

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**“NEURONOPATÍAS Y AXONOPATÍAS EN CACHORROS GOLDEN
RETRIEVER EN URUGUAY”**

“por”

**Vanesa Noel CÁCERES GUSMÁN
Luciana SANGUINETTI LÓPEZ**

TESIS DE GRADO Presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias

Orientación: Medicina Veterinaria

Higiene, Inspección y control Alimentos de
Origen Animal

Modalidad: Estudio de Caso

MONTEVIDEO
URUGUAY
2015

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis aprobada por

Presidente de mesa

Dr. Fernando Dutra

Segundo miembro (Tutor)

Dr. Luis Delucchi

Tercer miembro

Dra. Ana Menoni

Cuarto miembro (co-tutor)

Dra. Gimena Feijóo

Fecha

Autores

Br. Cáceres Gusmán, Vanesa Noel

Br. Sanguinetti López, Luciana

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por el apoyo incondicional.

A los profesores, los Doctores Luis Delucchi y Fernando Fumagalli por el apoyo brindado durante nuestro trabajo.

Agradecer especialmente a la co-tutora Doctora Gimena Feijóo por acompañarnos durante el proceso de trabajo de campo con los caninos.

A los integrantes del Laboratorio de Patología DILAVE Treinta y Tres por ayudarnos con la investigación.

A los compañeros, docentes y dirección del Hospital de Facultad de Veterinaria que participaron de manera directa e indirecta con nosotros durante la realización de este trabajo.

Luciana y Vanesa

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE TABLAS.....	6
1. RESUMEN.....	7
2. SUMMARY.....	8
3. INTRODUCCIÓN.....	9
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
4.1.PRESENTACIÓN CLÍNICA	12
4.2.SIMILITUDES ENTRE ENM CANINAS Y ENM HUMANAS.....	18
4.3.DIAGNÓSTICO.....	19
5. OBJETIVOS.....	21
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
7. RESULTADOS.....	30
8. DISCUSIÓN.....	65
9. CONCLUSIONES.....	69
10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70

LISTA DE FIGURAS

FIG. 1. SITIOS DE LA ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR.....	9
FIG. 2. Y FIG. 3. CASOS CLÍNICOS A LOS 40 DÍAS DE EDAD.....	31
FIG. 4. A. PARÁMETROS DE TEMPERATURA.....	32
FIG. 4. B. PARÁMETROS DE FRECUENCIA RESPIRATORIA.....	32
FIG. 4. C. PARÁMETROS DE FRECUENCIA CARDÍACA.....	33
FIG. 5. A. RADIOGRAFÍA DE CRÁNEO CASO N° 1.....	43
FIG. 5. B. RADIOGRAFÍA DE CRÁNEO CASO N° 2.....	44
FIG. 6. TRAZADO ELECTROENCEFALOGRÁFICO.....	45
FIG. 7. CASO N° 1 A LOS 150 DÍAS DE EDAD.....	49
FIG. 8. CASO N° 1 A LOS 150 DÍAS DE EDAD.....	49
FIG. 9. CASOS CLÍNICOS A LOS 180 DÍAS DE EDAD.....	50
FIG. 10. CASO N° 1 DÍAS PREVIOS A EUTANASIA.....	50
FIG. 11. CASO N° 2 DÍAS PREVIOS A EUTANASIA.....	51
FIG. 12. EJERCICIOS SOBRE SUPERFICIE LISA	51
FIG. 13. EJERCICIOS DE HIDROTERAPIA.....	52
GRÁFICO N° 14. CRISIS CONVULSIVAS.....	53
FIG. 15. ATROFIA MUSCULAR A SIMPLE VISTA.....	54
FIG. 16. ATROFIA MUSCULAR (NECROPSIA).....	54
FIG. 17. A Y FIG. 17. B. ENCÉFALOS (NECROPSIA).....	55
FIG. 18. HIDROCEFALIA (NECROPSIA).....	56
FIG. 19. MÉDULA ESPINAL (NECROPSIA).....	56
FIG. 20. CANAL MEDULAR (NECROPSIA).....	57
FIG. 21. A Y FIG. 21. B. MEDICIONES MÉDULA ESPINAL (NECROPSIA)....	57
FIG. 22. HUESO HÚMERO (NECROPSIA).....	58
FIG. 23. MÉDULA OBLONGA (ANATOMÍA PATOLÓGICA).....	58
FIG. 24. MÉDULA ESPINAL (ANATOMÍA PATOLÓGICA).....	59
FIG. 25. TRONCO ENCEFÁLICO (ANATOMÍA PATOLÓGICA).....	59

FIG. 26. CEREBELO (ANATOMÍA PATOLÓGICA).....	60
FIG. 27. CORRELACIÓN LINEAL EN CASO N° 1.....	62
FIG. 28. CORRELACIÓN LINEAL EN CASO N° 2.....	64

LISTA DE TABLAS

TABLA N° 1. NEURONOPATÍAS Y AXONOPATÍAS HALLADAS EN CANINOS.....	15
TABLA N° 2. EXAMEN OBJETIVO GENERAL DE LOS CANINOS AL INGRESO A CONSULTA.....	30
TABLA N° 3. ANORMALIDADES REGISTRADAS AL EXAMEN NEUROLÓGICO DEL CASO N° 1.....	34
TABLA N° 4. ANORMALIDADES REGISTRADAS AL EXAMEN NEUROLÓGICO DEL CASO N° 2.....	36
TABLA N° 5. A. PERFIL BIOQUÍMICO DEL CASO N° 1.....	39
TABLA N° 5. B. PERFIL BIOQUÍMICO DEL CASO N° 2.....	40
TABLA N° 6. A. HEMOGRAMA DEL CASO N° 1.....	41
TABLA N° 6. B. HEMOGRAMA DEL CASO N° 2.....	42
TABLA N° 7. URIANÁLISIS.....	43
TABLA N° 8. PESO Y ESTATURA DE LOS CASOS CLÍNICOS.....	47
TABLA N° 9. DATOS MATEMÁTICOS OBTENIDOS DEL CASO N° 1.....	61
TABLA N° 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA EL CASO N° 1.....	62
TABLA N° 11. DATOS MATEMÁTICOS OBTENIDOS DEL CASO N° 2.....	63
TABLA N° 12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA EL CASO N° 2.....	64

1. RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo es confirmar una enfermedad de degeneración neuronal y axonal en la raza Golden Retriever en el Uruguay. Según su función, las fibras nerviosas se dividen en motoras, sensitivas y vegetativas o autónomas. De acuerdo con su calibre, éstas se dividen en fibras gruesas y finas. Las fibras gruesas (mielínicas de diámetro mediano o grande) conducen sensaciones de tacto, presión y propiocepción, la porción aferente de los reflejos musculares y los impulsos motores. Las fibras finas (mielínicas de diámetro pequeño y fibras amielínicas) conducen las sensaciones térmicas, de dolor y autonómicas. Las tres formas de reacción morfológica en la degeneración neuronal son la Axonopatía (lesión y degeneración axonal), la Mielinopatía (lesión de la vaina de mielina) y la Neuronopatía (lesión del soma neuronal).

Estas enfermedades no son comunes pero se han descrito en la mayoría de los animales domésticos e incluso en el ser humano, sin preferencia de edad o sexo. Los signos clínicos son debilidad, hipotonía en miembros posteriores y atrofia muscular, temblores musculares que resultan de la descarga de un número reducido de neuronas motoras sobrevivientes.

Los Casos Clínicos en estudio fueron 2 caninos machos de la raza Golden Retriever, de 40 días de edad nacidos en Uruguay provenientes de una casa de familia. Ingresaron a la consulta en la clínica de pequeños animales de la Facultad de Veterinaria. Presentaron temblores musculares, bajo peso corporal y nistagmo horizontal. Los caninos fueron internados en las instalaciones de la Facultad. Durante ese período se realizaron exámenes clínicos y paraclínicos a ambos animales para llegar a un diagnóstico definitivo así como los específicos para analizar una enfermedad neurológica. El tratamiento aplicable fue la terapia de sostén y rehabilitación física. El curso de la enfermedad fue desfavorable, por lo que se resolvió efectuar la eutanasia y la necropsia de ambos animales. El estudio histopatológico reveló una Axonopatía y Neuronopatía con desmielinización secundaria. Se observó un proceso patológico degenerativo, no inflamatorio, donde las lesiones eran más severas a nivel de médula espinal lumbar en el Caso N° 1 y a nivel cervical en el Caso N° 2, lesiones degenerativas en la sustancia blanca de la médula espinal, vacuolización y espongirosis severa en el óbex, médula oblonga, y parte posterior del tronco encefálico. Todo el proceso fue clasificado como una Leucomieloencefalopatía (leuco: sustancia blanca; mielo: médula espinal, encéfalo: cerebro, cerebelo y tronco encefálico)

2. SUMMARY

The main objective of this report is to confirm a neuronal and axonal degeneration disease in Golden Retriever breed in Uruguay. According to their functions, nervous fibers are divided in: motor; sensitive; vegetative or autonomic. Thick fibers (myelinated medium or large diameter) lead to tactile, proprioception and pressure sensations, afferent portion of the muscle reflexes and motor impulses. Thin fibers (myelinated small diameter and unmyelinated fibers), lead to thermal, pain and autonomic sensations. The three forms of morphological reaction in neuronal degeneration are Axonopathy (axonal injury and degeneration), Myelinopathy (myelin sheath injury) and Neuropathy (neuronal soma injury). These diseases are uncommon but they have been described in most of the domestic animals even in human being without sex or age preference. Clinical signs are: weakness; hypotonia in fore limbs; muscular atrophy; muscle tremors resulting from the discharges of a reduced number of surviving motor neurons. Clinical Cases under study were two 40 days old male littermates Golden Retriever born in Uruguay in a family house. They were admitted at the small animal clinic of the Faculty of Veterinary Medicine, with muscle tremors; low weight; horizontal nystagmus. During the study case clinical and pathologic examinations were carried out to arrive to a specific diagnosis. We also carried out specific examinations to be able to describe a neurological disease. The treatment consisted of supportive therapy, and physical rehabilitation. The disease course was unfavorable and it was resolved to practice both euthanasia and necropsy. The histopathological study revealed an axonopathy and neuronopathy with secondary demyelination. A non-inflammatory pathological degenerative process was observed, where injuries were more severe at lumbar level in Case 1 and at cervical level in Case 2; spinal cord white matter degenerative lesions; severe vacuolization and spongiosis in the obex; medulla oblongata and the back of the brain stem. All the process was classified as a leuko-myeloencephalopathy.

3. INTRODUCCIÓN

La unidad motora está compuesta por el cuerpo celular neuronal localizado en el Sistema Nervioso Central (SNC), Sistema Nervioso Periférico (SNP), el nervio, la unión neuromuscular y fibras musculares. Las enfermedades de los cuerpos celulares neuronales y nervios a menudo causan signos de Neuronas Motoras Inferiores (NMI) (Lorenz y col., 2011).

La paresia de NMI comienza con una reducción o ausencia de reflejos espinales en una o más extremidades, y evoluciona a tetraparesia. El término tetraparesia, tetraplejía (cuadriparesia o cuadriplejía) se refiere a la pérdida parcial (paresia) o completa (plejía) de la función motora voluntaria de todos los miembros (Lorenz y col., 2011).

La tetraparesia puede ser leve (ambulatoria), moderada (no ambulatoria, recumbencia esternal) o grave (recumbencia lateral) aunque persista algún movimiento voluntario de las extremidades (Chrisman y col., 2003)

Las lesiones neurológicas que producen la tetraparesia pueden involucrar el tronco encefálico, la médula espinal cervical o NMI (Lorenz y col., 2011).

Los animales tetraparéticos con signos de NMI de los miembros torácicos y pélvicos pueden tener lesiones que involucran el cuerpo celular de la Neuronas Motoras (NM) (Neuronopatía), que está localizado en la médula espinal, axón (nervio espinal ventral, nervio espinal o nervio), unión neuromuscular (placa motora final) o músculo (Lorenz y col., 2011) (Fig. 1).

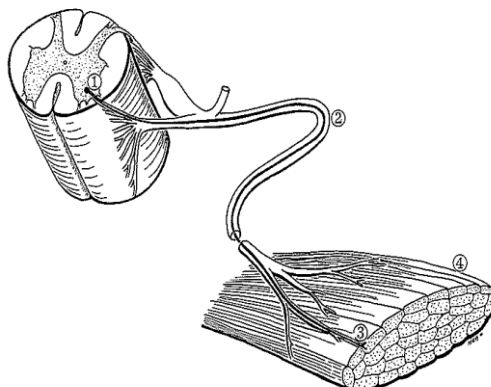


Fig.1: Esquema de los sitios anatómicos de la enfermedad neuromuscular

1-Cuerpo celular neuronal (Neuronopatía). 2-Nervios periféricos (Neuropatía). 3-Unión neuromuscular (Trastornos de la unión neuromuscular). 4-Músculos (Miopatía) (Lorenz y col., 2011).

Las Neuropatías, hereditarias o esporádicas parten de procesos degenerativos generalizados del SNC y del SNP (Granger, 2011).

Las Neuropatías periféricas consisten en desórdenes que afectan el axón, las células de Schwann o la mielina directamente o ambos (Lorenz y col., 2011).

Las Neuropatías y los desórdenes neuromusculares son los encontrados más comúnmente en los animales, mientras que las Neuronopatías son raras (Lorenz y col., 2011).

Los procesos patológicos secundarios de los nervios incluyen la degeneración walleriana, degeneración axonal (Axonopatía), degeneración segmental y difusa de la mielina (Lorenz y col., 2011).

Las enfermedades degenerativas de la médula espinal involucran Mielinopatías y Axonopatías, por lo que son clasificadas basándose en sus características histopatológicas. En esta clasificación se nombran los procesos de Hipomielinización y Dismielinización. Cuando el tipo de degeneración de la mielina no puede ser determinada, se utiliza el término general de Leucoencefalomielopatía, la que puede ser heredada o adquirida (Lorenz y col., 2011).

La degeneración axonal resulta de la enfermedad dentro del cuerpo celular neuronal o dentro del axón mismo. La distribución de lesiones es variable (Lorenz y col., 2011).

Frente a la presentación de 2 Casos Clínicos con manifestación de signos clínicos característicos de estas enfermedades, nos planteamos como objetivo llegar a confirmar la presencia de una enfermedad de motoneurona por primera vez en Uruguay.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Las Neuronopatías se clasifican como:

1. Enfermedades de la Neurona Motora (Neuronopatías Motoras).
2. Neuronopatías Sensoriales.
3. Mixtas.

Las Enfermedades de la Neurona Motora (ENM) son también conocidas como Neuronopatías Motoras, son raras pero devastadoras, y son debidas a la degeneración de los cuerpos celulares neuronales y sus axones. Estas enfermedades son clínica, patológica y fisiológicamente diferentes de las enfermedades que afectan a los axones o las uniones neuromusculares (Neuropatías Periféricas y desórdenes de transmisión neuromuscular) (Olby, 2004).

Las ENM son un desorden del asta ventral de la neurona que causan debilidad o paresia generalizada. Estas enfermedades son crónicas, progresivas, y están caracterizadas por degeneración de la Neurona Motora del asta ventral de la médula espinal y núcleos grises del tronco encefálico. La denervación de fibras musculares se manifiesta en paresia, parálisis y atrofia muscular severa. Las enfermedades en los caninos se parecen a la atrofia muscular espinal de los humanos. Las ENM son raras y usualmente ocurren en animales jóvenes en crecimiento, con un curso clínico progresivo e insidioso. Estos desórdenes se han visto en su mayoría en caninos y felinos (Lorenz y col., 2011).

La Neuronopatía Sensorial de herencia autosómica recesiva ha sido descrita en las razas Pointer Inglés, Pointer de pelo corto, Spaniel Francés y Dachshund de pelo largo. Los cambios histológicos en la Neuronopatía Sensorial con pérdida propioceptiva incluyen disminución de los cuerpos celulares neuronales en el ganglio espinal y escasez de los axones mielinizados de las raíces dorsales y nervios espinales. También ocurrió una depleción severa de ambas fibras largas, las mielinizadas y las no mielinizadas. Se observó una reducida densidad en las vías propioceptivas. La distribución de lesiones en el Dachshund y Pointer son caracterizadas como una Axonopatía distal central – periférica, además los signos clínicos predominante involucraban los nervios sensoriales (Lorenz y col., 2011).

En cambio, un animal con Neuropatía Sensorial puede mostrar nocicepción disminuida, parestesia, signos de automutilación y reflejos espinales disminuidos o ausentes sin atrofia muscular, y también pueden desarrollar incontinencia urinaria. La falta de debilidad y la habilidad para soportar peso proporciona evidencia de que las fibras motoras no están afectadas (Lorenz y col., 2011). Aunque estas son raras y a menudo tienen causa hereditaria (Coates y col., 2004).

La mayoría de las Neuropatías periféricas o Polineuropatías involucrando nervios espinales son consideradas Neuropatías mixtas que afectan nervios motores, sensoriales y autonómicos en grados variables (Lorenz y col., 2011). El carácter hereditario de estas Neuropatías sugiere que son resultado de mutaciones en los genes codificantes para proteínas de la envoltura de mielina

y células de Schwann (por ejemplo en la compactación y mantenimiento de la mielina) o en la biología del axón (por ejemplo en la formación del citoesqueleto y en el transporte axonal) (Granger, 2011). Frecuentemente, los estudios patológicos de las Neuropatías periféricas muestran una combinación de desmielinización y degeneración axonal (Lorenz y col., 2011).

En el ser humano hay un grupo de Neuropatías Autonómicas y Sensoriales Hereditarias (NASH), la distinción entre éstas y la enfermedad de Charcot-Marie Tooth (CMT), que es el desorden hereditario neuromuscular más común en seres humanos y que se presenta con una prevalencia de 40 en 100 000 individuos, es sutil debido a que los pacientes con NASH pueden presentar grados variables de participación motora (Granger, 2011).

4.1 Presentación Clínica

Los signos clínicos dependen del grado de desarrollo de las fibras motoras y/o sensoriales. En ambos casos de la enfermedad lo común es la degeneración axonal, más a menudo en las fibras grandes y largas (Coates y col., 2004).

Las lesiones que involucran el tronco encefálico y médula espinal cervical resultan en un paso anormal debido a que las vías motoras de los centros del tronco encefálico de la NMI a la médula espinal están interrumpidas (Lorenz y col., 2011).

Signos motores: una característica diferencial de la ENM con respecto a la Neuropatía periférica es la debilidad muscular y fasciculaciones con atrofia muscular, pero la preservación de los reflejos se mantiene hasta que el proceso de la enfermedad es avanzado (Lorenz y col., 2011).

Los signos clínicos clásicos son debilidad, hipotonía más aparente en miembros posteriores (a menudo causando una posición en estación de forma plantígrada y/o palmígrada) y atrofia muscular secundaria a denervación (Granger, 2011). Los disturbios en el paso son reflejo de la debilidad y no resultan de la incoordinación (Lorenz y col., 2011).

