a), Alaskan Malamute (Braund et al. 1997), Rottweiler (**video 1** y **video 2**) (Mahony et al. 1998), Leonberger (Shelton et al. 2003; Granger et al. 2007), Spinone Italiano (Schatzberg y Shelton 2004), Perro de Montaña de los Pirineos (Gabriel et al. 2006), American Staffordshire Terrier (Vandenberghe et al. 2018), Greyhounds (Drögemüller et al. 2010), y en Terrier Negro Ruso (Granger 2011). Los **signos generalizados sin parálisis laríngea** se observan en perros de raza Pastor Alemán (Furuoka et al. 1992), Rottweiler (**video 3**) (Braund et al. 1994b) y Boyero de Flandres (da Costa et al. 2005) (**véase tabla 1**).

En la raza Alaskan Malamute se ha comunicado una **forma mixta o intermedia de NHMS** (Moe et al. 1982) (**véase tabla 1**).

Las **formas desmielinizantes de NHMS** han sido comunicadas en Beagle (Summers et al. 1995), Schnauzer miniatura (Vanhaesebrouck et al. 2008), Mastín Tibetano (Cummings et al. 1981a) y Retriever Dorado (Braund et al. 1989a) (**véase tabla 1**).

Se han descrito **formas esporádicas** de *neuropatía axonal con parálisis laríngea* en un Pastor de Tatra (Granger 2011), de *neuropatía axonal sin parálisis laríngea* en Gran Danés (**video 4**) (Braund et al. 1980), y de *neuropatías mixtas* en Cocker Spaniel (Granger 2011) y Gran Danés (Henricks et al. 1987) (**véase tabla 1**).

Las **NHSA** se han comunicado en Doberman (**video 5**) (Chrisman 1990; Coates y O'Brien 2004), Border Collie (Vermeersch et al. 2005; Tsuboi et al. 2013; Forman et al. 2016), Spaniel Francés (Paradis et al. 2005), Pointer Alemán de Pelo Corto (Plassais et al. 2016), Springer Spaniel Inglés y Pointer Inglés (Correard et al. 2017) (**véase tabla 2**).

Se han comunicado **formas esporádicas de NSA** en 3 Dachshund de pelo largo (Duncan et al. 1982), un Gran Danés (Spoo y Shelton 2014), un Chihuahua (Tsuboi et al. 2013), un Pinscher miniatura (Bardagí et al. 2011), un Terrier de Jack Russell (Franklin et al. 1992), en 2 Fox Terrier (Correard et al. 2019), un Beagle (Tsuboi et al. 2013) y en 2 perros mestizos con una pequeña proporción de Border Collie entre sus ancestros (Amengual-Battle et al. 2018) (**véase tabla 2**).

Las **formas hereditarias de Parálisis Laríngea** fueron comunicadas en Boyero de Flandres (Venker-van Haagen et al. 1978), Bull Terrier (Cook 1964) y Bull Terrier miniatura (Rasouliha et al. 2019), Husky Siberiano y sus cruza (Harvey y O'Brien

1982; O'Brien y Hendriks 1986; Polizopoulou et al. 2003) y Pastor Alemán de Manto Blanco (Ridyard et al. 2000).

Etiología

Los avances recientes en la genética canina de las NPD han permitido establecer las mutaciones causativas de algunas NHMS y NNSA específicas de raza, y en la parálisis laríngea del Bull Terrier Miniatura. En el resto de las razas predispuestas a neuropatías específicas las causas genéticas permanecen desconocidas, y se supone un modo de herencia autosómico recesivo en la mayoría de ellas (**véanse tablas 1 y 2**). En el caso de la parálisis laríngea hereditaria del Boyero de Flandres el modo de herencia es autosómico dominante (Venker-van Haagen et al. 1978), y en el resto de las razas es desconocido. En cualquiera de los casos, constituyen interesantes modelos para las NPD humanas, con nuevos genes por descubrir (Correard et al. 2019).

En este contexto, la Fundación Benéfica del Kennel Club creó un Equipo de Investigación en Genética Canina, que en el año 2000 desarrolló el Centro de Recursos Biológicos (de su sigla en inglés, BCR) de ADN Canino, con sede en Rennes, Francia (<http://dog-genetics.genouest.org>). El BCR posee una colección de muestras biológicas caninas, obtenida a través de una extensa red colaborativa, que en el año 2018 incluía 23000 muestras de ADN (entre sangre y tejidos) con sus datos clínicos y de pedigrí. En relación a las neuropatías sensoriales, existen a la fecha muestras de 50 perros afectados por Síndrome de Mutilación Acral de razas de perros de caza (Spaniel

Francés, Pointer Alemán de Pelo Corto, Pointer Inglés, Springer Spaniel Inglés, Cocker Spaniel Inglés), Border Collie, Doberman pinscher, Fox Terrier, Pinscher miniatura y American Staffordshire Terrier. La investigación en este campo es muy activa y, en el futuro, probablemente permita esclarecer las causas genéticas de muchas enfermedades caninas y sus homologías con los trastornos humanos.

