

# Distrofia neuroaxonal en el Rottweiler. Caso clínico y revisión bibliográfica en el perro y el gato

Se describe el caso clínico de un Rottweiler adulto con distrofia neuroaxonal, sospechada clínicamente y confirmada mediante el estudio histopatológico. El término de distrofia neuroaxonal implica la presencia microscópica de dilataciones axonales. En este caso se trata es una enfermedad neurodegenerativa de carácter crónico progresivo, y con desenlace fatal. El diagnóstico presuntivo se establece en base al cuadro clínico y tras la exclusión de otras enfermedades mediante las pruebas complementarias. La distrofia neuroaxonal se presenta con mayor frecuencia en el Rottweiler que en otras razas, aunque con relativa variabilidad en el cuadro clínico.

**Palabras clave:** Distrofia neuroaxonal. NAD. Rottweiler. SNC  
Rev. AVEPA, 23(4): 193-196, 2003

C. Morales\*, V. Aige\*,  
D. Borràs\*\*

\*Neurología Veterinaria.  
Departamento de Anatomía.  
Facultat de Veterinària. Campus  
UAB. 08193 Bellaterra  
(Barcelona).  
Carles.morales@uab.es,  
Vicente.aige@uab.es

\*\*Laboratorio de Histopatología.  
Citopat Veterinaria.  
Font del Remei, 28-30, bjos.  
08023 Barcelona  
citopatv@entorno.es



## Introducción

La distrofia neuroaxonal (NAD) implica un patrón histológico característico, descrito como consecuencia de diversas etiologías. Puede aparecer como hallazgo casual relacionado con la edad en el hombre y en otros mamíferos; como lesión inducida por tóxicos<sup>1</sup>; secundario a estados nutricionales deficitarios (deficiencia de vitamina E<sup>2,3</sup>); y como consecuencia de enfermedades neurodegenerativas<sup>4</sup>. Se ha descrito en perros<sup>1,5-11,21-23</sup>, gatos<sup>12-14</sup>, caballos<sup>2,15</sup>, ovejas<sup>16,17</sup>, ratas<sup>3</sup>, mapaches<sup>18</sup> y en el hombre<sup>19,20</sup>.

La NAD de etiología degenerativa afecta al sistema nervioso central, con variabilidad en los signos clínicos y en la localización de las lesiones según la especie afectada y la edad de presentación. En algunos casos se define como una afección hereditaria, de carácter autosómico recesivo<sup>4</sup>, y quizás de penetrancia variable<sup>5</sup>. En medicina humana el grupo de alteraciones neurológicas autosómicas recesivas, y caracterizadas por una lesión axonal común incluye a varias formas clínicas de NAD (formas infantil [o enfermedad de Seitelberger], infantil tardía; juvenil; y adulta)<sup>19</sup>; y según algunos autores la enfermedad de Hallervorden-Spatz<sup>20</sup>.

En todas las presentaciones, la lesión histológica principal es la presencia de esferoides axonales - distensiones o tumefacciones focales del axón. Se localizan en la parte distal o en las porciones preterminales del axón, normalmente en la sustancia gris cerca de los cuerpos neuronales de destino<sup>4</sup>. Contienen material celular degenerado (ribosomas, mitocondrias, etcétera) y son, de forma característica, no argirófilos, razón por la que se invoca un defecto en los mecanismos de transporte axonal como causa de la enfermedad.

En el Rottweiler se describe con una incidencia mayor que en otras razas. Las lesiones histológicas predominantes son la presencia de esferoides en la médula espinal y en el encéfalo, especialmente en el cuerno dorsal y en los núcleos grácil y cuneado; y una atrofia cerebelar con descenso del número de células de Purkinje<sup>21</sup>. El cuadro clínico en adultos jóvenes se caracteriza por la aparición de signos cerebelares progresivos (ataxia, hipermetría, temblores de intención, déficit de amenaza y de nistagmo oculocefálico). En cachorros de Rottweiler se han citado presentaciones clínicas y lesionales diferentes<sup>1,7</sup>.

