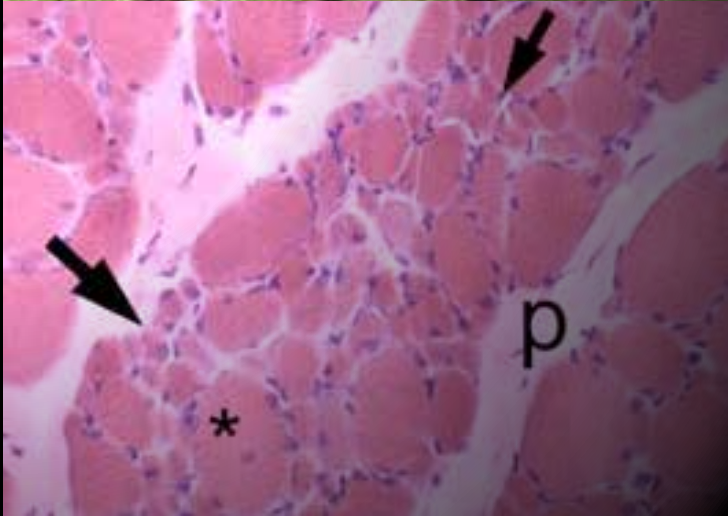
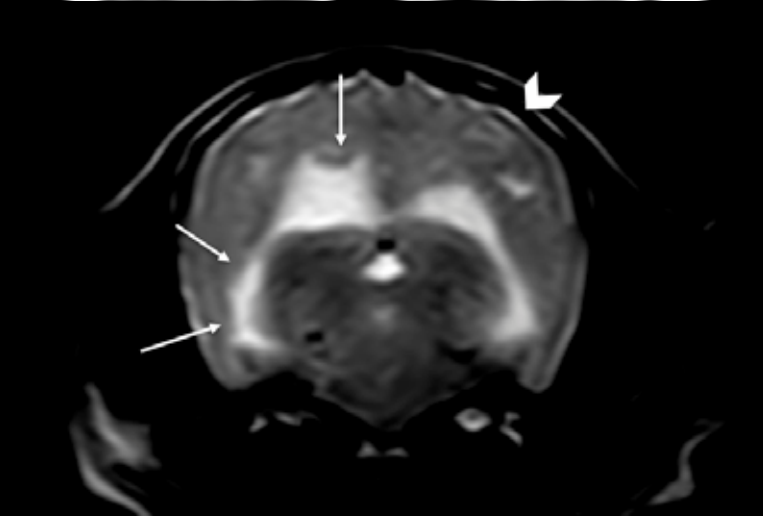
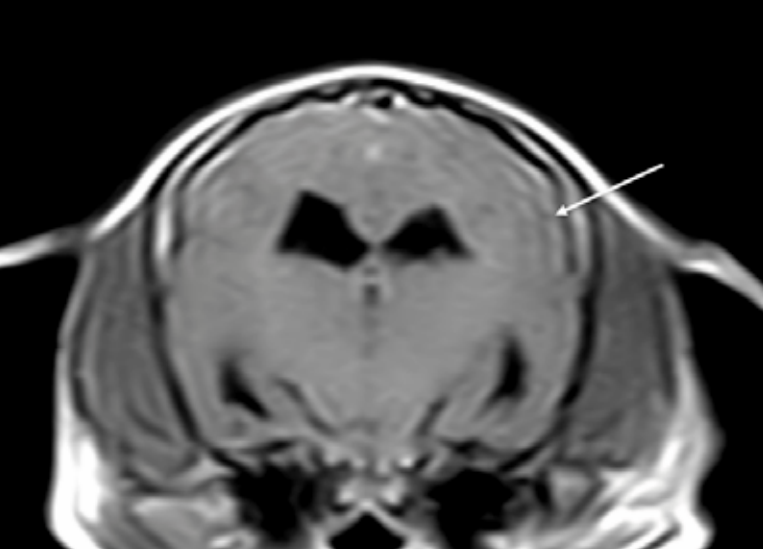


Revista Argentina de NEUROLOGÍA VETERINARIA

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

Volumen 8 | N° 5 | 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 5, 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.

Diagnóstico de lisencefalia por resonancia magnética en paciente de raza Shih Tzu

Bosco-Vidal E., MV, MSc¹; Bosco-Bau O, MV- DMAP²; González-Zavala E., MV- DMAP²

¹ Servicio de Neurología, Neurocirugía y Neuroimágenes. Instituto Neurológico Veterinario, Santiago, Chile. ebosco@institutoneurologico.cl; enzobosco@gmail.com

² Servicio de Neurología y Neurointensivismo. Instituto Neurológico Veterinario, Santiago, Chile.

Introducción

Lisencefalia es una malformación cerebral que se caracteriza por un número reducido o por la ausencia de giros en la superficie de los hemisferios cerebrales (agiria), acompañada de una corteza cerebral anormalmente engrosada (paquigiria) (Dewey y da Costa 2016). Se ha descrito que el origen de la patología está dado por una alteración en la migración neuronal hacia la placa cortical en el desarrollo fetal, y estudios histopatológicos evidencian una desorganización en las células de la corteza cerebral, y una pérdida en la disposición de la capa laminar (Saito et al. 2002; Lavelly 2014). La enfermedad ha sido reportada en perros y gatos, y en caninos parece ser una condición hereditaria más frecuente en la raza Lhasa Apso. Sin embargo, se ha descrito también en Fox Terrier de pelo duro,

mestizos, Pequinés, Australian Kelpie y Setter Irlandés (Dewey y da Costa 2016; Lee et al. 2011; Mackillop 2011, Shimbo et al. 2017) y en la raza Shih Tzu este año (Rodríguez et al. 2020). Los signos clínicos comienzan a temprana edad, siendo frecuente la presentación de convulsiones, cambios de comportamiento, aullidos, torneo y alteraciones visuales (Lavelly 2014).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa principalmente en los signos clínicos, susceptibilidad por raza y el uso de resonancia magnética (RM) cerebral o tomografía computada (Dewey y da Costa 2016). El método diagnóstico de elección antemortem es la RM, y se describe que los hallazgos más comunes en estos pacientes son una corteza cerebral lisa, con ausencia de los giros principales, ausencia de la corona radiata y adelgazamiento de la cápsula interna (Saito 2002; Lee 2011).

En humanos se ha clasificado la lisencefalia en 2 tipos, siendo el tipo I la más frecuente y la que caracteriza patológicamente a nuestros pacientes. El tipo I a la vez se clasifica en 6 grados, dependiendo de la presencia o no de agiria, paquigiria y de heterotopía subcortical y bandas subcorticales (doble corteza) (Dobyns 1995).

En ciertas oportunidades, en humanos se observa un engrosamiento de la neocorteza con presencia de abultamiento de los escasos giros que puedan existir en este tipo de pacientes y, por ende, un incremento también de la profundidad de los surcos asociados y presencia de nodulaciones periventriculares que se producen en el momento del disturbio de la migración neuronal (heterotopía de giros). Estas nodulaciones son atrapamientos neuronales que quedan residualmente en la sustancia blanca, semejando a masas nodulares con características imagenológicas de sustancia

gris homogénea ubicadas en las proximidades del sistema ventricular. Estas se pueden visualizar como irregularidades de la pared de los ventrículos laterales, isointensas en RM e isodensas en tomografía computada (Dobyns 1995; Pilz 2002).

En medicina veterinaria la lisencefalia es poco frecuente, o tal vez poco descrita. Los reportes de casos clínicos son escasos y se centran en la raza Lhasa Apso. En este caso se describen los hallazgos en la RM cerebral de un paciente de la raza Shih Tzu con lisencefalia.

Reseña, exámenes clínicos y métodos complementarios

Al servicio de Neurología del Instituto Neurológico Veterinario de Chile, es remitido para consulta neurológica un canino Shih Tzu, de 40 días de edad. El paciente fue atendido en otro centro veterinario por episodios de gritos espontáneos, sin tener antecedentes contundentes de alguna causalidad traumática, por lo que la principal sospecha fue de eventos epileptiformes. Durante el manejo farmacológico administrado en el otro centro veterinario se aplicó Tramadol (3 mg/kg), Metamizol (20 mg/kg) y Ketoprofeno (1 mg/kg), sin evidencia de una respuesta satisfactoria al tratamiento.

Una vez admitido al servicio de Neurología, al paciente se le realizó un examen físico general, el cual evidenció mucosas orales y conjuntivales rosadas con un tiempo de llenado capilar de 1 segundo, sin anomalías cutáneas y sin ectoparásitos; a la auscultación cardíaca y pulmonar no se reportaron anomalías; frecuencia cardíaca de 140 pulsaciones

por minuto, y una frecuencia respiratoria de 24 ciclos por minuto; sin dolor a palpación abdominal, temperatura 38,5°C y un estado de normohidratación. En la exploración neurológica, el paciente se encontró con leve deterioro de interacción con el entorno, con reflejo foto pupilar responsivo a la luz y con pupilas isocóricas. Debido a la corta edad no se realizó respuesta a la amenaza. Manifestaba dolor a la palpación paravertebral de la región cervical anterior, que se acrecentaba de forma significativa a la ventroflexión del cuello. No se evidenció afección de nervios craneanos. Al estudio de la marcha, esta se encontró sin alteraciones, con pruebas propioceptivas y posturales normales y sin evidencia de compromiso de reflejos miotáticos.

De acuerdo con los signos clínicos, la localización neurológica incluyó una lesión cervical y/o cortical asociada a malformación atlanto axial, malformación tipo Chiari, quiste aracnoideo cervical o anomalía en el sistema ventricular (hidrocefalia congénita).

El estudio hematológico completo no reveló anomalías y el de bioquímica sanguínea indicó una leve hiperglicemia, 128 mg/dL [rango de referencia 70-118 mg/dL]; aumento leve de fosfatasa alcalina 145 IU/L [rango de referencia 15-128 IU/L] atribuida a crecimiento del paciente, e hiperfosfatemia de 9,2 mg/dL [rango de referencia 3,6-5,3 mg/dL]. Estos valores anormales no se consideraron como patológicos debido a la edad del paciente.

Dada la edad y tamaño del paciente no se logró realizar una evaluación del fluido cerebro espinal, sin embargo, para la detección de la posible lesión cervical y/o cerebral, se solicitó RM cerebral.

Se realizó estudio de resonancia magnética con equipo Vet- MR grande 0.25 Teslas; de marca Esaote, en las secuencias spin eco ponderadas en T1, T1 con sales de gadolinio, T2, Flair y gradiente eco o T2*. En la ponderación T1 (TE: 26 y TR: 750) en los planos sagital y transversal se pudo observar la ausencia de giros y surcos (agiria) y el aumento del grosor de la sustancia gris en ambos hemisferios cerebrales (paquigiria). Esto asociado a un evidente adelgazamiento de la cápsula interna en forma bilateral y presencia de asimetría del tamaño ventricular, siendo más voluminoso el ventrículo lateral derecho. Se pudo apreciar la presencia de posibles bandas subcorticales (fig. 1).

En ponderación T2 (TE: 90 y TR: 2520), se pudo observar la presencia de irregularidades periventriculares de tipo nodular en el cuerno del ventrículo lateral derecho y agiria de los principales giros del encéfalo (marginal, ectomarginal, suprasilviano, ectosilviano, silviano, rinal y esplenial) (fig. 2). En la ponderación Flair (recuperación de la inversión de atenuación de fluido) (TE: 90 y TR: 5790) se logró observar la señal de la fisura o surco pseudosilviano derecho y del surco ectomarginal izquierdo. Como conclusión del estudio imagenológico se informaron signos compatibles con lisencefalia, presencia de agiria, paquigiria y heterotopía nodular periventricular en ventrículo lateral derecho (figs. 2 y 3).

Discusión y conclusiones

La lisencefalia es considerada como un tipo severo de desorden de la migración neuronal, y es señalada como una patología que

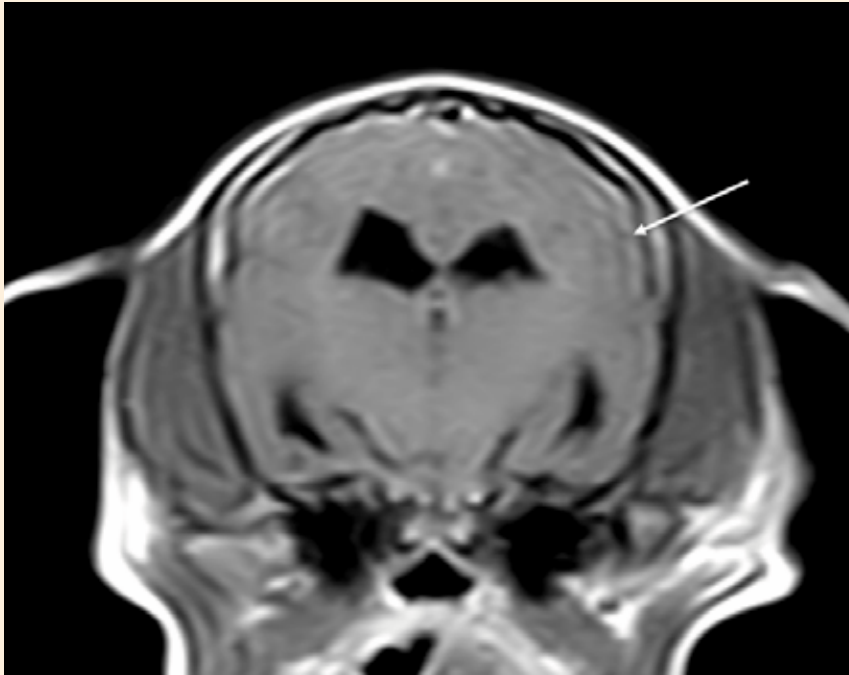


Figura 1. RM en secuencia T1, plano transversal en región diencefálica con signos de corteza cerebral lisa por ausencia de giros y surcos y posible presencia de bandas subcorticales (flecha blanca).

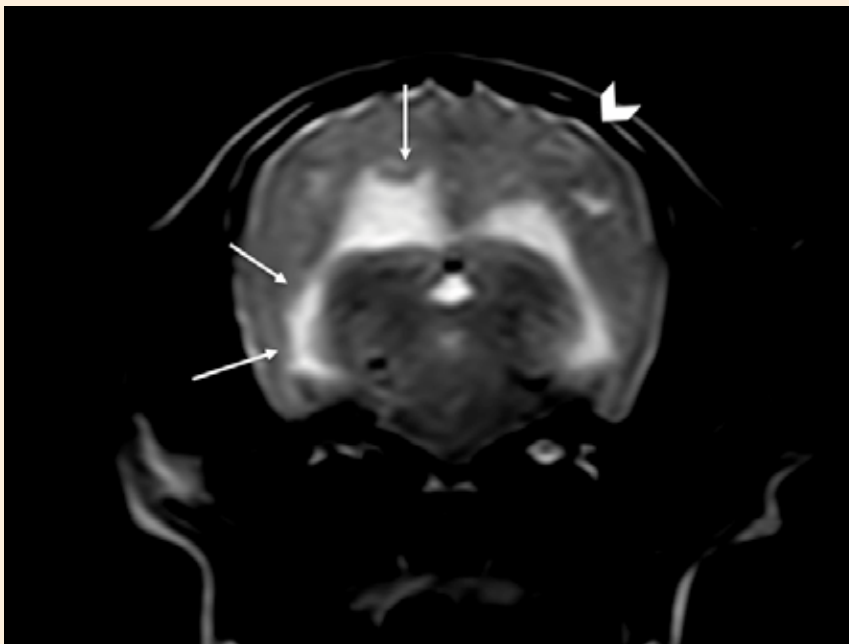


Figura 2. RM en secuencia T2, plano transversal en región mesencefálica. Las flechas blancas indican irregularidad periventricular de ventrículo lateral derecho. La cabeza de flecha indica ausencia de giros y surcos en corteza cerebral.

genera alteración en la calidad de vida y expectativa de vida de los pacientes.

En humanos se presume que la interrupción en la migración neuronal comienza alrededor del tercero a cuarto mes de gestación

(Dobyns et al. 1993), y está asociada a una mutación de los genes *DCX* y *LIS1* (Kerjan y Glesson 2007). Diversos estudios han demostrado que la interrupción en cualquier etapa del proceso de migración neuronal puede

provocar el detenimiento de neuronas en una posición intermedia entre la zona periventricular y cortical. Esto puede estar dado tanto por alteraciones genéticas como por infecciones o isquemia uterina (Pilz et al. 1998; Kerjan y

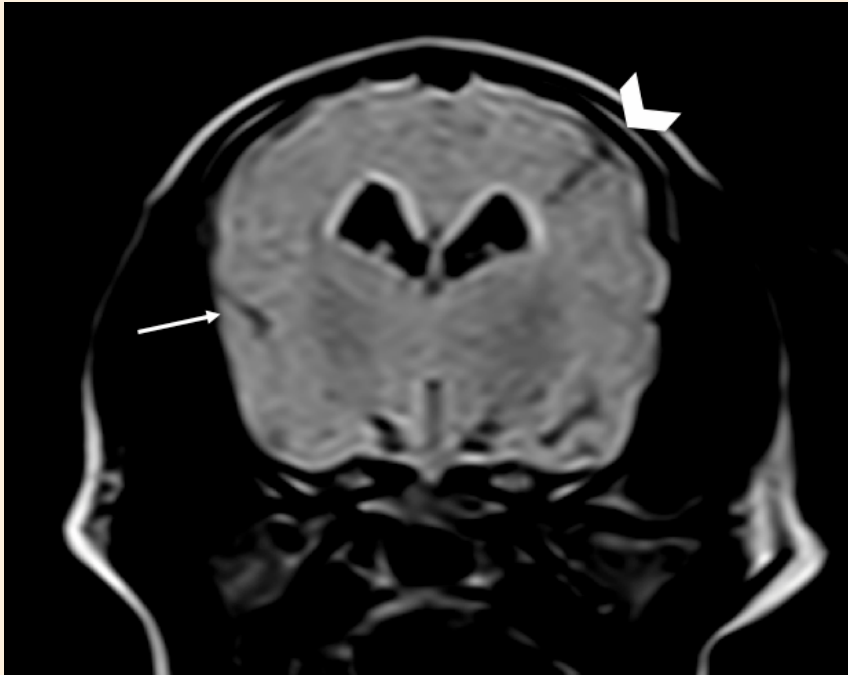


Figura 3. RM en secuencia Flair, plano transverso en región telencefálica. La flecha indica surco pseudosilviano derecho. La cabeza de flecha más gruesa señala surco ectomarginal izquierdo.

Glesson 2007). En humanos, la lisencefalia también está asociada a otras malformaciones como hipomielinización, hipoplasia cerebelar, síndrome de Dandy-Walker e hidrocefalia (Dobyns y McCluggage 1985).

En perros se asume que la lisencefalia está asociada a un desorden genético heredable, debido a que la gran mayoría de los reportes han ocurrido en la raza Lhasa Apso, y si bien se han logrado detectar cambios histopatológicos en donde se evidencian anomalías, principalmente en la cantidad de células de Purkinje a nivel cerebelar, lo que lleva a presentar alteraciones similares en las capas de la corteza cerebral, no se ha logrado establecer la mutación genética que puede generar esta patología (Saito et al. 2002; Lee et al. 2011). Razas asiáticas braquicefálicas como Lhasa Apso, Pequinés y Shih Tzu tienen una apariencia externa similar, y se ha demostrado que existe una relación estrecha mediante su

genotipo, por lo que se infiere que cualquiera de estas razas puede tener desórdenes genéticos similares. Sin ir más lejos, existe un estudio de Shimbo et al. del año 2017, en donde describen por primera vez a un paciente Pequinés con Lisencefalia.

Los signos clínicos más frecuentes en estos pacientes son crisis convulsivas, cambios de conducta, alteración de la marcha y, en algunos casos, crisis de dolor cervical (Lee et al. 2011). Estos signos clínicos fueron compatibles con los exhibidos en nuestro paciente, si bien el dolor cervical que presentaba era el signo más preponderante, no se descartó la posibilidad de haber presentado una crisis convulsiva previa a la inspección neurológica o cambios conductuales asociados a su enfermedad, pero desafortunadamente son poco comprobables, en parte, debido a la edad del paciente.

De todas maneras, el dolor cervical se incrementaba al ventro

flexionar el cuello, por lo que la justificación lisencefálica parece no ser convincente. Probablemente el paciente estaba desarrollando un síndrome cráneo cervical, el cual podrá diagnosticarse en algunos meses más con mayor precisión a través de un control de RM de la fosa posterior. Dentro de este síndrome, la malformación tipo Chiari es la más preponderante e involucrada en la génesis de dolor cervical en pacientes jóvenes (Cerdeza González 2010). Los hallazgos imagenológicos encontrados en la RM de nuestro paciente son consistentes con estudios previos de lisencefalia, los cuales describen un reducido número de surcos y giros y un engrosamiento de la capa cortical del cerebro (Saito et al. 2002; Fraser et al. 2016). La RM de nuestro caso no demostró evidencia de quiste aracnoideo intracraneano, pero sí la presencia de alteraciones en el tejido periventricular, lesiones muy novedosas y no descritas en veterinaria. Estas lesiones nodulares son relativamente comunes de

ver en conjunto con la lisencefalia en otros reportes en casos humanos (Dobyns et al. 1993; Saito et al. 2002; Lee et al. 2011; Fraser et al. 2016; Shimbo et al. 2017).