Neuropatías Hereditarias Motoras y Sensoriales no sindrómicas específicas de raza con causa genética conocida

En **Alaskan Malamute** (Bruun et al. 2013; Jäderlund et al. 2017) y **Greyhound** (Drögemüller et al. 2010) se han descrito polineuropatías con signos clínicos similares. En ambas razas se identificaron diferentes mutaciones en el gen *NDRG1* (gen *regulador de la corriente N-Myc 1*): una mutación puntual G-T para el Alaskan Malamute (Bruun et al. 2013), y una delección 10bp para el Greyhound (Drögemüller et al. 2010). *NDRG1* es miembro de una familia de genes con regulación negativa de N-myc, que pertenece a la superfamilia alfa/beta hidrolasas. La proteína *NDRG1* es expresada en las células de Schwann y en los oligodendrocitos. Su localización específica en las células implicadas en la mielinización sugiere que juega un papel importante, que aún debe determinarse, en el desarrollo de la estructura de la mielina (Piscosquito et al. 2017). En los humanos, *NDRG1* es el gen causativo para la forma desmielinizante de la enfermedad de CMT de transmisión autosómica recesiva, denominada "CMT4D"

(Kalaydjieva et al. 2000), o "AR-CMTde-*NDRG1*" (nomenclatura de Mathis et al. 2015).

La raza **Leonberger** presenta al menos 2 formas distintas de polineuropatías (PNL1 y PNL2), con signos clínicos similares pero con diferentes edades de inicio y gravedad. La forma más severa, de inicio juvenil (PNL1), se asocia con una delección 10 bp en el gen *ARHGEF10* (*factor de intercambio de nucleótido de guanina Rho 10*), que resulta en pérdida de función (Ekenstedt et al. 2014). Este gen pertenece a una extensa familia de factores de intercambio de nucleótido de guanina Rho, que son activadores de GTPasas Rho, y participan en la regulación de una cantidad de vías de transducción de señales. También están específicamente involucrados en el direccionamiento y migración de los precursores de las células de Schwann a lo largo de los axones en crecimiento (Feltri et al. 2008). Se ha sugerido que la pérdida de función de este gen conduce a la ausencia de una señalización apropiada para la correcta mielinización axonal (Ekenstedt et al. 2014). El predominio de machos afectados sugiere un trastorno ligado al cromosoma X, aunque no se puede descartar la transmisión autosómica recesiva (Shelton et al. 2003). Una mutación idéntica fue encontrada en perros de raza **San Bernardo** con polineuropatía severa (Ekenstedt et al. 2014). *ARHGEF10* todavía no ha sido implicado en neuropatías humanas espontáneas, pero se ha identificado un polimorfismo de un solo nucleótido en neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia con paclitaxel (Boora et al. 2015).

La otra forma de polineuropatía en la raza **Leonberger**, con un comienzo en la edad adulta (PNL2), fue asociada con una

delección 2 bp en el gen *GJA9* (*proteína de unión de brecha alfa 9*) que provoca un desplazamiento del marco de lectura (Becker et al. 2017). *GJA9* codifica la conexina 59, una proteína de la familia de las conexas, asociadas con la enfermedad de CMT. Los estudios poblacionales muestran un modo dominante de herencia, un promedio de edad de inicio aproximado de 6 años, y una penetrancia incompleta (Ekenstedt et al. 2014). En los humanos, las mutaciones en *GJB1*, que codifica la conexina 32, provoca CMT1B. *GJA9* todavía no ha sido implicada en neuropatías humanas, y constituye un gen candidato para este tipo de patologías (Correard et al. 2019).

En la actualidad, aproximadamente un tercio de los Leonberger diagnosticados con polineuropatía puede ser explicado por las variantes *ARHGEF10* (11% de los casos) o *GJA9* (21% de los casos), y se asume que existe una gran heterogeneidad genética adicional para esta condición en esta raza (Becker et al. 2017).

En perros de raza **Schnauzer miniatura** con polineuropatía desmielinizante, por medio de un estudio de asociación del genoma completo se identificó como gen candidato al *SBF2*, también conocido como *MTMR13* (*proteína 13 relacionada a la miotubularina*). La secuenciación de este gen reveló una mutación de un sitio de empalme en el exón 19, que resulta en un codón de parada prematuro con pérdida de función (Feliu-Pascual et al. 2015; Granger et al. 2019). *SBF2* codifica la proteína relacionada a la miotubularina 13, miembro de una familia de 14 proteínas que desempeñan una cantidad de procesos fisiológicos que incluyen la proliferación celular, la supervivencia, motilidad y

regulación del citoesqueleto y la señalización y el tráfico intracelular de vesículas (vías endosomales-lisosomales) (Buj-Bello et al. 2002; Laporte et al. 2003). Las mutaciones *SBF2* causan CMT tipo 4B2 en los humanos, que presentan signos similares a los perros (Baets et al. 2011; He et al. 2018; Laššuthová et al. 2018).

Neuropatías Hereditarias Sensoriales y Autonómicas específicas de raza con causa genética conocida

En perros **Border Collie** se describió una ataxia propioceptiva progresiva con automutilación (Harkin et al. 2005; Vermeersch et al. 2005; Tsuboi et al. 2013), que posteriormente fue clasificada como una NHTA de herencia autosómica recesiva (Correard et al. 2019). Por medio de la secuenciación del genoma completo pudo identificarse una inversión del gen *FAM134B* asociada a la enfermedad (Forman et al. 2016). La misma mutación fue identificada en 2 perros mestizos no relacionados, con una pequeña proporción de Border Collie entre sus ancestros (25% y 37.5%) (Amengual-Battle et al. 2018). La eliminación de este gen resulta en una reorganización estructural de la región cis-Golgi del aparato de Golgi, induciendo la apoptosis en los ganglios de las raíces dorsales. Este hecho resalta la importancia de *FAM134B* en la supervivencia de las neuronas sensitivas y autonómicas (Kurth et al. 2009). En los humanos, los trastornos relacionados con este gen producen la combinación de una neuropatía hereditaria sensorial mutilante y una paraplejía espástica (Aydinlar et al. 2014).