Algunas lesiones ortopédicas pueden empeorar los déficits locomotores y son a veces considerados como injurias primarias cuando en realidad son injurias secundarias a la Neuropatía (debido a la pérdida de soporte muscular de las articulaciones). Se debe tener en cuenta esto cuando se observa la conducta en el examen neurológico de un animal con deficiencia atípica en el paso y especialmente cuando la injuria ortopédica es inusual en su comienzo y presentación. Dichos signos motores se han descrito en razas gigantes como Leonbergers (Shelton y col., 2003), Gran Pirineo (Gabriel y col., 2006) y Pastor Polaco de Podhale (Granger, 2011).

Otros signos incluyen los temblores musculares que resultan de la descarga sincronizada de la unidad motora, que tiene un número reducido de NM sobrevivientes. Los caninos lo manifiestan entre las 7 a 12 semanas de vida, más notorios en los miembros pélvicos, siendo el temblor más exagerado después del ejercicio y en estación, desapareciendo durante el sueño (Podell, 2004).

Signos autonómicos y sensoriales: en la mayoría de los desórdenes degenerativos, no se exhiben signos de dolor (a menos que se desarrolle dolor neuropático). Los signos son ataxia, déficits propioceptivos y disminución de la sensibilidad. Raramente, los déficits sensoriales son el signo predominante y principalmente causa pérdida de sensibilidad táctil, lo cual desencadena en ulceración de la piel y automutilación en caninos y humanos (Granger, 2011). Esto último fue visto en la raza Pointer Inglés, pudiendo llegar hasta la autoamputación (Braund, 2003). Por último, las Neuropatías sensoriales son a menudo acompañadas por signos autonómicos como incontinencia urinaria, como fue observada en Border Collie (Harkin y col., 2005; Vermeersch y col., 2005).

Signos focales: en general las enfermedades neuromusculares pueden causar signos focales, como parálisis laríngea, cambios en el ladrido, tos, lamido excesivo, dificultad para la deglución o regurgitación (sugestivos de megaesófago). Es bien reconocido que la parálisis laríngea y el megaesófago en caninos son fuertes indicadores de la presencia de una Neuropatía subyacente que puede progresar más tarde (Braund y col., 1989; Vanhaesebrouck y col., 2008). Por ejemplo, en los seres humanos se presentan cambios en la voz o desórdenes de las vías respiratorias altas (Granger, 2011).

Presentación Clínica en las diferentes especies animales

Caninos

Una variedad de enfermedades hereditarias inducen patologías del soma neuronal, Axonopatías o desmielinización (Tabla N°1).

La enfermedad llamada Atrofia Muscular Canina Hereditaria (AMCH), caracterizada en el Breton Spaniel, es una ENM con un rasgo autosómico dominante (Olby, 2004).

Presenta tres variantes fenotípicas según su presentación: acelerada, comenzando a las 6 semanas de edad, los cachorros desarrollan disfagia y se vuelven tetraparéticos a los 3 a 4 meses de edad. Esta forma es propuesta como el modelo infantil de la Esclerosis Lateral Amiotrófica humana (ELA) (Olby, 2004).

La variante intermedia tiene un comienzo clínico entre los 4 y 6 meses de edad, presentándose la tetraparesia entre los 2 y 3 años de edad (Cork y col., 1980).

La presentación crónica se da entre los 6 meses y el año de vida, algunos caninos han llegado a la vida adulta, siendo eutanasiados a los 6 a 7 años. Este curso es análogo a la ELA adulta de los seres humanos (la Neuronopatía motora más común en el ser humano) (Cork y col., 1980; Olby, 2004).

El megaesófago ha sido observado en la enfermedad de NM en varias razas, entre ellas el Ovejero Alemán, Pointer Inglés, Rottweilers y Briquet Griffon Vendeano (Olby, 2004).

Defectos hereditarios en los que predomina la pérdida del axón en la médula espinal, han sido descritos en las siguientes razas: Rottweilers (Shell y col.,

1987), Labrador Retrievers (de Lahunta y col., 1994), Kuvasz (Hazlett y col., 2005), Jack Russell Terriers (Wakhszag y col., 2009) y Fox Terriers de pelo liso (Rohdin y col., 2010).

La distribución de las lesiones son características según la raza. El Labrador Retriever tenía una Axonopatía central que involucraba todos los cordones de la médula espinal, pero los caninos afectados presentaban una combinación de signos de afectación de médula espinal y cerebelo. En la necropsia se observó aplasia y/o hipoplasia del cuerpo calloso y también de la comisura del hipocampo, así como espina bífida (de Lahunta y col., 1994).

La ataxia hereditaria de los Jack Russell Terriers se caracterizaba por una Axonopatía bilateral que estaba afectando el cordón ventral y lateral de la médula espinal cervical, éstos caninos presentaban signos cerebelosos (Wessman y col., 2004).

Los caninos de la raza Podenco Ibicenco presentaban una Axonopatía difusa, afectando todos los cordones de la médula espinal, siendo el área torácica la más afectada. La deficiencia en el paso también asemejaba un desorden cerebeloso, la atrofia muscular no ha sido vista en estos caninos, a pesar de que el reflejo patelar estaba ausente, no se vieron cambios en la sustancia gris de la médula espinal (Summers y col., 1995).

Los hallazgos patológicos vistos en raíces nerviosas, nervios periféricos y SNC en la Axonopatía progresiva del Boxer consistían en esferoides en varios núcleos del tronco encefálico, esferoides axonales deformados y fibras degenerativas en la sustancia blanca de la médula espinal, particularmente en los cordones ventral y lateral (Braund, 2003).

En los Terriers Escoceses jóvenes, la enfermedad se caracterizaba por presentar una degeneración difusa de la sustancia blanca de la médula espinal, gliosis y vacuolización de la materia blanca del cerebelo y cerebro (Van Ham y col., 1994).

En Cocker Spaniels jóvenes, se ha visto una degeneración neuronal multisistémica en varias áreas del cerebro, éstos caninos tenían temblores y paso anormal pero no presentaban ataxia, ni signos de disfunción tálamo-cortical ni lesiones de médula espinal (Jaggy y col., 1988).

En los Cairn Terriers se describió una Neuronopatía cromatolítica multisistémica que afectaba la NM en el asta ventral de la médula espinal, tronco encefálico y núcleo talámico; la cual estaba asociada a una degeneración walleriana en la sustancia blanca de la médula espinal. Ninguno de estos caninos presentaba pérdida neuronal (Zaal y col., 1997).

Se describió una Polineuropatía distal motora y sensorial (mixta) en animales entre 1 a 5 años de edad en las razas Gran Danés (Henricks y col., 1987), Rottweilers (Braund, 2003) y en Boyero de Flandes (da Costa y col., 2005).

Tanto en las razas Leonberger y Rottweiler (2 - 2,5 años) (Oeverman y col., 2008), como en la raza Border Terrier (3 semanas) (Martin-Vaquero y col., 2012), se ha empleado el término Leucoencefalomielopatía para referirse al

proceso patológico en el que el cerebelo, tronco encefálico y la médula espinal cervical fueron los más afectados.

Se denominó como Leucoencefalomielopatía esponjiforme a la enfermedad hallada en la raza Pastor ganadero australiano y en la raza Pastor de las islas Shetland (Lorenz y col., 2011).

Los Golden Retrievers están predispuestos a padecer desórdenes neurológicos específicos de la raza, como miopatía y Neuronopatía. La Neuronopatía sensorial atáxica fue presentada en 20 caninos Golden Retrievers, con un comienzo entre los 2 y 8 meses de edad y progresaban lentamente (Jäderlund y col., 2007). Se reportó una distinción principalmente clínica entre la Axonopatía multisistémica y la Neuronopatía sensorial atáxica propioceptiva. Los caninos con Axonopatía multisistémica y Neuronopatía pueden presentarse con severa tetraparesia, lo que hace dificultoso definir la ataxia (da Costa y col., 2009).

Tabla N°1: Neuronopatías y Axonopatías halladas en caninos

RAZAS	EDAD DE PRESENTACIÓN	REFERENCIAS
Alaskan Husky	2 meses	Wakshlag y col., 2009
Border Collie	5 meses	Harkin y col., 2005; Vermeersch y col., 2005
Border Terriers	3 semanas	Martin-Vaquero y col., 2012
Boyero de Flandes (PL)	1 a 3 años	da Costa y col., 2005
Boxer	2 meses	Braund, 2003
Breton Spaniel	6 a 8 semanas	Cork y col., 1990
Briquet Grifon Vendeano	6 semanas	Mandara y col., 1998
Cairn Terriers	5 a 7 meses	Cummings y col., 1991; Zaal y col., 1997
Cocker Spaniel (H)	6 meses	Jaggy y col., 1988
Dálmatas (PL)	2 a 12 meses	Braund y col., 1994
Dachshund de pelo largo	8 a 10 semanas	Coates y col., 2004

Tabla N°1: Neuronopatías y Axonopatías halladas en caninos (cont.)

Doberman Pinscher	4 semanas	Summers y col., 1995
Golden Retriever (H)	3 a 8 meses	da Costa y col., 2009
Gran Pirineo (PL)	2 a 5 meses	Gabriel y col., 2006
Jack Russell Terrier	2 a 9 meses	Wessman y col., 2004
Labrador Retriever	3 a 5 meses	de Lahunta y col., 1994
Leonbergers (PL)	2 a 2,5 años	Oeverman y col., 2008
Rottweilers (PL)	1 a 3 meses 1,5 a 4 años	Shell y col., 1987; Mahony, 1998; Braund y col., 1994; Salvadori y col., 2005
Saluki	9 semanas	Olby, 2004
Terrier Escocés	10 a 12 semanas	Van Ham y col., 1994
Terrier Ruso Negro (PL)	3 meses	Granger, 2011

Referencias: (PL): la enfermedad se presenta con parálisis laríngea.

(H): acompañada por Hipomielinización.

Felinos

La Axonopatía distal central periférica está caracterizada por la presencia de degeneración axonal en las raíces del SNC y SNP. Se ha descrito una enfermedad degenerativa en felinos de la raza Sagrado de Birmania afectando la sustancia blanca del SNC y SNP. La edad de presentación de los signos clínicos es entre las 8 a 10 semanas de vida y afecta hembras, lo que sugiere un rasgo limitado al sexo, pero se necesitarían datos del pedigree para clarificar la genética de la enfermedad. Es de curso lento, los animales afectados adquieren la posición plantigrada y aducción de la articulación tibiotarsiana, el paso se caracteriza por hipermetría con progresiva ataxia de miembros posteriores y paraparesia. Se sugirió una Axonopatía central debido a la distribución de lesiones que involucraban a ambos sistemas, central y periférico (Moreau, 1991).

Se informó una enfermedad neurológica con sospecha de orígenes hereditarios en 2 felinos de raza Snowshoe de 4 y 8 meses de edad, cercanamente

emparentados. Estos casos se acompañaron de disturbios vestibulares (reflejo óculo-cefálico) en uno y nistagmo pendular en otro. Los estudios electrodiagnósticos y la Biopsia muscular fueron consistentes con una Axonopatía media y miopatía desnervada (Feliu-Pascal y col., 2007).

Bovinos

Ha sido reportada una Axonopatía congénita junto con mielopatía difusa y degeneración walleriana en la raza Holstein – Friesian, se sospechó que la misma tendría un origen hereditario, los animales se caracterizaban por presentar decúbito y debilidad desde el momento del nacimiento (Radostits y col., 2002).

En animales de la raza Pardo Suiza se han diagnosticado varias enfermedades degenerativas, una denominada como síndrome “Weaver”, siendo progresiva y comenzando entre los 5 a 8 meses de edad (Stuart y col., 1983), encontrándose lesiones más prominentes en la médula espinal torácica, las cuales consistían en inflamación axonal, desmielinización secundaria y astrogliosis multifocal (Kweicen y col., 1995).

En otro trabajo se reportó una Axonopatía congénita en ganado de la raza Pardo Suiza a la edad de 3 a 4 semanas. Las lesiones en el SNC incluían esferoides en la sustancia blanca de los cordones ventrales y laterales de la médula espinal, en el tronco encefálico y en la capa granular en el cerebelo. La degeneración y la pérdida de las células de Purkinje eran evidentes (Stuart y col., 1985).

En una ternera de 2 meses y medio de edad de la raza Tyrolean Grey, se halló una Axonopatía degenerativa. Al examen neurológico, la ternera presentó respuesta de amenaza ausente bilateralmente. En los hallazgos histológicos se observaron axones degenerados dispersos y lesiones en los tractos descendentes los cuales incrementaban su severidad en la médula espinal en la parte tóraco-lumbar. La degeneración estaba caracterizada por distensión de capas de mielina en la sustancia blanca, a su vez esta estaba desprovista de axones y contenía fragmentos de mielina, macrófagos y restos celulares (Syring y col., 2010).

Ovinos

Se ha comunicado una Axonopatía degenerativa de carácter hereditario, con presentación a diferentes edades. En ovinos de la raza Coopworth se manifestó al nacer, en Suffolk, entre 1 a 6 meses, y en Merino, aparece a los 4 a 6 años (Radostits y col., 2002).

En un cordero de la raza Dorset de 2 meses de edad, se reportó una Neuropatía congénita con hipomielinización (la mayoría de los axones eran amielínicos o hipomielinícos) (Braund y col., 1993). También se halló esto en la raza Romney en Nueva Zelanda (Lorenz y col., 2011).

Fue descrita una degeneración de la médula espinal de origen desconocido, en la raza Merino. El comienzo de los signos fue entre 5 meses a 2 años de edad (Radostits y col., 2002).

Suinos

Una característica de muchas enfermedades progresivas de NM es la presencia de excesivos neurofilamentos en las NM como fue visto en las razas Yorkshire y Hampshire. Una enfermedad locomotora presentada en la raza Large White, heredada como un rasgo recesivo, fue reportada en la Unión Soviética en el año 1938. Al examen microscópico los cambios degenerativos se encontraban a nivel del asta ventral de la médula espinal y en parte de los núcleos motores de los nervios craneales (O´Toole y col., 1994).

Equinos

Se describe una ENM adquirida, ésta se caracteriza patológicamente por una degeneración de NM del asta ventral de la médula espinal y del núcleo del tronco encefálico. La muerte de neuronas resulta en degeneración axonal secundaria desnervada y atrofia muscular (Valentine y col., 1994).

La degeneración de NM vista en la enfermedad de NM equina es patológicamente similar a la vista en una enfermedad de NM en cebras *Equus burchelli*, se destaca la degeneración neuronal en el asta ventral de la médula espinal y en el tronco encefálico inferior (Higgins y col., 1977). Los animales de la raza Cuarto de Milla son los más afectados y los de la raza Pura Sangre de Carrera también presentan alto riesgo. Además la etiología es desconocida, se sospecha de una deficiencia de vitamina E en la patogénesis, debido a la acumulación de lipofuscina en las neuronas (Valentine y col., 1994).

En equinos australianos se ha identificado una Axonopatía distal, asociada a atrofia muscular neurogénica, esta enfermedad presentó carácter estacional y los animales se recuperaron (Armengou y col., 2010).

4.2 Similitudes entre ENM humanas y ENM caninas.

La ELA humana y las atrofas musculares espinales de la infancia y vida adulta son un grupo esporádico de desórdenes que afectan a un grupo de NM de cerebro y médula espinal (Cork y col., 1990).

La AMCH descrita en animales de la raza Breton Spaniel mostró hallazgos patológicos comunes con la enfermedad de NM en humanos, tales como acumulaciones de neurofilamentos en neuronas, inflamación axonal en el asta ventral de la médula espinal en la forma infantil, mientras que en la adulta se encuentran NM en menor número y las raíces nerviosas correspondientes son más pequeñas debido a la pérdida de axones y quizás, a la atrofia de axones sobrevivientes (Cork y col., 1990).

La enfermedad de CMT se define como una Polineuropatía sensitivo-motora de tipo desmielinizante o axonal, que presenta heterogeneidad genética y clínica, está asociada con mutaciones en más de 30 genes distintos (Lara- Aguilar y col., 2012).

Se sugiere una comparación de esta enfermedad con la manifestada en caninos, pero es difícil dado el pequeño número de casos descritos en cada raza y a la pérdida del conocimiento genético en las mismas (Granger, 2011).

Dado que la primera forma humana de CMT en ser marcada molecularmente fue reportada en 1989, le tomó a la comunidad veterinaria hasta el año 2008, para que un síndrome Neuropático fuera identificado en la raza Golden Retriever (Matiasek y col., 2011). Desde entonces, la primera mutación asociada con un síndrome no hereditario motor y Neuropático fue reportada en la raza Greyhound (Drogemüller y col., 2011).

Los desórdenes caninos tienen el potencial de proporcionar modelos para las enfermedades humanas análogas. En adición, la identificación de la mutación responsable de algunos de los desórdenes neuromusculares caninos, puede conducir a descubrir nuevos casos de CMT humanas, por las cuales aún se debe establecer las bases genéticas (Matiasek y col., 2011).

Se indicó que puede existir una correlación entre las Neuropatías caninas sensoriales hereditarias autonómicas y los subtipos de CMT (Granger, 2011).

La Neuronopatía atáxica sensorial en Golden Retriever fue identificada como un desorden causado por una mutación en el ADN^{mt} heredado maternalmente. A través de la secuenciación del genoma mitocondrial de caninos relacionados entre sí, se identificó una supresión en una base par en la posición 5304 en ARNt^{tyr}, siendo esta secuencia la única relacionada con la enfermedad y no ha sido encontrada en ninguna otra raza (Baranowska y col., 2009).

La Leucoencefalomielopatía espongiiforme reportada en el Pastor ganadero australiano y en el Pastor de las islas Shetland está asociada con una mutación en el citocromo b en el ADN^{mt} (Li y col., 2006).

La Polineuropatía de los Greyhound (Galgos) muestra caninos con similares características clínicas a la enfermedad de CMT en humanos. Los pedigrees analizados sugirieron una herencia autosómica recesiva (Drögemüller y col. 2010).

En un estudio de pedigree se explicó un modelo de herencia autosómica recesiva ligado al cromosoma X en la raza Leonberger. La mutación homocigota reportada es la responsable de aproximadamente un tercio de los casos de las Polineuropatías en dicha raza, es introducida como uno de los potenciales factores genéticos de riesgo (Jäderlund y col., 2011).

4.3 Diagnóstico

Dentro de las herramientas que pueden utilizarse en la actualidad para el diagnóstico de una enfermedad de carácter neurológico degenerativa se encuentran las siguientes:

Examen Neurológico: se realiza para determinar si realmente existe un problema neurológico, dónde está localizado dentro del sistema nervioso, cuál es su gravedad, y qué puede haberlo causado (Chrisman y col., 2003).

Estudios electrofisiológicos: confirman el origen periférico de la enfermedad, algunos de ellos requieren la utilización de anestesia general y experiencia técnica. De importancia se utilizan; electroencefalografía, electromiografía, y velocidad de conducción de nervios motores y sensoriales (Granger, 2011).