Históricamente el diagnóstico de lisencefalia se ha realizado post mortem en base a histopatología, sin embargo, las últimas investigaciones ante mortem demuestran que existe una correlación positiva entre la histopatología y las imágenes obtenidas por RM, por lo que el diagnóstico de lisencefalia por este medio de diagnóstico está aceptado, tanto en perros como en humanos, como una técnica eficaz y segura (Lee et al. 2011).

Los hallazgos imagenológicos de nuestro paciente a tan temprana edad, a diferencia de los otros reportes publicados, principalmente donde el diagnóstico es en perros jóvenes y adultos, pueden ser una referencia interesante para futuros estudios. Consideramos que se debiese estar en constante revisión de la presencia de signos clínicos neurológicos en los pacientes pre púberes de razas orientales braquicefálicas.

Existen reportes en donde se demuestra la existencia de lisencefalia por medio de RM en razas como Lhasa Apso, Pequinés, un Mestizo, Australian Kelpie y un Shih Tzu (Saito et al. 2002; Lee et al. 2011; Fraser et al. 2016; Shimbo 2017; Rodríguez et al. 2020), siendo entonces el segundo reporte de de lisencefalia en la raza Shih Tzu en Latinoamérica, obtenido de forma concluyente a través de RM. Dado que la edad de nuestro paciente es inferior a 2 meses de vida, también sugerimos realizar un nuevo estudio imagenológico comparativo cuando el paciente sea adulto para confirmar si las

lesiones son permanentes en el tiempo o si se encuentran nuevos hallazgos.

Lo que queda a discusión más profunda e inconclusa en este caso, es la presencia notable de dolor cervical. En este paciente se descartaron las causas frecuentes que lo generan. Por ende, debiera existir una posible explicación neurofisiológica que justifique, desde las alteraciones de la migración neuronal, la presencia de dolor cervical, hecho que sin duda se transforma en un desafío para futuros estudios y reportes en medicina veterinaria.

Bibliografía

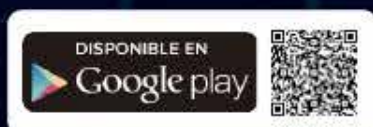
- Cerda S., Dewey C., 2010. Congenital Diseases of the Craniocervical Junction in the Dog *Vet Clin Small Anim*;40:121-141.
- Dewey C. 2016. Encephalopathies: Disorders of the Brain. In: Practical guide to canine and feline neurology. Edited by Dewey C. and Da Costa R. Wiley Blackwell. Pp 141- 236.
- Dobyns W., McCluggage C. 1985. Computed tomographic appearance of lissencephaly syndromes. *Am J Neuroradiol*;6:545-550.
- Dobyns W., Reiner O., Carozzo R., Ledbetter D. 1993. Lissencephaly: a human brain malformation associated with deletion of the *LIS1* gene located at chromosome 17p13. *JAMA*;23:2838-2842.
- Dobyns WB, Truwit CL. 1995. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics*;26:132-47.
- Fraser A., Chevoir M., and Long S. 2016. Lissencephaly in an adult Australian Kelpie. *Aust Vet J*;94:107-110.
- Kerjan G., and Glesson J. 2007. Genetic mechanisms underlying abnormal neuronal migration in classical lissencephaly. *Trends Genet*;23:623-630.
- Lavelly J. 2014. Pediatric Seizure Disorders in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim* 44, 275-301
- Lee KI., Lim CY., Kang BT., Park HM. 2011. Clinical and MRI Findings of Lissencephaly in a Mixed Breed Dog. *J Vet Med Sci*;73(10):1385-1388.
- Mackillop E. 2011. Magnetic Resonance Imaging of Intracranial Malformations in Dogs and Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*;52(1, Supp.1):S42-S51.
- Pilz D., Stoodley N., Golden J. 2002. Neuronal Migration, Cerebral Cortical Development, and Cerebral Cortical Anomalies. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*; 61(1):1-11.
- Pilz D., Matsumoto N., Minnerath S., Mills P., Glesson J., Allen K., et al. 1998. *LIS1* and *XLIS (DCX)* mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet*;7:2029-2037.
- Rodríguez D., Sánchez G., Boff A., Edcal F., De Vasconcelos V., Martin R. 2020. Lissencephaly in Shih Tzu dogs. *Acta Vet Scand*;(62):32.
- Saito M., Sharp N., Kortz G., de Lahunta A., Leventer R., Tokuriki M., Thrall D. 2002. Magnetic Resonance Imaging Features of Lissencephaly in a 2 Lhasa Apsos. *Veterinary Radiology & Ultrasound*;43(4):331-337.
- Shimbo G., Tagawa M., Oohashi E., Yanagawa M., and Miyahara K. 2017. Lissencephaly in a Pekingese. *J Vet Med Sci*;79(10):1694-1697.

Es inteligente,
es de Veterinaria



**Descargá la App
y conocé un nuevo
concepto de información**

DESCARGALO AHORA



Enfermedades neurodegenerativas en la raza Labrador

Pellegrino, Fernando C*

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

Introducción

Muchas enfermedades neurológicas, tanto centrales como periféricas, resultan de trastornos degenerativos hereditarios que suelen heredarse con un patrón autosómico recesivo (March 1996; Sisó 2006). Desde el punto de vista clínico, suelen tener un comienzo insidioso, un curso lentamente progresivo y no son dolorosas. Al ser hereditarias, generalmente afectan solo a razas determinadas. La edad de inicio es variable; algunas se manifiestan en animales jóvenes, poco tiempo después del nacimiento (por ejemplo, la mayoría de las degeneraciones cerebelosas corticales); con menos frecuencia se afectan los animales adultos (por ejemplo, la mielopatía degenerativa), y otras veces la misma enfermedad muestra una variabilidad en la edad de inicio de los signos clínicos (por ejemplo, algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal); en estos casos, las

diferencias en las edades de presentación podrían relacionarse con las distintas formas de la misma enfermedad descritas en medicina humana. La mayoría de las veces, las lesiones que producen son bilaterales y simétricas. La incidencia de estas enfermedades es baja en la población general, aunque ocasionalmente pueden tener una frecuencia relativamente elevada en una raza determinada. En muchos casos, las descripciones se limitan a unos pocos, o incluso a un solo individuo, o a una sola familia (Montoliu et al. 2012). La reseña del paciente, la edad de inicio, el tipo de progresión y la exclusión de otras causas conocidas, son elementos de vital importancia para la correcta identificación de este tipo de enfermedades (Davis e Irwin 2003).

La raza Labrador es una de las más populares en Argentina y en todo el mundo; es susceptible de presentar una cantidad de enfermedades neurodegenerativas, que han sido descritas en la

literatura veterinaria desde hace muchos años (**tabla 1**). La real incidencia de este tipo de trastornos es desconocida, por varias razones. Aunque clínicamente es posible alcanzar un diagnóstico presuntivo, la confirmación *ante mortem* es muy difícil en general, y a veces inaccesible, y solamente se puede realizar en aquellas enfermedades en las que se ha identificado la mutación genética causativa, y se encuentran disponibles las pruebas moleculares. El diagnóstico definitivo requiere, en la mayoría de los casos, la identificación *pos mortem* de las lesiones específicas que caracterizan a estos trastornos. Estos estudios habitualmente no se realizan en la práctica clínica, y están limitados a los centros de referencia especializados, o a las universidades.

El objetivo de este trabajo es revisar el conocimiento actual de las enfermedades neurológicas degenerativas del sistema nervioso que han sido comunicadas en perros de raza Labrador, ofrecer

Tabla 1. Síndromes neurológicos degenerativos hereditarios en perros de Raza Labrador

Síndromes/enfermedades	Edad de inicio	Principales manifestaciones clínicas	Confirmación diagnóstica
Cerebro-cortical			
Leucodistrofia cavitante hereditaria	4-16 meses	Ceguera cortical, somnolencia, pérdida de los aprendizajes adquiridos, alteraciones de las maniobras posturales, hipermetría de los miembros torácicos y tetraataxia	Necropsia/histopatología
Cerebeloso			
Degeneración cortical cerebelosa	9-17 semanas	Tremor cefálico, ataxia troncal, hipermetría, espasticidad, ausencia de respuesta de amenaza, nistagmo espontáneo, opsoclonos, aumento de la base de sustentación	Necropsia/histopatología
Motoneurona superior			
Axonopatía central	3-4 semanas	Marcha atáxica y dismétrica, inicialmente en los miembros pelvianos, luego en los miembros torácicos, caídas al caminar. A los 3-5 meses, incapacidad de caminar	Necropsia/histopatología
Mielopatía degenerativa	5-11 años	Paresia, ataxia propioceptiva con LMNS para los miembros pelvianos que progresa a LMNI, y finalmente compromete miembros torácicos y nervios craneanos	Necropsia/histopatología
Motoneurona inferior			
Distrofinopatía ligada al cromosoma X	6-9 semanas	Tetraparesia progresiva, marcha rígida, atrofia muscular, contracturas, deformidades esqueléticas, trismus mandibular, hipertrofia de la lengua, cardiopatías	Biopsia muscular
Miopatía distrófica (deficiencia de colágeno VI)	11 meses	Tetraparesia progresiva, atrofia muscular, contracturas y deformidades esqueléticas	Biopsia muscular
Miopatía centronuclear autosómica	6 semanas - 6 meses	Debilidad neuromuscular, intolerancia al ejercicio, marcha y postura anormal	Prueba genética (mutación <i>PTPLA</i>)
Miopatía tubular ligada al cromosoma X	12-16 semanas	Debilidad neuromuscular, intolerancia al ejercicio, marcha y postura anormal	Prueba genética (mutación <i>MTM1</i>)
Miotonía congénita	8 semanas	Marcha rígida luego del descanso que mejora con ejercicio, estridor respiratorio, disfagia	Prueba genética (mutación <i>CLCN1</i>)
Hipertermia maligna		Hipertermia, rigidez, taquipnea y taquicardia desencadenado por anestésicos volátiles	Prueba genética (mutación <i>RYR1</i>)
Síndrome miasténico congénito	3-4 semanas	Tetraparesia inducida por ejercicio, hipometría, alteración de maniobras posturales	Prueba genética (mutación <i>COLQ</i>)
Multifocal			
Leucodistrofia fibrinoide	3 meses	Tetraparesia progresiva, signos vestibulares, ausencia de reflejo patelar, mioclonías	Prueba genética (mutación <i>GFAP</i>)
Degeneración espongiiforme de SB	4-7 meses	Rigidez extensora, tetraparesia espástica, hiperreflexia con clonus, opistótonos	Necropsia/histopatología
Aciduria malónica/metilmalónica	10 semanas	Rigidez extensora, tetraataxia, ausencia propioceptiva, signos vestibulares centrales	Acidos orgánicos en orina
Mucopolisacaridosis II	3 años	Incoordinación progresiva, tetraparesia, signos vestibulares, signos multisistémicos	Mucopolisacáridos en orina
Lipofuscinosis cerioidea neuronal	8 años	Tetraparesia, ataxia troncal, hipermetría, espasmos faciales, convulsiones	Necropsia

Tabla 1. Síndromes neurológicos degenerativos hereditarios en perros de Raza Labrador (cont.)

Síndromes/enfermedades	Edad de inicio	Principales manifestaciones clínicas	Confirmación diagnóstica
Trastornos de movimiento			
Enfermedad de sobresalto	6 semanas	Rigidez extensora y opistótonos en respuesta a estímulos sensitivos	Signos clínicos
Rigidez generalizada ligada al cromosoma X	2-16 meses	Rigidez, flexión del tronco hacia adelante, marcha festinante, bradicinesia	Necropsia/histopatología

pautas para su identificación clínica, en base a la localización neuroanatómica y sindrómica, y presentar las pruebas complementarias disponibles para el diagnóstico *ante mortem*. Los detalles acerca de las lesiones específicas histopatológicas y ultraestructurales, que surgen de los hallazgos de necropsia, escapan a los fines de este artículo. El interesado puede recurrir a la lectura de la bibliografía específica.

Síndrome cerebro-cortical

Si bien la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas suelen ocasionar lesiones diseminadas a lo largo de todo el SNC y, en consecuencia, manifestarse clínicamente como trastornos multifocales, algunas de ellas se comportan como síndromes de compartimiento único. La *Leucodistrofia Cavitante Hereditaria* es una de ellas, y produce típicamente un síndrome cerebro-cortical (véase **tabla 1**).

Leucodistrofia cavitante hereditaria

En 3 perros Labrador relacionados, todos con la misma madre, y 2 de ellos con el padre en común, se describió una forma particular de leucoencefalomalacia (Neer y

Kornegay 1995), que fue denominada *Leucodistrofia Cavitante Hereditaria* (Vandeveldt et al. 2012). Los signos clínicos fueron consistentes con una neurolocalización cerebral cortical difusa, particularmente en la corteza occipital y la radiación óptica. En 2 de los perros en los que se hizo necropsia, la histopatología reveló degeneración vacuolar de la sustancia blanca y leucoencefalomalacia de tipo cavitaria. Dos de los individuos afectados (un macho y una hembra) fueron examinados a los 5 meses de edad con una historia previa de toparse con objetos, torpeza, tropezones ocasionales y cierta desorientación, con una evolución de 15 a 30 días. Uno de ellos comenzó a ignorar indicaciones previamente aprendidas, y a deambular. El examen neurológico reveló ceguera cortical, somnolencia, pérdida de los aprendizajes previamente adquiridos, hipermetría de los miembros torácicos y tetraataxia. En ambos casos los estudios complementarios fueron normales (análisis de LCR, hemograma y bioquímica sanguínea y titulación de anticuerpos contra moquillo en LCR). Los perros fueron donados para eutanasia y necropsia. El tercer perro (una hembra) se presentó a la consulta a los 16 meses de edad, con una historia previa de toparse con

objetos y desatención. El examen neurológico mostró ceguera cortical y deficiencia en la realización de las maniobras posturales. El cuadro permaneció estático durante los siguientes 25 meses. Luego de ese tiempo, la perra parió 9 cachorros; 2 días luego del parto, tanto la perra como los cachorros murieron. No se pudieron realizar estudios *pos mortem*. La patogénesis exacta de este cuadro no pudo ser determinada, aunque se clasificó como una mielinopatía central semejante a la *Leucodistrofia Cavitante Hereditaria* del Dálmata (Bjerkas 1977; Vandeveldt et al. 2012), diferente desde el punto de vista clínico a otras patologías cerebrales del Labrador.

Síndrome cerebeloso

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas afectan al cerebelo en algún momento de su progresión, con signos característicos de un síndrome cerebeloso. En muchas de ellas, el contexto del cuadro clínico indica compromiso multifocal (y a veces multisistémico), mientras que, en otras, las manifestaciones clínicas y las lesiones neuropatológicas quedan confinadas exclusivamente al cerebelo. Tal es el caso de las degeneraciones cerebelosas corticales (véase **tabla 1**).

Degeneración cerebelosa cortical

En 3 perros de raza Labrador (2 machos, una hembra), se describió una *Degeneración Cerebelosa Cortical*, con inicio de los signos clínicos entre las 9-17 semanas de edad (promedio 12 semanas). Las manifestaciones clínicas indicaron claramente compromiso cerebeloso, incluyendo tremor cefálico, ataxia troncal, hipermetría simétrica, espasticidad, ausencia de respuesta de amenaza, nistagmo espontáneo, opsoclonos y aumento de la base de sustentación. Los resultados de los exámenes complementarios fueron normales. Los cachorros fueron donados para eutanasia y necropsia. Macroscópicamente, el tamaño del cerebelo era menor a lo normal, particularmente en las porciones rostrales del vermis. Las lesiones histopatológicas consistieron en pérdida y degeneración de células de Purkinje, y ocasional localización heterotópica (Perille et al. 1991). Un cuadro similar se describió en un macho de 9 semanas de edad, resultado de la cruce de una hembra Labrador con un mestizo de Labrador-Retriever de Chesapeake, con hallazgos clínicos e histopatológicos semejantes (Bildfell et al. 1995). El autor ha observado un cuadro semejante en un cachorro Labrador macho de 4 meses de edad, cuyos signos clínicos se estabilizaron a partir de los 8 meses (datos no publicados).

Síndromes de motoneurona superior

La Lesión de Motoneurona Superior (LMNS) se caracteriza por la presencia de para-

tetraparesia (con grados variables de compromiso de la actividad motora voluntaria), para/tetraataxia (con trastornos de la coordinación sensoriomotora), hiperreflexia e hipertonía. Con la progresión de la enfermedad, en algunas enfermedades pueden presentarse signos cerebelosos leves, pero lo que predomina desde el punto de vista clínico son los signos de mielopatía (véase **tabla 1**). En estos casos, además de las enfermedades neurodegenerativas, se debe considerar la cantidad de condiciones distintas a las degenerativas que pueden afectar a la médula espinal, y que deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial.

Axonopatía central del Labrador

La *Axonopatía Central del Labrador* afecta primariamente a los axones del SNC; el cuerpo celular es respetado o sufre degeneración retrógrada. Desde el punto de vista neuropatológico es un trastorno multifocal, porque se afectan en forma simultánea axones de poblaciones neuronales muy diferentes. Sin embargo, desde el punto de vista clínico impresiona como una mielopatía, con signos de LMNS, aunque algunos perros presentan también signos cerebelosos leves. El inicio de los signos clínicos se produce a las 3-4 semanas de edad, y consisten en una marcha atáxica y dismétrica, que se pone en evidencia cuando los cachorros comienzan a caminar. Los signos comienzan en los miembros pelvianos, pero progresan involucrando también a los miembros torácicos. Los perros afectados caminan agazapados, con pasos cortos y los miembros pelvianos en aducción.

Los miembros torácicos presentan hipermetría, y progresivamente se vuelven más espásticos y abducidos. Las caídas al caminar son frecuentes. Finalmente, entre los 3-5 meses, los animales afectados son incapaces de pararse y mantenerse en pie sin ayuda. A partir de este momento los signos clínicos se estabilizan. Algunos perros desarrollan tremores de intención en forma posterior. La hematología, bioquímica sanguínea y análisis de LCR son normales. En la necropsia puede observarse una combinación de aplasia o hipoplasia del cuerpo caloso y de la comisura del hipocampo; en 2 cachorros se encontró también espina bífida en C7. Se piensa que esta enfermedad es heredada en forma recesiva. La causa es desconocida. No existe tratamiento, y el pronóstico es malo (de Lahunta et al. 1994).

Mielopatía degenerativa

La *Mielopatía Degenerativa Canina* (MDC) es una enfermedad neurodegenerativa de comienzo tardío y curso lentamente progresivo, diagnosticada inicialmente en el Pastor Alemán (Averill 1973), pero que afecta a muchas otras razas. Desde el punto de vista clínico se manifiesta como un desorden medular en perros adultos, de inicio insidioso y curso lentamente progresivo. MDC se asocia más comúnmente a razas grandes y sus cruces, aunque cualquier perro puede afectarse. En la raza Labrador se ha comunicado un caso con diagnóstico presuntivo, pero sin confirmación histopatológica (Kathmann et al. 2006).

MDC se asocia tradicionalmente con perros adultos o viejos, aunque hay una gran variación en la comunicación de las edades de aparición. Los perros con MDC

siguen un patrón de manifestaciones clínicas sucesivas a lo largo del tiempo. Comienzan con una paresia y ataxia propioceptiva general con signos de LMNS para los miembros pelvianos, que progresa a un cuadro de debilidad con signos de lesión de motoneurona inferior (LMNI), y finalmente termina comprometiéndolo a los miembros torácicos y los nervios craneanos. El esquema de clasificación de signos clínicos incluye una primera etapa (6-12 meses) en la que se observa ataxia propioceptiva general progresiva en los miembros pelvianos, paraparesia espástica y frecuentemente asimétrica, deficiencias en las reacciones posturales de los miembros pelvianos, reflejos miotáticos intactos (aunque el patelar puede estar disminuido/ausente), y ausencia de hiperestesia espinal. En la segunda etapa (9-18 meses) se observa una leve a moderada pérdida de masa muscular en los miembros pelvianos, reflejos reducidos a ausentes, paraparesia/plejía no ambulatoria y, en ocasiones, incontinencia urinaria y fecal. La tercera etapa (14-24 meses) se manifiesta por debilidad en los miembros torácicos, paraplejía flácida, ausencia de reflejos espinales y severa atrofia muscular en miembros pelvianos, e incontinencia fecal y urinaria. En la cuarta y última etapa (>36 meses) se observa tetraplejía flácida, dificultad deglutoria y en los movimientos de la lengua, arreflexia en todos los miembros, reflejo cutáneo del tronco reducido o ausente, pérdida severa y generalizada de masa muscular, e incontinencia fecal y urinaria (Coates y Winger 2010). La progresión de la enfermedad no es una constante, y en algunos perros los signos clínicos pueden estabilizarse después de la primera etapa (Shafie 2013).