Cuatro razas de perros de caza (**Spaniel Francés, Pointer Alemán**

de Pelo Corto, Pointer Inglés y Springer Spaniel Inglés) pueden manifestar un cuadro clínico caracterizado por insensibilidad al dolor, que a menudo lleva a la autoutilización de los dedos (Sanda y Pivnik 1964; Cummings et al. 1981b; Paradis et al. 2005). Los estudios de asociación del genoma completo y de secuenciación dirigida llevaron a la identificación de una mutación del gen *GDNF* (*Factor Neurotrófico Derivado de la Glía*) en una región intergénica, con marcas genéticas correspondientes a una función regulatoria (Plassais et al. 2016; Correard et al. 2017). Se comprobó una expresión reducida de este gen en los ganglios de las raíces dorsales de los animales afectados en comparación a los no afectados, lo que implica un defecto en la regulación *GDNF* en esta enfermedad (Plassais et al. 2016). Estos hallazgos condujeron al desarrollo de una prueba genética para las razas de perros de caza. Las comunicaciones indican una frecuencia del alelo mutado *GDNF* del 20% y del 10% en el Spaniel Francés y el Springer Spaniel Inglés, respectivamente. En adición, las pruebas realizadas en otros perros de razas de caza relacionadas demostraron que el Cocker Spaniel Inglés es portador asintomático de la mutación, con una frecuencia del alelo mutante del 10% (Correard et al. 2019).

Parálisis Laríngea específica de raza con causa genética conocida

Las comunicaciones anecdóticas de los criadores de perros **Bull Terrier Miniatura** acerca de una forma de inicio precoz de parálisis laríngea en esta raza, condujeron a un trabajo

de investigación para encontrar la causa genética subyacente. Se realizaron estudios de asociación del genoma completo, que revelaron una inserción 36 bp en el exón 15 del gen *RAPGEF6*. La mutación resulta en un desplazamiento del marco de lectura y un codón de parada prematuro que remueve el 64% del marco de lectura abierto. La mutación también fue hallada en Bull Terrier (Rasouliha et al. 2019). En el estudio, la mayoría de los perros afectados fueron homocigotas para el alelo mutante; sin embargo, la mutación también se encontró en animales sin parálisis laríngea, y algunos animales afectados resultaron homocigotas para el tipo salvaje, o portaban la inserción en estado heterocigota. La distribución genotípica de la mutación en este tipo de parálisis laríngea sugiere un modo de herencia complejo, que implica un factor de riesgo genético incrementado con un modo de herencia recesivo.

El gen *RAPGEF6* codifica el factor de intercambio de nucleótido de guanina Rap 6, que interviene en una gran variedad de funciones, incluyendo la proliferación, diferenciación y adhesión celular (Gloerich y Bos 2011). En Leonberger, la PNL1 con parálisis laríngea es causada por una mutación del gen *ARHGEF10*, que codifica el factor de intercambio de nucleótido de guanina Rho 10 (Ekenstedt et al. 2014). Ambos genes, *RAPGEF6* y *ARHGEF10*, codifican factores de intercambio de nucleótido de guanina, que parecen ser críticos para el adecuado funcionamiento de neuronas periféricas con axones de gran longitud. La mutación *RAPGEF6* parece afectar exclusivamente a la inervación laríngea, con manifestaciones

clínicas a una temprana edad. La mutación *ARHGEF10* que afecta al Leonberger se manifiesta más tardíamente, y su fenotipo comprende una mayor cantidad de nervios periféricos (Rasouliha et al. 2019).

Manifestaciones clínicas

Las NPD producen típicamente signos de motoneurona inferior, por ejemplo, hipo/arreflexia, hipotonía y atrofia muscular. Los signos clínicos dependen del grado de compromiso de las fibras sensitivas y/o motoras, y no son específicos del tipo de alteración neuropatológica (por ejemplo, desmielinización o degeneración axonal). En cualquier caso, la enfermedad lleva finalmente a una degeneración axonal, más frecuentemente en las fibras más largas y gruesas. En los perros, los signos clínicos generalmente comienzan en la parte más distal de los miembros pelvianos (Coates y O'Brien 2004); en los humanos lo hacen en los miembros superiores e inferiores, en un patrón de "medias y guantes" (Pareyson y Marchesi 2009). Las NPD pueden manifestarse clínicamente con signos motores, signos sensoriales y autonómicos, y/o signos focales (Granger 2011).

