

Doença do neurônio motor dos eqüinos: relato dos primeiros casos na América do Sul

CORRESPONDENCE TO:
Márcio Rubens Graf Kuchembuck
Departamento de Clínica
Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia da UNESP
18618-000 - Botucatu - SP - Brasil

Equine motor neuron disease: report on the first cases in South America

Rogério Martins AMORIM; Márcio Rubens Graf KUCHEMBUCK; Roberto Calderon GONÇALVES; Renée LAUFER; Júlio Lopes SEQUEIRA; Vitalino Dal PAI; Raimundo Souza LOPES

RESUMO

Foram realizados estudos dos casos de 6 eqüinos de raças e idades diferentes, apresentando um quadro clínico caracterizado principalmente por emagrecimento progressivo, atrofia e fraqueza muscular generalizada, fasciculações e tremores musculares, alternância constante de apoio dos membros posteriores, deslocamento do apoio dos membros anteriores caudalmente e dos membros posteriores cranialmente, decúbito lateral prolongado e morte. A confirmação do diagnóstico ocorreu mediante exames histopatológicos da medula espinhal, observando-se uma degeneração e perda dos neurônios localizados no corno ventral do H medular, sendo a lesão mais grave na região das intumescências cervical e lombar. As biópsias musculares revelaram alterações neuromusculares caracterizadas por atrofia neurogênica, complementando o diagnóstico de doença do neurônio motor. A atrofia e fraqueza muscular progressiva, assim como a degeneração dos neurônios motores, são similares àquelas descritas em humanos com esclerose lateral amiotrófica esporádica ou doença de Lou Gehrig's.

UNITERMOS: Neurônios; Equidae; Atrofia muscular; Desnervação.

INTRODUÇÃO

Cummings et al.¹ relataram nos Estados Unidos uma neuronopatia, a qual denominaram de doença do neurônio motor dos eqüinos (Equine Motor Neuron Disease - EMND). Após um estudo retrospectivo realizado no período de janeiro de 1985 a setembro de 1991, em que 32 eqüinos portadores do processo foram identificados por Mohammed et al.¹⁹ (1993), este número subiu para 45 casos, todos na América do Norte⁹. Recentemente, foram reconhecidos nos Estados Unidos 67 casos confirmados e alguns outros suspeitos na Inglaterra^{9,21}.

A doença do neurônio motor é caracterizada patologicamente por uma degeneração dos neurônios localizados na medula espinhal e de alguns núcleos motores do tronco cerebral dos eqüídeos^{3,4,10,23}, manifestando-se clinicamente por atrofia muscular progressiva e fraqueza intensa, similares àquelas descritas na espécie humana, em indivíduos portadores de esclerose lateral amiotrófica ou doença de Lou Gehrig's^{3,4,13,22}. A doença do neurônio motor dos eqüinos e a esclerose lateral amiotrófica no homem apresentam semelhanças clínicas e anatomopatológicas, não possuindo entretanto etiologia

esclarecida^{4,18,24}. Nos últimos dois anos e meio, sinais clínicos sugestivos desta enfermidade vêm sendo observados no Regimento de Cavalaria 9 de Julho da Polícia Militar de São Paulo, acometendo 20 eqüinos, sendo que 6 foram encaminhados ao Serviço de Clínica de Grandes Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP em Botucatu, objetivando o presente relato.

MATERIAL E MÉTODO

O material utilizado consistiu em 6 animais apresentando atrofia e fraqueza muscular, enviados à Clínica de Grandes Animais da FMVZ da UNESP em Botucatu (Quad. 1), os quais foram submetidos a exame clínico geral e neurológico. Os exames complementares constituíram-se da determinação da aspartato-aminotransferase (AST) e creatinoquinase (CK) séricas pelo "kit" comercial CELM e proteína líquórica pelo método do ácido tricloroacético¹⁷. Dos 6 eqüinos, somente 02 tiveram morte espontânea (casos 1 e 2), sendo os demais submetidos à eutanásia (casos 3, 4, 5 e 6). Realizaram-se exames necroscópicos, de acordo com técnicas de rotina, sendo colhi-

dos para histopatologia: encéfalo, medula espinhal, músculos, nervos periféricos, fígado e rins. Este material foi fixado em solução tamponada de formol a 10%, processado conforme protocolo do Serviço de Anatomia Patológica da FMVZ da UNESP em Botucatu, corando-se os cortes, que variavam de 5 a 7µm, pelos métodos de hematoxilina-eosina e Woelcke para bainha de mielina¹⁴. Foram colhidos segmentos de medula espinhal de um animal controle para efeito comparativo (Figs. 5A e 5C).