El diagnóstico de MDC es de exclusión. La confirmación de su existencia se realiza a partir de la observación de las lesiones histopatológicas. La descripción de las lesiones denota una degeneración axonal segmentaria y mielínica asociada (Coates y Winger 2010). En estudios más recientes se pudo documentar la pérdida de motoneuronas medulares, por lo que este trastorno se podría clasificar como una enfermedad de motoneurona (Ogawa et al. 2014; Golubczyk et al. 2019). MDC se extiende más allá de la médula espinal, al menos en los estadios avanzados, e involucra no solamente a los tractos medulares y a la MNI, sino también a los axones de los nervios periféricos y a las miofibras (Awano et al. 2009; Shelton et al. 2012). De este modo, la distribución de las lesiones y la progresión clínica de MDC resultan similares a los comunicados para ciertos tipos de Esclerosis Lateral Amiotrófica en los humanos, con un inicio caracterizado por signos de LMNS en los perros afectados, con posterior progresión a signos de LMNI (Brooks et al. 2000; Coates et al. 2007; Coates y Winger 2010). Para corroborar esta semejanza, mediante un mapeo de asociación genómica se identificó una mutación de sentido erróneo en el gen *superóxido dismutasa 1* (SOD1:c.118G>A), comparable a las mutaciones del mismo gen en los humanos (Awano et al. 2009; Adams et al. 2010). En todos los estudios realizados hubo un considerable número de perros homocigotas para el alelo mutante en los grupos controles sin signos clínicos de MDC. Las observaciones genéticas coinciden con la característica de una penetrancia incompleta, y la probabilidad que la enfermedad se

transmita en forma autosómica recesiva (Awano et al. 2009). Otro estudio realizado en Welsh Corgi Pembroke con MDC identificó un gen modificador, *SP110* (proteína de cuerpo nuclear 110), que incrementa fuertemente el riesgo de desarrollar la enfermedad en los perros que son homocigotas para la mutación *SOD1* (Ivansson et al. 2016). En un Boyero de Berna con diagnóstico histopatológico de MD, la resecuenciación de 5 exones *SOD1* reveló una mutación distinta (*SOD1:c.52A>T*) (Winger et al. 2011). En contraste al alelo *SOD1:c.118G>A*, que es muy frecuente en la población canina (hasta el momento se detectó en representantes de 124 razas o sus variedades), el alelo *SOD1:c.52A>T* parece estar restringido al Boyero de Berna (Winger et al. 2011; Zeng et al. 2014). En cualquiera de los casos, la neurodegeneración resultante de los cambios conformacionales en la proteína SOD1 mutante se produce por la alteración de su actividad biológica y/o por la propensión a la formación de agregados intracelulares, que le confieren propiedades tóxicas (Nagai et al. 2001; Rothstein 2009). Los mecanismos de ganancia tóxica de SOD1 que inducen la degeneración neuronal permanecen desconocidos, pero posiblemente involucren la interacción de varias vías moleculares (Rothstein 2009), incluyendo el estrés del retículo endoplasmático, manifestado por la sobreexpresión de la proteína disulfuro-isomerasa (PDI) (Long et al. 2012; Chang et al. 2018), y por la alteración de la expresión de los niveles de transportadores de monocarboxilato, implicados en el suministro de energía a las neuronas por parte de los oligodendrocitos (Golubczyk et al. 2019).

Recientemente se comunicó una marcada sobrerregulación de receptores cannabinoides tipo 2 en la médula espinal de perros con MDC asociada a la mutación *SOD1*, lo que indicaría la función neuroprotectora del sistema endocannabinoide en los trastornos neurodegenerativos (Fernández-Trapero et al. 2017).

En un estudio sobre 33747 perros de distintas razas, que incluyó 475 perros Labrador asintomáticos, la frecuencia de homocigosis para el alelo mutante *SOD1:c.118G>A* en esta raza fue de 0,07 en relación a la población general (23/33747), y de 4,85 en relación a la raza en particular (23/475) (Zeng et al. 2014).

No existe tratamiento en la actualidad para MDC. Se reconoce que la fisioterapia y la aplicación de los principios de la rehabilitación física pueden contribuir a mejorar la calidad de vida de los perros afectados por MDC, aunque no influyen en el pronóstico a largo plazo, que es malo (Kathmann et al. 2006). Existen pruebas genéticas comerciales disponibles para el diagnóstico de MDC, pero se debe tener en cuenta que la homocigosis para el alelo mutante no es causativa, e indica solamente un aumento de riesgo de padecer la enfermedad. El diagnóstico definitivo se realiza mediante histopatología (Coates y Winger 2010).

Síndromes de motoneurona inferior

Existe un amplio espectro de enfermedades hereditarias degenerativas de la unidad motora que pueden afectar al Labrador. Incluyen distrofias musculares, miopatías congénitas no distróficas, mionía no distrófica, miopatías metabólicas, unionopatías

y otras no clasificadas. De este modo, la aproximación diagnóstica a los síndromes de MNI incluye la consideración de todos los componentes funcionales de la unidad motora. Desde el punto de vista clínico se caracterizan por debilidad, intolerancia al ejercicio, alteraciones de la marcha, atrofia o, a veces, hipertrofia muscular y dolor muscular ocasional. Muchos de estos trastornos son funcionales, pero suelen asociarse con cambios degenerativos o lesiones neuropatológicas características, que pueden ser observadas en las biopsias musculares (Vandeveldt et al. 2012) (véase **tabla 1**).

Distrofinopatía ligada al cromosoma X

La *Distrofinopatía Ligada al Cromosoma X* es una forma de distrofia muscular similar a la de Duchenne en el humano (Cooper et al. 1988; Shelton y Engvall 2002). Los perros afectados, al igual que los humanos, presentan una ausencia o disminución de la distrofina muscular en su sarcolema, debida a mutaciones en el gen *DMD*. Esta deficiencia está ligada al cromosoma X, por lo que solamente los machos manifiestan los signos clínicos, aunque se ha demostrado la expresión de un fenotipo distrofinopático leve en algunas hembras (Shelton et al. 2001). La distrofia muscular espontánea ligada al cromosoma X se ha comunicado en 26 razas diferentes de perros, y las distintas mutaciones *DMD* causativas han sido descritas en 14 de ellas (Barthélémy et al. 2020). En el Retriever dorado se describió una mutación en el sitio de empalme en el intrón 6 (Sharp et al. 1992). Esta mutación fue introducida por inseminación

artificial en una colonia de Beagles (Shimatusu et al. 2003), proporcionando 2 modelos caninos de distrofia muscular que han sido utilizados en estudios preclínicos para distrofia de Duchenne.

El modelo canino espontáneo de distrofia muscular del Retriever dorado (de su sigla en inglés GRMD) es el mejor conocido y el más caracterizado, con un fenotipo muy similar al de los humanos con distrofia de Duchenne. Los signos clínicos generalmente se inician entre las 6 y las 9 semanas de edad (Valentine et al. 1986, 1989) aunque las lesiones están presentes desde el nacimiento. Algunos cachorros pueden morir al poco tiempo de nacer, en forma fulminante. Los perros afectados son menos activos que el resto, manifiestan retraso en el crecimiento y anormalidades ambulatorias (marcha rígida, abducción de codos, "salto de conejo" en los miembros pelvianos) (Kornegay et al. 1988). El trismus mandibular es un hallazgo constante (Valentine et al. 1989) que se asocia a babeo, disfagia y regurgitación, signos causados por la hipertrofia de los músculos faríngeos y de la lengua, y el megasófago (Kornegay et al. 1988). Los signos clínicos son progresivos y los perros afectados van presentando atrofia muscular, contracturas que a menudo llevan a deformidades esqueléticas, debilidad generalizada, cifosis y postura plantígrada (Schatzberg y Shelton 2004). Algunos grupos musculares desarrollan unaseudohipertrofia, que se ha atribuido al depósito de tejido adiposo y conectivo. Sin embargo, ocurre una verdadera hipertrofia en la porción craneal del músculo sartorio y en la base de la lengua (Kornegay et al. 2003). La función respiratoria puede estar

comprometida y contribuye a la intolerancia al ejercicio (Schatzberg y Shelton 2004). La propiocepción y los reflejos espinales son normales a no ser que ocurra fibrosis y contractura muscular (Shelton et al. 2001; Shelton y Engvall 2002); sin embargo, algunos autores afirman que los reflejos, particularmente el patelar, están disminuidos o ausentes (Lorenz et al. 2012). Eventualmente puede ocurrir insuficiencia cardíaca (Taylor 2000). Los signos progresan lentamente hasta los 6-12 meses de edad y tienden a estabilizarse (Sharp et al. 1992). Sin embargo, los perros con DM mayores de 1 año desarrollan fibrosis miocárdica, más evidente en la pared del ventrículo izquierdo, y con el tiempo suelen presentar cardiomiopatía dilatada (Valentine et al. 1989). El modelo GRMD muestra una fuerte heterogeneidad, tal como sucede en los humanos, característica que en la actualidad constituye un activo campo de investigación para identificar variables que podrían actuar como moduladoras de la enfermedad (Barthélémy et al. 2020).

En la raza Labrador se han descrito varias formas diferentes de distrofinopatía ligada al cromosoma X, con manifestaciones clínicas de gravedad variable (Bergman et al. 2002; Vieira et al. 2015). En 2 de ellas se identificaron mutaciones *DMD* distintas a las de GRMD, y se han propuesto como modelos caninos de distrofia muscular de Duchenne (Kornegay et al. 2012; Barthélémy et al. 2020). Uno de ellos no ha sido descrito por completo desde el punto de vista clínico, pero parece mostrar un fenotipo muy similar al GRMD clásico (Kornegay et al. 2012). El otro modelo se describió en una colonia de perros con un alto grado de endogamia entre ellos, con 14 individuos afectados en forma

espontánea. La mutación causal identificada no solamente afecta al gen *DMD*, sino que también involucra al gen *TMEM47*. En este contexto genético, la isoforma de la distrofina Dp71, que normalmente se expresa en el músculo fetal, se expresa ectópicamente en el músculo esquelético de los animales afectados. El cuadro clínico se caracteriza por una gran homogeneidad fenotípica entre los 2 y los 4 meses de edad. A partir de los 4 meses, la evaluación funcional muestra una marcada divergencia entre los individuos afectados, que van desde manifestaciones relativamente moderadas, en las que los perros pueden mantener la marcha, hasta una severa incapacidad para caminar. En muestras de biopsia muscular, la histopatología revela un patrón distrófico de necrosis-regeneración característico (**fig. 1**). Este último fenotipo es muy similar a las formas severas del GRMD, asociadas con una pérdida precoz de la ambulación. Esta forma de distrofia constituye un interesante modelo canino de distrofia muscular (modelo LRMD), que podría ser de gran relevancia para determinar con precisión genes modificadores adicionales de la distrofia de Duchenne (Barthélémy et al. 2020).

En una línea de Labradoodle australianos se comunicó una distrofinopatía ligada al cromosoma X causada por otra mutación distinta del gen *DMD*, con signos clínicos similares al GRMD (Shrader et al. 2018).

Miopatía distrófica por deficiencia de colágeno VI

En los humanos, las miopatías secundarias a mutaciones en el colágeno VI (M-COLVI) están representadas por un amplio

espectro de fenotipos que incluyen formas clínicas muy severas, como la Distrofia Muscular Congénita de Ullrich, cuadros más leves, como la Miopatía de Bethlem, y una serie de formas intermedias. Son causadas por mutaciones en algunos de los 3 genes que codifican las cadenas alfa principales del colágeno tipo VI (*COL6A1*, *COL6A2* y *COL6A3*), que resultan en alteraciones de la función mitocondrial y fenómenos apoptóticos de la fibra muscular, amplificadas por defectos de los mecanismos de autofagia (Suárez et al. 2018). En perros Landseer se describió una M-COLVI semejante a la distrofia de Ullrich de los humanos, causada por una mutación sin sentido *COL6A1:c.289G>T* (Steffen et al. 2015).

En una hembra de raza Labrador de 11 meses de edad se describió una *Miopatía Distrófica por Deficiencia de Colágeno VI*. Fue derivada a la consulta debido a un trastorno progresivo de la marcha y múltiples deformaciones articulares, con una evolución de aproximadamente 6 meses (Marioni-Henry et al. 2014). La perra Labrador afectada era de tamaño más pequeño de lo normal, con una marcha hipométrica en los 4 miembros. Presentaba hiperextensión bilateral de los carpos, tarsos y rodillas, moderada atrofia muscular generalizada (incluyendo los músculos temporales), y resistencia a la manipulación de las articulaciones coxofemoral y femorotibiorrotuliana. El rango de movimiento en el carpo y el tarso era moderadamente reducido en flexión, y la laxitud articular era evidente. Los reflejos flexor y patelar de ambos lados estaban ligeramente reducidos. La presentación clínica fue similar a las formas intermedias de

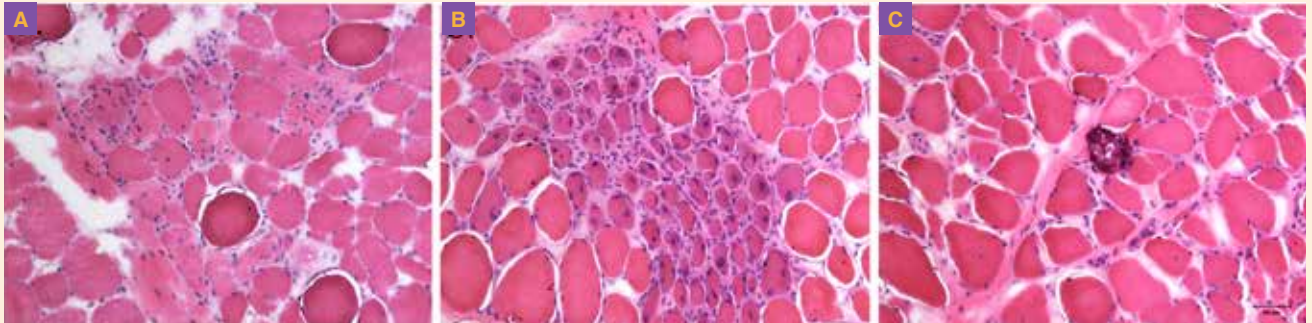


Figura 1. Criosecciones representativas de músculo bíceps femoral teñido con hematoxilina-eosina, provenientes de perros Labrador afectados por distrofinopatía ligada al cromosoma X. Se observan los cambios degenerativos (A) y regenerativos (B) típicos del fenotipo distrófico. Ocasionalmente se observan depósitos calcificados (C). Tomado de Vieira N.M., Guo L.T., Estrela E., et al. 2015. Muscular dystrophy in a family of Labrador Retrievers with no muscle dystrophin and a mild phenotype. *Neuromuscul Disord*; 2015;25:363-70.

la M-COLVI descritas en los humanos. La bioquímica sanguínea mostró un incremento moderado de las enzimas musculares (FAS, ALT, LDH y CK). La electromiografía reveló actividad espontánea en los músculos gastrocnemios y glúteos. La velocidad de conducción de los nervios ulnar e isquiático estaba levemente reducida. Los potenciales de acción muscular compuestos del músculo tibial se encontraban disminuidos en amplitud. Los hallazgos fueron consistentes con una miopatía generalizada. Las lesiones histopatológicas observadas en la biopsia muscular fueron miopáticas en su naturaleza, pero inespecíficas, incluyendo excesiva variabilidad en el tamaño de las miofibras, pequeño número de miofibras conteniendo núcleos internos, fibrosis del endomisio, leve a moderada infiltración de células mononucleares y acumulación subsarcolémica de material NADH-TR (nicotinamida adenina dinucleótido reducida-tetrazolio reductasa) positivo. La tinción para colágeno VI estuvo marcadamente disminuida o ausente en el sarcolema. Para una mejor evaluación, se realizó también una doble tinción

con anticuerpos contra colágeno VI, que confirmó la deficiencia específica de colágeno VI sarcolémico en la perra afectada. No se pudo identificar la causa genética (Marioni-Henry et al. 2014).

Miopatías centronucleares

Las miopatías centronucleares (MCN) son un grupo de miopatías congénitas no distróficas, bien definidas desde el punto de vista histopatológico, que se caracterizan por poseer una elevada proporción de miofibras pequeñas con el núcleo colocado centralmente, semejantes a miotubos, y la presencia de fibras “en collar”, caracterizadas por la presencia de un anillo basófilo evidente siguiendo el contorno de la fibra muscular en el corte transversal (North et al. 2014; Tasfaout et al. 2020). En los humanos, las MCN clásicas pueden resultar por mutaciones de características autosómicas dominantes en una parte del gen *dinamina 2* (*DNM2*), mientras que los casos autosómicos recesivos pueden deberse a mutaciones en los genes *BINI* y *RYR1*, que codifican la anfifisina 2 y el receptor de rianodina,

respectivamente. Un subgrupo importante y bien definido dentro de las MCN está representado por la miopatía miotubular ligada al cromosoma X (de su sigla en inglés, XLMTM), asociada a mutaciones en el gen *MTM1*, que codifica la miotubularina; es la forma más severa (Tasfaout et al. 2020). Las MCN ocurren primariamente en la raza Labrador, y pueden ser heredadas de modo autosómico recesivo con penetrancia completa, o como una condición ligada al cromosoma X (Tiret et al. 2003; Pelé et al. 2005; Beggs et al. 2010; Gentilini et al. 2011; Grange et al. 2012; Maurer et al. 2012).

En medicina veterinaria, la MCN fue descrita por primera vez en la raza Labrador, e inicialmente se denominó Miopatía Hereditaria del Labrador (Kramer et al. 1976). Los hallazgos histopatológicos de las biopsias musculares consisten en una centralización característica de los mionúcleos (fig. 2), localizados usualmente en áreas desprovistas de miofibrillas con agregación mitocondrial, y atrofia selectiva de fibras musculares tipo II (McKerrel y Braund 1987). El término **Miopatía Centronuclear del Labrador** fue introducido en

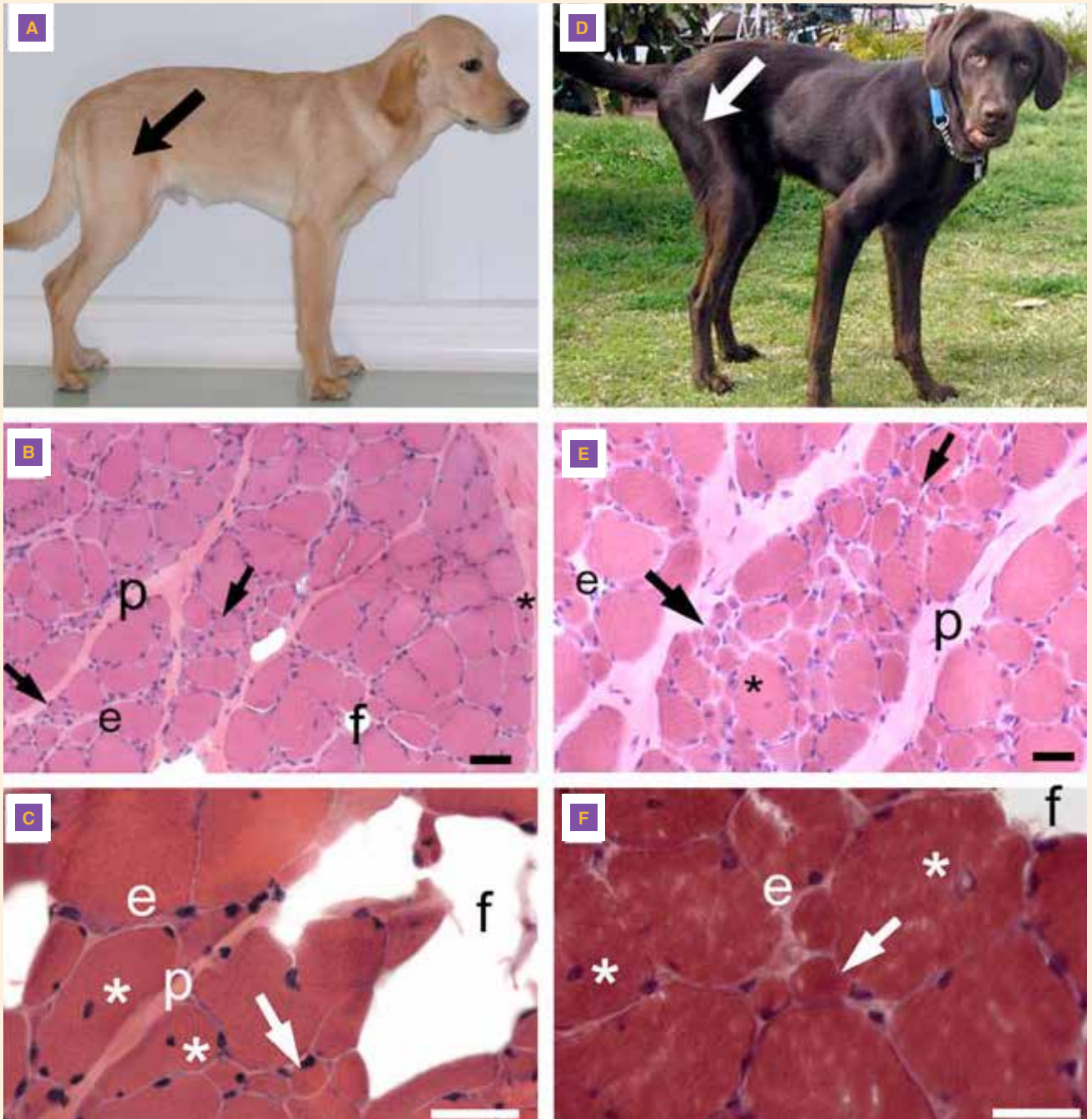


Figura 2. Los perros con MCN espontánea muestran características clínicas e histopatológicas similares a los perros con MCN de una línea experimental desarrollada en Francia. Los perros franceses (A-C) y los perros con MCN espontánea (D-F) tienen atrofia muscular generalizada, principalmente en los miembros pelvianos (por ejemplo, en bíceps femoral, señalado por flechas en A y D). Las figuras B, C, E y F muestran secciones transversas del músculo bíceps femoral teñido con hematoxilina-eosina, proveniente de perros afectados de 6 meses de edad (B y E) y de 10 años de edad (C y F). Los signos tempranos incluyen grupos de fibras atróficas rodeadas por fibrosis del endomiso (e) y del perimio (p). En los perros mayores se observan núcleos internalizados o centralizados (asteriscos) e infiltración grasa (f). Escala de la barra = 50 μ m. Tomado de Maurer M., Mary J., Guillaud L., et al. 2012. Centronuclear Myopathy in Labrador Retrievers: A Recent Founder Mutation in the PTPLA Gene Has Rapidly Disseminated Worldwide. PLoS ONE;7(10); e46408. doi:10.1371/journal.pone.0046408.

el año 2002, en base a las similitudes de las lesiones histopatológicas con las de los humanos con MCN (Blot et al. 2002). La enfermedad ha sido caracterizada a nivel molecular (Tiret et al. 2003), y la mutación responsable fue identificada en el gen *PTPLA*, que resulta en una pérdida de función de la proteína tirosina fosfatasa A (Pelé et al. 2005).