Los **signos motores** clásicos consisten en debilidad, hipotonía (manifestada a menudo por una marcha plantígrada y palmígrada), y atrofia muscular secundaria a denervación. Las lesiones ortopédicas pueden empeorar las alteraciones locomotoras, lo que a veces lleva a pensar que son primarias, cuando en realidad son secundarias a la neuropatía. Las razas gigantes, como Leonberger (Shelton et al. 2003), Gran Danés (Braund et al. 1980), Rottweiler

(Braund et al. 1991, 1994), Spinone Italiano (Schatzberg y Shelton 2004), Perro de Montaña de los Pirineos (Gabriel et al. 2006) o Pastor de Tatra (Granger 2011), suelen presentar una marcha característica en los miembros pelvianos, que consiste en sobre-elevación del paso con hiperflexión de la parte proximal de la extremidad e incapacidad de flexionar correctamente el tarso; este tipo de marcha se denomina pseudohipermetría (véanse [video 3](#) y [video 4](#)), y compensa la atrofia del músculo tibial craneal (Granger 2011, Vandenberghe et al. 2018). En un pequeño número de pacientes humanos se ha comunicado que las NPD también pueden manifestarse con signos de hiperexcitabilidad de los nervios periféricos (Hahn et al. 1991; Toyka et al. 1997; Zielasek et al. 2000; Ottaviano et al. 2003). Se trata de fenómenos musculares involuntarios, causados por descargas espontáneas originadas en las fibras nerviosas motoras, y que resultan en un incremento de la actividad de los músculos (Kortman et al. 2012; Küçükali et al. 2015). Sus manifestaciones clínicas más importantes son fasciculaciones musculares, mioquimia, neuromiotonía y calambres (Kortman et al. 2012; Küçükali et al. 2015; Pivetta et al. 2017). Todas ellas resultan en descargas electromiográficas características, que se observan aún bajo anestesia general (Vanhaesebrouck et al. 2013).

Las NPD también pueden presentar **signos sensoriales y autonómicos**. Las manifestaciones clínicas sensoriales clásicas consisten en ataxia, deficiencias propioceptivas y disminución de la sensibilidad. Los perros y gatos no suelen exhibir signos notorios de dolor, por lo que las

neuropatías pueden cursar en forma subclínica. Raramente, los signos sensoriales se manifiestan por alteraciones o pérdida de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa, lo que resulta en ulceración de la piel y automutilaciones (Gnirs y Prelaud 2005). Las neuropatías sensoriales suelen estar acompañadas de signos autonómicos como incontinencia urinaria, como se observa en Border Collie (Wheeler 1987; Harkin et al. 2005; Vermeersch et al. 2005), Dachshunds de pelo largo (Duncan et al. 1982) y Terrier de Jack Russell (Franklin et al. 1992), o desregulación térmica en el síndrome del Doberman danzante (Braund 2003). Los humanos con hiperexcitabilidad de los nervios periféricos debido a NPD pueden presentar signos sensoriales positivos como hiperhidrosis, parestesia, alodinia y dolor (Jamieson y Katirji 1994; Herskovitz et al. 2005; Klein et al. 2012). Los perros y gatos con hiperexcitabilidad de los nervios periféricos muestran algunos signos que podrían indicar compromiso sensorial (por ejemplo, frotamiento facial) y autonómico (hipertermia, hiper-ventilación, taquicardia y signos gastrointestinales), previamente o durante los ataques miotónicos, respectivamente. Sin embargo, es posible que la hipertermia sea la consecuencia de la severa rigidez muscular, y que los signos cardiorrespiratorios y gastrointestinales resulten de la hipertermia (Vanhaesebrouck et al. 2010).

Las NPD suelen presentar **signos focales**, que pueden ser las únicas anomalías clínicas en la etapa inicial de la enfermedad. En este contexto, actualmente es bien sabido que la parálisis laríngea (véase [video 2](#)) y el megasófago en los perros son fuertes indicadores de la presencia

de una neuropatía “silenciosa” subyacente, que puede hacerse evidente después de un tiempo (Gaber et al. 1985; Braund et al. 1989b; Gaynor et al. 1997; Jeffery et al. 2006; Vanhaesebrouck et al. 2008; Stanley et al. 2010). Estos hallazgos deberían promover la realización de estudios electrofisiológicos e histopatológicos de músculo y nervios para poder alcanzar un diagnóstico etiológico (Granger 2011). Sin embargo, la parálisis laríngea puede ser el único signo de una NPD hereditaria. En este sentido, la raza y la edad de aparición constituyen importantes parámetros para el diagnóstico.

Aproximación al diagnóstico

Con todas las dificultades intrínsecas al diagnóstico de este tipo de patologías, para poder reconocerlas del modo más preciso posible es necesario desarrollar una secuencia lógica de investigación clínica. El primer paso (e irremplazable) es realizar un exhaustivo examen físico y neurológico que, además de las maniobras pertinentes, debe incluir necesariamente la reseña y una adecuada anamnesis. La reseña debe contemplar la raza y la edad de presentación porque, como hemos visto, las NPD son generalmente raza-específicas y se manifiestan en un determinado rango de edad. Por otra parte, el tipo de inicio y el curso de la enfermedad es fundamental para establecer un listado de diagnósticos diferenciales por categoría de patologías. En general, las NPD tienen un inicio insidioso y un curso lentamente progresivo.

Una vez realizado el examen neurológico, y luego de haber

establecido la neurolocalización y el listado de diagnósticos diferenciales, existen una serie de métodos complementarios que contribuyen, fundamentalmente, a caracterizar la lesión. En los casos en los que existen pruebas genéticas disponibles, es posible alcanzar un diagnóstico etiológico (véanse tablas 1 y 2).

Pruebas electrodiagnósticas

Este tipo de pruebas constituyen una extensión poco invasiva del examen neurológico, confirman la naturaleza periférica del trastorno y contribuyen a caracterizar la lesión. El inconveniente es que requieren sedación o anestesia general y experticia técnica en el tema, y no se encuentran disponibles en forma extendida en la clínica diaria. Es importante registrar una serie de parámetros para poder obtener un panorama completo del trastorno, realizando en forma secuencial el electromiograma (EMG), la velocidad de conducción nerviosa (VCN) motora y sensitiva, y los potenciales tardíos (onda F), y analizando la amplitud de los potenciales de acción compuestos (Cuddon 2002).