Fragmentos dos músculos braquiocefálico, glúteo profundo e semimembranoso foram colhidos dos casos 3, 4 e 6; sendo imersos em n-hexana, a -70°C previamente resfriados em nitrogênio líquido e a seguir transferidos para um micrótomo criostato a -20°C. Várias séries de cortes histológicos com

classificadas em SO (Slow Oxydative), FOG (Fast Oxydative Glycolitic) e FG (Fast Glycolitic)¹¹.

RESULTADOS

Sinais clínicos

A manifestação dos sinais clínicos foi variável conforme o estágio de evolução da doença. A fase inicial caracterizou-se por fasciculações musculares leves, mais evidentes na região da escápula e membros posteriores, que se tornavam exacerbadas após exercícios (principalmente em rampas), evoluindo para tremores musculares. Alguns animais apresentavam hiperestesia ao toque, principalmente da musculatura cervical e escapular. A freqüente alternância de apoio dos membros posteriores, bem como o seu deslocamento cranial e dos membros anteriores caudalmente, foi observada em todos os animais acometidos (Fig. 1A, 1B, 1C). Os sinais desenvolveram-se gradativamente, de um a vários meses, com emagrecimento progressivo, apesar de o apetite variar de normal a voraz em alguns casos. Evidenciou-se, assim, um processo de atrofia muscular generalizada e conseqüente fraqueza, caracterizada no exame clínico neurológico pelo arrastar das pinças dos membros posteriores, hipometria, incapacidade de erguer a cabeça, sudorese excessiva após exercício mínimo e episódios intermitentes de decúbito esternal e lateral. A atrofia foi mais acentuada nos grupos musculares da região lombar, membros posteriores (quadríceps, semimembranoso e semitendinoso), na região do pescoço (braquiocefálico e esternecefálico) e da escápula. Os equinos freqüentemente adotavam atitude de decúbito esternal e lateral por longos períodos, aumentando progressivamente a dificuldade do animal em manter-se em estação, permanecendo em decúbito lateral até a morte espontânea ou eutanásia. Nenhum dos 06 animais apresentava envolvimento encefálico, uma vez que possuíam estado mental normal e ausência de alterações dos nervos cranianos. Deficiências proprioceptivas não foram observadas durante o exame neurológico. Os sinais clínicos estão resumidos na Tab. 1.

Patologia clínica

Os achados laboratoriais estão restritos a eventuais alterações da AST e CK séricas e proteína líquórica, relacionados na Tab. 2.

Biópsias musculares

Conforme revelado pelas técnicas morfológicas e histoquímicas empregadas, os músculos estudados mostraram diferentes graus de alterações, sendo mais severas no músculo braquiocefálico. Foram observadas fibras hipertróficas e arredondadas; outras angulosas e atroficas, sob a forma de grupos ou dispersas (Fig. 2A). As reações NADH-TR e SDH

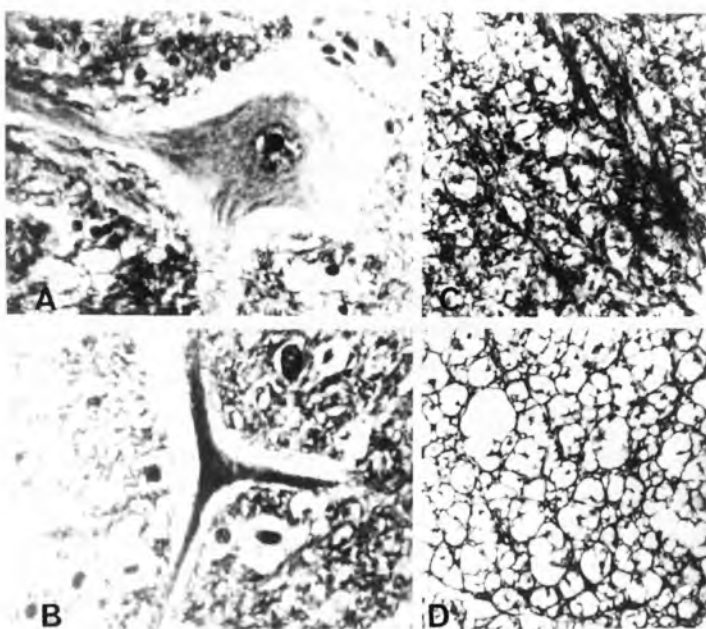


Figura 5

A: Neurônio motor inferior. Animal controle. Coloração de Woelcke 4000x.