La MCN del Labrador se hereda con un patrón autosómico recesivo, y se caracteriza por lesiones musculares histopatológicas que comprometen a las fibras tipo II (Kramer et al. 1976, 1981; McKerrel y Braund 1986; Gortel et al. 1996; Bley et al. 2002). Afecta a machos y hembras, independientemente del color del manto. La edad de inicio varía entre las 6 semanas a los 6 meses, y es progresiva. La severidad de los signos clínicos es bastante variable; se caracteriza por debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, anormalidades de la marcha y la postura, y ventroflexión cervical. Los reflejos patelar y tricípital están ausentes en la mayoría de los casos. Los signos suelen empeorar con el frío. A medida que la enfermedad progresa se va desarrollando atrofia generalizada de los músculos esqueléticos. La progresión es lenta en general, y algunos animales se estabilizan aproximadamente al año de edad, aunque los signos pueden exacerbarse en forma posterior. Los animales afectados permanecen ambulatorios, aunque con marcada intolerancia al ejercicio. La biopsia muscular revela la presencia de miofibras pequeñas con el núcleo colocado centralmente. El pronóstico tiende a ser mejor una vez que la enfermedad se estabiliza, alrededor del año de edad, muchas veces con patrones aceptables

(McKerrel y Braund 1986; Shelton y Engvall 2002). Aunque no existe tratamiento específico, la suplementación con L-carnitina (50 mg/kg, cada 12 horas) puede ser beneficiosa para mejorar la fuerza muscular (Shelton y Engvall 2002). En la actualidad existe una prueba comercial disponible para el diagnóstico genético. La MCN del Labrador es la miopatía hereditaria más prevalente en esta raza, y se estima que 1 de cada 7 perros (13,9%) son portadores del alelo mutante, con los porcentajes más elevados en Reino Unido (19-22%), Estados Unidos (13%) y Canadá (11,5%) (Maurer et al. 2012).

En el año 2008 se comunicó un nuevo tipo de MCN en la raza Labrador, con características clínicas e histopatológicas muy semejantes a la XLMTM de los humanos, en un perro macho de 5 meses de edad con una historia de debilidad progresiva de 3 semanas de evolución. Cuatro hermanos (todos machos) desarrollaron signos similares entre las 12 y 16 semanas de edad y fueron eutanasiados (Cosford et al. 2008). En los siguientes años, varios perros machos relacionados provenientes de 3 camadas diferentes, desarrollaron un cuadro clínico similar en cuanto al fenotipo clínico y la edad de aparición. Los perros afectados presentaron debilidad en los miembros pelvianos, que progresó a incapacidad para levantarse y caminar sin ayuda. Los animales que podían mantenerse en pie tenían cifosis con ventroflexión cervical e hipometría, colapsando después de dar unos pocos pasos. Todos los perros mostraban severa atrofia muscular generalizada sin dolor aparente. La propiocepción y las maniobras posturales fueron normales en

los perros capaces de mover sus miembros. El reflejo patelar estaba ausente en todos los individuos, mientras que los reflejos flexor y tibial craneal se mantenían conservados en los perros moderadamente afectados, pero estaban ausentes en los perros más severamente comprometidos. Todos los animales se volvieron no ambulatorios después de 3-4 semanas de la revisión inicial. En la etapa terminal, todos los individuos presentaron disfagia, ladrido ronco y caída de la mandíbula por debilidad de los músculos masticatorios. Fueron eutanasiados entre las 15-26 semanas de edad. La biopsia de secciones de músculo congelado reveló excesiva variabilidad en el tamaño de las miofibras, con un predominio de las de tipo 1. Los músculos estudiados presentaron elevada proporción de miofibras pequeñas con el núcleo colocado centralmente, y fibras "en collar" (fig. 3). Las tinciones por inmunofluorescencia mostraron una localización anormal de los túbulos T y del retículo sarcoplasmático, y un patrón de condensación anormal de miotubularina. Los cambios patológicos en las biopsias musculares fueron consistentes con una miopatía miotubular, que en la actualidad se denomina **Miopatía Miotubular Ligada al Cromosoma X** (Cosford et al. 2008; Beggs et al. 2010; Shelton et al. 2015). Los análisis genéticos demostraron una mutación puntual c.465C>A en el gen *MTM1* (p.N155K) (Shelton et al. 2009; Beggs et al. 2010). En la actualidad existe una prueba comercial disponible para el diagnóstico genético.

En relación al diagnóstico clínico, la presentación de las formas autosómicas de MCN o de

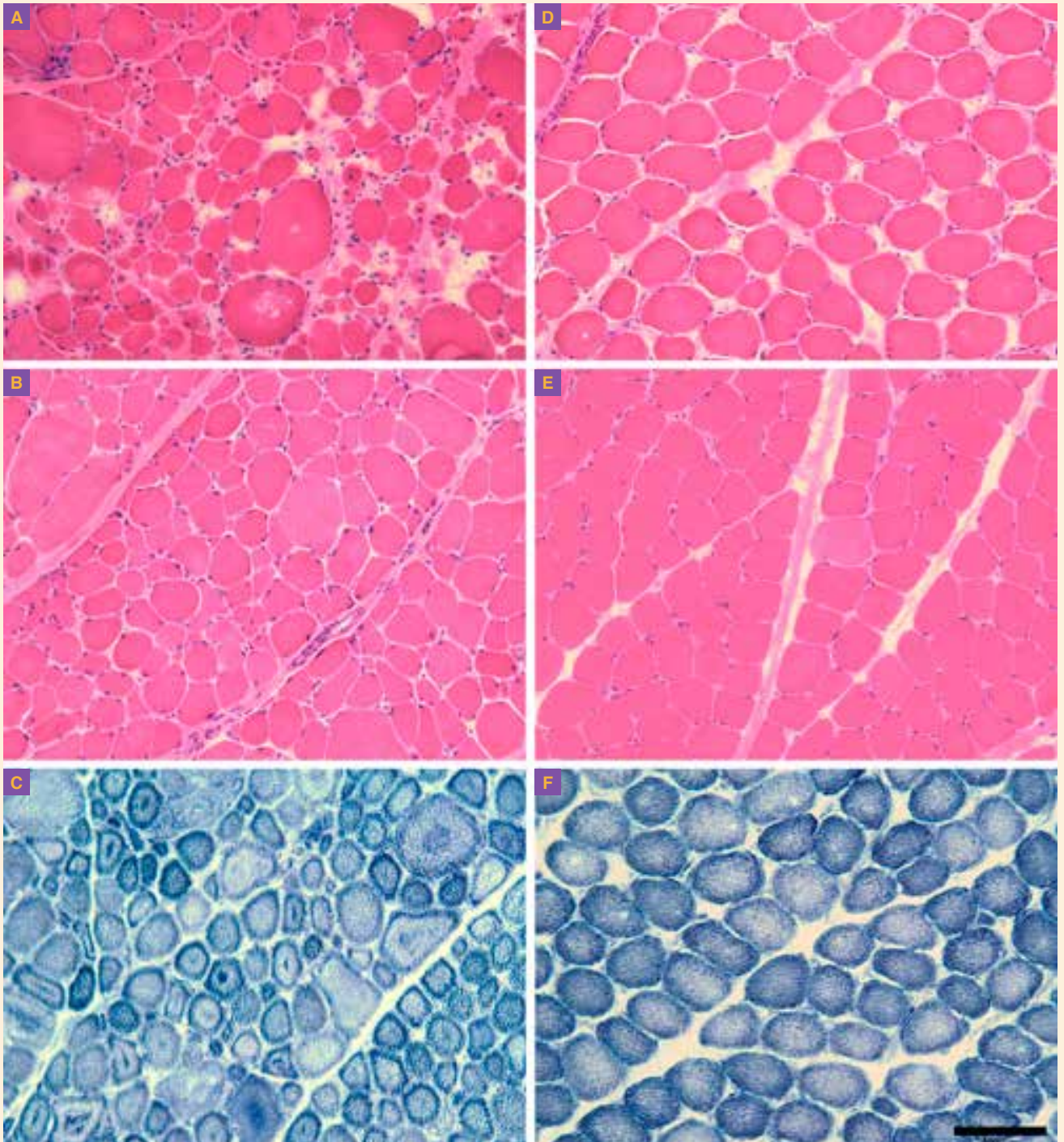


Figura 3. Histopatología de criosecciones de músculo tríceps (**A y B**) y vasto lateral (**C-F**), provenientes de un perro macho afectado (**A, C y E**), y una hembra portadora sana (**B, D y F**) en la que los músculos no exhiben hallazgos anormales. La tinción con hematoxilina-eosina revela una gran variación en el tamaño de las fibras con numerosas miofibras con núcleos centrales, semejantes a miotubos fetales característicos de XLMTM. Las lesiones son muchos más notorias en el tríceps (**A**) que en el vasto lateral (**C**). La tinción NADH-TR (**E y F**) muestra numerosas fibras "en collar" en el perro afectado. Escala de la barra = 100 µm. Tomado de Beggs A.H., Böhm J., Snead E., et al. 2010. *MTM1* mutation associated with X-linked myotubular myopathy in Labrador Retrievers. PNAS; 107(33):14697-14702; www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1003677107.

la variante XLMTM en perros Labrador jóvenes, es miopática en naturaleza (debilidad generalizada, atrofia muscular, hipometría). Los perros afectados por cualquiera de las variantes de la MCN presentan una alteración significativa en la prueba de caminata de 6 minutos, con valores aun menores que los perros afectados por insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis pulmonar u obesidad (Cerdeira-Gonzalez et al. 2016). Sin embargo, estos signos clínicos de enfermedad muscular son absolutamente inespecíficos y no deben ser usados para el diagnóstico de un trastorno en particular. Si la actividad sérica de la CK está notoriamente incrementada, es más probable que se trate de una distrofia más que de una miopatía congénita; en este caso, la interpretación de las biopsias musculares procesadas por un laboratorio experimentado en el diagnóstico de enfermedades neuromusculares es de importancia clave, ya que las miopatías congénitas se definen por la presencia de cambios anatómicos específicos en secciones de muestras de músculo congeladas (Véanse **figs. 1, 2 y 3**). La identificación de miofibras pequeñas con el núcleo colocado centralmente, semejantes a miotubos, y la presencia de fibras "en collar", en ausencia de cambios distróficos, permite el diagnóstico de MCN autosómica o XLMTM (véanse **figs. 2 y 3**) (Dubowitz y Sewry 2007). En este caso, la edad de inicio y el ritmo de progresión son los datos clínicos que permiten diferenciar entre ambas MCN, y deben ser usados para orientar la priorización de las pruebas genéticas. XLMTM está restringida a los machos, y los animales

afectados presentan una debilidad muscular severa y progresiva, que comienza típicamente en los primeros 2 meses de vida, y requiere eutanasia a los 4-5 meses. En contraste, los perros con las mutaciones *PTPLA* tienden a manifestar los signos clínicos a una edad más avanzada y con frecuencia sobreviven con una buena calidad de vida (McKerrel y Braund 1986). En ocasiones es fundamental recurrir a tinciones especiales, como es el caso de la M-COLVI, que puede poner en evidencia la ausencia de colágeno VI. En consecuencia, el diagnóstico no debe apoyarse exclusivamente en el examen físico, sino que requiere además la evaluación histopatológica con el fin de seleccionar las pruebas genéticas adecuadas para identificar la etiología (Shelton et al. 2015; Snead et al. 2015).

Se ha comunicado un caso de MCN de inicio tardío en un Labrador macho de 3 años de edad con una historia de tetraparesia con severa atrofia muscular de los miembros, de 5 meses de evolución. Las lesiones histológicas en la biopsia muscular consistieron en severa atrofia con fibras angulares de los tipos I y IIC, miofibras necróticas e incremento de tejido conectivo, que incluía fibrosis del endomisio y del perimisio, e infiltración grasa. Los músculos examinados mostraron un patrón de desorganización mitocondrial, con un elevado número de miofibras que presentaban anomalías en la cantidad y en la distribución de las mitocondrias. Se clasificó como una MCN atípica, por la edad de aparición, la rápida evolución y los hallazgos bioquímicos e histopatológicos (García-Martínez et al. 2012).

Miotonía congénita

En 2018 se comunicó el primer caso de *Miotonía Congénita* en la raza Labrador. Los signos clínicos comenzaron a las 8 semanas de edad, caracterizados por marcha robótica con rigidez de los miembros. La marcha anormal era más evidente después del descanso, y mejoraba con la actividad prolongada. En ocasiones, el inicio de movimientos súbitos resultaba en colapso, con rigidez del tronco y de los miembros, que permanecían en extensión, de varios segundos de duración. Otros signos clínicos incluían estridor de las vías aéreas superiores, que empeoraba con el ejercicio o la compresión manual del tórax, disfagia orofaríngea, cierre débil de la mandíbula e hipertrofia de la lengua. Se pudo identificar una mutación causal c.2275A>T del gen *CLCN1* (p.R759X), específica para la raza Labrador (Quitt et al. 2018). Este gen codifica las 2 proteínas idénticas que conforman canales de cloruro dependientes de voltaje de tipo 1 (CLC-1), que abundan en las miofibras y permiten el influjo de iones de cloruro a través del sarcolema (Jentsch 2008). El bloqueo en la conducción de cloruro en la fibra muscular debido a la pérdida de función de los canales de cloro produce un estado prolongado de contracción muscular y un retardo en la relajación, que caracteriza a la miotonía congénita (Fahlke et al. 1993). El aumento de la concentración de potasio en el túbulo transversal facilita la despolarización de la membrana de la célula muscular y reactiva los canales de sodio, permitiendo la generación de nuevos potenciales con mayor facilidad y frecuencia que en condiciones normales. Esta anomalía en el flujo

iónico lleva a la hiperexcitabilidad de las miofibras, con aparición de potenciales de acción espontáneos (Beck et al. 1996). La mutación identificada en Labrador es diferente a las mutaciones comunicadas previamente en Schnauzer miniatura y Terrier de Jack Russel (*CLCN1:c.803C>T*) (Bhalerao et al. 2002; Lobetti 2009), en Pastor Ganadero Australiano y Collie del Límite (*CLCN1:c.2665insA*) (Finnigan et al. 2007; Donner et al. 2016), y en gatos (*CLCN1:c.1930+1G>T*) (Gandolfi et al. 2014).

El diagnóstico inicial de la miotonía congénita en Labrador se realiza mediante el reconocimiento de los signos clínicos en animales jóvenes, y la exclusión de otras enfermedades neuromusculares que pueden producir signos similares. Los exámenes de laboratorio de rutina y el análisis de LCR son normales, a excepción de un leve aumento de la CK. El EMG revela descargas polifásicas complejas que van oscilando en un rango de amplitud de 10 uV a 1 mV, con una frecuencia de 50 a 100 Hz. Acústicamente, las descargas miotónicas oscilantes en amplitud producen un sonido semejante a un "avión bombardeador" o a un "motor de motocicleta". Tales descargas pueden ocurrir aún en ausencia de signos clínicos de miotonía. La biopsia no revela otra anomalía más que un aumento de tamaño de las fibras musculares, y este cambio ocurre solamente en los músculos hipertrofiados. Las grandes fibras tienen un número incrementado de miofibrillas de estructura normal (Quitt et al. 2018). Al igual que sucede en otras razas con miotonía congénita, no existen cambios en el SNC ni en el SNP (Crews et al. 1976; Lorenz et al. 2012). En la actualidad existe una prueba

comercial para el diagnóstico genético de la mutación causativa específica de raza (Quitt et al. 2018).

El tratamiento se basa en drogas estabilizantes de la membrana, que disminuyen la excitabilidad de la musculatura esquelética. En una evaluación subjetiva, la procainamida (500 mg cada 6 horas, vía oral) parece ser superior a la fenitoína (200 mg cada 6 horas, vía oral) y a la quinidina (100 mg cada 6 horas, vía oral). Otras drogas que se han utilizado para tratar la miotonía incluyen la carbamazepina, tocainida, nifedipina y mexiletina. La miotonía congénita no se considera una enfermedad progresiva, y los signos clínicos tienden a estabilizarse entre los 6 y los 12 meses de edad. El pronóstico a largo plazo es favorable porque, aunque no haya una mejoría sustancial de los signos clínicos, rara vez son invalidantes (Dewey y Talarico 2016).

Hipertermia maligna

La *Hipertermia Maligna* (HM) es un síndrome clínico hipermetabólico que afecta al músculo esquelético. En humanos presenta gran heterogeneidad genética, y se han reconocido diferentes variantes genotípicas y clínicas (Ruggieri y Arberas 2002). En medicina veterinaria se ha comunicado en varias razas de perros, incluyendo el Labrador, (Otto 1992) y en gatos (Roberts et al. 2001; Vite 2006), aunque es menos frecuente en esta especie (Ródenas 2012). Los signos clínicos son variables y consisten en taquicardia y taquipnea, seguidos de hipertermia severa, con temperaturas de 41-42°C, y rigidez muscular focal o generalizada. Los animales pueden presentar hipercapnia y arritmias cardíacas. En casos más

graves se puede producir acidosis metabólica, edema pulmonar, fallo cardíaco o renal o coagulación intravascular diseminada. Los factores más importantes que pueden inducir este síndrome son la utilización de anestésicos volátiles (por ejemplo, halotano), relajantes musculares y ejercicio excesivo, entre otros (Ródenas 2012).

Los estudios de pedigrí realizados en una colonia de perros mestizo HM-sensibles revelaron la transmisión autosómico dominante de esta condición; los estudios genéticos identificaron una mutación causal en el gen *RYR1* (V547A), que codifica para el receptor de rianodina (RYR1), el principal canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. Todos los perros diagnosticados como HM-sensibles en pruebas de contracción *in vitro* fueron heterocigotas para la mutación (Roberts et al. 2001). El cuadro supone una pérdida aguda en el control del calcio intracelular que, en condiciones normales, es liberado por el retículo sarcoplásmico de las células musculares al espacio intracelular cuando el túbulo T del músculo recibe la onda de despolarización. En dicho mecanismo interviene el receptor RYR1, involucrado en algunas de las diferentes formas de HM. La liberación del calcio por el retículo sarcoplásmico es la inductora, en condiciones normales, de la contracción muscular. Dicho calcio debe ser recapturado por la bomba específica, que lo transfiere rápidamente al interior del retículo sarcoplásmico y lleva a la fibra muscular a su relajación (Ruggieri y Arberas 2002). La prolongación del tiempo que el calcio permanece en el músculo deriva en una contracción muscular prolongada

y continua, lo que resulta en un estado hipermetabólico. La elevación durante el episodio de los niveles de CK, fosfato y potasio en la sangre de los individuos afectados dan cuenta del grave daño de las células musculares, secundario al defecto funcional descrito.

Se sospecha de este síndrome en aquellos animales que sufren un aumento inesperado de la temperatura corporal, especialmente si ocurre después de administrar anestésicos volátiles o relajantes musculares, después de realizar ejercicio, o con otros factores desencadenantes (Brunson y Hogan 2004). Existe una prueba disponible comercialmente para el diagnóstico genético (Roberts et al. 2001).

La HM es una emergencia que si no se trata rápidamente conduce a la muerte del animal. El tratamiento es sintomático y se basa en corregir los factores desencadenantes, interrumpir la anestesia si fuera el caso, y corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y hemodinámicos, administrar fluidoterapia y disminuir la temperatura corporal. El dantroleno puede contribuir a la relajación muscular inhibiendo la liberación de calcio (Bagshaw et al. 1981).

Síndrome miasténico congénito

Los síndromes miasténicos congénitos (SMCs) son trastornos neuromusculares heterogéneos, caracterizados por debilidad del músculo esquelético y fatiga, provocados por alteraciones de la transmisión de la señal a través de la unión neuromuscular (Mignan et al. 2020). Las mutaciones que causan SMCs en los humanos son predominantemente

autosómicas recesivas, y han sido identificadas en 18 genes, con la mayoría de los casos atribuidos a *CHRNE*, *COLQ*, *RAPSN*, y *DOK7* (Hantaï et al. 2013). De acuerdo a la localización de la anomalía proteica en la unión neuromuscular se clasifican en presinápticos, sinápticos o pos sinápticos.

En medicina veterinaria, los SMCs son raros. Se han descrito clínicamente en Springer Spaniel (Johnson et al. 1975) y en Dachshund miniatura de pelo liso (Dickinson et al. 2005). En la raza Antiguo Perro de Muestra Danés se describió un SMC presináptico (Flagstad et al. 1989), causado por una mutación del gen *CHAT*, que codifica la colina acetiltransferasa, una enzima necesaria para la síntesis de la acetilcolina (ACh) (Proschowsky et al. 2007). En Terrier de Jack Russel (Oda et al. 1984), en Fox Terrier pelo de alambre (Miller et al. 1983), en Heideterrier (Herder et al. 2017) y en un mestizo (Blakey et al. 2017) se confirmó la deficiencia de receptores de acetilcolina (RACH), resultando en SMCs pos sinápticos. En las razas Heideterrier y Terrier de Jack Russel se identificó la mutación causativa del gen *CHRNE*, que codifica para una subunidad del RACH (Rinz et al. 2015; Herder et al. 2017). En las razas Labrador (Rinz et al. 2014), Retriever dorado (Tsai et al. 2019), y en gatos Esfinge y Devon Rex (Abitbol et al. 2015; Gandolfi et al. 2015) se describieron SMCs sinápticos, causados por deficiencia de acetilcolinesterasa debido a mutaciones del gen *COLQ*, que codifica el colágeno Q.