El EMG permite obtener un listado de los músculos con señales de denervación, y es útil para determinar el compromiso muscular proximal o distal. La VCN refleja la integridad de la vaina de mielina, y la amplitud y la duración de los potenciales de acción compuestos reflejan la integridad de los axones. En consecuencia, los estudios de conducción nerviosa permiten diferenciar las neuropatías desmielinizantes de las axonales. La desmielinización se manifiesta principalmente por la disminución de la velocidad de conducción, y por el incremento

de la dispersión temporal de los potenciales de acción compuestos. Las axonopatías se manifiestan por una reducción en la amplitud de los potenciales de acción compuestos (Cuddon 2002, Granger 2011). Sin embargo, hay que ser cuidadoso en la interpretación. Por ejemplo, en las neuropatías desmielinizantes, la dispersión temporal y la degeneración axonal secundaria también causan una reducción de la amplitud de los potenciales de acción. En las axonopatías, la pérdida de las fibras de conducción rápida de gran diámetro puede enlentecer la conducción nerviosa (Tankisi et al. 2007). Por estos motivos, no existe un valor de corte de la VCN que pueda ser usado para distinguir claramente entre neuropatías desmielinizantes y neuropatías axonales (Granger 2011).

Histopatología, morfometría y fibras nerviosas aisladas

Las biopsias musculares generalmente contribuyen a demostrar la atrofia por denervación (presencia de fibras angulares, fibras atroficas o agrupamiento por tipo de fibras). Las secciones histológicas transversas de los nervios periféricos obtenidos por biopsia contribuyen a confirmar los hallazgos del EMG y los estudios de conducción nerviosa, diferenciando las neuropatías axonales de las desmielinizantes (Braund 1991; Granger 2011).

Las axonopatías pueden ser mejor descritas y caracterizadas por medio de la morfometría, es decir, la cuantificación de la densidad de fibras mielinizadas y la distribución de frecuencia del tamaño. Para las neuropatías desmielinizantes, el cálculo de la *relación-g* (la razón entre el diámetro

axonal interno con respecto al diámetro externo total) es útil para evaluar la mielinización axonal (Braund 1991; Granger 2011). Los resultados obtenidos a partir del análisis morfométrico pueden ser comparados con una base de datos elaborada a partir de perros normales (Braund 1991). Esto es particularmente útil cuando, a partir de estudios de microscopía óptica, se sospecha la pérdida de fibras nerviosas de determinado calibre. En los trastornos de las células de Schwann y de la mielina los estudios de fibras nerviosas aisladas pueden contribuir a caracterizar la patología (Braund 1991; Granger 2011).

Biopsia de piel

Puede utilizarse para examinar la estructura de las fibras nerviosas intra epidérmicas. El uso de biopsias de piel para el estudio, diagnóstico y clasificación de las NPD es una aproximación promisoriosa para los pacientes veterinarios, por su carácter de no invasivo (de Medeiros et al. 2009). Los cambios patológicos en humanos con enfermedad de CMT desmielinizante han sido descritos en detalle (Saporta et al. 2009), y los datos obtenidos a partir de 10 perros de raza Beagle normales se encuentran disponibles, validando la técnica en esta especie (de Medeiros et al. 2009).

Conclusiones

Las NPD constituyen un verdadero desafío, al igual que sucede con todas las enfermedades degenerativas, porque su presentación clínica es muy similar a la mayoría de las polineuropatías adquiridas. El diagnóstico preciso se basa en una secuencia lógica

de etapas, que se inicia con el reconocimiento de los patrones del trastorno, y que continúa con una serie más compleja de procedimientos que, en la mayoría de las ocasiones, contribuyen a confirmar y caracterizar la presunción clínica. Los avances en genética molecular han permitido elucidar las causas de algunas de las neuropatías hereditarias caninas; existe una activa investigación en este campo y, sin duda, en el futuro constituirán la mejor opción de diagnóstico de estas enfermedades. El desarrollo de pruebas de ADN proveerá el más rápido y mejor método de identificación de las NPD, además de contribuir a su eliminación a través de programas de reproducción selectiva.