La evaluación electrofisiológica proporciona una información invaluable acerca de la severidad de la enfermedad, distribución y carácter del proceso de la enfermedad que está ocurriendo (Granger, 2011).

Biopsia: tanto la muscular como del nervio es una herramienta esencial en el diagnóstico de las enfermedades neuromusculares. A través de la biopsia muscular se examinan los componentes específicos de la unidad motora, sensorial o nervios autónomos, esto hace posible una clasificación más completa de los procesos patológicos (Dickinson y col., 2002). Las secciones histológicas transversales de biopsia de nervios periféricos ayudan a separar las Neuropatías desmielinizantes de las axonales, aunque a menudo muestran una combinación de degeneración axonal y desmielinización. Además se puede describir una enfermedad axonal a partir de la cuantificación de la densidad de fibras mielínicas, por su distribución y tamaño. El estudio de las fibras nerviosas ayuda a caracterizar la mielina patológica, y la utilización de la Microscopía Electrónica permite la visualización directa de axones desmielinizados (Granger, 2011).

En la Neuropatías Sensoriales, los hallazgos predominantes en la biopsia del nervio es la degeneración axonal. Durante los procesos degenerativos, el transporte axonal lento resulta en acumulación de organelos. Para las fibras mielinizadas, la atrofia axonal es reflejada por la presencia de axones pequeños con capa de mielina muy delgada. Para las fibras desmielinizadas, las células de Schwann aparecen desprovistas de axones y aplanadas, pueden formar paquetes de haces de fibras de colágeno alrededor como si éstas fueran axones. Signos de regeneración incluyen la presencia de grupos de pequeñas fibras nerviosas rodeados por una sola célula de Schwann (Granger, 2011).

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir y confirmar la presencia de enfermedades de la motoneurona en caninos Golden Retriever en el Uruguay.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 –Estudiar la evolución clínica de la enfermedad.
- 2 –Estudiar la variación en la paraclínica de los animales afectados.
- 3 –Estudiar la anatomía patológica del proceso.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

CASOS CLÍNICOS

Animales:

Se presentaron a la clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria 2 cachorros caninos machos enteros, de 40 días de edad, de la raza Golden Retriever de 1,5 Kg de peso el Caso N° 1 y 1 Kg el Caso N° 2.

Anamnesis Sanitaria:

Fueron inmunizados a los 37 días de edad con **Vanguard Plus CPV®**, (LABORATORIO PFIZER) la cual provee inmunización activa contra Parvovirus.

Anamnesis Ambiental:

Los caninos permanecieron junto a su madre y hermanos hasta el momento de su internación. Estos residieron en casa de familia ubicada en la ciudad de Montevideo. Fueron alimentados con una dieta comercial para cachorro **Champ®** y leche materna.

Anamnesis Remota Fisiológica:

Provenían de una camada de 9 cachorros nacidos en el primer parto de una hembra de 2 años de edad.

Anamnesis Próxima Patológica:

Al momento de la consulta los propietarios manifestaron que los cachorros presentaban temblores generalizados, atraso en la actividad motora, así como en el desarrollo con respecto al resto de la camada desde ??.

Bajo consentimiento de los propietarios, los caninos fueron internados en las instalaciones de la Facultad de Veterinaria como Casos de Estudio. Luego, a los 3 meses de edad se procedió al régimen de internación domiciliaria.

EXAMEN OBJETIVO GENERAL

Dentro del proceso diagnóstico se comienza con el Examen Objetivo General (EOG). En dicho examen se evalúan los parámetros de temperatura corporal, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. A la inspección se observa el estado de carnes, sensorio, actitudes anómalas, conformación esquelética, visualización de mucosas aparentes, piel y subcutáneo. Palpación de ganglios linfáticos.

EXAMEN NEUROLÓGICO

Una vez identificado el animal y registrados los síntomas relatados por el propietario, se procede al Examen Neurológico propiamente dicho. El mismo

consiste en la evaluación de las reacciones posturales, nervios craneanos y reflejos espinales.

En las reacciones posturales se realizan pruebas de: carretilla, reflejo de propulsión extensor, reacción de salto, hemi-estación y hemi-locomoción, propiocepción consciente (reacción de posicionamiento y reacción táctil), reacción visual, acomodación en el espacio, reacciones tónicas del cuello y reflejo magno (de Andrade Neto, 2003).

Los nervios craneanos se evalúan comenzando por la cabeza, mediante la respuesta de amenaza, de fijación, el reflejo pupilar, presencia de estrabismo, reflejo palpebral, reflejo corneano, presencia de nistagmo, función de glándulas lacrimales. Luego se realizan la prueba de sensibilidad cutánea, tono y movimiento de músculos masticatorios, simetría de músculos faciales, audición, función de deglución, laríngea y digestiva. Por último posición del cuello, musculatura, lengua y tono muscular (de Andrade Neto, 2003).

Dentro de los reflejos espinales se interpretan los reflejos en miembros pelvianos: reflejo patelar, gastrocnemio y tibial craneal. En miembros torácicos: reflejo bicipital, tricipital y extensor radial del carpo. También se incluyen los reflejos nociceptivos: flexor, extensor cruzado, panículo adiposo y reflejo perineal (de Andrade Neto, 2003).

EXÁMENES COLATERALES

Para evaluar el estado general así como la evolución en la paraclínica durante el período de internación de los caninos se emplearon a modo de rutina los siguientes exámenes colaterales:

- ✓ Hemograma: se realizaron a los 60, 90 y 180 días de edad en el Caso N° 1 y hasta los 254 días de edad en el Caso N° 2.

Se extrajeron muestras de sangre (60 días de edad) (90, 180 y 254 días de edad). Para realizar los Hemogramas, las muestras se depositaron en tubo con anticoagulante, fueron procesadas en una centrifuga (**FANEM®**, modelo 2410, San Pablo, Brasil) para micro hematocrito y un analizador (**Humacount®**, Laboratorio Human gg, Wiesbaden, Alemania), en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Veterinaria (Meyer, 2002).

- ✓ Perfil bioquímico: se realizaron a los 60, 90 y 180 días de edad en el Caso N° 1 y hasta los 254 días de edad en el Caso N° 2.

Para realizar la enzimología y el funcional hepático se depositaron las muestras en tubos secos y para evaluar la glicemia se empleó un tubo con fluoruro de sodio (Meyer, 2002).

La urea fue evaluada mediante un método enzimático, colorimétrico, y para la creatinina se utilizó un método no específico y cinético (reacción de JAFFE) (Meyer, 2002) empleando un espectrofotómetro (**Wienerlab-Metrolab®** 1600 DR).

- ✓ Urianálisis (se realizó a los 210 días de edad en el Caso N° 2).

Se recolectó una muestra de micción, se la conservó en heladera y fue remitida al Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Veterinaria.

✓ Imagenología:

- Radiografía de tórax y cráneo (a los 60 días de edad).

El equipo para realizar este examen es un equipo convencional de radiografía fijo (**VETTER REMS®**, Argentina), cuyo rendimiento es de 150 mA y 105 KV. Se emplearon películas **KODAK®** de 35 x 43 cm, y para revelarlas un procesador automático modelo SRX – 101 A. Las radiografías se observaron en un Negatoscopio de luz fluorescente existente en el área de Imagenología de la Facultad de Veterinaria.

- Ultrasonografía abdominal (a los 71 y 138 días de edad).

Se contó con un equipo de ultrasonido (**Pie Medical®**, modelo 100 Falco, Holanda) perteneciente al área de Imagenología de la Facultad de Veterinaria. Para efectuar la técnica se utiliza un transductor sectorial de 7,5 MHz.

Para dichos procedimiento ambos caninos se presentaron con ayuno no menor a 12 horas (Nyland y col., 2004).

✓ Parasitología:

- Coproparasitario (a los 50 días de edad).

Se extrajeron muestras de materia fecal de ambos caninos, se las depositó en recipientes plásticos con cierre hermético y se las derivó al Laboratorio de Parasitología de la Facultad de Veterinaria.

La técnica empleada en el examen coproparasitario fue el método de Willis, el cual es un examen microscópico por enriquecimiento que a través de la flotación, por la que se puede observar la flotación de los huevos de la mayoría de los nematodos gastrointestinales de los caninos (Carballo y col., 2004).

- Serología para *Toxoplasma gondii* / *Neospora caninum* (50, 70, 90 y 180 días de edad).

Se extrajeron muestras de sangre seriadas las cuales se enviaron al Laboratorio de Parasitología de la Facultad de Veterinaria, las mismas se remitieron en tubo seco, dichas muestras fueron sometidas en la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta, en la cual se detectan anticuerpos en suero o para determinar la presencia de antígenos en tejidos o cultivos celulares (Satragno y col., 2010).

✓ Histopatología :

- Biopsia muscular (Se la realizó a los 210 días de edad en el Caso N° 1).

Se tomaron muestras del músculo Bíceps, para dicho procedimiento se practicó el siguiente protocolo anestésico:

-Tramadol. **Tramadol Ion® Gotas**. LABORATORIO ION. Uruguay. (100 mg / ml). Dosis empleada 0,2 ml / VO a una dosis total de 20,4 mg.

-Propofol. **Pofol® INJECTION IV**. LABORATORIO ICU VITA. Uruguay. Dosis empleada 4 ml / IV a una dosis total de 40,8 mg.

Las muestras fueron remitidas en recipientes herméticos con solución de formol al 10 % al Laboratorio de Patología DILAVE Treinta y Tres.

La Biopsia convencional con técnica de fijación de formalina es la más utilizada (Dickinson, 2002).

✓ Electrofisiología:

- Electroencefalograma (Se realizaron 2 exámenes electroencefalográficos a los 231 y 249 días de edad en el Caso N° 2).

Para dicho estudio se contó con el equipo existente en la Unidad de Neurología, el mismo utiliza un software médico de la firma Akonic S.A para electroencefalografía computada y reconstrucción por mapeo color (Sistema **Akonic BIO-PCTM®**, Buenos Aires, Argentina). Incluye 12 canales simultáneos de registro unidos a una interfase analógico-digital y sistema de computación, conformado por computadora portátil **ACER®**.

Se utilizan 12 electrodos colocados en sitios determinados para así obtener una cobertura adecuada de la actividad eléctrica cerebral del animal. Se trabaja con electrodos de aguja de acero inoxidable de 15 mm de longitud (Akonic S.A, Buenos Aires, Argentina), que no provocan ningún tipo de daño al ser introducidas en la piel, ya que los animales no evidencian molestias ni dolor durante las maniobras de colocación.

Los pacientes concurren al examen realizado con 12 hs de ayuno de sólidos y 6 hs de líquido.

Se administró Atropina (**Sulfato de Atropina®**, LABORATORIO RIPOLL). Dosis empleada: 0,49 ml / IM a una dosis total de 2,47 mg.

Luego de 10 minutos, se procedió a administrar Xilacina (**Xilased®**, LABORATORIO VETCROSS). Dosis empleada: 0,11 ml / IM a una dosis total de 2,25 mg.

Al final del estudio se le administró Yohimbina (**Reverze®**, LABORATORIO VETCROSS), como antagonista de la Xilacina (Feijóo y col., 2014).

PROTOCOLO TERAPÉUTICO

Desde el ingreso a internación en Facultad de Veterinaria hasta su eutanasia.

✓ Complejos vitamínicos: asociaciones de Vitaminas del complejo B; B₁ (tiamina mononitrato), B₂ (riboflavina), B₆ (piridoxina clorhidrato) y B₁₂

(cianocobalamina). Éstos complejos fueron administrados en el siguiente orden:

- **Hematon B₁₂ elixir®** (LABORATORIO DISPERT. Uruguay).
Composición: cada 5 ml de solución oral contiene: extracto hepático 1,2 ml, Cloruro de cobalto 2,5 mg, cianocobalamina 7,5 mcg, tiamina mononitrato 15 mg, riboflavina 2 mg y Niacinamida 7,5 mg. Administración oral. Dosis en pequeños animales: 1 ó 2 cucharaditas (5-10 ml) (Guía V vademécum, 2012).
- **Complejo B®** (LABORATORIO DISPERT. Uruguay).
Composición: tiamina mononitrato 6 mg, riboflavina 1 mg, niacinamida 30 mg, pantotenato de Calcio 3 mg, piridoxina clorhidrato 1 mg.
Administración oral. Dosis: 1 comprimido / día (Farmanuario Uruguay, 2014).
- **Complejo B®** (LABORATORIO ICU-VITA. Uruguay).
Composición: tiamina mononitrato 2 mg, riboflavina 2 mg, piridoxina clorhidrato 0,5 mg, niacinamida 10 mg, pantotenato de calcio 0,5 mg.
Administración oral. Dosis: 1 comprimido / día (Farmanuario Uruguay, 2014).
- **B₁₋₆₋₁₂ 1000®** (LABORATORIO ION. Uruguay).
Composición: tiamina HCL 250 mg, piridoxina HLC 250 mg, cianocobalamina 1000 mcg. Administración oral.
Dosis: 1 comprimido / día (Farmanuario Uruguay, 2014).

Estas presentaciones fueron administradas con una diferencia de 15 días entre ellas según la marca disponible en el mercado y la cantidad de comprimidos disponibles por presentación.

- ✓ **Vitamina E:** Antioxidante, utilizado para tratamientos y prevención de patologías del aparato muscular, neuromuscular, cardíaco, hepático, pancreático, respiratorio y reproductivo. Dosis en caninos: 80-120 mg.
 - **Selevit®** (LABORATORIO FATRO. Uruguay). Composición: Selenio 0,15 mg, bajo forma de sodio selenito pentahidrato; Vitamina E 70 mg bajo forma de alfatocoferol acetato; Vitamina B12 0,1 mg, ácido adenosin-5-monofosfórico 5 mg, sorbitol 50 mg. Administración oral. Dosis: 1ml / día. (Guía V Vademécum, 2012).
 - **E 400 IU®** (LABORATORIO LUKENOR S.A - QUALIVITS. U.S.A.). Composición: Vitamina E 400 UI. Dosis: 1 cápsula blanda / día por medio. Administración oral (Farmanuario Uruguay, 2014).

Estos productos fueron administrados con una frecuencia de 30 días entre ellas según la marca y presentación disponible en el mercado. Ya que uno es en presentación líquida y el otro en cápsulas blandas.

- ✓ **Omega 3: Omega 3 (FISH OIL®**, LABORATORIO LUKENOR S.A – QUALIVITS. U.S.A). Administración oral. Dosis: 1 cápsula blanda / día (Farmanuario Uruguay, 2014).

Este producto fue administrado durante los últimos 60 días de vida de los caninos.

✓ **Drogas Anticonvulsivantes**

- **Fenobarbital (Uniletas forte®**, LABORATORIO UNIMEDICAL. Uruguay). Composición: Fenobarbital sódico 100 mg. Dosis 2,5-5 mg / kg cada 12 horas. Administración oral (Delucchi y col., 2010).
- **Diazepam (Unizepan®**, LABORATORIO UNIMEDICAL. Uruguay). Administración Inyectable I/M, I/V, S/C. Dosis 0,5-2 mg / kg (Guía V Vademécum, 2012).

REHABILITACIÓN FÍSICA

Se planteó la posibilidad de ayudar a la recuperación física de los caninos mediante la rehabilitación física.

Se aplicaron las técnicas y modalidades terapéuticas con el propósito de recuperación de ambos pacientes.

Los ejercicios asistidos se realizaron cuando el paciente estaba en estación, y fueron ayudados a sostenerse en una superficie lisa durante un cierto tiempo, a través de las manos o cuerpo del asistente, o valiéndose de elementos como pelotas y cabestrillos.

La hidroterapia fue la otra modalidad de rehabilitación, a nuestros pacientes se les aplicó sesiones de hidroterapia 2 veces por semana, con una duración de veinte minutos cada uno.

Según las condiciones donde estaban alojados los caninos, se aplicó este método por un período de un mes aproximadamente, debido a que los mismos crecieron y el tamaño de la piscina se hizo menor para poder realizar la actividad en ella.

INMUNIZACIONES

Se continuó con la administración de las mismas según el esquema de vacunación de un cachorro, basado en la prevención de las enfermedades causadas por los virus: Adenovirus, Parvovirus, Lyssavirus y Morbillivirus. Además de las enfermedades bacterianas causadas por *Leptospira canicola* y *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

Éstas se realizaron a la edad de 60, 90 y 120 días de vida.

Se emplearon los siguientes productos comerciales:

Hexadog® (LABORATORIO Merial. Uruguay).

Canine Distemper, Adenovirus type 2 Coronavirus / Parainfluenza y Parvovirus® (LABORATORIO Merial. Uruguay).

Previo a cada vacunación se utilizó un antihelmíntico para caninos para el tratamiento de las parasitosis causadas por nematodos con efecto larvicida y adulticida.

Basken suspensión® (LABORATORIO KÖNIG. Uruguay).

CONTROL DE PESO CORPORAL Y TALLA

Se registraron los pesos de ambos caninos semanalmente, así como su talla, se empleó una balanza electrónica (**Kretz®**, modelo 5640 RC Santa Fé, Argentina) del Hospital de Facultad de Veterinaria. El cometido de este control es compararlos con los valores estandarizados para un cachorro de su raza.

EUTANASIA

✓ **Fármacos utilizados**

- Diazepam (**Unizepan®** LABORATORIO UNIMEDICAL, URUGUAY). Dosis empleada: 1 ml / IV a una dosis total de 5,4 mg.
- Ketamina (**Ketamin iny®** LABORATORIO UNIMEDICAL, URUGUAY). Dosis empleada: 3,2 ml / IM a una dosis total de 162 mg.
- Tiopental Sódico (**Unipental®** LABORATORIO UNIMEDICAL, URUGUAY). Dosis empleada 3 ml / IV a una dosis total de 54 mg.

ANATOMÍA PATOLÓGICA MACROSCÓPICA

Para efectuar ambas necropsias se contó con las instalaciones de DILAVE Treinta y Tres. Se tomaron muestras de médula espinal, cervical, torácica y lumbar, así como de encéfalo y cerebelo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA MICROSCÓPICA

El estudio histopatológico se realizó en el Laboratorio de Patología de DILAVE Treinta y Tres. Las muestras de necropsia se fijaron en formol bufferado al 10%, se deshidrataron en alcohol (Procesador automático **OMA®** DM-40,

Brasil), se incluyeron en parafina por métodos de rutina, se cortaron a 5-7 micras (Micrótopo **Leica**® RM 2125, RTS, Alemania) y se colorearon con Hematoxilina & Eosina (coloreador automático Shandon Varistain 24-4, EE.UU). Las láminas se visualizaron en un microscopio **Olympus**® Bx51 (Japón), y se fotografiaron con una cámara **Nikon**® Coolpix 4300 (Japón).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas estudiadas a partir de los datos registrados de peso y edades de los caninos permitieron realizar un análisis estadístico de regresión lineal y correlación. Se consideró un nivel de confianza del 95 %. Los datos fueron analizados en el programa **Microsoft Excel** ® 2010. Las variables serán presentadas como medias \pm EE.

7. RESULTADOS

EXAMEN OBJETIVO GENERAL (90,120, 150, 180 y 254 días de edad).