La NAD también se ha descrito en el Jack Russell Terrier<sup>9</sup>, el Bull Mastiff<sup>8</sup>, el Collie<sup>23</sup>, y el Papillon<sup>11</sup>. En estos casos se trata de animales jóvenes, de entre 2 y 14 semanas de edad, con lesiones compatibles con una NAD de localización principalmente cerebelar y del tronco del encéfalo.



Ocasionalmente se cita la presencia de más de un afectado de la misma camada o de la misma línea familiar<sup>8,11</sup>.

La NAD también ha sido descrita en la especie felina. Woodard y col.<sup>14</sup> describen 6 camadas con un cuadro de ataxia progresiva, de inicio a partir de las 5 semanas de edad. Carmichael y col.<sup>12</sup> describen una presentación entre los 7 y 9 meses de edad. Finalmente Rodríguez y col.<sup>13</sup> citan 2 gatos de la misma camada, con inicio del cuadro clínico a partir de las 2 semanas de edad. Todos ellos observan signos de paresia y déficit propioceptivos; y 2 de ellos la presencia de alteraciones en el color de la capa<sup>12,14</sup>.

Sobre el diagnóstico de la NAD, en un Rottweiler debería sospecharse a partir de la reseña y del cuadro clínico. La ausencia de alteraciones en las pruebas complementarias debería reforzar el diagnóstico presuntivo. Sin embargo, la confirmación diagnóstica requiere del estudio histopatológico. En medicina humana se sugieren, como técnicas de diagnóstico precoz la resonancia magnética (RM)<sup>9</sup>, y la biopsia de piel y de conjuntiva<sup>20</sup>.

En cualquier caso, no existe ningún tratamiento que mejore el cuadro clínico o que interrumpa su evolución.

## Caso clínico

Fue referido un Rottweiler, macho, de 4'5 años, por un cuadro de alteraciones en la marcha. Los propietarios comentaban que desde muy joven tenía "un caminar curioso", pero que en los últimos meses había empeorado considerablemente. El animal estaba correctamente vacunado y desparasitado, no existían datos remarcables en la anamnesis, y se desconocía la existencia de cuadros similares en los progenitores o en los hermanos de camada.

Los exámenes físico y traumatológico fueron normales. En el examen neurológico se observó: estado mental alerta, aumento de la base de apoyo de las extremidades posteriores, y dismetría hiperométrica más evidente en los miembros torácicos. En las reacciones posturales sólo se apreció una recolocación hiperométrica en el posicionamiento propioceptivo, y dificultades para realizar el resto de las pruebas. Los reflejos espinales eran normales. En los nervios craneales se detectó ausencia bilateral de reacción de amenaza, y ausencia de nistagmo fisiológico. No se detectaron alteraciones en la valoración de la sensibilidad.

Por los signos clínicos (aumento de la base de apoyo, ataxia, hipermetría, ausencia de amenaza con estado mental normal, y nistagmo patológico) se localizó la lesión en el cerebelo. Tratándose de un Rottweiler joven con un cuadro cerebelar crónico y progresivo, se estableció una sospecha diagnóstica de distrofia neuroaxonal, planteando un diagnóstico diferencial entre problemas degenerativos (abiotrofia cerebelar, atrofia cortical cerebelar...), inflamatorio-infecciosos (meningoencefalitis granulomatosa...), y menos probablemente una neoplasia (meduloblastoma).