Bibliografía

- Amengual-Batle P., Rusbridge C., José-López R., et al. 2018. Two mixed breed dogs with sensory neuropathy are homozygous for an inversion disrupting *FAM134B* previously identified in Border Collies. *J Vet Intern Med*;32(6):2082-2087.
- Axelrod F.B., Gold-von Simson G. 2007. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. *Orphanet Journal of Rare Diseases*;2:39.
- Aydinlar E.I., Uzun M., Beksac B., et al. 2014. Simple electrodiagnostic method for Morton neuroma. *Muscle Nerve*;49:193-197.
- Baets J., Deconinck T., De Vriendt E., et al. 2011. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain* 134(Pt 9):2664-2676.
- Bardagí M., Montoliu P., Ferrer L., et al. 2011. Acral mutilation syndrome in a miniature pinscher. *J Comp Pathol*;144:235-238.
- Becker D., Minor K.M., Letko A., et al. 2017. A *GJA9* frameshift variant is associated with polyneuropathy in Leonberger dogs. *BMC Genomics*;18:662-671.
- Boora G.K., Kulkarni A.A., Kanwar R., et al. 2015. Association of the Charcot-Marie-Tooth disease gene *ARHGEF10* with paclitaxel induced peripheral neuropathy in NCCTG N08CA (Alliance). *J Neurol Sci*;357(1-2):35-40.
- Braund K.G., Luttgren P.J., Redding R.W., et al. 1980. Distal symmetrical polyneuropathy in a dog. *Vet Pathol*;17:422-435.
- Braund K.G., Mehta J.R., Toivio-Kinnucan M., et al. 1989a. Congenital hypomyelinating polyneuropathy in two Golden Retriever littermates. *Vet Pathol*;26:202-208.
- Braund K.G., Steinberg H.S., Shores A., et al. 1989b. Laryngeal paralysis in immature and mature dogs as one sign of a more diffuse polyneuropathy. *J Am Vet Med Assoc*;194:1735-1740.
- Braund K.G. 1991. Nerve and muscle biopsy techniques. *Progress in Veterinary Neurologie*;2:35-56.
- Braund K.G., Levesque D.C., Shores A., et al. 1991. Distal polyneuropathy in mature rottweiler dogs (Abstract). *J Vet Int Med*;5:147.
- Braund K.G., Toivio-Kinnucan M., Vallat J.M., et al. 1994. Distal sensorimotor polyneuropathy in mature Rottweiler dogs. *Vet Pathol*;31:316-326.
- Braund K.G., Shores A., Cochrane S., et al. 1994a. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Dalmatians. *Am J Vet Res*;55:534-542.
- Braund K.G., Toivio-Kinnucan M., Vallat J.M., et al. 1994b. Distal sensorimotor polyneuropathy in mature Rottweiler dogs. *Vet Pathol*;31:316-326.
- Braund, K.G., Shores, A., Lowrie, C.T., et al. 1997. Idiopathic polyneuropathy in Alaskan malamutes. *J Vet Intern Med*;11:243-249.
- Braund K.G. 2003. Neuropathic disorders. In: Vite C.H. (Ed.), *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*. Ithaca:International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Document No.A3222.0203, http://www.ivis.org/advances/Vite/braund-d20b/chapter_frm.asp?LA=1.
- Bruun C.S., Jäderlund K.H., Berendt M, et al. 2013. A Gly 98Val mutation in the *N-Myc downstream regulated gene 1 (NDRG1)* in Alaskan Malamutes with polyneuropathy. *PLoS One*. 2013;8(2):e54547.
- Buj-Bello A., Laugel V., Messaddeq N., et al. 2002. The lipid phosphatase myotubularin is essential for skeletal muscle maintenance but not for myogenesis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*;99(23):15060-15065.
- Charcot J.M., 1886. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Revue médicale*;6:97-138.
- Chrisman C.L., 1990. Dancing Doberman disease: clinical findings and prognosis. *Progress in Vet Neurol*;1:83-87.
- Coates, J.R., O'Brien, D.P., 2004. Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats.

- Vet Clin North Am Small Anim Pract;34:1361-1401.
- Correard S., Plassais J., Lagoutte L., et al. 2017. A spontaneous dog model for a human sensory neuropathy: identification of a mutation in the upstream region of a neurotrophic factor. *Bull Acad Vét Fr*;169:190-194.
 - Correard S., Plassais J., Lagoutte L., et al. 2019. Canine neuropathies: powerful spontaneous models for human hereditary sensory neuropathies. *Human Genetics*; <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02003-x>.
 - Cuddon P.A. 2002. Electrophysiology in neuromuscular disease. *Vet Clin Small Anim Pract*;32(1):31-62.
 - Cummings J.F., Cooper B.J., de Lahunta, A., et al. 1981a. Canine inherited hypertrophic neuropathy. *Acta Neuropathol*;53:137-143.
 - Cummings J.F., de Lahunta A., Winn S.S. 1981b. Acral mutilation and nociceptive loss in English pointer dogs. A canine sensory neuropathy. *Acta Neuropathol*;53:119-127.
 - da Costa R.C., Parent J., Poma R., et al. 2005. Adult onset distal sensorimotor polyneuropathy in Bouvier des Flandres dogs. In: *Proceedings of the 23rd Annual ACVIM Forum, Baltimore, USA*, p. 459.
 - de Medeiros M.A., Startin C.M., Jeffery N.D. 2009. Innervation of canine skin: an immunohistochemical study. *Vet Rec*;165:314-318.
 - Drögemüller C., Becker D., Kessler B., et al. 2010. A Deletion in the *N-Myc Downstream Regulated Gene 1 (NDRG1)* Gene in Greyhounds with Polyneuropathy. *PLoS ONE*;5(6):e11258. doi:10.1371/journal.pone.0011258.
 - Duncan I.D., Griffiths I.R., Munz M. 1982. A sensory neuropathy in long-haired Dachshund dogs. *J Small Anim Pract*;23:381-390.
 - Ekenstedt K.J., Becker D., Minor K.M., et al. 2014. An *ARHGEF10* Deletion Is Highly Associated with a Juvenile-Onset Inherited Polyneuropathy in Leonberger and Saint Bernard Dogs. *PLoS Genet*;10(10): e1004635. doi:10.1371/journal.pgen.1004635.
 - Feltri M.L., Suter U., Relvas J.B. 2008. The function of RhoGTPases in axon ensheathment and myelination. *Glia*;56:1508-1517.
 - Feliu-Pascual A. L., Bertolani C., Boixeda J. M., et al. 2015. Demyelinating polyneuropathy in Miniature Schnauzers: a clinical and genetic update. *J Vet Intern Med*;29(5).
 - Franklin J.R., Olby N.J., Targett M.P., et al. 1992. Sensory neuropathy in a Jack Russell terrier. *J Small Anim Pract*;33:402-404.
 - Furuoka H., Amanai H., Taniyama H., et al. 1992. Peripheral neuropathy in German shepherd dogs. *J Compar Pathol*;107:169-177.
 - Gaber C.E., Amis T.C., LeCouteur R.A. 1985. Laryngeal paralysis in dogs: a review of 23 cases. *J Am Vet Med Assoc*;186:377-380.
 - Gabriel A., Poncelet L., Van Ham L., et al. 2006. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young related Pyrenean mountain dogs. *J Small Anim Pract*;47:144-149.
 - Gaynor A.R., Shofer F.S., Washabau R.J. 1997. Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. *J Am Vet Med Assoc*;211:1406-1412.
 - Gloerich M., Bos J.L. 2011. Regulating Rap small G-proteins in time and space. *Trends Cell Biol*; 21:615-623.
 - Gnirs K., Prelaud P. 2005. Cutaneous manifestations of neurological diseases: review of neuro-pathophysiology and diseases causing pruritus. *Vet Dermatol*;16:137-146.
 - Granger N., Escriou C., Thibaud J.L., et al. 2007. Polyneuropathy in Leonberger dogs: an emerging pan-European polyneuropathy. In: *Proceedings BSAVA Congress, Birmingham, UK*, pp. 488-489.
 - Granger N. 2011. Canine inherited motor and sensory neuropathies: an updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease. *Vet J*;188:274-285.
 - Granger N., Feliu-Pascual L.A., Spicer C., et al. 2019. Charcot-Marie-Tooth type 4B2 demyelinating neuropathy in miniature Schnauzer dogs caused by a novel splicing *SBF2 (MTMR13)* genetic variant: a new spontaneous clinical model. *PeerJ*;7:e7983. doi: 10.7717/peerj.7983. eCollection 2019.
 - Hahn A.F., Parkes A.W., Bolton C.F. et al. 1991. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;54:230-235.
 - Harkin K.R., Cash W.C., Shelton G.D. 2005. Sensory and motor neuropathy in a Border Collie. *J Am Vet Med Assoc*;227:1263-1265.
 - Harvey C.E., O'Brien J.A. 1982. Treatment of laryngeal paralysis in dogs by partial laryngectomy. *J Am Anim Hosp Assoc*;18:551-556.
 - He J., Guo L., Xu G., et al. 2018. Clinical and genetic investigation in Chinese patients