Los parámetros fueron registrados al momento del ingreso al Hospital de la Facultad (Tabla N° 2). La temperatura se encontraba normal y el resto de los parámetros no presentaban particularidades. A la inspección se destacó la presencia de temblores, los cuales se intensificaban con el estímulo, adoptaban una actitud anómala de “posición de foca” (Fig. 2 y Fig. 3) y también nistagmo de forma horizontal.

El EOG, se continuó, a lo largo del estudio, los parámetros que al inicio eran normales, continuaron constantes. La temperatura presentó oscilaciones con el correr del tiempo (la temperatura normal de un cachorro menor a un año de edad oscila entre 38-38,5 °C). En varias ocasiones se constató un leve aumento de la misma en ambos cachorros, mientras que se registró un descenso en el mes de junio para el Caso N° 2 (Fig. 4. A). La frecuencia respiratoria también se manifestó de forma oscilante. Se comportó de manera similar en ambos casos (Fig. 4. B). El parámetro frecuencia cardíaca fue el que más se aproximó al rango esperado, variando su registro mes a mes en ambos animales (Fig. 4. C).

Sin embargo, el estado de carnes fue en detrimento, al igual que la conformación esquelética. Los temblores de intención fueron disminuyendo, así como también el nistagmo, aunque ambos signos no desaparecieron. Poco tiempo antes de su eutanasia, la posición de decúbito lateral era recurrente, llegando a adoptar la posición de opistótono.

Tabla N° 2. EOG de los caninos al momento de ingreso al Hospital de Facultad.

	Caso N° 1	Caso N° 2
Temperatura (° C)	38.1	37
Frecuencia Cardíaca (Latidos / minuto)	136	160
Respiración (Respiraciones / minuto)	32	24
Estado de carnes	Regular	Regular
Sensorio	Alerta	Alerta
Actitudes anómalas	Temblores, posición de foca, nistagmo horizontal	Temblores, posición de foca, nistagmo horizontal
Conformación esquelética	Sin particularidades	Sin particularidades
Ganglios linfáticos	Sin particularidades	Sin particularidades
Piel y subcutáneo	Sin particularidades	Sin particularidades
Mucosas aparentes	Sin particularidades	Sin particularidades



Fig. 2. Caso N° 1 a los 40 días de edad.



Fig. 3. Caso N° 2 a los 40 días de edad.

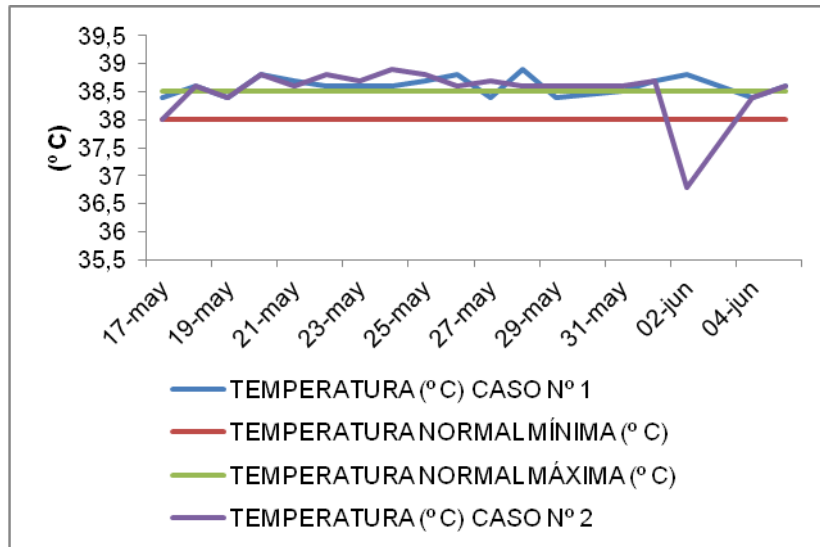


Fig. 4. A. Valores de Temperatura de ambos Casos Clínicos (Rango normal en cachorros 38 - 38,5 ° C).

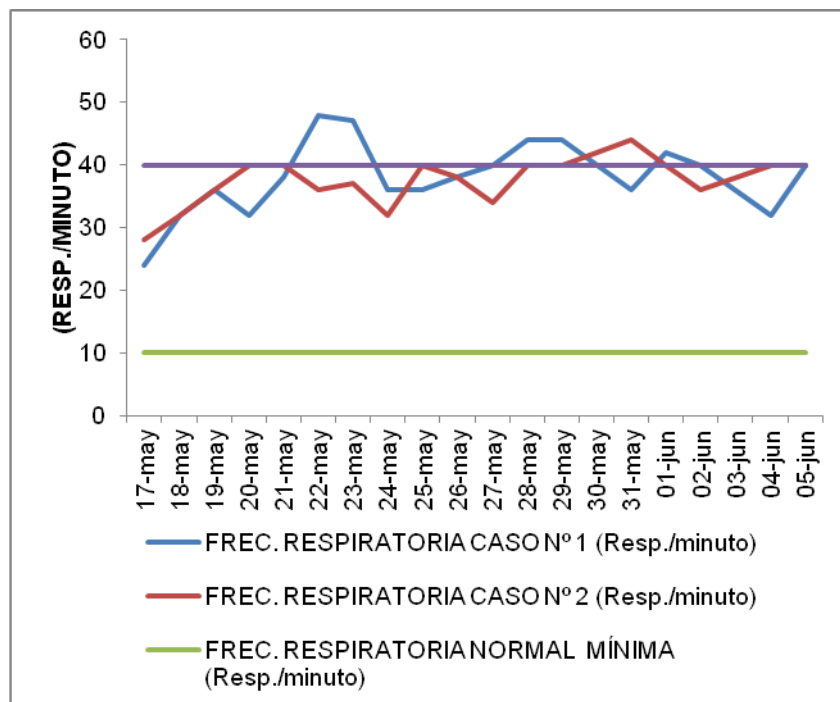


Fig. 4. B. Parámetros de Frecuencia Respiratoria (Rango normal 10 - 40 respiraciones / minuto).

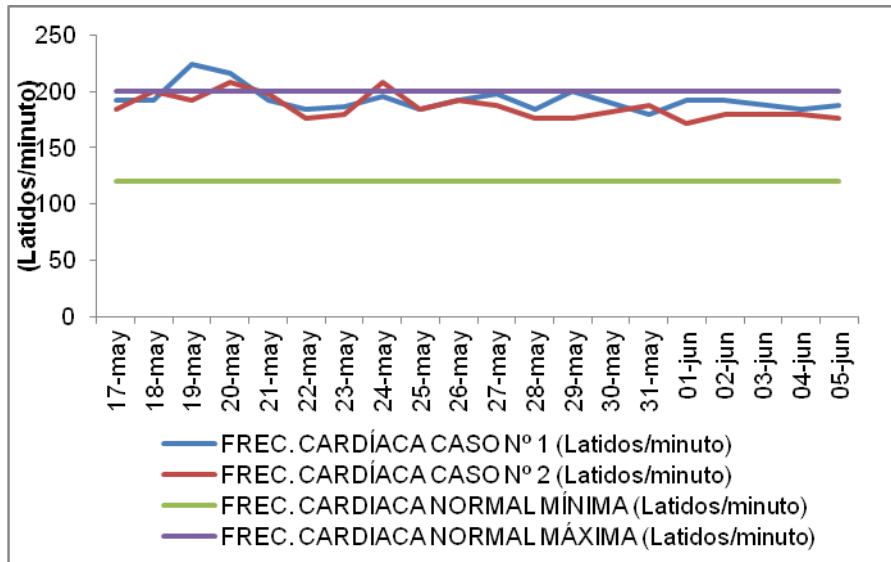


Fig. 4. C. Parámetros de Frecuencia Cardíaca (Rango normal para un cachorro 120 - 220 latidos / minuto).

EXAMEN NEUROLÓGICO

En ambos Casos se registraron anomalías en todos los Exámenes Neurológicos realizados, las que se detallan a continuación (Tabla N° 3 y Tabla N° 4).

Tabla N° 3. Anomalías apreciadas en los Exámenes Neurológicos realizados al Caso N° 1

	<u>CASO N° 1</u>	<u>JUNIO</u>	<u>JULIO</u>	<u>AGOSTO</u>	<u>SETIEMBRE</u>	<u>OCTUBRE</u>
<u>EXAMEN GENERAL</u>	<u>CONDICIÓN MUSCULAR</u>	Atrofia	Atrofia	Atrofia	Atrofia	Atrofia
	<u>POSTURA</u>	Decúbito	Decúbito	Decúbito	Decúbito	Decúbito
	<u>MARCHA / PASO</u>	No Ambulatorio	No Ambulatorio	No Ambulatorio	No Ambulatorio	No Ambulatorio
<u>NERVIOS CRANEANOS</u>	<u>RESPUESTA AMENAZA</u>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	<u>NISTAGMO ESPONTÁNEO</u>	Posición Horizontal	Posición Horizontal	Posición Horizontal	Posición Horizontal	Posición Horizontal
<u>NERVIOS ESPINALES (PROPIOCEPCIÓN CONCIENTE)</u>	<u>PRUEBA DEL SALTO</u>	MA (I): Ausente	MA (I): Disminuido	MA (I): Presente	MA (I): Ausente	MA (I): Ausente
		MA (D): Ausente	MA (D): Ausente	MA (D): Disminuido	MA (D): Ausente	MA (D): Ausente
	MP (I): Ausente	MP (I): Ausente	MP (I): Ausente	MP (I): Ausente	MP (I): Ausente	
	MP (D): Ausente	MP (D): Ausente	MP (D): Ausente	MP (D): Ausente	MP (D): Ausente	

OTRAS OBSERVACIONES

**NERVIOS ESPINALES
(MIEMBROS ANTERIORES)**

<u>PRUEBA DE LOS NUDILLOS</u>	MA (I):	MA (I):	MA (I):	MA (I):	MA (I):
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	MA (D):	MA (D):	MA (D):	MA (D):	MA (D):
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	MP (I):	MP (I):	MP (I):	MP (I):	MP (I):
	Disminuido	Disminuido	Presente	Disminuido	Disminuido
	MP (D):	MP (D):	MP (D):	MP (D):	MP (D):
	Disminuido	Ausente	Presente	Disminuido	Disminuido
<u>HEMIMARCHA</u>	(I): Ausente	(I): Ausente	(I): Ausente	(I): Ausente	(I): Ausente
	(D): Ausente	(D): Ausente	(D): Ausente	(D): Ausente	(D): Ausente
<u>CARRETILLA</u>	MA:	MA:	MA:	MA:	MA:
	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	MP:	MP:	MP:	MP:	MP:
	Disminuido	Ausente	Disminuido	Disminuido	Disminuido
<u>ATROFIA MUSCULAR / TONO</u>	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP
<u>UBICACIÓN VISUAL Y TÁCTIL</u>	Visual:	Visual:	Visual:	Visual:	Visual:
	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido
	Táctil:	Táctil:	Táctil:	Táctil:	Táctil:
	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido
<u>BÍCEPS</u>	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Presente	Disminuido	Presente	Presente	Disminuido
	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Presente	Disminuido	Disminuido	Ausente	Disminuido
<u>TRÍCEPS</u>	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Presente	Ausente	Disminuido	Disminuido	Disminuido
	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Presente	Disminuido	Ausente	Ausente	Presente
<u>ECR</u>	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Presente	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido
	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Presente	Disminuido	Disminuido	Ausente	Disminuido

**NERVIOS ESPINALES
(MIEMBROS POSTERIORES)**

<u>PATELAR</u>	(I): Presente (D): Presente	(I): Presente (D): Presente	(I): Presente (D): Ausente	(I): Presente (D): Disminuido	(I): Presente (D): Presente
<u>CIÁTICO</u>	(I): Ausente (D): Presente	(I): Ausente (D): Disminuido	(I): Presente (D): Ausente	(I): Presente (D): Disminuido	(I): Presente (D): Presente
<u>TIBIAL ANTERIOR</u>	(I): Disminuido (D): Disminuido	(I): Disminuido (D): Presente	(I): Presente (D): Ausente	(I): Disminuido (D): Disminuido	(I): Ausente (D): Ausente
<u>GASTROCNEMIO</u>	(I): Disminuido (D): Presente	(I): Disminuido (D): Ausente	(I): Disminuido (D): Disminuido	(I): Ausente (D): Ausente	(I): Ausente (D): Ausente

(I): Izquierdo, (D): Derecho, MA: Miembro Anterior, MP: Miembro Posterior

Tabla N° 4. Anormalidades apreciadas en los Exámenes Neurológicos realizados al Caso N° 2.

EXAMEN GENERAL

CASO N°2	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE	DICIEMBRE
<u>CONDICIÓN MUSCULAR</u>	Atrofia	Atrofia	Atrofia	Atrofia	Atrofia
<u>POSTURA</u>	Decúbito	Decúbito	Decúbito	Decúbito	Decúbito
<u>MARCHA / PASO</u>	No Ambulatorio	No Ambulatorio	No Ambulatorio	No Ambulatorio	No Ambulatorio

NERVIOS CRANEANOS

<u>RESPUESTA AMENAZA</u>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<u>NISTAGMO ESPONTÁNEO</u>	Posición Horizontal	Posición Horizontal	Posición Horizontal	Posición Horizontal	Posición Horizontal

NERVIOS ESPINALES (PROPIOCEPCIÓN CONCIENTE)

<u>PRUEBA DEL SALTO</u>	MA (I):	MA (I):	MA (I):			
	Ausente	Ausente	Ausente	No	No	
	MA (D):	MA (D):	MA (D):	Realizado	Realizado	
	Ausente	Ausente	Ausente			
	MP (I):	MP (I):	MP (I):	No	No	
	Ausente	Ausente	Ausente	Realizado	Realizado	
	MP (D):	MP (D):	MP (D):			
	Ausente	Ausente	Ausente			
	<u>PRUEBA DE LOS NUDILLOS</u>	MA (I):	MA (I):	MA (I):	MA (I):	MA (I):
	Disminuido	Disminuido	Ausente	Ausente	Ausente	
	MA (D):	MA (D):	MA (D):	MA (D):	MA (D):	
	Disminuido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	
MP (I):	MP (I):	MP (I):	MP (I):	MP (I):		
Disminuido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente		
MP (D):	MP (D):	MP (D):	MP (D):	MP (D):		
Disminuido	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente		
<u>HEMIMARCHA</u>	(I): Ausente (D): Ausente	(I): Ausente (D): Ausente	(I): Ausente (D): Ausente	(I): Ausente (D): Ausente	(I): Ausente (D): Ausente	
<u>CARRETILLA</u>	MA: Disminuido	MA: Ausente	MA: Ausente	MA: Ausente	MA: Ausente	
	MP: Ausente	MP: Disminuido	MP: Disminuido	MP: Disminuido	MP: Disminuido	
<u>ATROFIA MUSCULAR / TONO</u>	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP	Atrofia en MA y en MP	
<u>UBICACIÓN VISUAL Y TÁCTIL</u>	Visual: Disminuido	Visual: Disminuido	Visual: Disminuido	Visual: Disminuido	Visual: Ausente	
	Táctil: Ausente	Táctil: Disminuido	Táctil: Ausente	Táctil: Ausente	Táctil: Ausente	
<u>BÍCEPS</u>	(I): Disminuido	(I): Ausente	(I): Disminuido	(I): Disminuido	(I): Ausente	
	(D): Disminuido	(D): Ausente	(D): Disminuido	(D): Disminuido	(D): Ausente	

OTRAS OBSERVACIONES

**NERVIOS ESPINALES
(MIEMBROS ANTERIORES)**

TRÍCEPS	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Ausente
ECR	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Ausente	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Ausente
PATELAR	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Disminuido	Presente	Presente	Presente	Presente
CIÁTICO	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Disminuido	Disminuido	Presente	Presente	Presente
TIBIAL ANTERIOR	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Ausente	Ausente	Disminuido	Ausente	Disminuido
GASTROCNEMIO	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Ausente	Ausente	Disminuido	Ausente	Disminuido
TIBIAL POSTERIOR	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Disminuido	Presente	Aumentado	Presente	Disminuido
GASTROCNEMIO	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Disminuido	Presente	Ausente	Presente	Disminuido
GASTROCNEMIO	(I):	(I):	(I):	(I):	(I):
	Ausente	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Ausente
GASTROCNEMIO	(D):	(D):	(D):	(D):	(D):
	Presente	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Ausente

(I): Izquierdo, (D): Derecho, MA: Miembro Anterior, MP: Miembro Posterior

EXÁMENES COLATERALES

PERFIL BIOQUÍMICO

CASO N° 1: se observa en la tabla N°5.

Tabla N° 5. A. Perfil Bioquímico del Caso N° 1

<u>CASO N° 1</u>	<u>MAYO</u>	<u>JUNIO</u>	<u>AGOSTO</u>	<u>VALORES NORMALES(*)</u>	<u>UNIDADES</u>
UREA	16	15	38	10-58	mg/dl
CREATININA	0,7	0,7	0,6	0,3-1,4	mg/dl
PROTEÍNA TOTAL	<u>8,8</u>	4,2	4,2	4,0-7,3	g/dl
ALBUMINAS	<u>0,76</u>	2,66	<u>1,92</u>	2,3-3,5	mg/dl
GLOBULINAS	<u>8,04</u>	<u>1,54</u>	2,28	2,1-4,4	g/dl
ALT	10	10	19	10-47	UI/l
AST	20	30	31	11-36	UI/l
FAS	<u>690</u>	<u>1250</u>	<u>828</u>	78-97	UI/l
GLICEMIA	93,2		120	65-120	mg/dl
TRIGLICERIDOS				42-122	mg/dl
CALCIO	<u>17,7</u>			9,8-13	mg/dl
CK	300(+)			103-360(+)	UI/l
LDH	<u>1970(+)</u>			42-206(+)	UI/l
FÓSFORO				7,5-9,0	mg/dl

(*) Valores de referencia para caninos cachorros machos desde 6 semanas a 12 meses de edad (Camps, 1975).

(+) Rango normal a las 6 semanas en un canino macho.

Observamos alteraciones en algunos parámetros como son: Proteínas Totales (aumentadas en el mes de mayo), Albúminas (disminuidas en mayo), Globulinas (aumentadas en mayo), Fosfatasa Alcalina Sérica (FAS) (aumentadas en los tres exámenes), ión Calcio, y Lactato Deshidrogenasa (LDH) (aumentadas).

El aumento de las albúminas, las proteínas totales así como de las globulinas refleja el estado de desnutrición que presentaban los cachorros al inicio del estudio de ambos Casos Clínicos. El aumento en la enzima FAS hasta 3 veces su valor es normal en caninos jóvenes en crecimiento, además de que el canino recibió medicación con Fenobarbital debido a las convulsiones experimentadas, lo que produce un aumento de esta enzima. Mientras que el aumento de la enzima LDH indica un daño a nivel muscular.

CASO N° 2: se observa en la Tabla N° 5. B.