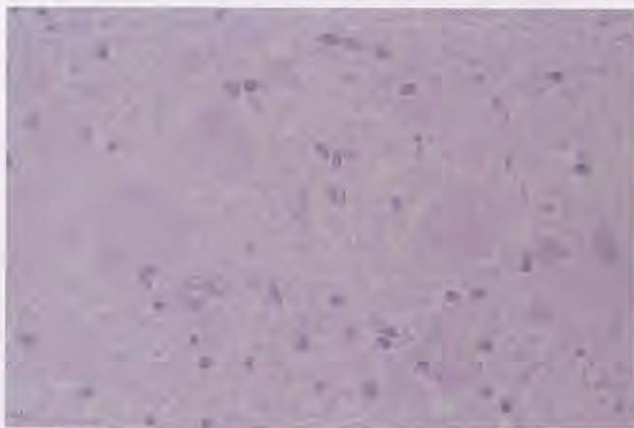
Se llevaron a cabo un hemograma, una bioquímica completa y un urianálisis, todos con resultados normales. Para descartar un problema inflamatorio-infeccioso se extrajo

líquido cefalorraquídeo (LCR) bajo anestesia general. Para ello, se premedicó al paciente con buprenorfina (0,02 mg/kg IV) y diazepam (0,5 mg/kg IV). La anestesia se indujo con tiopental sódico (8 mg/kg IV), y se empleó isoflurano en su mantenimiento. Se obtuvo LCR mediante punción en la cisterna magna, cuyo análisis fue totalmente normal.

Tras los resultados obtenidos en las pruebas complementarias se informó a los propietarios del diagnóstico presuntivo y de su probable evolución, por lo que decidieron el seguimiento periódico del paciente.

Un mes más tarde existía un agravamiento de la hipermetría; y cuatro meses después aparecieron temblores de intención. A los 6,5 años de edad (22 meses más tarde), los propietarios acudieron de nuevo a la consulta. En ese momento existía una leve atrofia muscular generalizada, el temblor de intención era muy evidente, y el paciente presentaba graves dificultades para levantarse, mantenerse en estación, así como para iniciar todo tipo de movimientos. La ataxia grave, la hipermetría en las cuatro extremidades, y las pérdidas de equilibrio, eran compensadas aparentemente con un incremento de la base de apoyo y por el mantenimiento del cuerpo en una posición de semiflexión. Los déficit en los nervios craneales seguían implicando exclusivamente a la reacción de amenaza y al nistagmo oculocefálico (ambos ausentes). A petición del propietario se eutanasió al paciente mediante sobredosis de tiopental e inmediatamente se realizó la necropsia.

El resultado anatomopatológico no reveló alteraciones macroscópicas. Microscópicamente las lesiones histológicas se localizaban en el sistema nervioso central, afectando de forma especial al cerebelo, a los núcleos del tronco del encéfalo y a la médula espinal. Se detectó la presencia de distensiones axonales eosinófilas (esferoides) de forma generalizada y multifocal, especialmente en los núcleos grácil y cuneado (ver Figura 1), en los núcleos vestibulares, y en el funículo dorsal de la médula espinal. Además, existían imágenes ocasionales de cromatolisis y necrosis neuronal, a menudo con satelitosis o neuronofagia microglial. La corteza cerebelar mostraba depleción severa de células de Purkinje (ver Figura 2), más evidente en el vermis, con



**Figura 1.** Presencia masiva de esferoides terminales en el núcleo cuneado. Véase la ausencia de respuesta inflamatoria asociada. Tronco del encéfalo, Núcleo cuneado. H/E (x200)



Servei de Biblioteques

Biblioteca de Veterinària



Figura 2. Véase la depleción severa de las células de Purkinje (flecha). Cerebelo. H/E (x200)