B: Caso 3. Neurônio motor inferior em degeneração. Coloração de Woelcke 4000x.

C: Substância branca medular. Animal controle. Coloração de Woelcke 2500x.

D: Caso 3. Substância branca medular. Desmielinização. Coloração de Woelcke.

8µm de espessura foram corados de acordo com os métodos de hematoxilina, tricrômico de Mallory, pelas técnicas do ácido periódico-Schiff (PAS), nicotinamida adenina dinucleotídeo tetrazólio redutase (NADH-TR), ATPase miofibrilar (m-ATPase) em pH 9,4, após pré-incubação em meio ácido (pH 4,35) e em meio alcalino (pH 10,40), succinato desidrogenase (SDH), esterase inespecífica (EI) e oil red[®]. Com base na área, na intensidade e distribuição citológica dos produtos finais das reações histoquímicas, as fibras musculares foram

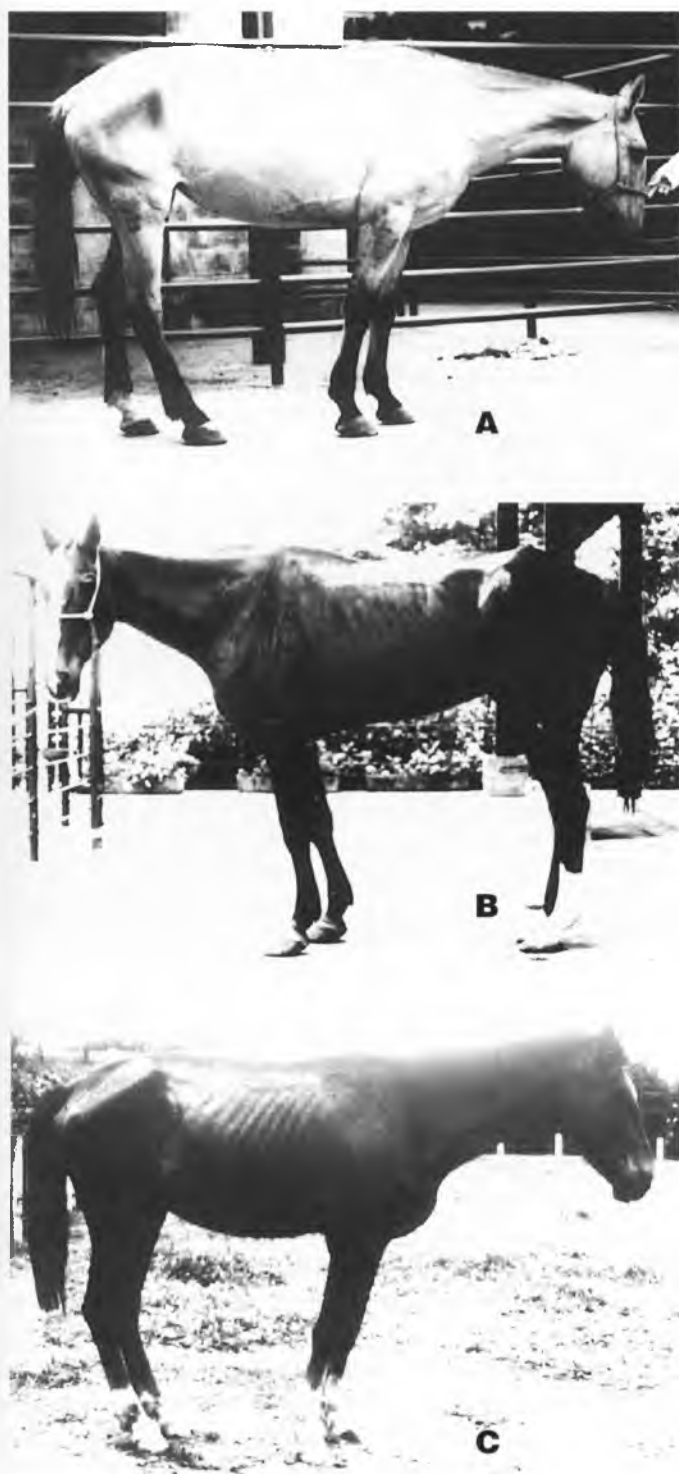


Figura 1

- 1A:** Caso 3. Note o deslocamento do apoio dos membros posteriores cranialmente e dos anteriores caudalmente, atrofia muscular na região cervical e lombar, dificuldade em manter a cabeça erguida.
1B: Atrofia muscular generalizada.
1C: Atrofia muscular e deslocamento do apoio dos membros.