Tabla N° 5. B. Perfil Bioquímico del Caso N° 2

<u>CASO N° 2</u>	<u>MAYO</u>	<u>JUNIO</u>	<u>AGOSTO</u>	<u>DICIEMBRE</u>	<u>VALORES NORMALES(*)</u>	<u>UNIDADES</u>
UREA	45	20	36	28	10-58	mg/dl
CREATININA	<u>2</u>	0,8	0,6		0,3-1,4	mg/dl
PROTEÍNA						
TOTAL	4,96	4,89	4,5	5,2	4,0-7,3	g/dl
ALBUMINAS	<u>0,6</u>	2,97	<u>0,9</u>	2,2	2,3-3,5	g/dl
GLOBULINAS	4,36	<u>1,92</u>	3,6	3	2,1-4,4	g/dl
ALT	10	30	19	<u>110</u>	10-47	UI/l
AST	10	20	51	<u>159</u>	11-36	UI/l
FAS	<u>560</u>	<u>2423</u>	<u>1069</u>	<u>630</u>	78-97	UI/l
GLICEMIA	78		118	82	65-120	mg/dl
TRIGLICERIDOS		84		83	42-122	mg/dl
CALCIO	<u>14,7</u>			11,1	9,8-13	mg/dl
CK	<u>390(+)</u>				103-360(+)	UI/l
LDH	<u>2290(+)</u>				42-206(+)	UI/l
FÓSFORO				<u>6,5</u>	7,5-9	mg/dl

(*) Valores de referencia para caninos cachorros machos desde 6 semanas a 12 meses de edad (Camps, 1975).

(+) Rango normal a las 6 semanas en un canino macho.

En este caso se registraron alteraciones en: Creatinina (aumentada en mayo), Albúminas (disminuida en mayo y agosto), Globulinas (disminuidas en junio), Aspartato Aminotransferasa (AST), y Alanino Aspartato Transferasa (ALT) (en diciembre) FAS, (aumentada en todos los exámenes) LDH (aumentada), ión Calcio e ión Fósforo (disminuido). El Caso N° 2 también presentaba desnutrición, visto esto a través del descenso de Albúminas. Mientras que la administración de Fenobarbital produjo un aumento más notorio de las enzimas hepáticas en este canino. El daño muscular también produjo el aumento de la enzima LDH.

HEMOGRAMA

CASO N° 1: se observa en la Tabla N° 6. A.

Tabla N° 6. A. Valores del Hemograma del Caso N° 1

<u>CASO N° 1</u>	<u>MAYO</u>	<u>JUNIO</u>	<u>AGOSTO</u>	<u>VALORES NORMALES (*)</u>	<u>UNIDADES</u>
HEMOGLOBINA	10,2	8,5	11,6	7,4-18,0	g/dl
HEMATOCRITO	30	23,7	31,6	22,2-50,3	%
HCM	21,4	21,1	21,3	12,5-17,5	pg
VCM	63	59	58	60-77	Fl
CHCM	34	35,7	36,5	31-34	g/dl
RECuento ERITROCITARIO	4,77	4,01	5,42	3,3-7,4	10 x6/ul
<u>FÓRMULA ABSOLUTA</u>					
NEUTRÓFILOS	<u>25194</u>	10787	7314	4766-13416	µl/l
LINFOCITOS	5168	4991	5796	1517-5254	µl/l
MONOCITOS	646	322	414	0-333	µl/l
EOSINÓFILOS	1292	0	276	0-2251	µl/l
BASÓFILOS	0	0	0	0-110	µl/l
RECuento LEUCOCITARIO	<u>32300</u>	16100	13800	7222-18623	µl/l
<u>FÓRMULA RELATIVA</u>					
NEUTRÓFILOS	78	67	53	60-77	%
LINFOCITOS	16	31	42	12-30	%
MONOCITOS	2	2	3	2-10	%
EOSINÓFILOS	4	0	2	2-10	%
BASÓFILOS	0	0	0	RARO	%

(*) Valores de referencia para caninos cachorros machos desde 6 semanas a 12 meses de edad (Camps, 1975).

Dentro de la serie blanca (Neutrófilos, Linfocitos, Monocitos, Eosinófilos y Basófilos), se constató un recuento leucocitario alto en el mes de mayo, en el cual predominaban los Neutrófilos.

CASO N° 2: se observa en la Tabla N° 6. B.

Tabla N° 6. B. Valores del Hemograma del Caso N° 2.

CASO N° 2	MAYO	JUNIO	AGOSTO	DICIEMBRE	VALORES NORMALES (*)	UNIDADES
HEMOCLOBINA	9,9	8,1	10,9	12,3	7,4-18,0	g/dl
HEMATOCRITO	28,7	23,2	29,8	35,4	22,2-50,3	%
HCM	22,3	21,2	21,8	24,3	19,5--24,5	pg
VCM	65	61	60	70	60—77	fl
CHCM	34,5	34,8	36,6	34,7	31—34	g/dl
RECUENTO ERITROCITARIO	4,44	3,82	5,02	5,05	3,3-7,14	10 x6/ul
<u>FÓRMULA ABSOLUTA</u>						
NEUTRÓFILOS	13800	10880	9638	<u>15145</u>	4766-13416	µl/l
LINFOCITOS	4416	1152	2318	3495	1517-5254	µl/l
MONOCITOS	184	512	244	466	0-333	µl/l
EOSINÓFILOS	0	258	0	4194	0-2251	µl/l
BASÓFILOS	0	0	0	0	0-110	µl/l
RECUENTO LEUCOCITARIO	18400	12800	12200	<u>23300</u>	7222-18623	µl/l
<u>FÓRMULA RELATIVA</u>						
NEUTRÓFILOS	75	85	79	65	60-77	%
LINFOCITOS	24	9	19	15	12-30	%
MONOCITOS	1	4	2	2	2-10	%
EOSINÓFILOS	0	2	0	18	2-10	%
BASÓFILOS	0	0	0	0	RARO	%

(*) Valores de referencia para caninos cachorros machos desde 6 semanas a 12 meses de edad (Camps, 1975).

En la serie blanca, se constató un aumento en el recuento leucocitario en el mes de diciembre, con predominancia de Neutrófilos, el resto de los meses anteriores se presentaron normales para su edad.

URIANÁLISIS

El Urianálisis realizado al Caso N° 2, se encontró dentro de los valores normales para todos sus componentes y características (Tabla N° 7).

Tabla N° 7. Valores del Urianálisis en el Caso N° 2.

	<u>PARÁMETROS NORMALES</u>	<u>CASO N° 2</u>
	AMARILLO SUAVE O	
COLOR	AMBAR	AMARILLO SUAVE
ASPECTO	Límpido	Límpido
DENSIDAD	1002-1065	1009
PH	7	7
PROTEÍNAS	0-1 mg / Kg	No
GLUCOSA	Negativo	No
SEDIMENTO	Escasos	Moderada cantidad de células escamosas
C.CETÓNICOS	Negativo	No
BILIRRUBINA	0-2 mg / Kg	No
UROBILINÓGENO	0.5-1 mg / Kg	No
SANGRE	Negativo	No

IMAGENOLOGÍA

RADIOGRAFÍAS DE TÓRAX Y CRÁNEO

En ambos caninos, en las radiografías de cráneo realizadas en proyección lateral se observó un mayor tamaño de las fontanelas con respecto al estándar normal para su edad (Fig. 5. A y Fig. 5. B). Mientras que las radiografías realizadas de tórax no presentaron particularidades significativas.

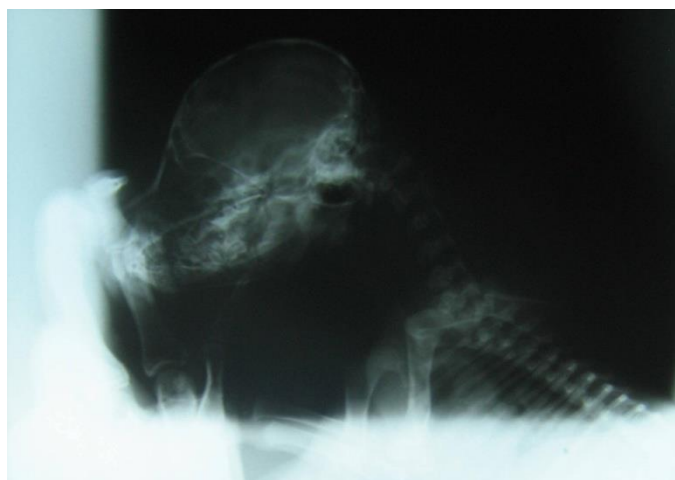


Fig. 5. A. Radiografía de cráneo en proyección lateral del Caso N° 1.



Fig. 5. B. Radiografía de cráneo en proyección lateral del Caso N° 2.

ULTRASONOGRAFÍA ABDOMINAL

En las imágenes por ultrasonografía de cavidad abdominal realizadas en el mes de mayo en ambos caninos se observó una leve hepatomegalia con aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima, las asas intestinales se presentaron con abundante contenido gaseoso, al igual que el estómago. Vejiga, riñones y vesícula biliar se encontraron normales.

En las imágenes realizadas en el mes de agosto no se evidenciaron datos relevantes; tanto riñones como vejiga vesícula biliar permanecieron normales. No se constató hepatomegalia, siendo este órgano de aspecto normal. Se encontró abundante gas en las asas intestinales y estómago, con escaso líquido abdominal.

PARASITOLOGÍA

COPROPARASITARIO: En los exámenes realizados a ambos caninos no se detectaron la presencia de elementos parasitarios.

SEROLÓGICO: En los 5 exámenes realizados a ambos caninos entre los meses de mayo y setiembre no se detectó la presencia de *Toxoplasma gondii* así como tampoco la de *Neospora caninum*.

HISTOPATOLOGÍA

BIOPSIA MUSCULAR

El Caso N° 1 fue el que manifestó una notoria atrofia muscular, la cual fue verificada en este examen.

ELECTROFISIOLOGÍA

ELECTROENCEFALOGRAMA

En el registro obtenido del examen realizado al Caso N° 2 se aprecian descargas polipuntas paroxísticas en la región occipital, las cuales se presentan de manera aislada, focales y asimétricas (Fig. 6).

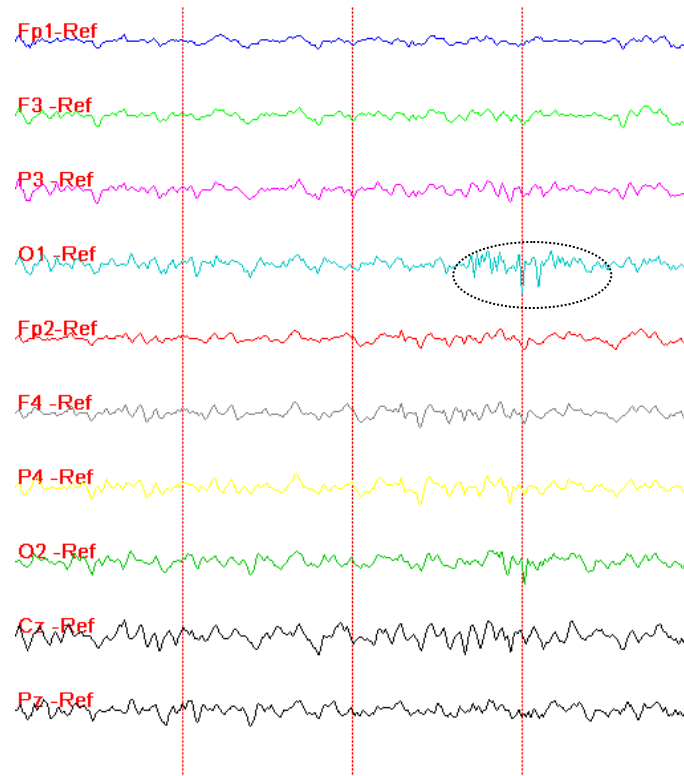


Fig. 6. Trazado electroencefalográfico del Caso N° 2, se observan descargas polipuntas en la región Occipital izquierda (O1-Ref).

TRATAMIENTO

La administración de complementos vitamínicos del complejo B, fue utilizada para controlar la presencia de los temblores de intención, éstos fueron disminuyendo hasta llegar al punto de ser mínimos.

A pesar de emplear todos los mecanismos posibles en la aplicación de la terapia física, la misma no fue efectiva como tratamiento, ya que la atrofia muscular era de origen neurogénico, por lo que la restitución de masa muscular no fue posible.

La terapia anticonvulsivante con Fenobarbital y Diazepam, se efectuó con el fin de controlar las convulsiones, las que se manifestaron primero en el Caso N° 1, llegando a presentar una frecuencia semanal. Para después hacerlo de la misma forma en el otro canino. Una vez efectuada la administración del Fenobarbital las convulsiones comenzaron a controlar su frecuencia de presentación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A partir de los signos clínicos presentados por ambos casos desde el momento de ingreso a consulta, se debe hacer un diagnóstico diferencial con los siguientes síndromes neonatales: Hipoplasia Cerebelosa (Coates y col., 2002), Síndrome de Hipomielinización (Shaking Puppy Syndrome) (Braund y col., 1989; Delucchi y col., 2010) y Axonopatías (Coates y col., 2004). Otros procesos degenerativos a considerar, pero que se presentan como síndromes postnatales son la Abiotrofia (Borras, 2012) y los Desórdenes de Almacenamiento Lisosomal (Devlin, 2004).

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO

Basándonos en la presentación de la enfermedad (temblores generalizados, nistagmo espontáneo horizontal, atrofia muscular más acentuada en miembros posteriores) consideramos hacer un diagnóstico presuntivo con Axonopatías y Neuronopatías.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

PESO CORPORAL Y TALLA

Se mantuvo un registro del peso corporal, el cual tuvo oscilaciones en el periodo de estudio (Tabla N° 8).

Las medidas de talla, así como el peso de los cachorros, son comparados con una tabla de parámetros normales aproximados según el estándar de la raza Golden Retriever (García-Durán, 2010). Aunque el peso se obtuvo con una frecuencia de 7 días, se realizó un promedio para facilitar la comparación con los pesos normales.

Tabla N° 8. Peso y estatura de los Casos Clínicos durante la evolución de su enfermedad en comparación con los parámetros normales para un cachorro estándar de la misma raza.

<u>EDAD</u> (Meses)	<u>PARÁMETROS</u> <u>NORMALES</u>		<u>CASO N° 1</u>		<u>CASO N° 2</u>	
	<u>ESTATURA</u> (cm)	<u>PESO</u> (Kg)	<u>ESTATURA</u> (cm)	<u>PESO</u> (Kg)	<u>ESTATURA</u> (cm)	<u>PESO</u> (Kg)
2,5	38	10,5	34	4,75	33	2,7
3	41	13,5	39	5,75	33	2,95
4	47	19	40	9,9	34	4,6
5	51	24	44	10,8	37	8,25
6	54,5	27,5	46	10,4	44	8,8
7	56,5	31	48	11,5	46	9,2
8	57,5	33	52	11,5	50	9,6
9	58	34,5			50	11,25
				10, 8 (*)		10, 4 (*)

(*) Peso registrado previo a la eutanasia.

Los pesos registrados de ambos caninos fueron inferiores a los normales de un cachorro Golden Retriever estándar. Los valores obtenidos en las mediciones de talla se aproximaron a los de un cachorro normal.

CONDICIÓN FÍSICA

A medida que pasaban los meses se fue observando lo siguiente:

90 días de edad

CASO N° 1: a pesar de ser cuadripléjico lograba desplazarse con sus miembros posteriores, (debido a que la paresia en las 4 extremidades era moderada). Se mantenía en posición de decúbito esternal, manteniendo la cabeza erecta, a pesar de los temblores generalizados.

CASO N° 2: el peso corporal siempre fue inferior al del otro canino. Manifestó los mismos signos, pero el nistagmo era de mayor rapidez en comparación con su hermano.

Aunque necesitaban de asistencia para comenzar a ingerir el alimento, una vez realizada ésta, se alimentaban sin problema.

Se les aplicó terapia física, además de colocarles arneses y collares para ayudarlos a mantenerlos en estación, la cual logró aumentar su masa muscular, pero luego, debido a la falta de ejercicio y al crecimiento se fue perdiendo. Se los mantuvo en buenas condiciones higiénicas lo que contribuyó a evitar heridas secundarias debido al decúbito.

120 días de edad

CASO N° 1: comenzaron los signos de involución, adquiriendo la posición de decúbito lateral por más tiempo, alternándola con la de decúbito esternal. Manifestó su primera convulsión en el mes de julio.

CASO N° 2: los signos mencionados anteriormente se desarrollaron días más tarde.

El nistagmo disminuyó su intensidad en ambos caninos.

150 días de edad

CASO N° 1: adquirió la posición de decúbito lateral permanente, sus miembros anteriores perdieron flexibilidad debido al desuso por lo que al desplazarse empleaba sus miembros posteriores y lo hacía en forma horizontal. La atrofia muscular en miembros posteriores era evidente (Fig. 7). Fue el primero en recibir tratamiento anticonvulsivante.



Fig. 7. Caso N° 1 a los 150 días de edad. Se observa la hiperextensión de miembros anteriores.

CASO N° 2: manifestó su primera convulsión, la que fue seguida de 2 episodios con un intervalo de 1 semana entre ellas. A pesar de la aplicación de férulas, los miembros anteriores comenzaron a desviarse angularmente pero eran flexibles al movimiento. Se aplicaron ejercicios de estación asistida (Fig. 8).



Fig. 8. Caso N° 2 a los 150 días de edad. Se aprecia la desviación angular de miembros anteriores.

180 días de edad

CASO N° 1: al comparar la condición física con la observada a los 90 días de edad se concluyó que ambos caninos involucionaron, siendo el Caso N° 1 el más afectado. Manifestaba dolor al intentar la flexión asistida de miembros anteriores, el opistótono se hizo permanente mientras estaba en decúbito lateral (Fig. 9).

CASO N° 2: adquirió la posición de decúbito lateral permanente, así como la hiperextensión de miembros anteriores, los cuales permitían la flexión. Los episodios convulsivos fueron de menor frecuencia e intensidad que los manifestados por su hermano. No se evidenció opistótono (Fig. 9).

Necesitaban de asistencia para mantenerse frente al plato de comida, por lo que se les brindaba ayuda manual sosteniéndoles la cabeza, lo mismo frente al agua. Se hizo más difícil mantenerlos en la estación asistida, ya que presentaban flacidez en la musculatura de la zona cervical. Se los protegió con superficies acolchadas.



Fig. 9. Casos Clínicos a los 180 días de edad.

214 días de edad

CASO N° 1: se decidió realizar su eutanasia ya que el decúbito lateral era permanente, así como el opistótono, se desarrolló anquilosis en la articulación escápulo-humeral en ambos miembros anteriores. Los episodios convulsivos se hicieron más frecuentes y de mayor intensidad. Días anteriores a su eutanasia se encontraba taquipneico. Al momento de realizar su eutanasia, pesaba 10,800 Kg (Fig. 10).



Fig. 10. Caso N° 1 días previos a su eutanasia. Se observa la posición de opistótono adquirida.