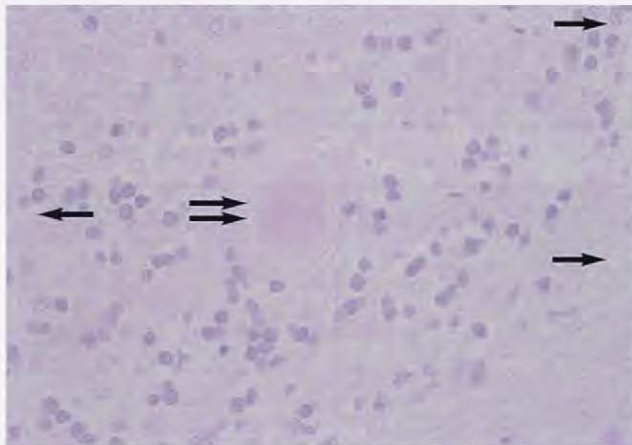


Figura 3. Disminución moderada de las células granulares (flechas). Presencia de un esferoide axonal (doble flecha). Capa granular del cerebelo. H/E (x200)

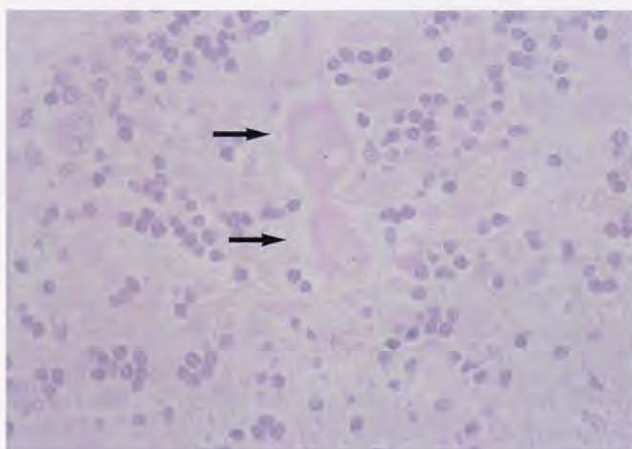


Figura 4. Presencia de esferoides axonales [estructuras globoides que contienen material eosinófilo] (flechas). Capa granular del cerebelo. H/E (x400)

disminución de leve a moderada de las células granulares, y con mantenimiento de las neuronas de Golgi (ver Figuras 3 y 4). También se evaluaron muestras cutáneas, concretamente del labio, sin aparentes esferoides en fibras terminales, aunque sí se apreciaron fibras musculares estriadas atroficas, imágenes de centralización nuclear y fibras partidas.

Los resultados histopatológicos, compatibles con una NAD, permitieron confirmar la sospecha diagnóstica.

Discusión

Nuestro caso coincide, en el cuadro clínico y en los hallazgos histopatológicos, con los casos de NAD descritos en Rottweiler adultos<sup>5,6,22</sup>, a excepción de los signos de neurona motora superior citados por Chrisman en tres casos (hiperreflexia patelar, y reflejos Babinski y extensor cruzado positivos)<sup>5,6</sup>. Por el contrario, el cuadro difiere de los Rottweiler descritos por Evans<sup>1</sup> y Bennet<sup>7</sup>, que detallan el inicio de los signos a las 10 y 15 semanas de edad respectivamente, y en ambos detectan leves déficit propioceptivos en las cuatro extremidades, además de parálisis laríngea en el segundo.

Existen diferencias evidentes en la edad de presentación y en el cuadro clínico, tanto entre Rottweiler, como entre razas diferentes. Según varios autores esta variabilidad en perros podría asociarse a las diferentes formas de presentación descritas para la especie humana<sup>8,9</sup>.

Sobre la variabilidad en la edad de presentación en la especie felina, Carmichael<sup>12</sup> sugiere en su caso que podría tratarse de gatos menos controlados, o ser una forma de NAD con inicio más tardío. Mientras que Rodríguez<sup>13</sup> sugiere que podría atribuirse a una diferencia en la expresión de la enfermedad.