El SMC sináptico del Labrador se comunicó en 2 hembras de una camada de 7, que comenzaron con debilidad generalizada inducida por el ejercicio entre las 3-4 semanas de edad. El examen

clínico mostró tetraparesia, que empeoraba con la actividad física, e hipometría; la reacción del salto estaba disminuida en todos los miembros cuando se cargaba el peso del cuerpo en la extremidad evaluada. Los reflejos estaban disminuidos en todos los miembros, y el desafío con piriostigmina empeoraba la debilidad muscular.

La mutación causal c.1010T>C del gen *COLQ* (I337T) altera el colágeno Q, que permite a la acetilcolinesterasa fijarse a la lámina basal sináptica. Su deficiencia impide la destrucción de la ACh, que se acumula en el espacio sináptico provocando contracción muscular prolongada, y eventual desensibilización de los RACH (Rinz et al. 2014). En pacientes humanos con SMC por deficiencia de acetilcolinesterasa se identificó una mutación *COLQ* idéntica, que sustenta fuertemente su causalidad (Matlik et al. 2014).

Los estudios electrofisiológicos revelaron reducción de los potenciales de acción compuestos luego de la estimulación nerviosa motora. La estimulación repetitiva del nervio peroneo mostró disminución en la amplitud de los potenciales de acción compuestos del 22-35%. Una de las perras fue eutanasiada debido a la progresión de los signos, a las 7 semanas de edad. Mediante técnicas inmunohistoquímicas no se pudo encontrar evidencia de reducción de la cantidad de RACH. En la actualidad, existe una prueba comercial disponible para el diagnóstico genético (Rinz et al. 2014).

Síndromes multifocales

Los síndromes multifocales se definen por la presencia simultánea de signos neurológicos que no pueden ser explicados por la

afección de un compartimiento neuroanatómico único. La raza Labrador puede padecer varios tipos de trastornos que provocan un síndrome multifocal, incluyendo leucodistrofias (Neer y Kornegay 1995; McGrath 1997), degeneraciones espongiiformes de la sustancia blanca O'Brien y Zachary 1985; Zachary y O'Brien 1985; Podell et al. 1996), enfermedades de almacenamiento lisosomal (Wilkerson et al. 1998; Rossmesl et al. 2003), y síndrome de colapso inducido por ejercicio (Taylor et al. 2008) (véase **tabla 1**).

Leucodistrofias

Las leucodistrofias son trastornos en la codificación genética de las enzimas encargadas de la formación o del mantenimiento de la mielina. En la literatura veterinaria, el término *Leucodistrofia* hace referencia a un grupo de enfermedades hereditarias de animales jóvenes, en los 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. 2012; Montoliu et al. 2012; Vandeveld et al. 2012; Dewey 2016). En la raza Labrador se han comunicado 2 tipos de leucodistrofia: la Leucodistrofia Fibrinoide (McGrath 1997; Van Poucke et al. 2016), y la Leucodistrofia Cavitante Hereditaria (Neer y Kornegay 1995).

La **Leucodistrofia Fibrinoide** (Encefalopatía fibrinoide o enfermedad de Alexander) se caracteriza por la pérdida de mielina en la sustancia blanca del cerebro y del cerebelo, con una característica histopatológica distintiva, que consiste en la presencia de

espesas y largas fibras astrogliales eosinofílicas (fibras de Rosenthal –FR–) en el cerebro y la médula espinal (Vandeveld et al. 2012). La Leucodistrofia Fibrinoide fue descrita en 12 perros, incluyendo 3 individuos de raza Labrador (McGrath 1997; Van Poucke et al. 2016). En esta raza, los signos clínicos comienzan a los 3 meses de edad, e incluyen tetraparesia ambulatoria con espasticidad en los miembros torácicos (que mimetiza el síndrome del cachorro nadador), pecho aplanado y regurgitación. El examen neurológico revela ausencia de los reflejos patetales, debilidad y atrofia muscular generalizada, con espasticidad en los miembros torácicos. Con la progresión de la enfermedad se observa estrabismo vestibular unilateral, inclinación cefálica y espasmos mioclónicos en la cabeza, cuello y miembros torácicos. La tetraparesia progresa rápidamente a un estado no ambulatorio. Los resultados de los estudios complementarios son normales. Las lesiones histopatológicas están confinadas al SNC.

En uno de los perros, la secuenciación del gen *GFAP* (cuya mutación en el humano causa la enfermedad de Alexander) permitió la detección de una variante heterocigota *c.719G>A* (p.Arg240His) que fue considerada causativa, porque se ha probado que la misma variación en el humano causa una de las formas más severas de esta enfermedad (Van Poucke et al. 2016). El gen *GFAP* codifica la proteína ácida glial fibrilar (*GFAP*), que probablemente esté 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). Existe una prueba comercial disponible para el diagnóstico genético de esta enfermedad.

La **Leucodistrofia Cavitante Hereditaria** ha sido descrita más arriba, y se manifiesta con signos supratentoriales.

Degeneraciones espongiiformes de la sustancia blanca

La degeneración espongiiforme de la sustancia blanca se caracteriza fundamentalmente por la vacuolización de la mielina en el encéfalo y la médula espinal, que puede estar acompañada o no por desmielinización secundaria. No hay compromiso de los cuerpos neuronales ni de sus procesos axonales (March 1996; Lorenz et al. 2012; Montoliu et al. 2012; Dewey 2016). Básicamente, el estado espongiiforme se debe a edema citotóxico. Los fluidos se acumulan principalmente en los astrocitos, como resultado de la alteración de la osmorregulación, y también en la sustancia blanca, con división y tumefacción de las láminas que constituyen la vaina de mielina (Vandeveld et al. 2012). En la raza Labrador se ha descrito un tipo de degeneración espongiiforme de carácter hereditario de causa desconocida (O'Brien y Zachary 1985; Zachary y O'Brien 1985; Mariani 2001), y un tipo de degeneración espongiiforme asociada a acidurias orgánicas (Podell et al. 1996).

En la **Degeneración Espongiiforme de la Sustancia Blanca Hereditaria del Labrador**, los signos clínicos comienzan entre los 4-7 meses de edad. Inicialmente se presentan episodios transitorios de rigidez extensora, tremor y dorsoflexión del cuello, que empeoran con la excitación y se van haciendo cada vez más frecuentes a medida que

pasa el tiempo. En 2 a 4 meses la enfermedad progresa, y se observa falta de desarrollo en relación a los hermanos no afectados, tetra-ataxia, hipermetría y tremores de intención. Puede haber sordera. Finalmente, los animales afectados desarrollan rigidez extensora, opistótonos, hiperreflexia con clonus, y tetraparesia espástica (O'Brien y Zachary 1985; Zachary y O'Brien 1985; Mariani et al. 2001). Los hallazgos de IRM consisten en lesiones bilaterales y simétricas, hiperintensas en las secuencias ponderadas en T1 y T2, que realzan luego de la aplicación de la sustancia de contraste. Se localizan en la corteza cerebral parietotemporal, en correspondencia a las áreas de necrosis (fig. 4) (Mariani et al. 2001). La histopatología revela vacuolas aisladas y coalescentes, astrocitos fibrosos hipertrofiados, pérdida de mielina y vasos sanguíneos prominentes a lo largo de todo el SNC. La causa de esta degeneración esponjiforme no pudo ser establecida. Los hallazgos clínicos, imagenológicos, histológicos y ultraestructurales son similares a los que se han comunicados en la forma juvenil de la enfermedad de Canavan de los humanos, causada por un error congénito del metabolismo intermedio debido a una deficiencia de la enzima aspartoacilasa, que hidroliza el ácido N-acetil-aspartico (NAA) en aspartato y acetato. El NAA tiene un importante papel en el mantenimiento del equilibrio osmótico del cerebro, y en la transmisión del aspartato (O'Brien y Zachary 1985; Zachary y O'Brien 1985; Mariani et al. 2001).

En una hembra Labrador de 12 semanas de edad con signos multifocales de compromiso del SNC, se pudo identificar una degeneración esponjiforme asociada



Figura 4. A, IRM ponderada en T1 del cerebro de un Labrador con Degeneración Esponjiforme 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 Esponjiforme 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).

a una **Aciduria Metilmalónica y Malónica** (Podell et al. 1996). Los signos clínicos comenzaron a las 10 semanas, e incluían rigidez intermitente y simétrica de los miembros pelvianos. Una semana después, la rigidez involucró también a los miembros torácicos y, en los 2 días siguientes, la perra desarrolló una tetraataxia marcada. Un día después estaba no ambulatoria y anoréxica. Al examen físico se observaba una pérdida generalizada de masa muscular y una posición de decúbito lateral con rigidez extensora en los 4 miembros, e inclinación repetida y episódica del tronco y el cuello a la derecha. La propiocepción estaba ausente en los 4 miembros, y los reflejos indicaban una LMNS para los miembros pelvianos. En los siguientes 2 meses se agregó nistagmo vertical y posicional. A los 5 meses de

edad, la inclinación de la cabeza y el cuello a la derecha eran persistentes, y la perra se mostraba desorientada y con signos discognitivos. La respuesta de amenaza se encontraba disminuida, y el examen neurológico indicaba alteración de los nervios craneales III, V, VI y VII, y del plexo faríngeo. En ese momento la perra fue eutanasiada.

Las anomalías de los análisis bioquímicos incluyeron aciduria malónica y metilmalónica, moderada aciduria láctica y pirúvica, y excreción aumentada de cetonas (ácido 3-hidroxi-butírico). La suplementación con L-carnitina y la restricción de proteínas en la dieta mejoró los valores bioquímicos, pero no influyó en el cuadro clínico. En la necropsia, el examen macroscópico del cerebro mostró agrandamiento notorio de todas las cavidades ventriculares,

con atrofia de la sustancia gris y blanca. La morfología del cerebelo estaba conservada. Se observaba desgarramiento bilateral de la sustancia blanca periventricular, desde el vértice del cuerno ventral del ventrículo lateral hasta el margen caudolateral de los núcleos caudados. Del lado izquierdo había coalescencia de las fisuras, provocando la separación completa del núcleo caudado de la cápsula interna. En la médula espinal era notoria la hidrosiringomielia en el cordón dorsal, desde la intumescencia cervical hasta la intumescencia lumbar (Podell et al. 1996).

Las Acidurias Orgánicas (AOs) representan una cantidad de enfermedades hereditarias del metabolismo intermedio, causadas por la deficiencia de una enzima o de una proteína de transporte, necesarias en alguna de las muchas vías metabólicas celulares involucradas en el catabolismo de aminoácidos, carbohidratos o lípidos. Como los ácidos orgánicos son intermediarios fisiológicos en dichas vías, la consecuencia de la deficiencia enzimática/proteica es su acumulación en el organismo. La mayoría de estos trastornos se deben a una deficiencia de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque algunas involucran enzimas citosólicas, o cofactores necesarios para una vía metabólica en particular (Dewey 2016). La aciduria metilmalónica y malónica del Labrador es muy similar a la que ha sido comunicada en niños, y podría ser causada por una anomalía de las flavoproteínas relacionadas al metabolismo del malonilCoA en la mitocondria. La aciduria metilmalónica es el resultado de una deficiencia en la ingesta de vitamina B12 (cobalamina), o de anomalías de su metabolismo. La

cobalamina es un micronutriente esencial para los mamíferos que, cuando se metaboliza a las formas 5'-adenosil cobalamina y metilcobalamina, sirve como cofactor de 2 enzimas, la metilmalonil-CoA mutasa y la metionina sintetasa, respectivamente. La deficiencia de estos cofactores, a nivel celular, inhibe las actividades enzimáticas. Los sustratos no procesados provocan aciduria metilmalónica y homocisteinemia. Los metabolitos secundarios alteran la eliminación de amoníaco, la homeostasis de la glucosa y la síntesis de nucleótidos. En el perro, parece más probable que la aciduria metilmalónica resulte de la inhibición de la metilmalonil-CoA mutasa por el ácido malónico (Podell et al. 1996).

Enfermedades de almacenamiento lisosomal

Las Enfermedades de Almacenamiento Lisosomal (EAL) son un grupo de trastornos monogénicos y, en su mayoría, resultan de la actividad deficiente de las enzimas lisosomales, causada por mutaciones en genes codificantes de hidrolasas específicas o de proteínas no enzimáticas esenciales, implicadas en el metabolismo lisosomal y en la exportación de los productos de almacenamiento. La heterogeneidad clínica de las EAL es causada por la multiplicidad de alelos mutantes de un gen dado, que lleva a diferencias en las propiedades de enzimas residuales o ausencia de enzimas. En los humanos se han descrito 70 EAL genéticamente determinadas. Como muchos errores congénitos del metabolismo, la clasificación se inició con el uso de epónimos, posteriormente

cambió de acuerdo al producto primario de material almacenado, y más tarde se focalizó en la deficiencia enzimática. Según el producto de almacenamiento que acumulan, las EAL se pueden agrupar en glucoproteinosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis, mucopolisacaridosis y proteinosis. Como las mutaciones genéticas pueden causar diferentes grados de deficiencia de una hidrolasa específica, pueden ocurrir variantes de una forma bioquímica particular de enfermedad. Tales variantes son subclasificadas mediante términos descriptivos, como el inicio temprano o tardío, tipo I/II, tipo A/B, o por el defecto molecular preciso. Para la mayoría de las EAL se sospecha un modo de herencia autosómico recesivo, aunque la mutación específica causativa permanece sin esclarecer en muchos subtipos. La mayoría de las EAL afectan a diferentes tipos de células, tejidos y órganos, pero las lesiones cerebrales son particularmente prevalentes, comprendiendo casi el 70% de todas las EAL. Por este motivo, los signos clínicos son frecuente multifocales y multisistémicos (Alroy y Lyons 2014; Cerda-González 2014; Gurda y Vite 2019). En la raza Labrador se ha descrito una forma adulta de Mucopolisacaridosis II (Wilkerson et al. 1998) y una Lipofuscinosis Ceroida Neuronal de inicio tardío (Rossmeisl et al. 2003).

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de trastornos de almacenamiento lisosomal hereditarios, causados por deficiencia de hidrolasas lisosomales necesarias para la degradación sucesiva de glicosaminoglicanos (GAG). La interrupción de su catabolismo resulta en la acumulación lisosomal de GAG no degradados en una variedad de órganos, que

eventualmente lleva a su compromiso funcional. Existen muchas formas diferentes y múltiples subtipos de MPS, que se categorizan de acuerdo a la enzima lisosomal aberrante y el GAG almacenado. Los individuos afectados se desarrollan normalmente, pero en un determinado momento comienzan a manifestar algunas formas de alteración cognitiva y/o física. La severidad clínica depende de la enzima afectada y de la mutación específica. Casi todas las formas de MPS han sido identificadas en varias especies de animales, y la enfermedad de aparición espontánea se considera un modelo canino o felino, que se denomina MPSI, II, III, IIIA, IIIB, IID, VI y VII (Gurda y Vite 2019). Para MPSI, IIIA, VI y VII se ha identificado el defecto genético (Gurda et al. 2017).

En un perro Labrador se ha descrito una forma adulta de **Mucopolisacaridosis II** (MPSII -síndrome de Hunter-), con inicio de los signos clínicos a los 3 años de edad (Wilkerson et al. 1998). El perro fue derivado a interconsulta debido a una incoordinación progresiva. El examen físico mostró hiperextensión del carpo, macrodactilia, opacidades corneales multifocales en el ojo izquierdo, engrosamiento de la mucosa labial y encanecimiento prematuro de los pelos de la cara y de la cruz. El examen neurológico reveló tetraataxia y tetraparesia asimétrica, más notoria en los miembros pelvianos, "marcha de conejo", hipermetría, deficiencia de la propiocepción consciente en el miembro pelviano izquierdo, y nistagmo vertical posicional. La evaluación oftalmológica mostró un área pequeña de distrofia corneal en el ojo izquierdo y reflejos fotopupilares exagerados, seguidos de hipo pupilar. El curso

clínico fue lentamente progresivo, y 18 meses después del examen inicial (a los 5 años de edad), el perro presentaba severa tetraataxia y tetraparesia asimétrica, hipermetría, temores de intención y nistagmo variable (horizontal, rotatorio y vertical). Las reacciones posturales eran deficientes en todos los miembros. El perro tenía rasgos faciales toscos, y la lengua estaba agrandada. En ese momento fue eutanasiado.

La MPSII resulta de una deficiencia de la actividad de iduronato sulfatasa (IDS), que remueve el grupo sulfato de la posición 2 del ácido L-idurónico, un componente de los GAG, provocando el almacenamiento primario de dermatán sulfato y heparán sulfato, que pueden detectarse en la orina. En el perro afectado, los exámenes complementarios indicaron hepatomegalia y osteopenia generalizada del esqueleto axial. Los análisis de orina para mucopolisacaridosis fueron positivos; la electroforesis los identificó como heparán sulfato y dermatán sulfato. Mediante biopsia de piel se pudieron identificar fibroblastos dérmicos conteniendo vacuolas citoplasmáticas. Las lesiones histopatológicas halladas fueron abundantes vacuolas claras intracitoplasmáticas en una variedad de tipos celulares nerviosos, mesenquimales y epiteliales. Los análisis enzimáticos de IDS en las raíces de los pelos del perro afectado, de la madre y de un hermano, fueron consistentes con un modo de herencia ligado al cromosoma X, tal como sucede en los humanos (Wilkerson et al. 1998).

Las Lipofuscinosis Ceroideas Neuronales (LCNs) son un grupo de enfermedades degenerativas hereditarias producidas por EAL. Se caracterizan por la

acumulación de lipopigmentos autofluorescentes en los lisosomas de las neuronas y, en algunos casos, en los órganos viscerales. Las LCNs han sido descritas en muchas razas de perros, y como muchas formas son muy semejantes a las LCN espontáneas de los humanos, existen múltiples modelos caninos que se emplean como herramienta de investigación primaria en estudios médicos comparativos (Appleby et al. 1982; Jolly 1995; Katz y Siakotos 1995). A la fecha, 8 genes diferentes han sido comunicados en casos humanos de LCN (Jalanko y Braulke 2009), 6 de los cuales también se describieron en perros (*PPT1*, *TPP1* o *CLN2*, *CLN5*, *CLN6*, *CLN8*, y *CTSD*). Dos de los genes caninos de LCN (*ARSG* y *ATP13A2*) han sido establecidos como excelentes candidatos para LCNs humanas sin resolver (Ekenstedt et al. 2011; Gurda et al. 2017; Gurda y Vite 2019). Las manifestaciones clínicas de la LCN canina incluyen deterioro visual progresivo, cambios de conducta, convulsiones, ataxia, y diversos grados de compromiso motor y sensitivo. La patogenia exacta de cada variante de LCN es desconocida pero, en base a las características morfológicas ultraestructurales, se reconocen 2 grupos primarios: la variante laminar, atribuida a la acumulación de la subunidad c de ATP sintasa mitocondrial; y la variante granular, asociada a defectos de proteínas activadoras de hidrolasas que catalizan esfingolípidos (Jolly 1995).

Aunque las características de la LCN canina experimental han sido largamente descritas, son muy pocas las comunicaciones de enfermedad espontánea. En un perro Labrador macho de 8 años de edad se comunicó una **variante laminar de LCN**, de

aparición espontánea e inicio tardío (Rossmeisl et al. 2003). El perro se presentó a la consulta debido a crisis focales caracterizadas por espasmos faciales y de las orejas, con una historia de 11 meses de evolución. En las 2 semanas previas a la derivación, el perro incrementó la frecuencia de las crisis focales, y desarrolló ataxia y disfagia. El examen físico y neurológico mostró marcha hiperométrica, ataxia troncal y tetraparesia. Durante la evaluación clínica, un episodio focal facial y de disfagia derivó en una convulsión tónico-clónico generalizada. Los resultados de los exámenes complementarios fueron normales. El electroencefalograma reveló descargas paroxísticas de punta-onda difusas y simétricas. Los propietarios optaron por la eutanasia. La histopatología mostró lesiones autofluorescentes confinadas al SNC. Las características clínicas, histológicas y ultraestructurales fueron consistentes con la variante laminar de LCN canina. Esta variante es muy semejante a la LCN de inicio adulto del humano (enfermedad de Kufs) (Rossmeisl et al. 2003).

Trastornos de movimiento de origen central

Los trastornos de movimiento con origen en el Sistema Nervioso Central (SNC) incluyen un vasto conjunto de enfermedades en las que predominan las alteraciones de la forma y la velocidad del movimiento. En general, pueden distinguirse 2 categorías principales de movimientos involuntarios originados en el SNC; los síndromes rígido-acinéticos, y las hiperkinesias. Los *síndromes rígido-acinéticos* se caracterizan por movimientos insuficientes, lentos

o pobres, y suelen acompañarse de rigidez. Las *hipercinesias* (también llamadas *discinesias* en medicina humana) se manifiestan por la presencia de MI excesivos (Abdo et al. 2010; Jiménez-Jiménez et al. 2015). En la raza Labrador se han comunicado formas hiperkinésicas (enfermedad de sobresalto) (Fox et al. 1984), y un síndrome de rigidez generalizada relacionado al cromosoma X (Vanhaesebrouck et al. 2011) (véase [tabla 1](#)).