256 días de edad

CASO N° 2: posteriormente a la eutanasia del Caso N° 1, se realizó el estudio anatomo-patológico. A partir de lo observado en la anatomía patológica macro y microscópica, además de lo analizado en los exámenes colaterales, se llegó a un diagnóstico más aproximado de la enfermedad, conociendo que la misma era irreversible, se procedió a realizar la eutanasia del Caso N° 2, que desarrolló sintomatología similar en los días posteriores a la muerte del Caso N° 1, a diferencia de su hermano, presentó regurgitación post ingesta. Al momento de realizar su eutanasia, su peso fue de 10,4 Kg (Fig. 11).



Fig. 11. Caso N° 2 días previos a su eutanasia.

REHABILITACIÓN FÍSICA

En el comienzo de la aplicación de los ejercicios de fisioterapia (Fig. 12) e hidroterapia (Fig. 13), los caninos respondieron a los ejercicios aplicados, llegando a nadar el Caso N° 1 bajo asistencia. Con el transcurso de la enfermedad, no hubo resultados con el empleo de estos métodos de rehabilitación, la condición de ambos caninos fue en detrimento.



Fig. 12. Caso N° 2. Ejercicios de estación asistida sobre superficie lisa.



Fig. 13. Caso Nº 1. Ejercicios de hidroterapia.

CRISIS CONVULSIVAS

Las crisis convulsivas comenzaron a manifestarse por primera vez en el Caso N° 1 a los 120 días de edad. En el período comprendido entre los meses de julio y octubre presentó un total de 8 convulsiones tónico-clónicas generalizadas de diferente duración. Ver gráfico N° 14.

En el Caso N° 2 las crisis comenzaron a los 150 días de edad manteniéndose luego en 2 crisis mensuales. Registrándose un total de 7 crisis entre los meses de agosto y noviembre. Ver gráfico N° 14.

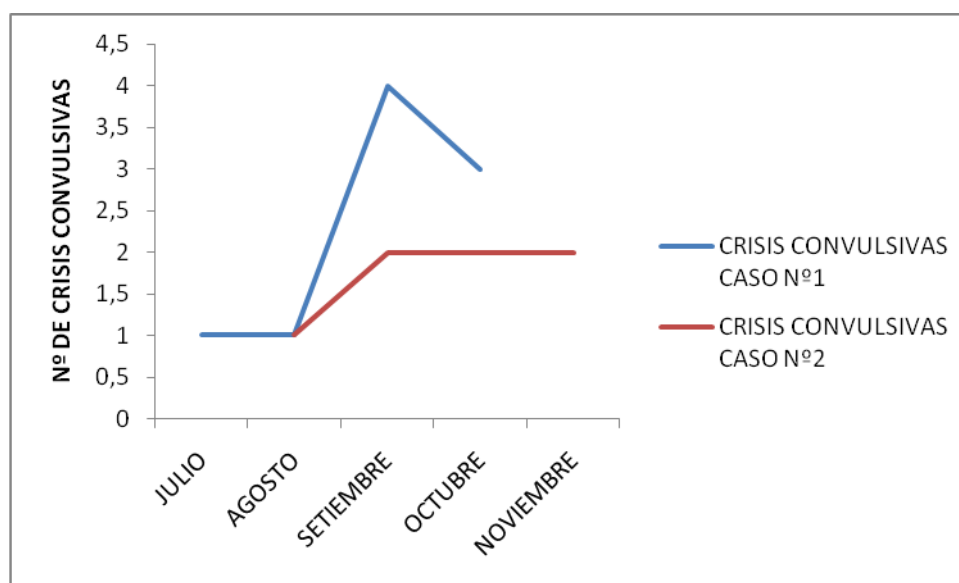


Gráfico N° 14. Crisis convulsivas manifestadas por ambos Casos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

MACROSCÓPICA

Se realizaron ambas necropsias en las instalaciones del DILAVE Treinta y Tres junto al el equipo de patólogos del Dr. Fernando Dutra con un intervalo de un mes entre ellas, encontrándose en lesiones similares a los hallados en la literatura veterinaria que nos aproximaron al diagnóstico.

Al efectuarse la necropsia, la primera anomalía patológica observada fue la atrofia muscular, la cual era más severa en miembros posteriores (Fig. 15 y Fig. 16), siendo más notoria en el Caso N° 1.



Fig. 15. A simple vista se observa la severa atrofia muscular en miembros posteriores.



Fig. 16. Notoria atrofia muscular una vez retirada la piel.

Apertura de cavidad abdominal: el bazo presentaba bordes engrosados y un color congestivo además de esplenomegalia. El resto de los órganos no presentaron particularidades significativas. Se encontraron reservas de grasas en los tres lugares habituales: perineal, pericárdica y epicárdica.

Apertura de cavidad torácica: se hallaron pulmones congestivos y edematosos con la consecuente espuma hallada en tráquea.

A la apertura del cráneo, los encéfalos de ambos casos a simple vista se encontraban normales (Fig. 17. A y B).



Fig. 17. A. Encéfalo del Caso N° 1 sin alteraciones macroscópicas.

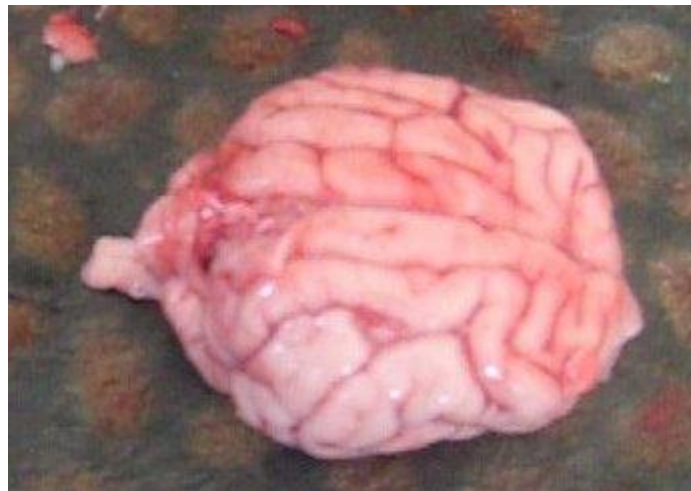


Fig. 17. B. Encéfalo del Caso N° 2 sin alteraciones macroscópicas.

Al realizarse la sección longitudinal del encéfalo se notó una moderada hidrocefalia (Fig. 18). Se registró el peso de uno de los encéfalos, el cual fue de 80 gramos.

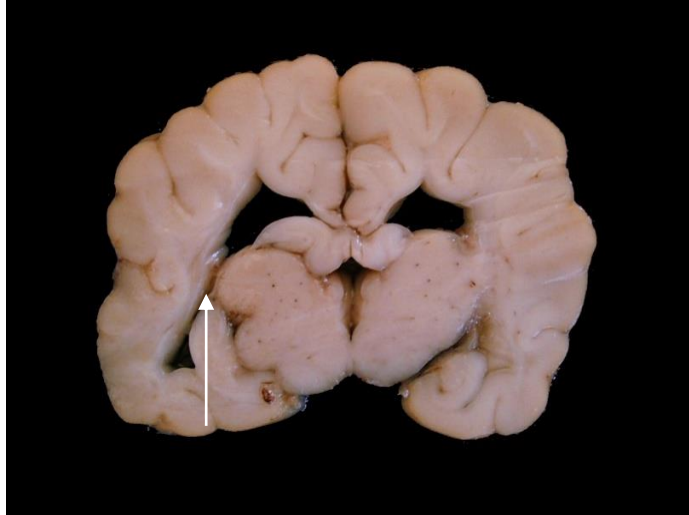


Fig. 18. Moderada hidrocefalia observada en el Caso N° 2 (flecha blanca).

Apertura del canal vertebral: en el Caso N° 1, se observó que la médula espinal estaba atrófica y presentaba una consistencia blanda (Fig. 19).

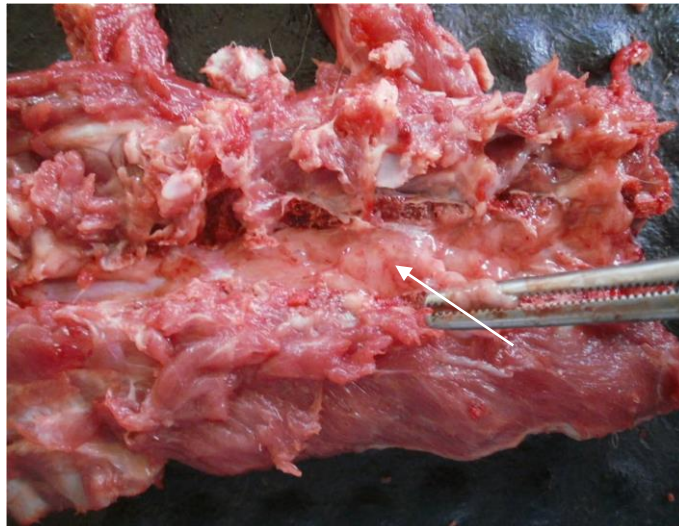


Fig. 19. Consistencia blanda de médula espinal en la apertura del canal vertebral (flecha blanca), Caso N° 1.

A la extracción de médula espinal, se notó una disminución en su ancho, en su parte cervical, en ambos caninos; la misma debería estar ocupando todo el espacio del canal medular y no lo hacía (Fig. 20).

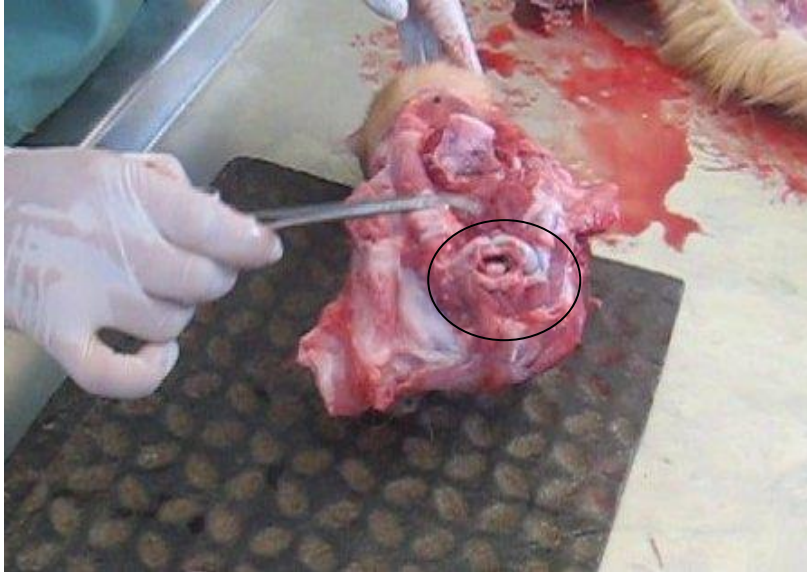


Fig. 20. Comienzo de médula cervical, se observa la disminución de la misma dentro del canal medular (círculo), Caso N° 2.

Al resto de la médula espinal se fue seccionando por partes y se tomaron mediciones de la misma. La médula espinal en la región cervical tenía un espesor de 8 mm, mientras que en la parte media fue de 6 mm, y en la parte posterior de 8 mm (Fig. 21. A y B).

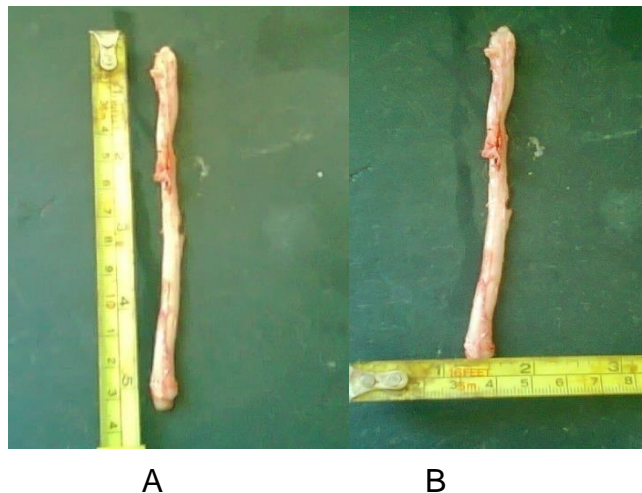


Fig. 21. A y B. Mediciones de médula espinal.

A nivel de las articulaciones, se pudo observar que la articulación escápulo-humeral izquierda presentaba escaso líquido sinovial (Fig. 22).



Fig. 22. Desarrollo anormal del hueso húmero.

MICROSCÓPICA

Según lo hallado microscópicamente en ambos caninos, se observó un proceso patológico degenerativo, no inflamatorio, en médula espinal, donde las lesiones eran más severas a nivel de la región lumbar en el Caso N° 1 y a nivel de la región cervical en el Caso N° 2. A la coloración histológica con hematoxilina y eosina se encontraron lesiones de tipo degenerativas.

En el Caso N° 2 se observó vacuolización y espongiosis severa en el óbex y médula oblonga (Fig. 23), además de lesiones degenerativas en médula espinal (Fig. 24) y parte posterior del tronco encefálico.

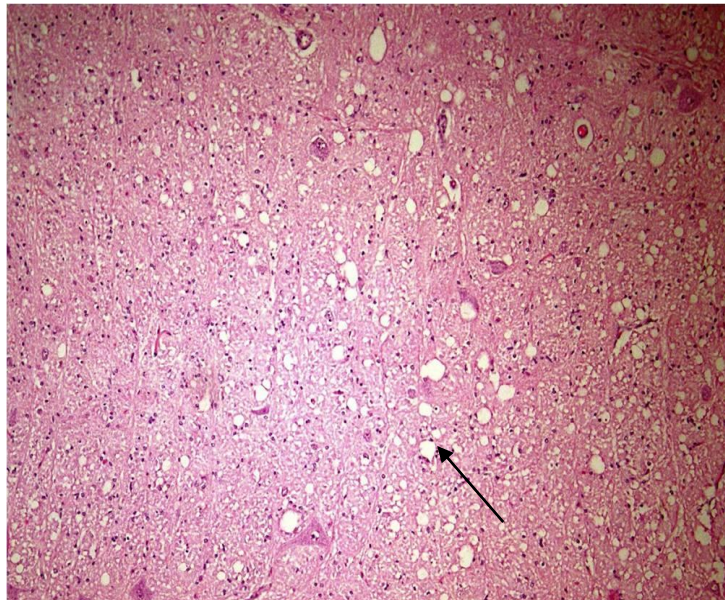


Fig. 23. Vacuolización / Espongiosis (flecha) severa en médula oblonga caudal. Caso N° 2. Coloración con Hematoxilina y Eosina.

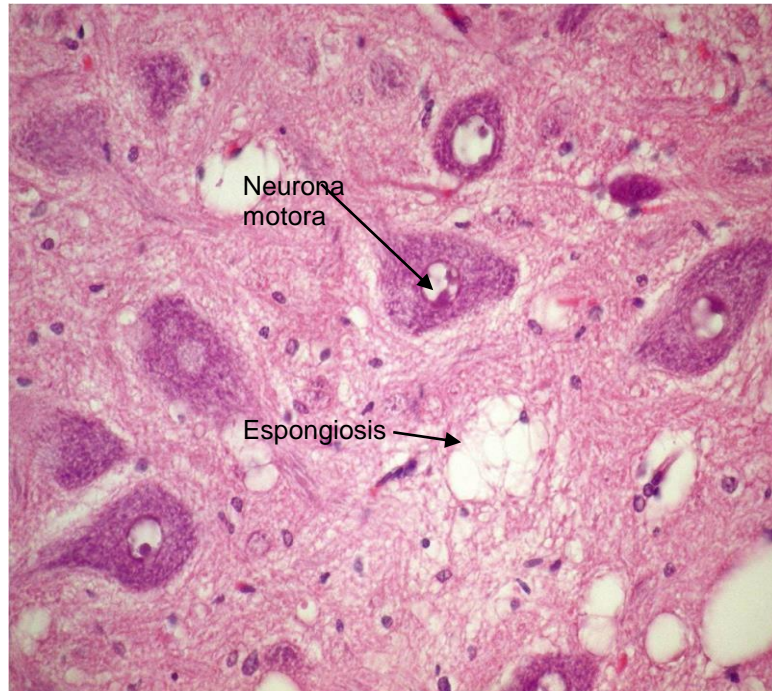


Fig. 24. Vacuolización / Espongiosis en el asta ventral de la médula espinal. Caso N° 2. Coloración con Hematoxilina y Eosina.

Estas lesiones se localizaban en la sustancia blanca de la médula espinal, con desaparición casi completa de los axones y degeneración de la mielina con ausencia de células inflamatorias.

Con el método de coloración cresyl violeta, se observó cierta afección de la sustancia gris, donde se evidenciaron algunos esferoides. En cambio, la sustancia blanca se evidenció mucho más afectada que la sustancia gris, en la cual se percibieron fascículos, y lesión de algunos nervios. Las NM del tronco encefálico se encontraban normales (Fig. 25).

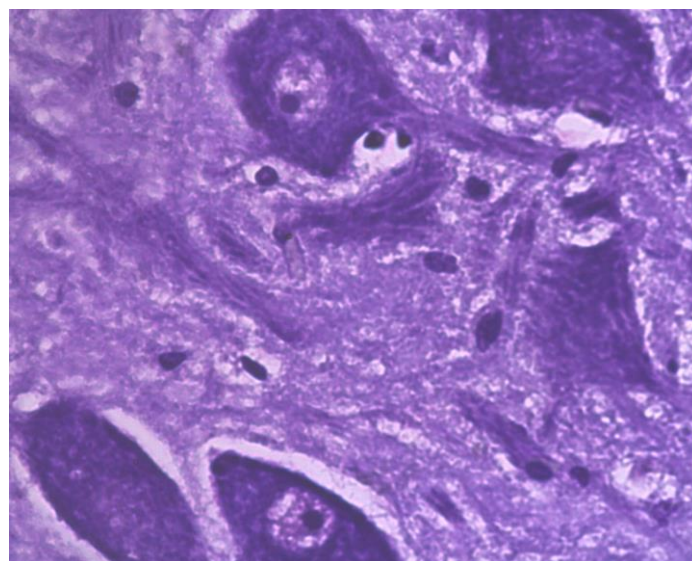


Fig. 25. Neuronas Motoras del tronco encefálico. Coloración con Cresyl Violeta.

En cerebelo se encontró vacuolización en la sustancia blanca y en la capa granulosa (Fig. 26).