revelaram-se intensas nas fibras angulosas e atroficas. Nas fibras hipertróficas, o produto destas reações mostrou distribuição heterogênea, com áreas desprovidas de reação e outras sob a forma de agregados. A reatividade intensa nas fibras angulosas e atroficas caracterizou deservação, enquanto a distribuição anormal do produto das reações para metabolismo aeróbico revelou lesão metabólica (Fig. 2B). A atrofia revelou-se mais acentuada nas fibras anaeróbicas de contração rápida FG (tipo 2B) e nas fibras aeróbicas de contração rápida FOG (tipo 2A). A atrofia das fibras SO (tipo 1) mostrou-se menos intensa (Fig. 2C). A reação PAS revelou depleção total de glicogênio nas fibras atroficas. Já nas fibras restantes a depleção mostrou-se parcial e de modo heterogêneo (Fig. 2D).

Achados de necropsia

À necropsia, observou-se em todos os animais intensa atrofia muscular acompanhada de edema e áreas focais claras na musculatura, estado nutricional ruim, congestão hepática e dilatação do ventrículo direito. Os demais órgãos apresen-

Tabela 1

Manifestação dos sinais clínicos e evolução de seis animais com doença do neurônio motor dos eqüinos. Botucatu, 1993.

SINAIS CLÍNICOS	CASOS					
	1	2	3	4	5	6
Emagrecimento progressivo	+	+	+	+	+	+
Fasciculações	+	+	+	+	+/-	+
Tremores musculares	+	+	+	+	+/-	+
Hiperestesia	+	+/-	+	+	-	+
Apetite voraz	+	+	+	+	+/-	+
Atrofia muscular	+	+	+	+	+	+
Fraqueza	+	+	+	+	+	+
Hipometria	+	+	+	+	+	+
Troca constante do apoio dos membros posteriores	+	+	+	+	+/-	+
Deslocamento dos membros posteriores cranialmente e dos anteriores caudalmente	+	+	+	+	+	+
Sudorese excessiva	+/-	+	+/-	+	-	+
Inabilidade em erguer a cabeça	+	+	+	+	+	-
Decúbito	+	+	+	+	+	+
Evolução	1 mês	4 meses	2 meses	50 dias	2 meses	1 mês