- with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of the Peripheral Nervous System*;23(4):216-226.
- Henricks P.M., Steiss J., Petterson J.D., 1987. Distal peripheral polyneuropathy in a Great Dane. *Canadian Vet J*;28:165-167.
 - Herskovitz S., Song H., Cozien D., et al. 2005. Sensory symptoms in acquired neuromyotonia. *Neurology*;65(8):1330-1331.
 - Jäderlund K.H., Rohdin C., Berendt M., et al. 2017. Re-emergence of hereditary polyneuropathy in Scandinavian Alaskan malamute dogs –old enemy or new entity? A case series. *Acta Vet Scand*;59:26-30.
 - Jamieson P.W., Katirji M.B. 1994. Idiopathic generalized myokymia. *Muscle Nerve*;17(1):42-51.
 - Jeffery N.D., Talbot C.E., Smith P.M. et al. 2006. Acquired idiopathic laryngeal paralysis as a prominent feature of generalised neuromuscular disease in 39 dogs. *Vet Rec*;158:17.
 - Kalaydjieva L., Gresham D., Gooding R., et al. 2000. N-myc downstream regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet*;67:47-58.
 - Klein C.J., Lennon V.A., Aston P.A., et al. 2012. Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology*;79(11):1136-1144.
 - Kortman H.G., Veldink J.H., Drost G. 2012. Positive muscle phenomena –Diagnosis, pathogenesis and associated disorders. *Nature Reviews Neurology*;8:97-107.
 - Küçükali C.I., Kürtüncü M., Akçay H.I., et al. 2015. Peripheral nerve hyperexcitability síndromes. *Rev Neurosc*; 26 (2):239-251.
 - Kurth I., Pamminger T., Hennings J.C., et al. 2009. Mutations in *FAM134B*, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. *Nat Genet*;41:1179-1181.
 - Laporte J., Liabet L., Blondeau F., et al. 2002. Functional redundancy in the myotubularin family. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 291(2):305-312.
 - Laššuthová P., Vill K., Erdem-Ozdamar S., et al. 2018. Novel SBF2 mutations and clinical spectrum of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2. *Clinical Genetics*; 94(5):467-472.
 - Mahony O.M., Knowles K.E., Braund K.G., Averill Jr. D.R., Frimberger A.E. 1998. Laryngeal paralysis–polyneuropathy complex in young Rottweilers. *J Vet Intern Med*; 12:330-337.
 - Mathis S., Goizet C., Tazir M., et al. 2015. Charcot–Marie–Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet*; 52:681-690.
 - Moe L., Bjerkes L., Nostvold S.O., et al. 1982. Hereditary neuropathy in Alaskan Malamutes. In: *Proceedings 14th Nordic Veterinary Congress*, p. 172.
 - O'Brien J.A., Hendriks J. 1986. Inherited laryngeal paralysis. Analysis in the husky cross. *Veterinary Quarterly*;8:301-302.
 - Ottaviano F., Saadia D., Rivero A., et al. 2003. Movimientos involuntarios de los dedos, mioquimias y neuropatías hereditarias. *Revista Neurológica Argentina*;28:158-160.
 - Paradis M., Jaham C.D., Page N., et al. 2005. Acral mutilation and analgesia in 13 French spaniels. *Vet Dermatol*;16:87-93.
 - Pareyson D., Marchesi C. 2009. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurology*;8:654-667.
 - Piscoquito G., Magri S., Saveri P., et al. 2017. A novel *NDRG1* mutation in a non-Romani patient with CMT4D/HMSN-Lom. *Journal of the Peripheral Nervous System*;22:47-50.
 - Pivetta P., Nogués M., Barroso F., et al. 2017. Síndrome de hiperexcitabilidad generalizada de los nervios periféricos y síndrome de la persona rígida. En: Mazia C. (ed.) *Miastenia gravis y problemas relacionados*, pp 225-235. Intermédica, Buenos Aires, Argentina.
 - Plassais J., Lagoutte L., Correard S., et al. 2016. A point mutation in a lincRNA upstream of *GDNF* is associated to a canine insensitivity to pain: a spontaneous model for human sensory neuropathies. *PLoS Genet*;12:e1006482.
 - Polizopoulou Z.S., Koutinas A.F., Papadopoulos G.C., et al. 2003. Juvenile laryngeal paralysis in three Siberian Husky x Alaskan malamute puppies. *Vet Rec*;153:624-627.
 - Rasouliha S.H., Barrientos L., Andereg L., et al. 2019. A *RAPGEF6* variant constitutes a major risk factor for laryngeal paralysis in dogs. *PLoS Genet*;15(10):e1008416. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008416>.
 - Ridyard A.E., Corcoran B.M., Tasker S., et al. 2000. Spontaneous laryngeal paralysis in four white-coated German shepherd dogs. *J Small Anim Pract*;2000;41:558-561.