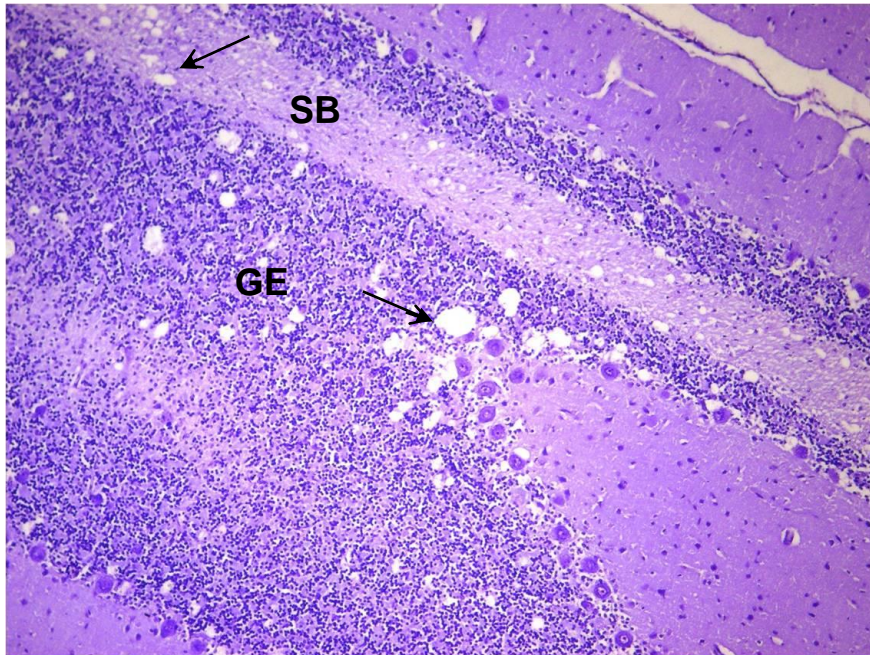


Fig. 26. Vacuolización (flechas) en sustancia blanca (SB) y granular externa (GE) en cerebelo. Caso N° 2. Coloración con Cresyl Violeta.

Por lo tanto, nos encontramos con un proceso degenerativo en la sustancia blanca de la médula espinal donde las lesiones estaban localizadas en los axones motores y sensitivos con degeneración de la capa de mielina. Además de observar lesiones en parte del tronco encefálico.

El proceso patológico fue definido como una Leucomieloencefalopatía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En base a los datos obtenidos en la Tabla N° 8, se extrajeron los valores de peso corporal y de la edad tanto del Caso N° 1 (Tabla N° 9) como del Caso N° 2 (Tabla N° 11). Se describió la relación entre las variables en un análisis de regresión simple.

Ho= No hay relación entre el peso y la edad de los caninos en estudio.

HA= Hay relación entre el peso y la edad de los caninos en estudio.

Tabla N° 9. Datos obtenidos para los valores del Caso N° 1.

CASO N° 1				
<u>EDAD (Meses) x</u>	<u>PESO (Kg) y</u>	Σx^2	Σy^2	Σxy
2,5	4,75	6,25	22,5	11,875
3	5,75	9	33	17,25
4	9,9	16	98	39,6
5	10,8	25	116,64	54
6	10,4	36	108,16	62,4
7	11,5	49	132,25	80,5
8	11,5	64	132,25	92
35,5 (Σx)	64,6 (Σy)	20525	642,935	357,625

De los resultados obtenidos para el Caso N° 1, a la observación del diagrama de dispersión se observa la correlación lineal entre el peso y la edad, siendo ésta positiva (Fig. 27).

Al estudiar los coeficientes, los valores de los coeficientes **a** y **b** fueron; **a** = 3,192422096 y **b** = 1,190226629.

La recta de regresión estimada es $y = 1,19x + 3,19$.

El coeficiente de correlación lineal (**r**) es positivo, con un valor de 0,87, indicando que la fuerza de relación entre las variables es buena. Mientras que el coeficiente de determinación (**R²**), dio un valor de 0,76, lo que indica el porcentaje de ganancia de peso del Caso N° 1 a medida que aumentaba de edad.

Para testear **r**, el valor calculado del estadístico **t**, fue de 4,02, el valor tabulado de **t** para un nivel de confianza del 95 %, es de 1,99. Por lo tanto, se rechaza la

hipótesis nula, existiendo una relación entre el peso y la edad. Para testear el modelo de regresión simple, se realizó el método de mínimos cuadrados.

El valor calculado de **F** fue 16,16; mientras el valor tabulado de **F (1,5)**, para un nivel de confianza de 95 % es 6,6; se rechaza la hipótesis nula, se acepta que la variable peso está relacionada con la edad (Tabla N° 10).

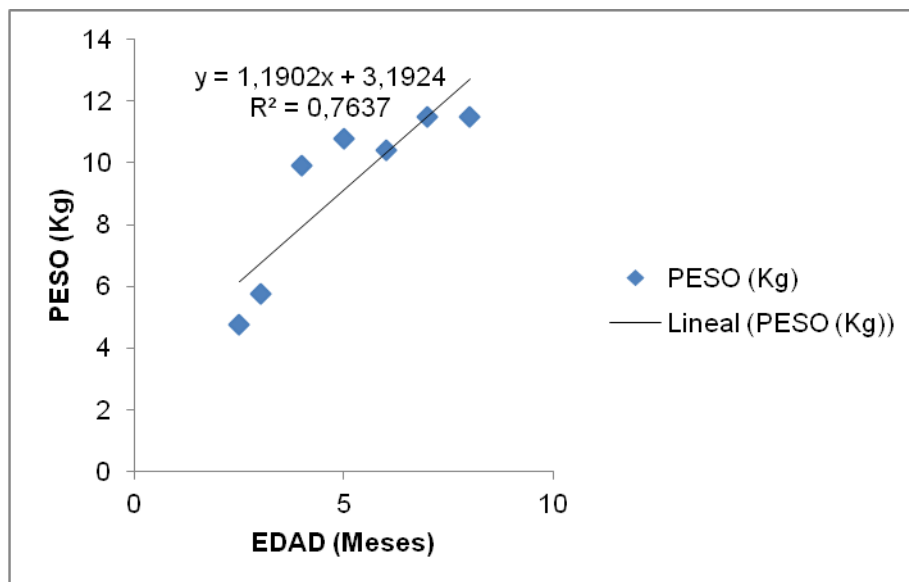


Fig. 27. Correlación lineal entre el peso y la edad del Caso N° 1.

Tabla N° 10. Resumen del análisis estadístico del Caso N° 1.

Estadísticas de la regresión								
Coefficiente de correlación		0,873921912						
Coefficiente de determinación R ²		0,763739509						
R ² ajustado		0,71648741						
Error típico		1,48658901						
Observaciones		7						
ANÁLISIS DE VARIANZA								
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F				
Regresión	1	35,7195513	35,7195513	16,16308136				
Residuos	5	11,04973442	2,209946884					
Total	6	46,76928571						
	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%	Inferior 95,0%	Superior 95,0%
Intercepción	3,192422096	1,603098271	1,99140761	0,103064472	-0,9284732	7,31331739	-0,9284732	7,31331739
Variable X 1	1,190226629	0,296051716	4,020333489	0,010117449	0,42920147	1,95125179	0,42920147	1,95125179

Tabla N° 11. Datos obtenidos del Caso N° 2.

CASO N° 2				
<u>EDAD (Meses) x</u>	<u>PESO (Kg) y</u>	Σx^2	Σy^2	Σxy
2,5	2,7	6,25	7,25	6,75
3	2,95	9	8,7	8,85
4	4,6	16	21,16	18,4
5	8,25	25	68	41,25
6	8,8	36	77,44	52,8
7	9,2	49	84,64	64,4
8	9,6	64	92,16	76,8
9	11,25	81	126,5	101,15
44,5 Σx	57,35 Σy	286,25	486	370,5

Para el Caso N° 2, el diagrama de dispersión también mostró una correlación lineal entre el peso y la edad, siendo también positiva (Fig. 28).

Los valores de los coeficientes de **a** y **b** obtenidos fueron: **a** = -0,22861178; **b** = 1,329862793.

La recta de regresión estimada es $y = 1,329x - 0,228$.

El coeficiente de correlación lineal (**r**) es positivo, con un valor de 0,95, lo que indica que la fuerza de relación entre las variables es muy buena. Por su parte, el coeficiente de determinación (**R²**) dio un valor de 0,91, lo que indica el porcentaje de ganancia de peso en el Caso N° 2 con el aumento de edad.

Para testear **r**, el valor calculado del estadístico **t** fue 8,00, el valor tabulado de **t** calculado por el software fue de -0,23. También se rechaza la hipótesis nula confirmando la relación entre el peso y la edad.

Para testear el modelo de regresión simple por el método de mínimos cuadrados, el valor calculado de **F** fue de 64,0, mientras que el del **F (1,6)** tabulado para un nivel de confianza de 95 % es de 5,99. Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula, aceptando la relación entre el peso y la edad (Tabla N° 12).

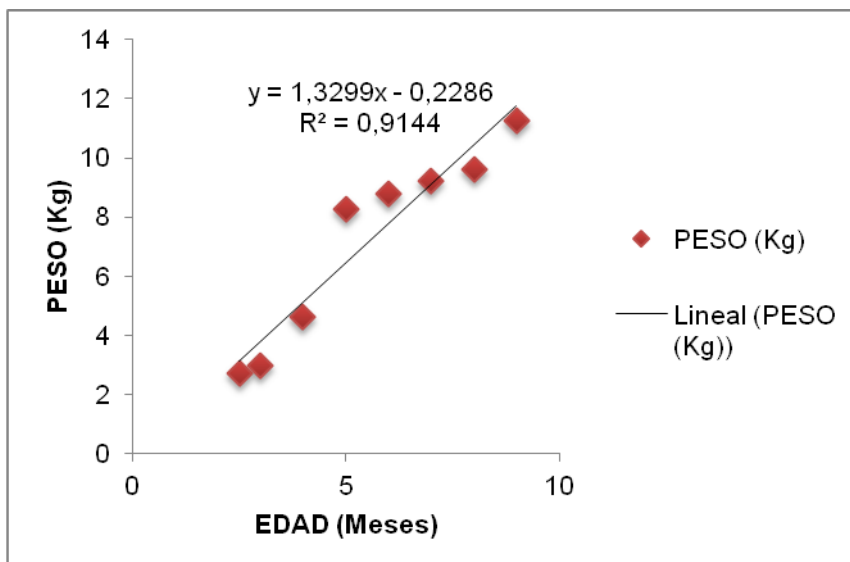


Fig. 28. Correlación entre el peso y la edad del Caso N° 2.

Tabla N° 12. Resumen del análisis estadístico del Caso N° 2.

Estadísticas de la regresión								
Coeficiente de correlación		0,956217065						
Coeficiente de determinación R ²		0,914351076						
R ² ajustado		0,900076255						
Error típico		1,033942386						
Observaciones		8						
ANÁLISIS DE VARIANZA								
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F				
Regresión	1	68,475466	68,47546635	64,05341954				
Residuos	6	6,4142211	1,069036858					
Total	7	74,889688						
	Coeficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%	Inferior 95,0%	Superior 95,0%
Intercepción	-0,22861178	0,9939475	-0,230003891	0,825729671	-2,660714	2,20349	-2,660714	2,20349
Variable X 1	1,329862793	0,1661635	8,003338025	0,000202994	0,9232753	1,7364503	0,9232753	1,7364503

8. DISCUSIÓN

En el presente trabajo la confirmación de la enfermedad conocida como Leucomieloencefalopatía se realizó a través de la histopatología, en la que se encontraron lesiones similares a los reportados por da Costa y colaboradores (2009). Este proceso patológico es clasificado por estos autores como una Neuropatía y Axonopatía multisistémica en la raza Golden Retriever, en donde la lesión principal es una Leucomielopatía difusa con degeneración de NM en el asta ventral de la médula espinal.

Debido a la presentación de los procesos patológicos en nuestros Golden Retriever, se los clasificó como una Leucomieloencefalopatía. Las lesiones predominantes fueron halladas a nivel de la sustancia blanca de la médula espinal, siendo el proceso más severo a nivel cervical en el Caso N° 2. También se observaron lesiones en la parte posterior del tronco encefálico, óxex y médula oblonga, donde existiendo se observó también degeneración de mielina. Y en cerebelo se presentó vacuolización de sustancia blanca y capa granulosa.

Según los reportes consultados, estos hallazgos patológicos coincidieron con los encontrados en otras razas caninas: Labrador Retriever (de Lahunta y col., 1994), Terrier Escocés (Van Ham y col., 1994), Ibizan Hound (Summers y col., 1995), Cocker Spaniel (Jaggy y col., 1998), Jack Russell Terrier (Wessman y col., 2004), Leonberger (Oeverman y col., 2008), Alaskan Husky (Wakshlag y col., 2009) y Border Terrier (Martin-Vaquero y col., 2012).

En nuestros caninos, la atrofia muscular se confirmó a través de la biopsia muscular. Esta puede variar desde mínima a notoria según la presentación de la enfermedad en las distintas razas. Por ejemplo no fue vista en los Ibizan Hound (Summers y col., 1995). Y tiene origen neurogénico, por lo que se atribuye como la causa del bajo peso corporal y no a una desnutrición, ya que en la anatomía patológica macroscópica se hallaron reservas grasas en los 3 lugares habituales; perirenal, pericárdica y epicárdica.

Los caninos estaban casi cuadriléjicos, por lo que la capacidad de movimiento de ambos fue evolucionando de mínima a casi nula. Esto se vio reflejado a nivel de las articulaciones, entre ellas la articulación escápulo-humeral, donde en la necropsia se pudo observar un desarrollo anormal de los huesos, así como un escaso líquido sinovial debido a la falta de movimiento.

Consideramos que la severidad de la enfermedad fue mayor en nuestros casos, ya que mostraron algunos signos clínicos que fueron vistos en otras razas caninas, no así en los Golden Retriever del trabajo mencionado anteriormente. Las regiones afectadas de médula espinal, cerebelo y tronco encefálico observadas en la histopatología presentaron lesiones más severas en comparación con el trabajo de referencia.

Uno de los cachorros presentó regurgitación post ingesta, al igual que lo visto en las razas Rottweiler (Shell y col., 1987; Salvadori y col., 2005), Border Collie (Vermeersch y col., 2005) y Alaskan Husky, (Wakshlag y col., 2009), siendo este signo indicativo de megaesófago en esta raza. A la inspección radiológica

de nuestros caninos no se evidenció el megaesófago, por lo que se puede atribuir la regurgitación a lesiones de médula oblonga caudal. Además no se observaron cambios en la voz como en el Rottweiler (Shell y col., 1987; Salvadori y col., 2005) y en el Alaskan Husky (Wakshlag y col., 2009).

Ambos desarrollaron convulsiones en el mismo período de edad que las registradas en la raza Jack Russell Terrier, las que según Wessman y colaboradores (2004), fueron debidas a lesiones degenerativas del cerebro.

Debemos mencionar como otra causa de convulsiones a la hidrocefalia, ya que ésta fue vista en la anatomía patológica macroscópica, la que pudo ser de origen congénito aunque no manifestaron signos característicos, como agrandamiento del cráneo, prominencia frontal, estrabismo divergente, atrofia del cerebro (Orozco y col., 2001), sí convulsiones, que comenzaron a los 4 meses de edad. Como otra causa posible de convulsiones mencionamos a los traumas cráneo-encefálicos que experimentaron los caninos debido a los constantes temblores de intención.

Al registrar el peso del encéfalo del Caso N° 2, el mismo fue de 80 gramos para una edad de 256 días, el peso corporal registrado al momento de su eutanasia fue de 10,400 Kg. Según la literatura consultada, el peso del encéfalo de un canino macho de la raza Beagle para la misma edad fue de $73,64 \pm 5,10$ gramos, para un peso corporal de $9,86 \pm 0,94$ Kg (So Young Choi y col., 2011), no habiéndose encontrado otros trabajos similares en razas caninas de gran tamaño.

La temperatura normal de un cachorro menor a un año de edad, oscila entre 38 y 38,5° C. Habiendo registrado en nuestros casos, leves aumentos, lo que probablemente fuese consecuencia de los temblores de intención.

Los hallazgos encontrados en los exámenes neurológicos también coincidieron con los observados en la bibliografía consultada. Entre ellos se destaca la respuesta de amenaza, en la raza Jack Russell Terrier (Wessman y col., 2004), sólo 1 de 35 caninos analizados presentó respuesta de amenaza bilateral disminuida. Esto también ocurrió en 2 de 20 caninos de la raza Golden Retriever (Jäderlund, 2009). En nuestros caninos estuvo ausente en todos los exámenes realizados.

La respuesta de amenaza no se desarrolla en caninos hasta las 10 o 12 semanas de edad (de Andrade Neto, 2003). Por lo que en nuestros caninos se consideró esta respuesta anormal a partir del tercer examen neurológico realizado, manteniéndose constante hasta el quinto examen. Esta prueba evalúa además de los nervios ópticos (II) y los nervios faciales (VII), a un grupo de vías que atraviesan el tronco del encéfalo, el cerebro y el cerebelo. A la histología se observó afección de la parte posterior del tronco encefálico.

No se han reportado casos de ENM en caninos que presenten el signo de nistagmo patológico, por lo que éste signo en los cachorros pudo ser causado por lesiones en los nervios que atraviesan el tronco encefálico. El nistagmo normal requiere integridad de los nervios vestibulares (VIII), de los nervios

oculomotores (III), de los nervios trocleares (IV) y de los nervios abducentes (VI), así como de sus conexiones en el tronco del encéfalo.

Por último, el examen de reflejos espinales, tanto de miembros anteriores como posteriores de ambos caninos, se presentaron de disminuidos a ausentes. Los reflejos espinales implican a nervios periféricos y a segmentos medulares específicos, si un reflejo espinal se encuentra deprimido o ausente la lesión se localiza en estos nervios específicos o en su segmento medular (Chrisman y col., 2003). Las lesiones localizadas en la sustancia blanca de las astas ventrales de la médula espinal fueron confirmadas en la histopatología, donde la desaparición de axones era casi completa.

Los exámenes de laboratorio nos revelaron el estado físico de los caninos y nos permitieron orientarnos al estudio de la enfermedad. Los caninos presentaban desnutrición los primeros meses de vida, lo que se vio a partir de los niveles bajos de albúmina reflejados en el perfil bioquímico. La condición de cuadriplejía les impedía tener acceso a la comida mientras convivieron con sus hermanos. Se repitió este estado a los 5 meses de edad, cuando ambos pasaron al régimen de internación domiciliaria, donde también se les alternó la ración habitual (**Eukanuba® Punktal**) con otra ración comercial balanceada de cachorro (**Natural Dog®**, **Nutrapet**), que contenía un porcentaje similar en sus ingredientes.

En un perfil bioquímico, las enzimas hepáticas de un canino en crecimiento pueden presentarse elevadas, sobretodo la FAS. Ambos caninos comenzaron a recibir medicación anticonvulsivante con Fenobarbital a partir de los 150 y 180 días de edad. Por lo que los niveles de la FAS se mantuvieron elevados en todos los exámenes realizados y a esta enzima se le sumaron las enzimas AST y ALT en el Caso N° 2 en el examen del mes de diciembre.

Los datos obtenidos a partir de los hemogramas revelaron una leucocitosis en el Caso N° 1, la que es atribuible al estrés experimentado en la primera extracción de sangre, la que fue realizada en vena yugular. En el Caso N° 2, la leucocitosis reveló un alto conteo de neutrófilos en el mes de diciembre, los que indicaron que se trataba de un proceso crónico.