Nota: +: evidente, +/-: discreto, -: ausente

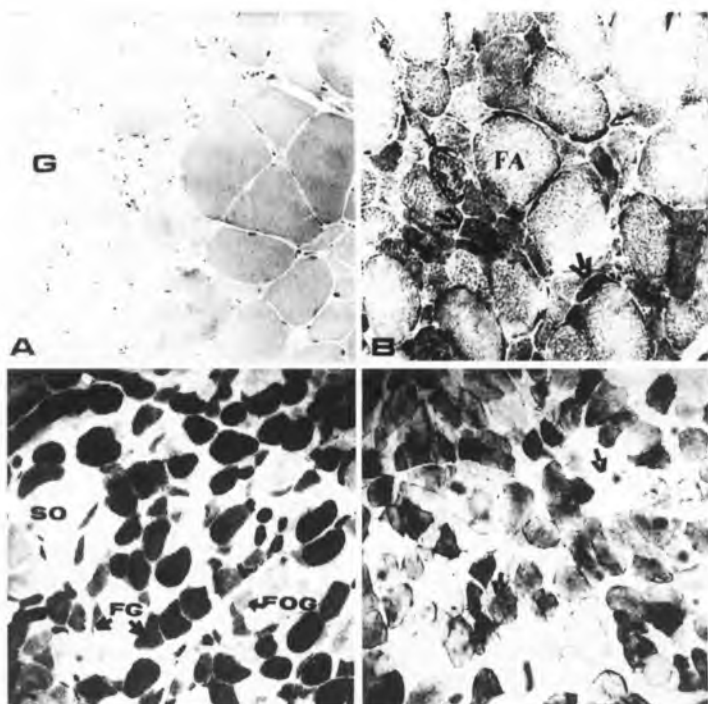


Figura 2

Músculo braquiocefálico. A: Fibras hipertróficas e arredondadas, fibras angulosas e atróficas em grupos (G) e isoladas HE.200x. B: Fibras angulosas e atróficas com intensa reação NADH-TR (setas) e fibras hipertróficas aeróbicas (FA), com distribuição irregular do produto da reação (seta menor) NADH-TR.200x. C: Variável grau de atrofia das fibras FG e FOG, hipertrofia das fibras SO, m-ATPase, pH 10.4, 80x. D: Fibras atróficas e hipertróficas com depleção total ou parcial do glicogênio (setas) PAS.200x.

tavam-se sem alterações macroscópicas significativas.

Histopatologia

O exame microscópico revelou diminuição marcante do número de corpos celulares dos neurônios motores do H medular, sendo mais severa na região ventral das intumescências cervical e lombar da medula espinhal (Fig. 3). Este quadro era representado por vacuolização da substância cinzenta medular, com figuras de cicatriz glial (ausência de soma neuronal) (Fig. 4), alguns neurônios irregulares, pálidos, sem núcleo visível (Fig. 5B), sofrendo neuronofagia e gliose variando de intensidade. A presença de neurônios tumefatos e cromatofílicos foi discreta, podendo-se observar em alguns deles corpúsculos citoplasmáticos eosinofílicos, ovais ou esféricos. Em 3 casos (casos 2, 3 e 5) a gliose foi menos intensa e notou-se um número ainda menor de corpos celulares. Os vasos da substância branca e cinzenta da medula e encéfalo apresentavam-se hiperêmicos. Nos cortes corados pelo método de Woelcke para bainha de mielina, foram observados desmielinização dos axônios, representada pelo acentuado rendilhamento da substância branca (Fig. 5D); fragmentos de

axônio sofrendo degeneração walleriana, com debris de mielina e macrófagos presentes nestas regiões. No fígado e rins de todos os animais observava-se intensa congestão passiva.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A determinação dos diagnósticos diferenciais da doença do neurônio motor dos eqüinos inclui afecções que apresentam sinais clínicos de lesão de medula espinhal e ou sistema muscular. Dentre elas a mieloencefalopatia degenerativa, a mieloencefalite protozoária, a encefalomielite e as mieloencefalopatias virais (raiva e herpesvírus eqüino) também podem acometer os neurônios motores da medula espinhal. Entretanto, o envolvimento destes neurônios na doença do neurônio motor difere tanto clínica como anatomopatologicamente daquele encontrado nestas doenças¹⁻⁵. Clinicamente, a maioria das afecções medulares em eqüinos manifesta-se com déficits proprioceptivos¹⁵. Na doença do neurônio motor dos eqüinos, as deficiências proprioceptivas estão ausentes, diferenciando-a destas outras afecções medulares. A mieloencefalite

Quadro 1

Identificação dos animais com Doença do Neurônio Motor dos Eqüinos. Botucatu, 1993.

Casos	Raça	Sexo (anos)	Idade	Origem
1	Mestiço PSI	Macho	10	São Paulo - SP
2	Brasileiro de Hipismo	Macho	7	São Paulo - SP
3	Mestiço PSI	Fêmea	9	São Paulo - SP
4	Mestiço PSI	Macho	17	São Paulo - SP
5	Mestiço PSI	Macho	11	Itapetininga - SP
6	Brasileiro de Hipismo	Macho	9	São Paulo - SP

Fonte: Regimento de Cavalaria 9 de julho da Polícia Militar de São Paulo.

protozoária pode resultar em degeneração focal ou multifocal de neurônios motores e degeneração da substância branca do encéfalo e medula espinhal, porém a fraqueza resultante dos neurônios motores inferiores é localizada e freqüentemente assimétrica¹⁵. A polioencefalomielite causada pelo vírus da raiva pode inicialmente produzir sinais clínicos sugestivos de doença do neurônio motor¹⁵. Entretanto a lesão rapidamente torna-se difusa sendo acompanhada por outros sinais neurológicos^{5,16}. A ausência clínica de disfunções encefálicas nos casos estudados foi um fator importante na exclusão dos problemas neurológicos que freqüentemente se manifestam com encefalopatia.