La Enfermedad de Sobresalto (hiperekplexia) en los humanos se debe a un gen anormal para el receptor de glicina sensible a la estricnina (GLRB) (Rees et al. 2002), o para el transportador presináptico de glicina GlyT2 (*SLC6A5*) (Eulenburg et al. 2006; Rees et al. 2006). La glicina es especialmente abundante en zonas caudales del SNC, como el tronco encefálico, la zona pontocerebelosa y la médula espinal. En el tronco encefálico y la médula espinal, las interneuronas glicinérgicas controlan la generación de ritmos motores, la coordinación de respuestas reflejas espinales y el procesamiento de señales sensoriales y nociceptivas. Las interneuronas espinales glicinérgicas del tipo la median circuitos reflejos de inhibición recíproca, permitiendo de esta forma la relajación de músculos antagónicos y la contracción coordinada de músculos agonistas, mientras que las interneuronas de Renshaw regulan la excitabilidad de motoneuronas, mediante la producción de señales inhibitorias recurrentes a través de un sistema de retroalimentación negativa. La glicina es también un importante neurotransmisor implicado en el procesamiento y modulación de la información auditiva en los núcleos del tronco encefálico, y en el

procesamiento y modulación de la información visual en la retina. Asimismo, la glicina está implicada en la supresión de las señales nociceptivas en la médula espinal. En los niños, la característica distintiva de la enfermedad de sobresalto es una tríada de signos clínicos que incluyen rigidez generalizada, mioclonías nocturnas y una respuesta de sobresalto exagerada. En los adultos puede persistir una respuesta de sobresalto patológica a estímulos visuales, auditivos o táctiles sin importancia (Giménez-Roldán e Hípola 1994).

En medicina veterinaria se ha comunicado una condición similar a la enfermedad de sobresalto en las razas Labrador (también denominada *mioclonía refleja familiar*) (Fox et al. 1984), Lobero irlandés (Gill et al. 2011) y Galgo español (Murphy et al. 2019). Los estudios genéticos en las razas Lobero irlandés (Gill et al. 2011) y Galgo español (Murphy et al. 2019) identificaron mutaciones en el gen *SLC6A5*, que codifica el transportador presináptico de glicina GlyT2, y que probablemente se hereden de forma autosómica recesiva.

En la raza Labrador se comunicó la **Enfermedad de Sobresalto** en 3 machos que manifestaron contracciones intermitentes de los músculos axiales y apendiculares en respuesta a estímulos sensitivos, a las 6 semanas de edad. Los cachorros afectados desarrollaban rigidez extensora y opistótonos durante la manipulación, a veces tan severa como para causar apnea y cianosis. Durante los episodios los animales estaban alertas y responsivos. Los individuos afectados eran normales durante el sueño o cuando estaban relajados. Durante el examen neurológico,

cualquier maniobra para evaluar reflejos o posturas resultaba en rigidez generalizada; lo mismo sucedía con los estímulos auditivos. Los hermanos eran normales, pero la abuela había tenido 2 camadas previas con signos similares. En los cachorros afectados se realizó eutanasia debido a la progresión de los signos clínicos y a la incapacidad para pararse y alimentarse. La necropsia reveló moderada dilatación esofágica, sin otras lesiones macroscópicas o histológicas (Fox et al. 1984). No se pudo identificar la mutación causativa de este trastorno en la raza Labrador.

En 7 machos jóvenes de raza Labrador relacionados se ha descrito un trastorno comparable al parkinsonismo de los humanos, que fue denominado **Rigidez Muscular Generalizada Ligada al Cromosoma X**. Los cachorros afectados presentaron rigidez, flexión del tronco hacia adelante (causada por desplazamiento craneal del centro de gravedad), marcha festinante (marcha apresurada que progresa a galope para prevenir la caída) y bradicinesia. Los signos desarrollaron entre los 2 y los 16 meses de edad, estabilizándose en la adultez. En 2 de los perros se realizó necropsia y se observó astrocitosis evidente en la sustancia gris medular, la formación reticular y el núcleo caudado. Se verificó una pérdida de neuronas localizada selectivamente en la lámina VII de Rexed de la sustancia gris medular. Los análisis de pedigrí sugirieron una posible herencia ligada al cromosoma X, aunque no pudo ser confirmada. La fisiopatología propuesta para la rigidez es una eferencia alterada desde los núcleos basales y la formación reticular, junto a una desinhibición de la motoneurona

causada por la disminución del número de interneuronas medulares (Vanhaesebrouck et al. 2011).

Discusión

El diagnóstico clínico de las enfermedades neurodegenerativas en la raza Labrador (y en cualquier raza) requiere establecer una cuidadosa correlación entre los hallazgos del examen físico y neurológico con las características clínicas y patológicas de cada enfermedad, que han sido descritas en este artículo (véase [tabla 1](#)). Teniendo en cuenta la baja prevalencia de este tipo de patologías, es fundamental excluir otras causas de trastornos neurológicos no degenerativos mediante los métodos de diagnóstico complementario más adecuados en cada caso. Muchas condiciones patológicas, sintetizadas bajo el acrónimo VITAMIND, pueden causar síndromes de compartimiento único o síndromes multifocales en la raza Labrador, y su frecuencia de presentación es mucho más alta en relación a los trastornos degenerativos primarios.

La guía para la investigación diagnóstica debe incluir una combinación de todos los datos obtenidos a partir de la reseña y anamnesis, y de los hallazgos del examen neurológico, prestando particular atención a la neurolocalización, y al diagnóstico sintromico. Las enfermedades neurodegenerativas son típicamente insidiosas en su inicio. Por este motivo, los propietarios pueden pasar por alto ciertas anormalidades sutiles y, en consecuencia, retrasar la consulta veterinaria hasta que los signos clínicos sean muy evidentes. Por definición, las enfermedades neurodegenerativas son de naturaleza progresiva y,

si bien pueden estabilizarse luego de un tiempo, el animal nunca vuelve a la normalidad. En estos casos es muy importante realizar una cuidadosa anamnesis, e intentar reconstruir la historia detallada de la progresión de los signos clínicos de la enfermedad. En relación a la edad de inicio, las enfermedades neurodegenerativas afectan a Labradores de menos de 16 meses, a excepción de la mielopatía degenerativa y las EAL específicas de esta raza. Algunas de ellas están ligadas al cromosoma X y afectan solo a los machos jóvenes (véase [tabla 1](#)).

Las categorías de enfermedades que se deben incluir en el diagnóstico diferencial son aquellas de inicio insidioso y curso progresivo (por ejemplo, anomalías de desarrollo, metabólicas, inflamatorias/infecciosas, neoplasias, ciertas intoxicaciones), teniendo en cuenta la edad del perro afectado. De acuerdo a ello, se deben utilizar todos los métodos de diagnóstico disponibles más adecuadas para cada caso, incluyendo imágenes simples, contrastadas y/o de alta complejidad (tomografía computada o IRM), análisis de sangre y de LCR, serología para agentes infecciosos, muestras de biopsia de diversos tejidos, electrodiagnóstico y pruebas moleculares. Se debe tener conocimiento de las pruebas que no son rutinarias en la práctica clínica, y que pueden contribuir a la identificación de las enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, la determinación de ácidos orgánicos o mucopolisacáridos en orina, o el empleo de tinciones especiales en diversas muestras de biopsia. Muchas veces los laboratorios de diagnóstico no las ofrecen habitualmente, pero pueden acceder a ellas contratando un servicio externo; por

eso es de suma importancia tener una comunicación fluida con los colegas a cargo del laboratorio, manifestándoles nuestras necesidades y nuestros objetivos de diagnóstico. En caso de poder realizar una necropsia, es fundamental generar la misma situación de intercambio para poder optimizar el procedimiento. Asimismo, el conocimiento actualizado de las pruebas moleculares disponibles comercialmente para la identificación de mutaciones genéticas causativas (véase **tabla 1**) es fundamental, no solo para diagnosticar este tipo de trastornos, sino también para aconsejar a los criadores en relación a programas de cría.

Las enfermedades neurodegenerativas también deben diferenciarse de otras enfermedades hereditarias que afectan al Labrador, que tienen naturaleza episódica y que, aunque pueden limitar las actividades del individuo afectado, no deterioran su estado clínico a lo largo del tiempo. Tal es el caso de la narcolepsia, el colapso inducido por el ejercicio, y la discinesia paroxística, que describiremos brevemente por sus particulares características.

La **Narcolepsia** es una disomnia (trastorno del sueño) caracterizada por somnolencia excesiva durante el día, con episodios de sueño involuntario, trastornos del sueño nocturno y cataplexia (debilidad súbita o pérdida del tono muscular sin pérdida de la conciencia, inducida por estímulos emocionales). La forma familiar ocurre en la raza Labrador como una enfermedad de transmisión autosómica recesiva con penetrancia completa (Foutz et al. 1979), asociada a una mutación puntual del gen *Hcrr2*. Este gen codifica un receptor acoplado a proteína G con alta afinidad por

la hipocretina 2 (orexina) (Lin et al. 1999). Este neuropéptido, producido en el hipotálamo, es el neurotransmisor más importante en la regulación del ciclo sueño/vigilia. En el Labrador, los signos clínicos se manifiestan entre las 14 y las 24 semanas de edad. La cataplexia es el signo más prominente. Típicamente, los episodios son desencadenados por excitación y se observan ante la presencia de comida, agua o al intentar jugar, aunque a veces ocurren espontáneamente. El inicio y la terminación son abruptos. La duración varía de unos pocos segundos a 30 minutos o más. Durante los episodios se observa una parálisis parcial a completa, que puede ser generalizada o restringirse a los miembros, la cabeza o el tronco. La consciencia se encuentra preservada durante los ataques, y los ojos permanecen abiertos. Si la duración es mayor a 1-2 minutos, el perro se duerme y manifiesta movimientos oculares rápidos y contracciones de los músculos faciales o de los miembros (sueño REM). El hecho de tocar al perro o producir sonidos fuertes, con frecuencia produce la finalización del episodio. La somnolencia excesiva se presenta en muchos de los perros afectados, y puede manifestarse de distintas formas, por ejemplo, por períodos prolongados de sueño normal, dificultad para despertarse, o somnolencia aparente durante el día con dificultad para permanecer despierto durante períodos de tiempo normales. También pueden ocurrir ataques de sueño (inicio súbito de sueño REM durante la actividad normal). El diagnóstico se basa en la anamnesis, el reconocimiento de los signos clínicos, la exclusión de otros trastornos paroxísticos, como epilepsia, síncope o

miastenia gravis y, eventualmente, la respuesta al tratamiento. Existe una prueba comercial disponible para el diagnóstico genético de esta enfermedad.

La terapia de la cataplexia se realiza en base a la administración de antidepresivos tricíclicos (imipramina 0,4-1 mg/kg vía oral cada 8-12 horas, protriptilina 5-10 mg/kg vía oral cada 24 horas, amitriptilina 1-2 mg/kg vía oral cada 12 horas, fluoxetina 1mg/kg vía oral cada 24 horas), que actúan bloqueando la recaptación celular de norepinefrina; la imipramina también bloquea la recaptación de serotonina, y la fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. La somnolencia excesiva se trata con estimulantes. El metilfenidato (0,25 mg/kg vía oral cada 8-12 horas) y la dextroanfetamina (5-10 mg/kg vía oral cada 8-12 horas) son simpaticomiméticos que mejoran tanto la somnolencia excesiva como la cataplexia. La selegilina (1 mg/kg vía oral cada 24 horas) mejor la somnolencia excesiva, pero no la cataplexia. Aunque no existe cura para la narcolepsia, la terapia es muy efectiva para minimizar los signos clínicos. Las dosis se van titulando según el efecto. Algunos perros mejoran en forma espontánea, sin ningún tipo de tratamiento (Lorenz et al. 2012; Dewey 2016).

El **Síndrome de Colapso Inducido por Ejercicio** (de su sigla en inglés EIC) es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por ataxia y colapso luego de un período de ejercicio extenuante (Lowrie 2017). Ocurre predominantemente en Labrador y sus mestizos (Taylor et al. 2008) pero también en otras razas con una alta relación de parentesco con el Labrador (Patterson et al. 2008).

EIC es causado por una mutación *c.767G>T* (R256L) en el gen canino *DNM1*, que codifica la proteína dinamina 1 (Patterson et al. 2008). La dinamina 1 es responsable del reciclaje de vesículas sinápticas en las terminaciones nerviosas del cerebro y la médula espinal durante un estímulo persistente y de alta frecuencia, por lo que su mutación resulta en una anomalía de la transmisión sináptica que afecta la funcionalidad del SN (Lowrie 2017). La mutación *DNM1* asociada a EIC tiene mayor efecto patogénico cuando la temperatura corporal se encuentra elevada, como ocurre normalmente durante el ejercicio (Furrow et al. 2013).

La mutación *DNM1* fue identificada en Labrador y sus mestizos, Retriever de la bahía de Chesapeake, Retriever revestido rizado, Boykin Spaniel y Corgi Galés de Pembroke, pero no pudo ser hallada en Retriever dorado, Retriever de Nueva Escocia, Retriever de pelo liso, ni en otras 15 razas no relacionadas al Labrador (Minor et al. 2011). EIC es considerada la causa más común de intolerancia al ejercicio en perros jóvenes de raza Labrador en Estados Unidos, y se estima que el 30-40% de los animales son portadores asintomáticos (Taylor et al. 2008). Un estudio realizado en esa raza en Brasil reveló que el 3,4% de los animales analizados (11/321) fueron homocigotas para el gen mutado y el 24% (79/321) fueron heterocigotas (Basso et al. 2015). EIC afecta a Labradores jóvenes entre 7 meses y 2 años de edad, de ambos sexos y en forma independiente del color del manto. Los signos clínicos consisten en debilidad muscular y falta de coordinación asociados a la actividad física, e incluso colapso mortal al participar en un

ejercicio extenuante. Los perros homocigotas para la mutación *c.767G>T* son normales en el reposo y pueden tolerar un ejercicio leve a moderado, pero períodos de 5 a 20 minutos de actividad vigorosa o la excitación extrema pueden inducir debilidad o colapso (Patterson et al. 2008; Taylor et al. 2009; Minor et al. 2011; Basso et al. 2014, 2015), e incluso la muerte en el 2% de los animales afectados (Taylor et al. 2008). Los signos clínicos pueden variar mucho en cuanto a su severidad. En los primeros 5 minutos, los animales afectados desarrollan una marcha oscilante o forzada, hiperextensión del carpo, ampliación de la base de sustentación de los miembros pelvianos y abducción de los mismos al girar. Rápidamente se produce una parataxia, con severo jadeo y angustia respiratoria. Casi todos los perros colapsan en este punto, aunque en algunos casos puede suceder que esto no ocurra. Los animales suelen permanecer conscientes y alertas durante los episodios, aunque el 10-25% pueden parecer desorientados o con algunas alteraciones cognitivas. La pérdida de concentración en la tarea que están realizando puede ser el primer signo que los propietarios detectan en los episodios. La temperatura puede aumentar por encima de los 41,5° en muchos perros, aunque algunos animales saludables también presentan elevación similar de temperatura, por lo que no es un signo diagnóstico. La recuperación puede demorar entre 10-20 minutos (Taylor et al. 2008). Los perros con EIC no pueden realizar un entrenamiento intenso o trabajo de campo, pero pueden vivir normalmente como mascotas (Taylor et al. 2008; Taylor et al. 2009). En la actualidad se

encuentra disponible comercialmente una prueba de ADN para identificar la mutación causal de EIC (Minor et al. 2011).

En perros Labrador se ha comunicado una forma de **Discinesia Paroxística** (DP), de probable herencia autosómica recesiva, aunque no se han podido identificar las causas genéticas subyacentes. La DP es un síndrome hiperkinético, caracterizado por episodios circunscriptos y auto-limitantes de movimientos alterados en individuos conscientes, en un contexto de base en el que tales anomalías no se presentan (Richter et al. 2017; Lowrie y Garosi 2016b). Los signos de hiperkinesia comunes a la fenomenología clínica de las DPs son la corea, la atetosis, la coreoatetosis, el balismo, la distonía o una combinación de ellos (Urkasemsin y Olby 2014; Richter et al. 2017; Lowrie y Garosi 2016b). De acuerdo a un estudio realizado en una clínica de referencia del Reino Unido, el Labrador y el Terrier de Jack Russel son las razas que más frecuentemente manifiestan movimientos involuntarios y posturas distónicas, que recuerdan a una DP no cinesigénica; también son las razas de mayor popularidad en ese país (Lowrie y Garosi 2016a). En Labrador, los perros afectados manifiestan los signos clínicos a una mediana de edad de 2 años y 3 meses, con un rango de 9 meses a 10 años y 8 meses. Los machos se encuentran sobrerrepresentados (81%). Los signos suelen desencadenarse por movimientos súbitos o por situaciones que provoquen susto (58% de los casos), o con la excitación (25% de los casos). Los episodios suceden siempre en el hogar, y nunca se documentaron durante el sueño o el ejercicio. La frecuencia mediana de

presentación es de un episodio cada 3 semanas (con un rango de 1 cada 6-12 meses). El 43% de los perros presentan al menos un evento con episodios seriados. En general, esta condición es autolimitante o de curso benigno, observándose una mejoría clínica en el 86% de los animales, y una completa remisión espontánea en el 39%. La mediana de tiempo de remisión fue de 5 años y 8 meses. Los perros que presentan episodios seriados muestran tasas de remisión más bajas (Lowrie y Garosi 2016a).

Conclusiones

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un verdadero desafío diagnóstico, en la raza Labrador o en cualquier otra.

Sin duda, la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas es baja. Pero es muy posible que sean subdiagnosticadas, ya sea por falta de posibilidades en lo que se refiere al apoyo diagnóstico, o simplemente por desconocimiento de su existencia. Más allá del soporte tecnológico disponible, es de suma importancia tener en mente un protocolo detallado de procedimientos en base a todos los diagnósticos diferenciales posibles, basado en un sólido conocimiento clínico y científico. La actualización permanente es la única forma de poder afrontar con perspicacia y confianza estas complejas y desafiantes situaciones clínicas.

Bibliografía

- Abitbol M., Hitte C., Bossé P., et al. 2015. A *COLQ* missense mutation in Sphynx and Devon Rex cats with congenital myasthenic syndrome. *PLoS One*;10(9):e0137019.
- Adams J., Catchpole B., Holder A., et al. 2010. Prevalence of a superoxide dismutase 1 (Sod1:c.118G>A) in a referral population of German shepherd dogs from the UK. *BSAVA Congress 2010 Scientific Proceedings: Veterinary Programme. (Abstract)*.
- Alroy J., Lyons J.A. 2014. Lysosomal storage diseases. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*; DOI: 10.1177/2326409813517663.
- Appleby E.C., Longstaff J.A., Bell F.R. 1982. Ceroid-lipofuscinosis in two Saluki dogs. *J Comp Pathol*;92:375-380.
- Averill D.R. Jr. 1973. Degenerative myelopathy in the aging German shepherd dog: clinical and pathologic findings. *J Am Vet Med Assoc*;162:1045-1051.
- Awano T., Johnson G. S., Wade C. M., et al. 2009. Genome-wide association analysis reveals a *SOD1* mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*;106: 2794-2799.
- Bagshaw R.J., Cox R.H., Rosenberg H. 1981. Dantrolene treatment of malignant hyperthermia. *J Am Med Assoc*;178:1029.
- Basso R.M., de Oliveira-Filho J.P., Palumbo M.I.P., et al. 2014. Colapso induzido pelo exercício em um Labrador Retriever. *Ciência Rural, Santa Maria*;44(9):1629-1631.
- Basso R.M., de Oliveira-Filho J.P., Palumbo M.I.P., et al. 2015. Ocorrência do SNP c. 767G>T no gene *DNM1* responsável pelo colapso induzido pelo exercício em cães da raça Labrador Retriever no Estado de São Paulo. *Pesq Vet Bras*;35(5):486-490.
- Bhalerao D.P., Rajpurohit Y., Vite C.H., et al. 2002. Detection of a genetic mutation for myotonia congenita among Miniature Schnauzers and identification of a common carrier ancestor. *Am J Vet Res*;63:1443-7.
- Beck CL, Fahleke C, George AL Jr. 1996. Molecular basis for decreased muscle chloride conductance in the myotonic goat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 93:11248-11252.
- Beggs A.H., Böhm J., Snead E., et al. 2010. *MTM1* mutation associated with X-linked myotubular myopathy in Labrador Retrievers. *PNAS*;107(33):14697-14702; www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1003677107.
- Bergman R.L., Inzana K.D., Monroe W.E., et al. 2002. Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a Labrador retriever. *J Am Anim Hosp Assoc*;38(3):255-261.
- Bildfell R.J., Mitchell S.K., de Lahunta A. 1995. Cerebellar cortical degeneration in a Labrador retriever. *Can Vet J*;36:570-572.
- Bjerkas I. 1977. Hereditary "cavitating" leukodystrophy in Dalmatian dogs. *Acta Neuropath (Berl)*;40:163-169.
- Blakey T.J., Michaels J.R., Guo L.T., et al. 2017. Congenital myasthenic syndrome in a mixed breed dog. *Frontiers in Veterinary Science*;4:173;doi: 10.3389/fvets.2017.00173.
- Bley T., Gaillard C., Bilzer T., et al. 2002. Genetic aspects of Labrador retriever myopathy. *Res Vet Sci*;73:231-236.
- Blot S., Tiret L., Devillaire A.C., et al. 2002. Phenotypic description of a canine centronuclear myopathy. *J Neurol Sci*;199:S9.

- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., et al. 2000. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*;1:293-299.
- Brunson D.B., Hogan K.J. 2004. Malignant hyperthermia: a syndrome not a disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract*;34:1419-1433.
- Cerda-Gonzalez S. 2014. Canine lysosomal storage diseases. *Veterinary Focus*;24(2):36-41.
- Cerda-Gonzalez S., Talarico L., Todhunter R. 2016. Noninvasive Assessment of Neuromuscular Disease in Dogs: Use of the 6-minute Walk Test to Assess Submaximal Exercise Tolerance in Dogs with Centronuclear Myopathy. *J Vet Intern Med*;30(3):808-812.
- Chang R.C., Parakh S., Coates J.R.R., et al. 2018. Protein disulphide isomerase is associated with mutant SOD1 in canine degenerative myelopathy. *Cellular, molecular and developmental neuroscience*; DOI: 10.1097/WNR.0000000000001151.
- Coates J.R., March P.A., Oglesbee M., et al. 2007. Clinical characterization of a familial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh Corgi dogs. *J Vet Intern Med*;21:1323-1331.
- Coates J.R., Wininger F. A. 2010. Canine degenerative myelopathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*;40:929-950.
- Cooper B.J., Winand N.J., Stedman H., et al. 1988. The homologue of the Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy of dogs. *Nature*;334:154-6.
- Cosford K.L., Taylor S.M., Thompson L., et al. 2008. A possible new inherited myopathy in a young Labrador retriever. *Can Vet J*;49:393-7.
- Crews J., Kaiser K.K., Brooke M.H. 1976. Muscle pathology of myotonia congenita. *J Neurol Sci*;28:449-457.
- Davis D.R., Irwin P.J. 2003. Degenerative neurological and neuromuscular disease in young rottweilers. *J Small Anim Pract*;44:388-394.
- de Lahunta A., Ingram J.T., Cummings J.F., et al. 1994. Labrador Retriever central axonopathy. *Prog Vet Neurol*;5:117-122.
- 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; p.141-236.
- Dewey C.W., Talarico L.R. 2016. Myopathies: disorders of skeletal muscles. En: Dewey C.W., da Costa R.C. (eds.). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Wiley Blackwell, New Delhi; p:481-520.
- Dickinson P.J., Sturges B.K., Shelton G.D., et al. 2005. Congenital Myasthenia Gravis in Smooth-Haired Miniature Dachshund Dogs. *J Vet Intern Med*;19:920-923.
- Donner J., Kaukonen M., Anderson H., et al. 2016. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One*;11:e0161005. doi:10.1371/journal.pone.016100.
- Dubowitz V., Sewry C.A. 2007. Histological and histochemical stains and reactions. In: Dubowitz V, Sewry CA, editors. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier; p.21-39.
- Ekenstedt K.J., Patterson E.E., Mickelson J.R. 2011. Canine epilepsy genetics. *Mamm Genome*;DOI 10.1007/s00335-011-9362-2
- Eulenburg V., Becker K., Gomeza J., et al. 2006. Mutations within the human GLYT2 (*SLC6A5*) gene associated with hyperekplexia. *Biochem Biophys Res Comm*;348:400-405.
- Fahlke C., Zachar E., Rüdell R. 1993. Chloride channels with reduced single-channel conductance in recessive myotonia congenita. *Neuron*;10:225-232.
- Fernández-Trapero M., Espejo-Porrás F., Rodríguez-Cueto C., et al. Upregulation of CB2 receptors in reactive astrocytes in canine degenerative myelopathy, a disease model of amyotrophic lateral sclerosis. *Dis Model Mech*;10:551-558.
- Finnigan D.F., Hanna W.J., Poma R., et al. 2007. A novel mutation of the CLCN1 gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. *J Vet Intern Med*;21:458-63.
- Flagstad A., Trojaborg W., Gammeltoft S. 1989. Congenital myasthenic syndrome in the dog breed Gammel Dansk Hønsehund: clinical, electrophysiological, pharmacological and immunological comparison with acquired myasthenia gravis. *Acta Vet Scand*;30:89-102.
- Foutz A.S., Mittle M.M., Cavall-Sforza et al. 1979. Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep*;1:413-421.
- Fox J.G., Averill D.R., Hallett M., et al. 1984. Familial reflex myoclonus in Labrador retrievers. *Am J Vet Res*;45:2367-2370.
- Furrow E., Minor K.M., Taylor S.M., et al. 2013. Relationship between dynamin 1 mutation status and characteristics of recurrent episodes of exercise-induced collapse in Labrador Retrievers. *J Am Vet Med Assoc*;242(6):786-791.
- Gandolfi B., Daniel R.J., O'Brien D.P., et al. 2014. A novel mutation in CLCN1 associated

- with feline myotonia congenita. *PLoS One*;9:e109926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109926>
- Gandolfi B., Grahn R.A., Creighton E.K., et al. 2015. A *COLQ* variant associated with Devon Rex and Sphynx feline hereditary myopathy. *Anim Genet*;46:711-715. <https://doi.org/10.1111/age.12350>.
 - García-Martínez J.D., Rivero M.A., López-Albors, et al. 2011. Late onset centronuclear myopathy with severe atrophy in an adult Labrador retriever. *Journal of Applied Animal Research*;40(1):69-72; DOI: 10.1080/09712119.2011.628237.
 - Gentilini F., Zambon E., Gandini G., et al. 2011. Frequency of the allelic variant of the *PTPLA* gene responsible for centronuclear myopathy in Labrador Retriever dogs as assessed in Italy. *J Vet Diagn Invest*;23:124-126.
 - Gill J.L., Capper D., Vanbellinghen J.F., et al. 2011. Startle disease in Irish wolfhounds associated with a microdeletion in the *glycine transporter GlyT2* gene. *Neurobiol Dis*;43(1):184-9.
 - Giménez-Roldán S., Hípola D. 1994. El reflejo de sobresalto en el hombre y su patología: un ensayo de clasificación. *Neurología*;9:148-57.
 - Golubczyk D., Malysz-Cymborska I., Kalkowski L., et al. 2019. The role of glia in Canine Degenerative Myelopathy: relevance to human Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Molecular Neurobiology*; <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1488-3>.
 - Grange R.W., Doering J., Mitchell E., et al. 2012. Muscle function in a canine model of X-linked myotubular myopathy. *Muscle Nerve*;46:588-591.
 - Golubczyk D., Malysz-Cymborska I., Kalkowski L., et al. 2019. The role of glia in Canine Degenerative Myelopathy: relevance to human Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Molecular Neurobiology*; <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1488-3>.
 - Gortel K., Houston D.M., Kuiken T., et al. 1996. Inherited myopathy in a litter of Labrador retrievers. *Can Vet J*;37:108-110.
 - Gurda B.L., Bradbury A.M., Vite C.H. 2017. Canine and Feline Models of Human Genetic Diseases and Their Contributions to Advancing Clinical Therapies. *Yale Journal of Biology and Medicine*;90:417-431.
 - Gurda B.L., Vite C.H. 2019. Large animal models contribute to the development of therapies for central and peripheral nervous system dysfunction in patients with lysosomal storage diseases. *Human Molecular Genetics*;28(R1):R119-R131.
 - Hantaï D., Nicole S., Eymard B. 2013. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Curr Opin Neurol*;26:561-568.
 - Herder V., Ciurkiewicz M., Baumgärtner M., et al. 2017. Frame-shift variant in the *CHRNE* gene in a juvenile dog with suspected myasthenia gravis-like disease. *Anim Genet*;48:625. <https://doi.org/10.1111/age.12558>.
 - Ivansson E.L., Megquier K., Kozyrev S.V., et al. 2016. Variants within the SP11-nuclear body protein modify risk of canine degenerative myelopathy. *PNAS*; www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1600084113.
 - Jalanko A., Braulke T. 2009. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta*;1793:697-709.
 - Jentsch T.J. 2008. CLC chloride channels and transporters: from genes to protein structure, pathology and physiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol*;43:3-36.
 - Jiménez-Jiménez E.J., Alonso-Navarro H., Luquin Piudo M.R., et al. 2015. Trastornos del movimiento (I): conceptos generales, clasificación de los síndromes parkinsonianos y enfermedad de Parkinson. *Medicine*;11(74):4415-26
 - Johnson R.P., Watson A.D., Smith J., et al. 1975. Myasthenia in Springer Spaniel littermates. *J Small Anim Pract*;16:641-647.
 - Jolly RD: 1995. Comparative biology of the neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL): an overview. *Am J Med Genet*;57:307-311.
 - Kathmann I., Cizinauskas S., Doherr M.G., et al. 2006. Daily controlled physiotherapy increases survival time in dogs with suspected degenerative myelopathy. *J Vet Intern Med*;20:927-932.
 - .Katz M.L., Siakotos A.N. 1995. Canine hereditary ceroid-lipofuscinosis: evidence for a defect in the carnitine biosynthetic pathway. *Am J Med Genet*;57:266-271.
 - Kaye E.M. 2001. Update on Genetic Disorders Affecting White Matter. *Pediatr Neurol*;24:11-24.
 - Kornegay J.N., Tuler S.M., Miller D.M., et al. 1988. Muscular dystrophy in a litter of golden retriever dogs. *Muscle Nerve*;11(10):1056-1064.
 - Kornegay J.N., Cundiff D.D., Bogan D.J. 2003. The cranial Sartorius muscle undergoes true hypertrophy in dogs with golden retriever muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*;13(6):493-500.
 - Kornegay J.N., Bogan J.R., Bogan D.J., et al. 2012. Canine models of Duchenne muscular dystrophy and their use in therapeutic strategies. *Mamm Genome*;23(0):85-108.
 - Kramer J.W., Hegreberg G.A., Bryan G.M., et al. 1976. A muscle disorder of Labrador retrievers

- characterized by deficiency of type II muscle fibers. *J Am Vet Med Assoc*;169:817–20.
- Kramer J.W., Hegreberg G.A., Hamilton M.J. 1981. Inheritance of a neuromuscular disorder of Labrador retriever dogs. *J Am Vet Med Assoc*;179:380-381.
 - Lin L., Faraco J., Li, R., et al. 1999. The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*;98:365-376.
 - Lobetti R.G. 2009. Myotonia congenita in a Jack Russell terrier. *J S Afr Vet Assoc*;80:106-7.
 - Long S., Chang R., Walker A.K., et al. 2012. Protein disulphide isomerase colocalisation with superoxide dismutase 1 in canine degenerative myelopathy: evidence for endoplasmic reticulum stress. *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Forum*. 419 (Abstract).
 - Lorenz M.D., Coates J.R., Kent M. 2012. 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.
 - Lowrie M. March P.A. 1996. Degenerative Brain Diseases. *Vet Clin Small Anim*;26(4):945-972.
 - Lowrie M., Garosi L. 2016a. Natural history of canine paroxysmal movement disorders in Labrador retrievers and Jack Russell terriers. *Vet J*;213:33-37.
 - Lowrie M., Garosi L. 2016b. Classification of involuntary movements in dogs: tremors and twitches. *Vet J*;214:109-116.
 - Lowrie M. 2017. Exercise-induced collapse in the dog. *Companion animal*;22(12):724-728.
 - 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.
 - Marioni-Henry K., Haworth P., Scott H., et al. 2014. Sarcolemmal Specific Collagen VI Deficient Myopathy in a Labrador Retriever. *J Vet Intern Med*;28:243-249.
 - Matlik H.N., Milhem R.M., Saadeldin I.Y., et al. 2014. Clinical and Molecular Analysis of a Novel *COLQ* Missense Mutation Causing Congenital Myasthenic Syndrome in a Syrian Family. *Pediatr Neurol*;51:165-169.
 - Maurer M., Mary J., Guillaud L., et al. 2012. Centronuclear Myopathy in Labrador Retrievers: A Recent Founder Mutation in the *PTPLA* Gene Has Rapidly Disseminated Worldwide. *PLoS ONE*;7(10); e46408. doi:10.1371/journal.pone.0046408
 - 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.
 - McKerrell R.E., Braund K.G. 1986. Hereditary myopathy in Labrador retrievers: a morphologic study. *Vet Pathol*;23:411-417.
 - McKerrell R.E., Braund K.G. 1987. Hereditary myopathy in Labrador Retrievers: clinical variations. *J Small Anim Pract*;28:479-489.
 - Mignan T., Targett M., Lowrie M. 2020. Classification of myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes in dogs and cats. *J Vet Intern Med*; DOI: 10.1111/jvim.15855
 - Miller L.M., Lennon V.A., Lambert E.H., et al. 1983. Congenital myasthenia in 13 smooth fox terriers. *J Am Vet Med Assoc*;182:694-697.
 - Minor K.M., Patterson E.E., Keating M.K. et al. 2011. Presence and impact of the exercise-induced collapse associated *DNM1* mutation in Labrador retrievers and other breeds. *Vet J*;189(2):214-219.
 - Montoliu P., Morales C., Bernardini M. 2012. Cap. 6: Encefalopatías. En: Morales C., Montoliu P. (eds.). *Neurología Canina y Felina*. MultiméDica Ediciones Veterinarias, Barcelona 239-273.
 - Murphy S.C., Recio A., de la Fuente C., et al. 2019. A glycine transporter *SLC6A5* frameshift mutation causes startle disease in Spanish greyhounds. *Human Genetics*; <http://link.springer.com/10.1007/s00439-019-01986-x>.
 - Nagai M., Aoki M., Miyoshi I., et al. 2001. Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations develop motor neuron disease. *J Neurosci*;21:9246-9254.
 - Neer T.M., Kornegay J.N. 1991. Leucoencephalomalacia and Cerebral White Matter Vacuolar Degeneration in Two Related Labrador Retriever Puppies. *J Vet Intern Med*;9:100-104.
 - North K.N., Wang C.H., Clarke N., et al. 2014. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*;24:97-116.
 - 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.
 - Oda K., Lambert E.H., Lennon V.A., et al. 1984. Congenital canine myasthenia gravis: I. Deficient junctional acetylcholine receptors. *Muscle Nerve*;7:705-716.
 - Ogawa M., Uchida K., Park E.S., et al. 2011. Immunohistochemical observation of canine degenerative myelopathy in two Pembroke Welsh Corgi dogs. *J Vet Med Sci*;73:1275-1279.
 - Otto K. 1992. Malignant hyperthermia as an

- anesthetic complication in the dog. *Tierärztliche Praxis*;20:519-22.
- Patterson E.E., Minor K.M., Tchernatynskaia A.V. et al. 2008. A canine DNM1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet*;40(10):1235-1239.
 - Pelé M., Turet L., Kessler J.L., et al. 2005. SINE exonic insertion in the PTPLA gene leads to multiple splicing defects and segregates with the autosomal recessive centronuclear myopathy in dogs. *Hum Mol Genet*;14:1417-1427.
 - Perille A.L., Baer K., Joseph R.J., et al. 1991. Postnatal cerebellar cortical degeneration in Labrador Retriever puppies. *Can Vet J*;32:619-621.
 - Podell M., Shelton G.D., Nyhan W.L., et al. 1996. Methylmalonic and malonic aciduria in a dog with progressive encephalomyelopathy. *Metab BrainDis*;11:239-247. doi:10.1007/BF02237961.
 - Proschowsky H.F., Flagstad A., Cirera S., et al. 2007. Identification of a Mutation in the CHAT Gene of Old Danish Pointing Dogs Affected with Congenital Myasthenic Syndrome. *J Hered*;98:539-543.
 - Quitt P.R., Hytönen M.K., Matiasek K., et al. 2018. Myotonia congenital in a Labrador retriever with truncate CLCN1. *Neuromuscular Disorders*;28:597-605.
 - Rees M.I., Lewis T.M., Kwok J.B., et al. 2002. Hyperekplexia associated with compound heterozygote mutations in the b-subunit of the human inhibitory glycine receptor (GLRB). *Hum Mol Genet*;11:853-860.
 - Rees M.I., Harvey K., Pearce B.R., et al. 2006. Mutations in the gene encoding GlyT2 (*SLC6A5*) define a presynaptic component of human startle disease. *Nat Genet*;38:801-806.
 - Richter A., Hamman M., Wissel J., et al. 2017. Dystonia and paroxysmal dyskinesias: under-recognized movement disorders in domestic animals? A comparison with human dystonia/paroxysmal dyskinesias. *Front Vet Sci*;2:65. doi.org/10.3389/fvets.2015.00065.
 - Rinz C.J., Levine J., Minor K.M., et al. 2014. A COLQ Missense Mutation in Labrador Retrievers Having Congenital Myasthenic Syndrome. *PLoS ONE* 9(8):e106425. doi:10.1371/journal.pone.0106425.
 - Rinz C.J., Lennon V.A., James F., et al. 2015. A *CHRNAE* frameshift mutation causes congenital myasthenic syndrome in young Jack Russell terriers. *Neuromuscul Disord*;25:921-927.
 - Ródenas S. 2012. Capítulo 8: Enfermedades de sistema nervioso periférico, músculo y unión neuromuscular, pp 323-394. En: Morales C, Montoliu P (eds.). *Neurología canina y felina*. Multiméica Ediciones Veterinarias. Barcelona, España.
 - Rossmeisl Jr, J.H., Duncan R., Fox J., et al. 2003. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador retriever. *J Vet Diagn Invest*;15:457-460.
 - Rothstein J.D. 2009. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*; 65 Suppl 1,S3-S9.
 - Ruggieri V.L., Arberas C.L. 2002. Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonías no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas. *Rev Neurol*;34(2):150-156.
 - Schatzberg S.J., Shelton GD. 2004. Newly identified neuromuscular disorders. *Vet Clin. North Am Small Anim Pract*;34(6):1497-1524.
 - Shafie I.N.F. 2013. The establishment of potential cerebrospinal fluid biomarkers for canine degenerative myelopathy. University of Glasgow. pp. 24-78. PhD.
 - Sharp N.J., Kornegay J.N., Van Camp S.D., et al. 1992. An error in dystrophin mRNA processing in Golden Retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Genomics*;13:115-21.
 - Shelton G.D., Liu L.A., Guo L.T., et al. 2001. Muscular dystrophy in female dogs. *J Vet Intern Med*; 15:240-244.
 - Shelton G.D., Engvall E. 2002. Muscular dystrophies and other inherited myopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 32:103-124.
 - Shelton G.D., Bohm J., Snead E., et al. 2009. G.P.12.04 A missense variant in the *MTM1* gene associated with X myotubular myopathy in Labrador retrievers. *Neuromuscular Disorders*;19(8-9):636; DOI:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.06.288.
 - Shelton G.D., Johnson G.C., O'Brien D.P., et al. 2012. Degenerative myelopathy associated with a missense mutation in the superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene progresses to peripheral neuropathy in Pembroke Welsh corgis and boxers. *J Neurol Sci*;318:55-64.
 - Shelton G.D., Rider B.E., Child G., et al. 2015. X-linked myotubular myopathy in Rottweiler dogs is caused by a missense mutation in Exon 11 of the *MTM1* gene. *Skeletal Muscle*;5:1-12.
 - Shimatsu Y., Katagiri K., Furuta T., et al. 2003. Canine X-linked

- muscular dystrophy in Japan (CXMDJ). *Exp. Anim*;52:93-7.
- Shrader S.M., Jung S., Denney T.S., et al. 2018. Characterization of Australian Labradoodle dystrophinopathy, Neuromuscular Disorders; <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.08.008>.
 - Sisó S., Hanzlíček D., Fluehmann G., Kathmann I., Tomek A., Papa V., Vandeveld M. 2006. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. *The Veterinary Journal*. 171: 20-38.
 - Snead E.C.R., Taylor M., van der Kooij M., et al. 2015. Clinical phenotype of X-linked myotubular myopathy in Labrador retriever puppies. *J Vet Intern Med*;29:254-260.
 - Steffen F., Bilzer T., Brands J., et al. 2015. A Nonsense Variant in COL6A1 in Landseer Dogs with Muscular Dystrophy. *G3 Genes Genomes Genetics*;5:2611-2617;doi: 10.1534/g3.115.021923
 - Suárez B., Lozano-Arango A., Araneda D., et al. 2018. Miopatías relacionadas a colágeno VI. Cuándo sospecharlas, cómo identificarlas. Aportes de la resonancia magnética muscular. *Rev Chil Pediatr*;89(3):399-408.
 - Tasfaout H., Cowling B.S., Laporte J. 2020. Centronuclear myopathies under attack: A plethora of therapeutic targets. *J Neurom Diseases*; DOI 10.3233/JND-180309.
 - Taylor SM. 2000. Selected disorders of muscle and the neuromuscular junction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 30(1):59-75.
 - Taylor S.M., Shmon C.L., Shelton G.D., et al. 2008. Exercise-induced collapse of Labrador retrievers: survey results and preliminary investigation of heritability. *J Am Anim Hosp Assoc*;44(6):295-301.
 - Taylor S.M., Shmon C.L., Adams V.J., et al. 2009. Evaluations of Labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. *J Am Anim Hosp Assoc*;45(1):3-13.
 - Tired L., Blot S., Kessler J.L., et al. 2003. The *cnm* locus, a canine homologue of human autosomal forms of centronuclear myopathy, maps to chromosome 2. *Hum Genet* ;13:297-306.
 - Tsai K.L., Vernau K.M., Winger K., et al. 2019. Congenital myasthenic syndrome in Golden retrievers is associated with a novel COLQ mutation. *J Vet Intern Med*;34:1-8; <https://doi.org/10.1111/jvim.15667>.
 - Urkasemsin G., Olby N.J. 2014. Canine paroxysmal movement disorders. *Vet Clin Small Anim*;44:1091-1102
 - Valentine B.A., Cooper B., de Lahunta A. 1986. Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies. *J Neurol Sci*; 88:69-81.
 - Valentine B.A., Cummings J., Cooper B. 1989. Development of Duchenne-type cardiomyopathy. Morphologic studies in a canine model. *Am J Pathol*;135:671-678.
 - Van Poucke M., Martlé 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.
 - Vandeveld M., Higgins R.J., Oevermann A. 2012. Degenerative diseases. In: Vandeveld M., Higgins R.J., Oevermann A.. *Veterinary Neuropathology: Essentials of theory and practice*. 1st ed. John Wiley & Sons, Ltd. P.157-192.
 - Vanhaesebrouck A.E., Shelton G.D., Garosi L., et al. 2011. A Novel Movement Disorder in Related Male Labrador Retrievers Characterized by Extreme Generalized Muscular Stiffness. *J Vet Intern Med*;25(5):1089-1096
 - Vieira N.M., Guo L.T., Estrela E., et al. 2015. Muscular dystrophy in a family of Labrador Retrievers with no muscle dystrophin and a mild phenotype. *Neuromuscul Disord*; 2015;25:363-70.
 - Vite C.H. 2006. Myopathic disorders. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. C. H. Vite (Ed.). Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA.
 - Wilkerson M.J., Lewis D.C., Marks S.L., et al. 1998. Clinical and morphological features of mucopolysaccharidosis type II in a dog: naturally occurring model of Hunter syndrome. *Vet Pathol*;35:230-233.
 - Winger F.A., Zeng R., Johnson G.S., et al. 2011. Degenerative myelopathy in a Bernese Mountain Dog with a novel *SOD1* missense mutation. *J Vet Intern Med*; 25:1166-1170.
 - 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.
 - Zeng R., Coates J.R., Johnson G.C., et al. 2014. Breed Distribution of *SOD1* Alleles Previously Associated with Canine Degenerative Myelopathy. *J Vet Intern Med*;28:515-521.