En los estudios radiológicos, se observó un mayor tamaño de las fontanelas en ambos cráneos con respecto al estándar normal de su raza. Lo que pudo sugerir la presencia de una leve hidrocefalia, que no fue acompañada de los signos clínicos mencionados anteriormente.

A nivel de los exámenes electrofisiológicos, en el registro mostrado en el estudio electroencefalográfico del Caso N° 2 se observó una alteración en el trazado de la región occipital izquierda. Este registro se realizó a los 18 días posteriores al último episodio convulsivo experimentado por el canino, y en él se notó la persistencia focal de la actividad cerebral en esa región.

Dentro de los tratamientos realizados, consideramos que la administración de los complejos vitamínicos del complejo B fue la adecuada, ya que la intensidad de los temblores fue disminuyendo hasta ser casi mínima.

La administración de Fenobarbital fue aumentando el intervalo de presentación de las convulsiones. Esto se pudo apreciar mejor en el Caso N° 2, ya que se presentaron cada 30 días. Por lo tanto se podría decir que el tratamiento fue el correcto ya que fueron disminuyendo su frecuencia.

El análisis estadístico evidenció el comportamiento de ganancia de peso de ambos caninos a medida que aumentaban de edad, a pesar de que el peso de ambos fue inferior en comparación con un cachorro estándar de la misma raza. El aumento de peso fue más constante en el Caso N° 2. El Caso N° 1 experimentó un descenso a los 180 días de edad. Ambos presentaron un descenso brusco al final de sus días, lo que coincide con la evolución de la enfermedad.

Siendo las ENM generalmente causadas por mutaciones en distintos genes, y existiendo un reporte de Baranowska y colaboradores (2009) que indica la presencia de una mutación en el ADNmt, nos propusimos llegar a detectar la presencia de un gen causante de esta enfermedad en esta familia de Golden Retriever. Contamos con la disponibilidad de los propietarios tanto de la madre como del padre de los casos estudiados, se obtuvieron muestras de sangre y de pelo de todos los involucrados, pero por cuestiones de tiempo y disponibilidad de los interesados en el estudio, no pudimos llegar a obtener ningún hallazgo sobre la genética de nuestros Casos Clínicos.

9. CONCLUSIONES

En respuesta a nuestros objetivos se puede concluir que confirmamos la presencia de la enfermedad de motoneurona en caninos Golden Retriever en el Uruguay. Hasta el momento de presentar este trabajo, no contamos con reportes de este tipo de enfermedad en ninguna raza canina en el país, por lo que lo consideramos inédito.

Estas Enfermedades de Neurona Motora no tienen tratamiento efectivo, pueden presentarse algunos signos clínicos propios según la raza canina o incluso especie, pero el proceso patológico es el mismo, generalmente acompañados de desmielinización secundaria.

El grado de severidad de la enfermedad observado en nuestros caninos fue mayor en comparación con los caninos estudiados de su misma raza.

Para poder diagnosticar la enfermedad neurológica, fue necesario el empleo de los exámenes específicos, como el examen neurológico y la biopsia muscular concluyendo el diagnóstico con el estudio anatómico e histopatológico.

El diagnóstico definitivo sólo fue posible a través de la anatomía patológica e histopatología, en el que se pudo estudiar el proceso degenerativo y clasificarlo como una Leucomielencefalopatía.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armengou L, Añor S, Climent F, Shelton G, Monreal L (2010) Antemortem diagnosis of a distal axonopathy causing severe stringhalt in a horse. *J Vet Intern Med* 24 (1): 220–223.
2. Baranowska I, Jäderlund K, Nennesmo I, Holmqvis E, Heidrich N, Larsson N, Andersson G, Gerhart H, Hedhammar A, Wibom R, Andersson L (2009) Sensory Ataxic Neuropathy in Golden Retriever Dogs is caused by a Deletion in the mitochondrial tRNA^{Tyr} Gene. Disponible en: <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.1000499> . Fecha de consulta 5 / 1 / 2014.
3. Borrás Murcia D (2012) Abiotrofia cerebelar. Disponible en: <http://patolvet.wordpress.com/2012/12/10/abiotrofia-cerebelar/#more-391>. Fecha de consulta 6 / 1 / 2014.
4. Braund KG (2003) Neuropathic disorders. En: Vite, CH (Ed.) Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. Ithaca: International Veterinary Information Service. Disponible en: <http://www.ivis.org/advances/Vite/braund20b/chapterfrm.asp>. Fecha de consulta 6 / 1 / 2014.
5. Braund KG, Shores A, Cochrane S, Forrester D, Kwiecien JM, Steiss JE (1994) Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Dalmatians. *Am J Vet Res* 55 (4): 534-542.
6. Braund KG, Scarrat W, Vallat J, Toivio-Kinnucan M, Moll HM (1993) Congenital Hypomyelination Neuropathy in a Lamb. *Vet Pathol* 30: 577-579.
7. Braund KG, Mehta JR, Toivio-Kinnucan M, Amling KA, Shell LG and Matz M.E. (1989) Congenital Hypomyelinating Polyneuropathy in two Golden Retriever Littermates. *Vet Pathol* 26: 202-208.
8. Camps, Jaime (1975) Intervalos de referencia para los valores sanguíneos en perros y gatos. Barcelona Ed. Gallina Blanca Purina. Disponible en: http://dd.aab.cat/pub/jcamps/jcampsactpro/j_campsactpro-109.pdf Fecha de consulta 28 / 7 / 2014.
9. Carballo M, Fernández Barrios S, Rista A (2004) Manual de Trabajos Prácticos de Parasitología. Montevideo, Oficina de Publicaciones de Facultad de Veterinaria. 77 p.
10. Chrisman C, Mariani C, Platt S, Clemmons R (2003) El Examen Neurológico, Criterios y Evaluación. En: Chrisman C, Mariani C, Platt S,

- Clemmons R (Eds). Manual de Neurología Práctica. Barcelona. Ed. Multimédica. 341 p.
11. Coates J, O'Brien D (2004) Inherited Peripheral neuropathies in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34: 1361-1401.
 12. Coates J, O'Brien D, Kline K, Storts R, Johnson G, Shelton G, Patterson E, Abott L (2002) Neonatal cerebellar ataxia in Cotton de Tulear Dogs. *J Vet Intern Med* 16: 680-689.
 13. Cork LC, Price L, Griffin JW, Sack GH Jr (1990) Hereditary canine spinal muscular atrophy. *Canine motor neuron disease. Can J Vet Res* 54: 77-82.
 14. Cork LC, Griffin J, Adams R, Price DL (1980) Animal Model of Human Disease: motor neuron disease: spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis *Am J Pathol*: 100 (2): 599-602.
 15. Cummings JF, de Lahunta A, Gasteiger EL (1991) Multisystemic chromatolytic neuronal degeneration in Cairn Terriers. *J Vet Intern Med* 5: 91-94.
 16. da Costa RC, Parent J M, Poma R and de Lahunta A (2009) Multisystem Axonopathy and Neuronopathy in Golden Retriever Dogs. *J Vet Intern Med* 23: 935-939.
 17. da Costa RC, Parent J, Poma R, Foster R, Basur P, Shelton GD (2005) Adult-onset distal sensorimotor polyneuropathy in Bouvier des Flandres dogs. *J Vet Intern Med* 19: (3) 460 (abstract).
 18. de Lahunta A, Ingram J.T, Cummings J.F and Bell J.S (1994) Labrador retriever central axonopathy. *Prog Vet Neurol* 5: 117-122.
 19. De Andrade Neto J (2003) El examen Neurológico en el cachorro. En: Pellegrino F, Suranti A, Garibaldi L (Eds.) *El libro de Neurología para la práctica clínica*. Bs. As, Intermédica, p. 81-94
 20. Delucchi L, Della Cella C, Baldovino A, Fila D (2010) *Vademécum de uso para pequeños animales*. Montevideo. Central de Impresiones. 230 p.
 21. Delucchi L, Feijóo G, Duran E (2010) Shaking puppy Syndrome (Síndrome del cachorro temblador) en Weimaraner; 3 casos en una misma camada. Primer diagnóstico clínico en Uruguay. *Revista Sociedad Medicina Veterinaria (Montevideo)* 46: (177-180): 51-53.
 22. Devlin TM (2004) Desórdenes de almacenamiento lisosomal. En: Devlin (Eds.) *Bioquímica, 4ª ed.* Barcelona, Ed. Reverté. p. 597-664.
 23. Dickinson P, Le Couteur R (2002) Muscle and Nerve Biopsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 32 (1): 63-102.

24. Drögemüller C, Becker D, Kessler B, Kemter E, Tetens J, Jurina K, Jäderlund K, Flagstad A, Perloski M, Lindblad-Toh K, Matiasek K (2010) A deletion in the N-Myc Downstream Regulated Gene 1 (NDRG1) in Greyhounds with Polyneuropathy. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0011258>. Fecha de consulta 5 / 1 / 2014.
25. Farmanuario Uruguay 2014 (2014). Disponible en www.farmanuario.com. Fecha de consulta 5 / 5 / 2014.
26. Feijóo G, Rodríguez Serpa C, Fumagalli F (2014) Electroencefalografía canina, perspectivas en Uruguay. Revista Médica de Pequeños Animales Vol 1 (1). Disponible en <http://www.suvepa.org.uy/revista>. Fecha de consulta 2 / 5 / 2014.
27. Feliu-Pascual A, Matiasek L, De Risio L, de Stefani A, Beltran E (2007) Neuromuscular disease in Young snowshoe cats. Vet Rec 160 (6): 202-203.
28. Gabriel A, Poncelet L, Van Ham L, Clercx C, Braund KG, Bhatti, S, Detilleux J, Peeters D (2006) Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young related Pyrenean mountain dogs. J Small Anim Pract 47: 144-149.
29. García Durán P (2010) Tablas de crecimiento del Golden Retriever. Disponible en: <http://tugolden-retriever.blogspot.com/2010/12/tablas-de-crecimiento-del-golden.html>. Fecha de consulta 30 / 6 / 2014.
30. Granger N (2011) Canine inherited motor and sensory neuropathies, an updated classification in 22 breed as and comparison to Charcot- Marie-Tooth. Vet J June 188 (3): 274-85. Disponible en: <http://www.elsevier.com/locate/tvjl>. Fecha de consulta 5 / 1 / 2014.
31. Guía V Vademécum (2012) Vademécum de Especiales Veterinarias del Uruguay. Montevideo, Ed. Imprimex. 512 p.
32. Harkin K, Cash W, Shelton D. (2005) Sensory and motor neuropathy in a Border collie. JAVMA 227 (8): 1263-1265.
33. Hazlett M, Smith-Maxie, de Lahunta A (2005) A degenerative encephalomyelopathy in 7 kuvasz puppies. Can Vet J 46: 429-432.
34. Henricks P, Steiss J and Petterson J (1987) Distal polyneuropathy in a great dane. Can Vet J 28: 165-167.
35. Higgins RJ, Vandeveld M, Hoff EJ, Jagar E, Cork L C, Silberman MS (1977) Neurofibrillary Accumulation in the Zebra (Equus burchelli). Acta Neuropathol 37: 1- 5.
36. Jäderlund KH, Baranowska K y Nødvedt A (2011) Inherited Polyneuropathy in Leonberger Dogs. J vet Intern Med 25: 997-1002.

37. Jäderlund KH (2009) Mitochondrially Inherited Sensory Ataxic Neuropathy in Golden Retriever Dogs. Doctoral Thesis. Swedish University of Agricultural Sciences, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science. Uppsala. 72 p.
38. Jäderlund KH, Orvind E, Johnsson E (2007) A neurologic syndrome in golden retrievers presenting as a sensory ataxic neuropathy. *J Vet Intern Med* 21: 1307–1315.
39. Jaggy A, Vandeveld M (1988) Multisystem neuronal degeneration in cocker spaniels. *J Vet Intern Med* 2 (3): 117–120.
40. Kweccien J, Staemphi B, Lach T, Runstedler M (1995) Congenital Axonopathy in Brown Swiss Calf. *Vet Pathol* 32: 72-75.
41. Lara-Aguilar RA, Jaurez-Vaquez CI, Juarez-Rendón KG, Gutierrez-Amavizca BE, Barros-Nuñez P (2012) Enfermedad de Charcot- Marie-Tooth: actualidad y perspectivas. *Ach Neurocién (Mex)* 17 (2): 110-118.
42. Li FY, Cuddon J, Wood S, Patterson J, Shelton G, Duncan I (2006) Canine spongiform leukoencephalomyelopathy is associated with a missense mutation in cytochrome b. *Neurobiology Disease* 21: 35-42.
43. Lorenz M, Coates J, Kent M (2011) Hemiparesia and Ataxia. En: Lorenz M, Coates J, Kent M (Eds.) *Handbook of Veterinary Neurology*. 5ª ed. St. Louis. Elsevier Saunders. p. 162-249.
44. Mahony OM, Knowles KE, Braund KG, Averill DR Jr, Frimberger AE (1998) Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Rottweilers. *J Vet Intern Med* 12 (5): 330–337.
45. Mandara MT, Di Meo A (1998) A Lower Motor Neuron Disease in the Griffon Briquet Vendéen Dog. *Vet Pathol* 35: 412-414.
46. Martin-Vaquero P, da Costa RC, Simmons JK, Beamer GL, Jäderlund KH, Ogleshoe MJ (2012) A novel Spongiform Leukoencephalomyelopathy in Border Terriers Puppies. *J Vet Intern Med* 26: 402-406.
47. Martínez Celis Rodríguez E, Getzemaní Díaz Jiménez R, Netzahualcoyotl Barajas López I, Avilés Torres N, Arnaud Pérez G (2013) Reporte de Hipoplasia Cerebelar en una camada de perros Schnauzer. Disponible en: <http://vanguardiaveterinaria.com.mx/blog/reporte-de-hipoplasia-cerebelar-en-una-camada-de-perros-schnauzer/>. Fecha de consulta 6 / 1 / 2014.

48. Matiasek K, Drögemüller C (2011) Charcot-Marie Tooth disease: Inherited neuropathies revisited. *Vet J* 188: 254-255. Disponible en: www.elsevier.com/locate/tvjil . Fecha de consulta 16 / 9 / 2013.
49. Meyer D, Harvey J (2002) *Medicina Laboratorial Veterinaria: Interpretación y Diagnóstico*. 3ª ed. Barcelona, Multimédica. 452 p.
50. Moreau PM, Vallat JM, Hugon J, Leboutet MJ, Vandeveld M (1991) Peripheral and central distal axonopathy of suspected inherited origin in Birman cats. *Acta Neuropathol (Berl)* 82 (2): 143-146.
51. Nyland T, Mattoon J, (2004) *Diagnóstico Ecográfico en Pequeños Animales*. 2ª Ed. Barcelona Multimédica. 491 p.
52. Oeverman A, Bley T, Konar M, Lang J, Vandeveld (2008) A novel Leukoencephalomyelopathy of Leonberger Dogs. *J Vet Inter Med* 22: 467-471.
53. Olby N (2004) Motor neuron disease. Inherited and acquired. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34: 1403-1418.
54. O'Toole D, Wells G, Ingram J, Cooley W, Hawkins S (1994) Ultrastructural pathology of an inherited lower motor neuron disease of pigs. *J Vet Diagn Invest* 6: 230-237.
55. Orozco S, Arazanzu D (2001) Hidrocefalia Canina. Reporte de casos. *Rev Col Cienc Pec* 14 (2): 173-180.
56. Pareyson D, Marchessi C (2009) Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 8: 654-657.
57. Podell M (2004) Tremor, fasciculations, and movement disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34: 1435-1452.
58. Radostits O, Gay C, Blood D, Hinchcliff (2002) Enfermedades provocadas por la herencia de caracteres indeseables. En: Radostits O, Gay C, Blood D, Hinchcliff (Eds.) *Tratado de las Enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino*. 9ª ed Madrid, Mc Graw-Hill – Interamericana v 2, p. 2047-2090.
59. Rohdin C, Lüdtke L, Wohlstein P, Jäderlund HK (2010) New aspects of hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. *Vet Rec* 166: 557-560.
60. Salvadori C, Tartarelli CL, Baroni M, Mizisin A, Cantile C (2005) Peripheral Nerve Pathology in Two Rottweilers with Neuronal Vacuolation and Spinocerebellar Degeneration. *Vet Pathol* 42: 852-855.
61. Satragno D, Benavidez V, Freyre A (2010) *Manual de procedimientos para la técnica de Inmunofluorescencia*. Montevideo. Ed. Agencia de Cooperación Internacional del Japón. 24 p.

62. Shell LG, Jortner BS, Leib MS (1987) Familial Neuron Motor Disease in Rottweiler Dogs: Neuropathologic Studies. *Vet Pathol* 24: 35-139.
63. Shelton G, Podell M, Poncelet L, Schatzberg S, Patterson E, Powell H, Mizisin A (2003). Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs: a mixed or intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease *Muscle Nerve* 27: 471–477.
64. So-Young Choi, Jae-Sik Hwang, Ill-Hwa Kim, Dae-Yeon Hwang, Hyun-Gu Kang (2011) Basic data on the hematology, serum biochemistry, urology and organ weights of beagle dogs. *Lab Anim Res* 27(4): 283-291.
65. Stuart LD, Leopold HW (1985) Lesions in bovine progressive myeloencephalopathy “Weaver” of Brown Swiss Cattle. *Vet Pathol* 22 (1): 13-23.
66. Summers BA, Cummings JF, De Lahunta A (1995) Hereditary, family and idiopathic degenerative diseases. En: Summers BA, Cummings JF, de Lahunta (Eds.) *Veterinary Neuropathology*. St.Louis. MO: Mosby, p. 281-350.
67. Syring C, Drogemüller C, Oeverman A, Pfister P, Henke D, Müller S, Solkner J, Leeb T, Meylan M (2010) Degenerative Axonopathy in a Tyrolean grey calf. *J Vet Intern Med* 24: 1519-1523.
68. Valentine BA, de Lahunta C, George BA, Summers JF, Cummings TJ and Mohammed HO (1994) Acquired Equine Motor Neuron Disease. *Vet Pathol* 31: 30-138.
69. Van Ham L, Vandeveld M, Desmit M, Tshamala M, De Schhaepdrijver L, Mattheeuws D (1994) A tremor syndrome with a central axonopathy in Scottish Terriers. *J Vet Inter Med* 8 (4): 290-292.
70. Vermeersch K, Van Ham L, Braund KG, Bhatti S, Tshamala M, Chiers K, Schrauwen E (2005) Sensory Neuropathy in two Border Collie puppies *J Small Anim Pract* 46: 295-299.
71. Wakshlag JJ and de Lahunta A (2009) Hereditary encephalomyelopathy in an Alaskan Husky. *J Small Anim Pract* 50: 670-674.
72. Wessman A, Goedde T, Fischer A, Wohselin P, Hamann H, Distl O, Tipold A (2004) Hereditary ataxia in the Jack Russell Terriers-clinical and genetic investigations. *J Vet Inter Med* 18: 515-521.
73. Zaal M, van den Ingh TS, Goedegebuure SA van Nes JJ (1997) Progressive neuronopathy in two Cairn terrier littermates. *Vet Quart* 19: 34-36.