- Sanda A., Pivnik L. 1964. Die Zehennekrose bei kurzhaarigen Vorstehhunden. *Kleintierpraxis*;9:76-83.
- Saporta M.A., Katona I., Lewis R.A., et al. 2009. Shortened internodal length of dermal myelinated nerve fibres in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Brain*;132:3263-3273.
- Schatzberg S.J., Shelton G.D., 2004. Newly identified neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*;34:1497-1524.
- Shelton G.D., Podell M., Poncelet L. et al. 2003. Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs: a mixed or intermediate form of Charcot–Marie–Tooth disease? *Muscle and Nerve*;27:471-477.
- Spoo J.W., Shelton G.D. (2014) Recurrent gastric dilatation and intestinal dysmotility possibly resulting from autonomic neuropathy in a Great Dane. *J Am Anim Hosp Assoc*;50:221-226.
- Stanley B.J., Hauptman J.G., Fritz M.C. et al. 2010. Esophageal dysfunction in dogs with idiopathic laryngeal paralysis: a controlled cohort study. *Vet Surg*;39:139-149.
- Summers B.A., Cummings J.F., de Lahunta A. 1995. Degenerative diseases of the peripheral nervous system. In: *Veterinary Neuropathology*. Mosby, Saint Louis, pp. 437-453.
- Suter U., Scherer S.S. 2003. Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nature Review Neuroscience*;4:714-726.
- Tankisi H., Pugdahl K., Johnsen B., et al. 2007. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies. *Clin Neurophysiol*;118:2383-2392.
- Toyka K.V., Zielasek J., Ricker K., et al. 1997. Hereditary neuromyotonia: a mouse model associated with deficiency or increased gene dosage of the *PMP22* gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;63:812-813.
- Tsuboi M., Uchida K., Ide T., et al. 2013. Pathological features of polyneuropathy in three dogs. *J Vet Med Sci*;75:327-335.
- Vandenberghe H., Escriou C., Rosati M., et al. 2018. Juvenile-onset polyneuropathy in American Staffordshire Terriers. *J Vet Int Med*; e15316. <https://doi.org/10.1111/jvim.15316>.
- Vanhaesebrouck A.E., Couturier J., Cauzinille L., et al. 2008. Demyelinating polyneuropathy with focally folded myelin sheaths in a family of Miniature Schnauzer dogs. *J Neurol Science*;275:100-105.
- Vanhaesebrouck A.E., Van Soens I., Poncelet L., et al. 2010. Clinical and electrophysiological characterization of myokymia and neuromyotonia in Jack Russell terriers. *J Vet Intern Med*;4:882-889.
- Vanhaesebrouck A.E., Bhatti S.F.M., Franklin R.J.M., et al. 2013. Myokymia and neuromyotonia in veterinary medicine: a comparison with peripheral nerve hyperexcitability syndrome in humans. *Vet J*;197:153-162.
- Venker-van Haagen A.J., Hartman W., Goedegebuure S.A. 1978. Spontaneous laryngeal paralysis in young Bouviers. *J Am Anim Hosp Assoc*;14:714-720.
- Vermeersch K., Van Ham L., Braund K.G., et al. 2005. Sensory neuropathy in two Border Collie puppies. *J Small Anim Pract*;46:295-299.
- Wheeler S.J. 1987. Sensory neuropathy in a Border Collie puppy. *J Small Anim Pract*;28:281-289.
- Zielasek J., Martini R., Suter U., et al. 2000. Neuromyotonia in mice with hereditary myelinopathies. *Muscle Nerve*;23:96-701.