No exame microscópico dessas afecções podem ser notados manguitos perivasculares; infiltrado inflamatório mono ou polimorfonuclear, corpúsculos de inclusão; ou até mesmo o protozoário presente no tecido nervoso. Além disso, as alterações

Tabela 2

Achados laboratoriais de seis animais com Doença do Neurônio Motor dos Eqüinos. Botucatu, 1993.

	Valores normais	Casos							
		1	2	3	4	5	6	X	Sd
AST _{sérica}	58-94 U/L ^(a)	361,5	298,8	180,7	154,2	108,5	287,4	231,8	98,22
CK _{sérica}	2,4-23,4U/L ^(b)	98,4	32,8	34,4	66,4	65,4	106,6	67,33	30,95
Proteína líquórica	5-100mg/dl ^(c)	40,0	—	142,5	144,0	49,9	58,8	87,04	51,74

(a) PEARSON; GRAIG²⁰, 1980

(b) KANEKO¹², 1989

(c) MAYHEW¹⁷, 1977

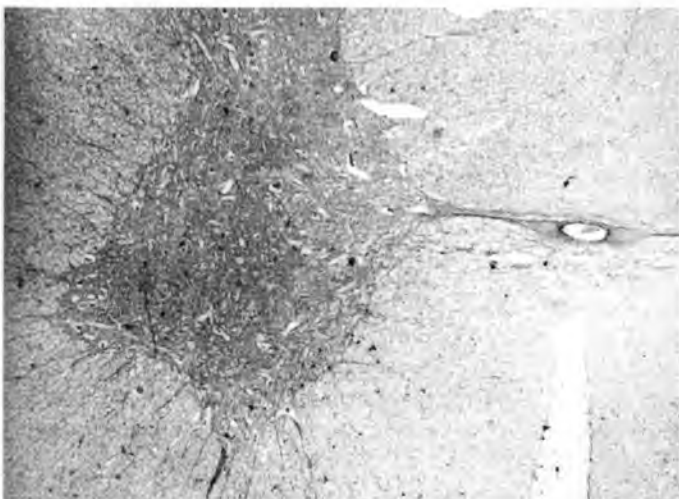


Figura 3

Caso 1. Corno ventral da medula espinhal. Porção lombar. Diminuição marcante dos neurônios motores inferiores. HE.200x.

encefálicas são mais graves do que aquelas observadas na doença do neurônio motor, onde há, basicamente, gliose moderada.

A hiperproteinorraquia foi mais evidente em alguns animais que apresentavam progressão dos sinais clínicos. Esta elevação da proteína líquórica pode refletir o processo de degeneração e morte dos neurônios da medula espinhal⁶. Nos animais cronicamente afetados espera-se que esta assumam valores normais para a espécie (5-100mg/dl)¹¹. As médias dos valores de AST e CK, nos casos estudados (Tab. 2), estavam acima dos valores normais segundo Pearson; Graig²⁰, 1980 e Kaneko¹², 1989, respectivamente. A atividade sérica das enzimas musculares (AST e CK) pode estar moderada ou acentuadamente elevada, na dependência de tremores intensos e ou decúbito freqüente. Porém, nos animais cronicamente afetados, estes valores tendem a retornar aos níveis normais⁶.

As biópsias musculares revelaram atrofia de fibras dispersas e em grupos de ambos os tipos 1 e 2; sendo porém menos

intensa nas fibras de tipo 1, as quais também apresentaram formas hipertróficas. Atrofia de pequenos e grandes grupos de fibras de ambos os tipos 1 e 2 é observada em músculos severamente afetados pela doença do neurônio motor, sendo patognomônica de deservação⁷⁻²¹. Os achados musculares caracterizaram uma atrofia neurogênica das fibras associada com lesões metabólicas. Tais alterações podem ser classificadas dentro de um padrão misto de neuropatia com miopatia. Neste, observa-se a presença de fibras angulosas e atroficas, hipertrofia de fibras (primariamente do tipo 1), algumas fibras sofrendo fagocitose e fibras com áreas citoplasmáticas de baixa reatividade metabólica (denominadas "mini-cores" e "moth-eaten")¹.