Creemos que la atrofia detectada en la última visita era consecuencia de la progresión de la enfermedad, puesto que dificultaba gravemente al animal tanto para caminar como para ingerir alimentos. Respecto al planteamiento diagnóstico, consideramos que en el diferencial deberían incluirse las neoplasias de localización cerebelar, especialmente los meduloblastomas (neoplasias que con frecuencia se localizan en el vermis cerebelar rostral, y afectan a animales jóvenes), aunque sea poco probable por tratarse de un cuadro clínico de varios años de evolución. Así se planteó a los propietarios, y la RM no fue realizada inicialmente, procediendo a la extracción y al análisis de LCR. Sin embargo consideramos que la RM debería ser una prueba complementaria a realizar en un protocolo diagnóstico completo y correcto, y preferiblemente antes de la obtención de LCR.

En Rottweiler se han descrito otras enfermedades neurodegenerativas que deberían incluirse en el diagnóstico diferencial de la NAD, y entre ellas destacaría la leucoencefalomalacia (LEM)<sup>2,8</sup>, con alteraciones en la marcha como primer signo clínico. Sin embargo, la LEM evoluciona hacia alteraciones motoras y presencia de déficit propioceptivos sin implicación de estructuras cerebelares, y progresa mucho más rápido. La espondilomielopatía cervical caudal y otros problemas compresivos medulares también deberían incluirse en el diagnóstico diferencial en Rottweiler, con alteraciones en la



marcha como signo principal.

En la NAD, Chrisman cita como observación personal la pérdida de células de Purkinje y los esferoides en la capa granular del cerebelo<sup>8</sup>; en nuestro caso, los esferoides en la capa granular tan solo se han observado ocasionalmente y de forma aislada. Este hallazgo sugiere que probablemente no se trate de una lesión primaria, sino derivada de la denervación por lesión de las fibras.

Según el conocimiento de los autores, no existe ningún caso de NAD en Rottweiler diagnosticado en vida del animal.

Creemos importante señalar la necesidad de estudios sobre los posibles hallazgos en la RM y en las biopsias de piel o conjuntiva, tal y como se describe en la especie humana (por ejemplo, la observación al microscopio electrónico de los característicos esferoides axonales en las terminaciones nerviosas). Aunque nuestro caso, y sin microscopía electrónica, no se detecten esferoides en las terminaciones cutáneas examinadas, la imagen de la musculatura labial compatible con atrofia y reinervación quizás podría ser indicativa de neuropatía periférica.

## Title

### Neuroaxonal distrophy in a Rottweiler. Case report and literature review in dogs and cats

## Summary

A case report of neuroaxonal dystrophy is described in a Rottweiler. The disease was suspected clinically and confirmed on histopathological study.

Neuroaxonal dystrophy is referred to axonal swelling that are found microscopically. In this case is a neurodegenerative disorder. It is a chronic progressive disease with fatal outcome. Presuntive diagnosis is made due to clinical signs without positive findings at ancillary diagnostic tests. Rottweiler dogs are affected more frequently than other breeds, although different signs are described.