Probable Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética en un perro relacionado a consumo de cannabis

Bosco-Vidal E.¹; Bosco-Bau O.² Frávega-Pérez R.³

¹ MV, MSc. Servicio de Neurología, Neurocirugía y Neuroimágenes. Instituto Neurológico Veterinario, Santiago, Chile.
ebosco@institutoneurologico.cl; enzobosco@gmail.com

² MV, DMAP. Servicio de Neurología y Neurointensivismo. Instituto Neurológico Veterinario, Santiago, Chile.

³ MV, DMIPUC. Servicio Medicina Interna. Instituto Neurológico Veterinario, Santiago, Chile.

Introducción

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), se debe a una desregulación en la liberación hipofisaria de la hormona antidiurética (ADH) donde existe una pérdida de la inhibición de su secreción, independientemente de cambios de la osmolaridad sanguínea. La ADH, también llamada vasopresina, se libera frente a hiperosmolaridad sérica o disminución del volumen sanguíneo. Esta hormona es mucho más susceptible a pequeños cambios en la osmolaridad que a cambios similares en la volemia del paciente. Si el líquido extracelular se diluye demasiado, los osmorreceptores de los núcleos supraópticos y

paraventriculares del hipotálamo lo detectan y así se inhibe la secreción de ADH. La vasopresina o ADH favorece la absorción de agua desde los túbulos distales y colectores renales.

El SIADH se caracteriza por hiponatremia, baja osmolaridad plasmática e hiperosmolaridad urinaria en un paciente normovolémico con función tiroidea, renal y adrenal normal (Martin et al. 2018).

En humanos, la causa más común de hiponatremia corresponde al SIADH. Se ha descrito asociado a enfermedad pulmonar, neoplasias en general por producción ectópica de vasopresina, por algunos fármacos y por enfermedad cerebral (Martin et al. 2018).

En perros, el SIADH es infrecuente, describiéndose sólo

algunos reportes de casos. La causa más frecuente es considerada idiopática. Sin embargo, para este diagnóstico hay que descartar otras etiologías que inducen hiponatremia como son: hipoadrenocortisismo (enfermedad de Addison), enfermedad intestinal, derrames o efusiones a cavidades orgánicas, falla cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, polidipsia psicogénica, diabetes mellitus y la acción de algunos fármacos como el manitol, fluidos hipotónicos intravenosos, quimioterápicos y algunos tranquilizantes (Shiel 2009; Drofman 2003).

Las células osmorreceptoras también se encuentran en centros reguladores cardiovasculares del tronco encefálico y centros eméticos (Ellison y

Berl 2007). Debido a la amplia distribución de neuronas que afectan la secreción de ADH, una variedad de trastornos del SNC tienen el potencial de causar SIADH, a través de efectos excitadores o supresores en las vías estimulantes e inhibitorias, respectivamente. Por este motivo es de gran importancia realizar un examen imagenológico cerebral antes de hacer un diagnóstico definitivo de SIADH idiopático (Shiel 2009).

Hay dos receptores cannabinoides específicos en humanos y perros, CB1 (principalmente en el sistema nervioso central) y CB2 (tejidos periféricos). En los animales, tras la ingestión oral, los efectos clínicos de los cannabinoides comienzan a los 60 minutos. En perros, aún no se han descrito los efectos psicoactivos observados en los humanos. Sin embargo, se cree que la actividad de CB1 por las sustancias de la planta (cannabidiol -CBD- y tetrahidrocannabinol -THC-) es responsable de la mayoría de los efectos clínicos de los cannabinoides en nuestros pacientes. Altamente soluble en lípidos, los cannabinoides se distribuyen en la grasa, el hígado, el cerebro y el tejido renal. Los signos clínicos de intoxicación canina incluyen depresión, sialorrea, midriasis, hipermetría, vómitos, incontinencia urinaria, temblores musculares, hipotermia y bradicardia. Las dosis más altas pueden causar adicionalmente nistagmo, agitación, taquipnea, taquicardia, ataxia, hiperexcitabilidad y convulsiones (Kevin 2013). Se ha descrito también incontinencia urinaria por consumo de cannabis en perros, produciendo tendencia a la deshidratación (Satacy et al.

2012), situación no concordante con SIADH. No hay descripción científica de presencia de SIADH en perros por consumo de cannabinoides.

Reseña, exámenes clínicos y métodos complementarios

Al servicio de Neurología del Instituto Neurológico Veterinario de Chile, es remitido para consulta neurológica un canino raza Border Collie de 8 meses de edad, debido a cambios leves en su marcha y a una afección cognitiva repentina. Sin antecedentes de trauma ni de enfermedades previas. Los propietarios advierten el consumo de cannabis.

El examen clínico general muestra mucosa oral rosa pálido y mucosas conjuntivales rosadas con un tiempo de llenado capilar de 2 segundos, normotensión arterial, sin anomalías cutáneas y sin ectoparásitos; a la auscultación cardíaca, pulmonar, y examen de sistema muscular y dermatológico no se reportaron anomalías; frecuencia cardíaca de 88 pulsaciones por minuto, y una frecuencia respiratoria 30 ciclos por minuto; sin dolor a la palpación abdominal, temperatura 38,6°C y un estado de normo hidratación. En la exploración neurológica, el paciente se encontró con leve deterioro de interacción con el entorno, con reflejo foto pupilar responsivo a la luz, pupilas isocóricas y con respuesta a la amenaza disminuida en ambos ojos.

Al estudio de la marcha, el paciente se presentó ambulatorio, con pruebas posturales normales y prueba propioceptiva consciente sin afección. No

obstante, el paciente presentó una tetra ataxia leve con mayor compromiso o de los miembros pélvicos.

De acuerdo con los signos clínicos, la localización neuroanatómica incluyó una lesión encefálica multifocal.

El estudio hematológico completo no reveló anomalías, y el de bioquímica indicó leve hipercolesterolemia 236 mg/dL [rango de referencia 170-230 mg/dL], aumento de ALT 248 IU/L [rango de referencia 21- 170 IU/L], electrolitos séricos: sodio 114,6 meq/L [rango de referencia 140-154 meq/L], potasio 4,37 meq/L [rango de referencia 3,6-5,6 meq/L], cloro 114,1 meq/L [rango de referencia 102 - 129 meq/L].

El estudio de orina presentó densidad de 1036 (Osm = 1260 mOsm/L), proteínas en orina de 15 mg/dL; examen microscópico normal. Sodio urinario 31,3 mmol/L, potasio urinario 220,4 mmol/L, cloro urinario 74 mmol/L. Perfil tiroideo: T4t canina 1,69 ug/dl, TSH 0,31 ng/mL.

Dado los hallazgos en los electrolitos séricos no se solicitó ningún examen imagenológico hasta normalizarlos.

La osmolalidad calculada fue baja, 240 mOsm/kg [rango de referencia 290 - 310 mOsm/kg]. Debido a la ausencia de signos congestivos, pérdidas y signos de hipovolemia, se diagnosticó una hiponatremia hipoosmolar normovolémica.

El abordaje terapéutico de este paciente consistió en restaurar inicialmente el sodio plasmático mediante el uso de una solución hipertónica preparada al 3%, aplicando bolos de 5 ml/kg durante 30 minutos.

Además, por otro acceso venoso, la administración de

fluidoterapia utilizando solución ringer lactato a una velocidad de 1 ml/kg/hora en infusión constante.

El objetivo de la utilización de la terapia hipertónica era su aplicación hasta la reducción de la sintomatología neurológica, evaluándose además la medición de electrolitos plasmáticos cada 2 horas teniendo en consideración no sobrepasar los 12 mEq/L/día.

La sintomatología neurológica de este paciente mejoró a las 12 horas de haber iniciado el tratamiento parenteral, llegando a un sodio plasmático de 134 meq/L. Una vez resueltos los signos clínicos neurológicos, el paciente quedó solo con fluidoterapia a mantenimiento evaluando electrolitos cada 6 horas. El paciente fue dado de alta a las 48 horas de controlada la situación. Durante el alta se informó la necesidad de realizar resonancia magnética cerebral, así como seguimiento de electrolitos plasmáticos y valoración de la función adrenal en caso de recurrencia de signos neurológicos. Los controles subsiguientes se realizaron al mes y a los 2 meses, no revelando alteraciones médicamente relevantes.

Discusión y conclusiones

El SIADH se define por la liberación mantenida de ADH en ausencia de sus estímulos habituales (hiperosmolalidad, hipotensión o hipovolemia) (Martin et al. 2018). Su etiología es variable y en humanos, como se mencionó, se han descrito varias causas. Una de sus principales características es una hiponatremia hipoosmolar

normovolémica sostenida, habitualmente severa, en ausencia de pérdidas y con una osmolaridad urinaria inesperadamente elevada (Zamboli et al. 2008). En personas es una de las causas más frecuentes de hiponatremia en pacientes hospitalizados (Catalá Bauset et al. 2007; Moritz y Ayus 2015). Las condiciones más comúnmente asociadas a SIADH en personas son el cáncer, enfermedades del SNC, enfermedades pulmonares, infecciones sistémicas y medicamentos (Ellison y Berl 2007).

Medicamentos que son frecuentemente asociados con este síndrome incluyen narcóticos, agentes quimioterápicos como ciclofosfamida y vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, algunos antiepilépticos como oxcarbazepina y algunas drogas recreativas como el éxtasis (Shepshelovich et al. 2017). La liberación no osmótica de ADH también puede ser estimulada por varias condiciones fisiológicas y estados de salud como dolor, miedo, náuseas, hipoxemia, hipercapnia, hipoglicemia e inflamación, tal vez por eso que en la actualidad se acepta como una de las principales causas de hiponatremia (Moritz y Ayus 2015). En veterinaria sólo se ha descrito de manera anecdótica en algunos reportes de casos (Barrot et al. 2017; Gójska-Zygnier et al. 2019; Bowles et al. 2015; Brofman et al. 2003; Houston et al. 1989; Min-Hee Kang y Hee-Myung Park 2012; Shiel et al. 2009). Sin embargo, es muy probable que su prevalencia esté subestimada. El diagnóstico es esencialmente clínico y se basa en el descarte de

otras causas de hiponatremia. Los pacientes con deshidratación hiponatrémica tienen historia de pérdidas renales o digestivas con signos atribuibles a hipovolemia en casos graves, por ejemplo, taquicardia, aumento del tiempo de llenado capilar, oliguria o hipotensión. Los pacientes con hiponatremia hipervolémica o congestiva tienen derrames, edema, además de una historia, examen físico y alteraciones de laboratorio e imágenes propias de enfermedades congestivas, por ejemplo, falla cardíaca congestiva, cirrosis con hipertensión portal, síndrome nefrótico o enfermedad renal oligoanúrica. Los antecedentes del paciente expuesto en este reporte descartan una hiponatremia hipovolémica debido a la ausencia de pérdidas renales o gastrointestinales. En el artículo de Ueda et al. (2015) de 1050 perros con hiponatremia, la principal causa fue la deshidratación hiponatrémica por pérdidas gastrointestinales, poliuria y efusiones. La natremia promedio de los perros con deshidratación hiponatrémica fue de 134 mmol/l y la mayoría de los pacientes se clasificó con hiponatremia hipovolémica e hipervolémica. Menos de un tercio de los perros tuvo una hiponatremia normovolémica. La información expuesta del paciente nos permitió clasificar una hiponatremia normovolémica. En personas, las principales causas de hiponatremia normovolémica son la administración IV de cristaloides bajos en sodio, ingesta excesiva de agua, SIADH e hipotiroidismo grave. La historia clínica descartó una ingesta excesiva de agua

o fluidos hipotónicos, y el perfil tiroideo resultó normal.

Los criterios diagnósticos del SIADH de la Sociedad Americana de Nefrología son osmolalidad plasmática (Osm) < 270 mOsm/L, Osm urinaria > 100 mOsm/L, euvolemia clínica, sodio urinario > 40 mmol/l sin uso de diuréticos, ausencia de hipotiroidismo y disfunción adrenal (Ellison y Beri 2007). En este caso el sodio urinario fue menor a 40 mmol/l, no obstante la fracción excretada de sodio fue del 3% y según los criterios actuales de la Sociedad Española de Nefrología, se propone una fracción excretada de sodio > 1% como criterio complementario (Alcázar et al. 2011).

En el trabajo de Ueda et al. (2015) las principales causas de hiponatremia severa, < 120 mmol/l, fue el hipoadrenocorticismo, la enfermedad renal grave y la SIADH. En el presente caso no se realizaron pruebas de función adrenal debido a la ausencia de hallazgos físicos, anamnésticos y pruebas de laboratorio característicos de disfunción adrenal.

Debido a que las enfermedades cerebrales pueden ser una causa habitual de SIADH en personas, es importante realizar imágenes cerebrales como TC o RM que permitan descartarlas. En veterinaria se ha descrito SIADH en perros con hidrocefalia y meningoencefalitis infecciosas (Shiel et al. 2009; Brofman et al. 2003).

En este caso lamentablemente no se realizaron neuroimágenes debido a dificultades económicas, ni tampoco prueba de estimulación con ACTH, por lo que el diagnóstico de SIADH fue clasificado

como probable. Ahora bien, el paciente mostró una excelente respuesta al tratamiento médico y a la fecha, se mantiene sin problemas de salud luego de transcurrir 2 meses desde el alta, lo cual hace muy improbable algún trastorno estructural cerebral o endocrino subyacente.

La encefalopatía hiponatrémica es un problema potencialmente letal y es clave una supervisión rigurosa de la natremia. En este caso, luego de advertir hiponatremia grave y sospechar de una encefalopatía hiponatrémica, se inició una terapia sustitutiva de sodio IV con NaCl al 3%. La literatura aconseja bolos de 5 ml/kg IV en 10 minutos hasta revertir los signos encefálicos más graves como estupor, somnolencia, convulsiones y/o coma (Sterns 2018). Luego una infusión continua de 2-5 ml/kg/hora para normalizar los niveles de sodio plasmático. Debido a que los signos encefálicos de este paciente no eran en un inicio graves, se inició NaCl 3% a 5 ml/kg/hr lográndose que la natremia subiera a 1.7 mmol/hr, normalizándose en 30 horas. Es importante enfatizar que muchos pacientes con hiponatremia muestran una compensación cerebral, la cual consiste en que la neurona disminuye su osmolaridad intracelular al mismo tiempo que va disminuyendo la osmolaridad del líquido extracelular debido a esta condición hiponatrémica. Esta compensación neuronal o hiponatremia compensada sólo es posible cuando la disminución del sodio se genera en más de 48 horas. La característica clínica de estos pacientes es que tienen

hiponatremias moderadas a severas en ausencia de signos encefálicos. En esos pacientes, la normalización del sodio en sangre no es una prioridad y debemos preocuparnos de no normalizar la natremia a más de 12 mmol por día o 0.5 mmol/hora.

El posible rol del cannabis (marihuana) en el desarrollo de SIADH en este caso fue cuestionado. Es bien conocido su efecto en el eje hipotálamo hipófisis (Pollin 1979). Induce la liberación de corticotropina, gonadotropina y prolactina (Block et al. 1978).

Sin embargo, no aparece en la lista de los fármacos que inducen la liberación de ADH. En un reporte de intoxicación con marihuana en niños, se relacionó hiponatremia severa a una ingesta excesiva de agua a consecuencia de una polidipsia psicogénica inducida por cannabis (Quinton et al. 1993). En nuestro caso no se advirtió una ingesta llamativa de agua. Además, se espera que una polidipsia psicogénica se asocie a disminución en la densidad urinaria y la densidad urinaria en nuestro paciente fue de 1030.

En conclusión, los hallazgos de hiponatremia severa con hiposmolaridad, asociado a una densidad urinaria alta en un contexto de hiponatremia normovolémica y el descarte de otras causas de hiponatremia, permitieron el diagnóstico de probable SIADH en nuestro paciente. La alteración del estado mental inicial y la mejoría con la terapia centrada en la normalización de la natremia, apoyan el diagnóstico de encefalopatía hiponatrémica. La relación del probable SIADH con

la ingesta de cannabis se sustenta en la relación temporal y en la evidencia de una amplia cantidad de fármacos vinculados al SIADH en personas.

Bibliografía

- Alcázar R, Albalade M, de Sequera P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(6):75-83.
- Barrot A, Agathe Bédard, Marilyn Dunn. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a dog with a histiocytic sarcoma. *Can Vet J*. 2017 Jul; 58(7): 713–715.
- Block E, Thyssen B, Morrill G, et al. Effects of cannabinoids on reproduction and development. *Vitam Horm* 1978; 36: 203-258.
- Bowles K, Brainard B, Coleman K. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone in a Bulldog with Aspiration Pneumonia. *J Vet Intern Med*. 2015 May-Jun; 29(3): 972–976.
- Brofman PJ, Knostman K, Dibartola S. Granulomatous amebic meningoencephalitis causing the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a dog. *J Vet Intern Med*. Mar-Apr 2003;17(2):230-4.
- Catalá Bauset, A. Gilsanz Peral, F. Tortosa Henzi, A. Zugasti Murillo, B. Moreno Esteban, I. Halperin Ravinovich, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. *Endocrinol Nutr*, 54 (2007), pp. 23-33.
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-72.
- Gójska-Zygner O, Bartosik J, Górski P, Zygnier W. Hyponatraemia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Non-azotaemic Dogs with Babesiosis Associated with Decreased Arterial Blood Pressure. *J Vet Res*. 2019 Sep; 63(3): 339–344.
- Houston, Allen, Kruth, Pook, Spinato, Keough. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a dog. *Can Vet J* 1989 May;30(5):423-5.
- Kevin T. Fitzgerald, Alvin C. Bronstein, Kristin L. Marijuana Poisoning. *Topic in Compan and Med* 2013; 28 pp 8 - 12.
- Martin J, Burnier M, Lu H. Approach to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Rev Med Suisse*. 2018 Nov 21;14(628):2116-2120
- Min-Hee Kang, Hee-Myung Park. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion concurrent with liver disease in a dog. *J Vet Med Sci* 2012 May;74(5):645-9.
- Moritz M, Ayus J. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015; 373:1350-1360
- Pollin W. Health consequences of marijuana use. Testimony presented before the selected committee on narcotics abuse and control. House of representatives. July 19. 1979.
- Satacy D. Meola, Caitlin C. Tearney, Sharlee A. Hass, Timothy B. Hackett and Elisa M. Mazzaferro. Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana. *Journal of Veterinary Emergency and critical care* 2012; 22(6) pp 690 - 696.
- Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug; 83(8): 1801–1807.
- Shiel RE, Pinilla M, Mooney CT. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with congenital hydrocephalus in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2009 Sep-Oct;45(5):249-52.
- Sterns R. Treatment of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Apr 6; 13(4): 641–649.
- Ueda Y, Hopper K, and Epstein S. Incidence, Severity and Prognosis Associated with Hyponatremia in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2015; 29:801–807.
- Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, et al. Hyponatremia secondary to inappropriate antidiuretic hormone secretion. *G Ital Nefrol*. 2008 Sep-Oct;25(5):554-61.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES/AS

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

Envío y aceptación de publicación de los manuscritos

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

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

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

Requisitos de los manuscritos

Idioma y longitud

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

Formato

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

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

Unidades, nomenclatura y abreviaturas

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

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

Tablas y figuras

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

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

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

Citas bibliográficas

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

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

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

Ejemplos:

a. Artículos en revistas:

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

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

b. Artículos de contribución en libros:

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

c. Libros, tesis y otras publicaciones periódicas:

Dewey C.R. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.). Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.
Pellegrino F.C. 2003. Estandarización de los patrones electroencefalográficos de los caninos. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires.

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

Empleo de animales de experimentación y otros estudios in vivo

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

Pruebas de imprenta

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

Declaración de privacidad

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