Os achados histopatológicos medulares do presente trabalho diferem daqueles observados por Cummings et al.³ (1990), em relação à marcante presença de neurônios motores tumefatos e cromalíticos, bem como à menor presença de células com corpúsculos citoplasmáticos eosinofílicos³. A gliose variou conforme a evolução do processo, sendo muito discreta nos casos crônicos, nos quais predominaram figuras de cicatrizes gliais. O quadro de desmielinização justifica-se pela degeneração walleriana dos axônios, consequência da morte do soma neuronal¹¹. Apesar das lesões do sistema nervoso central não apresentarem um padrão histopatológico idêntico àquele descrito por Cummings et al.³ (1990), indicam tratar-se da doença do neurônio motor dos eqüinos, uma vez que clinicamente o processo é idêntico ao proposto por estes autores, e as alterações microscópi-

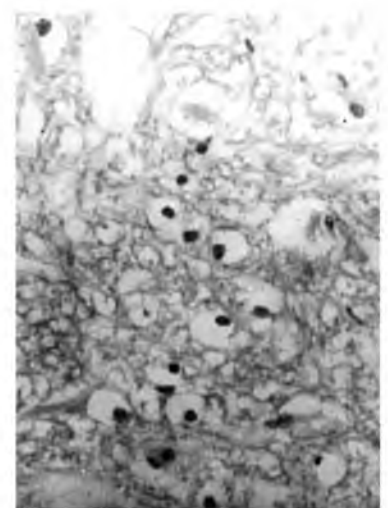


Figura 4

Corno ventral da medula espinhal. Cicatriz gliial. HE.2500x.

cas demonstraram diminuição acentuada dos neurônios motores inferiores. Tal variação do padrão histopatológico pode estar relacionada com a severidade do processo ou mesmo com diferentes formas de uma mesma doença, a exemplo do que é observado na esclerose lateral amiotrófica em humanos.

Estudos com equinos portadores do processo devem ser realizados com o objetivo de se conseguir avanços na elucidação da etiopatogenia desta neuropatia, assim como avaliar a possibilidade de a doença do neurônio motor dos equinos ser utilizada como modelo biológico para estudo da

esclerose lateral amiotrófica esporádica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao corpo veterinário do Regimento de Cavalaria 9 de Julho da Polícia Militar de São Paulo, pela colaboração e doação dos animais e ao Prof. Dr. H.O. Mohammed, do Departamento de Ciências Clínicas da Universidade Cornell, Nova York, por vir pessoalmente ao Brasil e pelas sugestões propostas.

SUMMARY

The present paper aims to report cases of equine motor neuron disease in different breeds and ages. The main clinical signs were progressive weight loss, muscle atrophy, generalized weakness, muscle fasciculation and trembling, frequent shifting of support hindlimbs, feet under body, excessive recumbency and death. Clinical diagnosis was confirmed by histopathological studies of the spinal cord, which revealed degeneration and loss of neurons in the ventral horn, particularly cervical and lumbar intumescence. Muscle biopsy revealed neuromuscular disorders with denervation atrophy. The progressive muscle atrophy, weakness and motor neuron degeneration are similar to those in amyotrophic lateral sclerosis, or Lou Gehrig's disease, as described in human beings.