**Key words:** Neuroaxonal dystrophy. NAD. Rottweiler. CNS.

## Bibliografía

- Evans, M.G.; Mullaney, T.P.; Lowrie, C.T.: Neuroaxonal dystrophy in a Rottweiler pup. *J Am Vet Med Assoc*, 192:1560-1562, 1988.
- Baumgärtner, W.; Frese, K.; Elmadfa, I.: Neuroaxonal dystrophy associated with vitamin E deficiency in two haflinger horses. *J Comp Path*, 103:113-119, 1990.
- Pentschew, A.; Schwartz, K.: Systemic axonal dystrophy in vitamin E deficient adult rats. *Acta Neuropathol*, 1:313-334, 1962.
- Summers, B.A.; Cummings, J.F.; de Lahunta, A.: Neuroaxonal dystrophy. En *Veterinary Neuropathology*, pp 315-317. Mosby. St. Louis, MO, 1995.
- Chrisman, C.L.: Neurological disease of rottweilers: Neuroaxonal dystrophy and leukoencephalomalacia. *J Sm Anim Pract*, 33:500-504, 1992.
- Chrisman, C.L.; Cork, L.C.; Gamble, D.A.: Neuroaxonal dystrophy of Rottweiler dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 184:464-467, 1984.
- Bennet, P.F.; Clarke, R.E.: Laryngeal paralysis in a Rottweiler with neuroaxonal dystrophy. *Aust Vet J*, 75:784-786, 1997.
- Carmichael, S.; Griffiths, I.R.; Harvey, M.J.A.: Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in bull mastiffs. *Vet Rec*, 112:354-358, 1983.
- Sacre, B.J.; Cummings, J.F.; de Lahunta, A.: Neuroaxonal dystrophy in a Jack Russell Terrier pup resembling Human Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *Cornell Vet*, 83:133-142, 1993.
- Blakemore, W.F.; Palmer, A.C.: Nervous diseases in the Chihuahua characterised by axonal swellings. *Vet Rec*, 117:498-499, 1985.
- Franklin, R.J.M.; Jeffery, N.D.; Ramsey, I.K.: Neuroaxonal dystrophy in a litter of papillon pups. *J Sm Anim Pract*, 36:441-444, 1995.
- Carmichael, K.P.; Howerth, E.W.; Oliver, J.E.; Klappenbach, K.: Neuroaxonal dystrophy in a group of related cats. *J Vet Diagn Invest*, 5:585-590, 1993.
- Rodríguez, F.; Espinosa de los Monteros, A.; Morales, M.; Herráez, P.; Jaber, J.R.; Fernández, A.: Neuroaxonal dystrophy in two siamese kitten littermates. *Vet Rec*, 138:548-549, 1996.
- Woodward, J.C.; Collins, G.H.; Hessler, J.R.: Feline hereditary neuroaxonal dystrophy. *Am J Pathol*, 74:551-560, 1974.
- Beech, J.; Haskins, M.: Genetic studies of neuroaxonal dystrophy in the Morgan. *Am J Vet Res*, 48:109-113, 1987.
- Cordy, D.R.; Richards, W.P.C.; Bradford, G.E.: Systemic neuronal dystrophy in Suffolk sheep. *Acta Neuropathol (Berl)*, 8:133-140, 1967.
- Harper, P.A.W.; Morton, A.G.: Neuroaxonal dystrophy in Merino sheep. *Aust Vet J*, 68:113-114, 1991.
- Hamir, N.A.; Miller, J.M.; Stack, M.J.; Chaplin, M.J.; Cutlip, C.C.: Neuroaxonal dystrophy in raccoons (*Procyon lotor*) from Iowa. *J Vet Diagn Invest*, 14:175-178, 2002.
- Rodríguez-Costa, T.; Cabello, A.; Recuero-Fernández, E; et al: Distrofia neuroaxonal infantil. Presentación de dos nuevos casos y revisión de los últimos diez años de la literatura. *Rev Neurol*, vol.33, 5:443-447, 2001.
- Victor, M.; Ropper, A.H.: The Inherited Metabolic Disease of the Nervous System. En *Adams and Victor's. Principles of Neurology*. 7ª ed. McGraw-Hill Comp. Cap.37. pp:983-1049, 2001.
- Cork, L.C.; Troncoso, J.C.; Price, D.L.; Stanley, E.F.; Griffin, J.W.: Canine neuroaxonal dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 42: 286-296, 1983.
- Sisó, S.; Ferrer, I.; Pumarola, M.: Juvenile neuroaxonal dystrophy in a Rottweiler: accumulation of synaptic proteins in dystrophic axons. *Acta Neuropathol*, 102:501-504, 2001.
- Clark, R.G.; Hartley, W.J.; Burgess, G.S.; Cameron, J.S.; Mitchell, G.: Suspected inherited cerebellar neuroaxonal dystrophy in Collie sheep dogs. *N Z Vet J*, 30:102-103, 1982.
- Gamble, D.A.; Chrisman, C.L.: A Leukoencephalomyelopathy of Rottweiler Dogs. *Vet Pathol*, 21:274-280, 1984.