UNITERMS: Neurons; Equidae; Muscular atrophy; Denervation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ANDREWS, F.M.; REED, S.M.; JOHNSON, G.C. Muscle biopsy in the horse: Its indications, techniques and complications. *Veterinary Medicine*, v.4, p.357-65, 1993.
- 2 - BANKER, B.Q. The pathology of motor neuron disorders. In: ENGEL, A.G.; BANKER, B.Q. *Myology*. Part II. New York, McGraw-Hill, 1986, p.2031-67.
- 3 - CUMMINGS, J.F.; DE LAHUNTA, A.; GEORGE, C.; FUHRER, L.; VALENTINE, B.A.; COOPER, B.J.; SUMMERS, B.A.; HUXTABLE, C.R.; MOHAMMED, H.O. Equine motor neuron disease: a preliminary report. *Cornell Veterinarian*, v.80, p.357-79, 1990.
- 4 - CUMMINGS, J.F.; DE LAHUNTA, A.; MOHAMMED, H.O.; DIVERS, T.J.; VALENTINE, B.A.; SUMMERS, B.A.; COOPER, B.J. Equine motor neuron disease: a new neurologic disorder. *Equine Practice*, v.13, p.15-8, 1991.
- 5 - DE LAHUNTA, A. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 2.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983.
- 6 - DIVERS, T.J.; MOHAMMED, H.O.; CUMMINGS, J.F.; DE LAHUNTA, A.; VALENTINE, B.A.; SUMMERS, B.A.; COOPER, B.J. Equine motor neuron disease: a new cause of weakness, trembling and weight loss. *Compendium on Continuing Education of the Practicing Veterinarian*, v.14, p.1222-6, 1992.
- 7 - DUBOWITZ, V. *Muscle biopsy: a practical approach*. 2.ed. London, Bailliere/Tindall, 1985, p.221-87; Diseases of the lower motor neurone.
- 8 - DUBOWITZ, V.; BROOKE, M.H. *Muscle biopsy: a modern approach*. London, W.B. Saunders, 1984.
- 9 - HAHN, C.N.; MAYHEW, I.G. Does equine motor neuron disease exist in the United Kingdom? *Veterinary Record*, v.132, p.133-4, 1993.
- 10 - HIGGINS, R.J.; VALDEVELDE, M.; HOFF, E.J.; JAGAR, J.E.; COOK, L.C.; SILBERMAN, M.S. Neurofibrillary accumulation in the Zebra (*Equus burchelli*). *Acta Neuropathologica*, Berlin, v.37, p.1-5, 1977.
- 11 - JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. *Pathology of domestic animals*. 4.ed., California, Academic Press, 1993, v.1.
- 12 - KANEKO, J.J. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 4.ed., California, Academic Press, 1989.
- 13 - LAWYER, T.; NETSKY, M.G. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinico-anatomic study of 53 cases. *Archives Neurology*, v.40, p.667-75, 1981.
- 14 - LUNA, L.G. *Manual of histological staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. New York, McGraw-Hill, 1968.
- 15 - MAYHEW, I.G. *Large animal neurology: a handbook for veterinary clinicians*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
- 16 - MAYHEW, I.G.; DE LAHUNTA, A.; WHITLOCK, R.H.; KROOK, L.; TASKER, J.B. Spinal cord disease in the horse. *Cornell Veterinarian*, v.68, p.1-207, 1978 (Supplement 6).
- 17 - MAYHEW, I.G.; WHITLOCK, R.H.; TASKER, J.B. Equine cerebrospinal fluid: reference values of normal horses. *American Journal of Veterinary Research*, v.38, p.1271-4, 1977.
- 18 - MITSUMOTO, H.; HANSON, M.R.; CHAD, D.A. Amyotrophic lateral sclerosis: recent advances in pathogenesis and therapeutic trials. *Archives of Neurology*, v.45, p.189-202, 1988.
- 19 - MOHAMMED, H.O.; CUMMINGS, J.F.; DIVERS, T.J.; VALENTINE, B.; DE LAHUNTA, A.; SUMMERS, B.; FARROW, B.R.J.I.; TREMBICKI-GRAVES, K.; MAUSKOFF, A. Risk factors associated with equine motor neuron disease: a possible model for human MND. *Neurology*, v.43, p.966-71, 1993.
- 20 - PEARSON, E.G.; GRAIG, A.M. The diagnosis of liver disease in equine and food animals, II. *Modern Veterinary Practice*, v.61, p.315-20, 1980.
- 21 - PETER, J.B.; BARNARD, R.J.; EDGERTON, V.R. Metabolic profiles of three fibers types of skeletal muscle in guinea-pig and rabbits. *Biochemistry*, Washington, v.11, p.2627-33, 1972.
- 22 - TANDAN, R.; BRADLEY, W.G. Motor neuron disease. In: ASBURY, A.K.; MCKHANN, G.M.; McDONALD, W.I. *Diseases of the nervous system: clinical neurobiology*. Philadelphia, W.B. Saunders, v.2, p.1239-57, 1986.
- 23 - VALENTINE, B.A.; DE LAHUNTA, A.; GEORGE, C.; SUMMERS, B.A.; CUMMINGS, J.F.; DIVERS, T.J.; MOHAMMED, H.O. Commentary: acquired equine motor neuron disease. *Veterinary Pathology*, v.31, p.130-8, 1994.
- 24 - WILLIAMS, D.B.; WINDEBANK, A.J. Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis). *Mayo Clinic Proceedings*, v.66, p.54-82, 1991.

Recebido para publicação: 04/04/94
Aprovado para publicação: 19/06/95