

SÍNDROME CEREBELAR POR VACUOLIZACIÓN NEURONAL Y DEGENERACIÓN ESPINOCEREBELAR EN ROTTWEILER: PRIMER CASO DESCRITO EN ESPAÑA.

J. Marcoval*, M. Beato**,
P. Contreras*

*Clínica Veterinària Entença,
C/ Còrsega 60. 08029 Barcelona
Tfno. y Fax 93 322 71 12

**Clínica Veterinària Torrasa,
Dr. Martí i Julià 161,
08903 Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Tfno. 93 431 09 84
E-mail: manuelbeato@arquired.es

RESUMEN.

En este trabajo se presenta un caso clínico de síndrome cerebelar en un Rottweiler hembra joven. Este síndrome se caracteriza por ataxia cerebelar progresiva, y las lesiones encontradas son una vacuolización neuronal difusa y una degeneración espinocerebelar, muy similares a las encontradas en las conocidas encefalopatías espongiiformes tanto de los animales como del hombre. Este caso es el primero descrito en España y, hasta el momento, mundialmente sólo se han descrito en ocho perros, siempre en referencia a la raza Rottweiler, formando todos ellos un nuevo síndrome nervioso en esta raza. No ha sido posible determinar la etiología del mismo aunque se ha descartado su relación con una encefalopatía espongiiforme, lo que podría hacer revisar los diagnósticos diferenciales de estas encefalopatías.

Palabras clave: Síndrome cerebelar en Rottweiler; Vacuolización neuronal; Encefalopatía espongiiforme.

INTRODUCCIÓN.

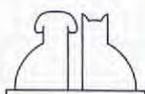
Los movimientos motores exigen una coordinación perfecta para su ejecución, entre la activación de algunos músculos y la relajación de otros. Esta actividad somática depende de la frecuencia de descarga de las motoneuronas espinales y de las neuronas homólogas de los núcleos motores de los nervios craneales. Estas neuronas reciben impulsos por gran número de vías. La actividad integrada de estas múltiples contribuciones y de los niveles medular, bulbar, mesencefálico y cortical es la que regula la postura corporal y hace posible la coordi-

ABSTRACT.

This work shows a clinical case of cerebellar syndrome in a young Rottweiler female. A characteristic of this syndrome is a progressive cerebellar ataxia and the lesions found are a diffuse neuronal vacuolation and espinocerebellar degeneration, very similar to the lesions found in the spongiform encephalopathies in animals as well as in human beings. This case is the first one described in Spain. Up to now, it has only been described in 8 dogs worldwide and always referred to the Rottweiler breed. All of them add a new neurologic syndrome in this breed. Unfortunately, it has not been possible to determine its etiology. However, its relationship with a spongiform encephalopathy has been rejected, so the differential diagnosis of these encephalopathies could be reviewed.

Key words: Cerebellar syndrome in Rottweiler; Neuronal vacuolation; Spongiform encephalopathy.

nación. Los patrones de actividad voluntaria están planificados dentro del encéfalo, y las órdenes son enviadas a la musculatura a través de los sistemas piramidales (encargado del movimiento hábil y fino) y extrapiramidal (movimiento burdo y postural). El cerebelo y sus conexiones tienen la función de coordinar y refinar las acciones musculares, y regular el tono muscular en el mantenimiento de la postura corporal. Una lesión en vía extrapiramidal comporta parálisis espástica; lesiones en vías piramidales provocan paresia; por último, lesiones cerebelares presentan incoordinación^(3, 4, 8). El cerebelo coordina, pero no inicia, la actividad mus-



cular; recibe información de la actividad motora desde los centros altos del cerebro (cerebro, ganglios basales, núcleo rojo) y la compara con la información propioceptiva de los músculos activos y tendones^(1, 5). Si las dos informaciones no son adecuadas, de manera instantánea se transmiten señales cerebelosas correctoras hacia el sistema motor, para aumentar o disminuir la actividad de músculos específicos⁽²⁾.

Las lesiones cerebelares provocan ataxia, incoordinación de movimientos voluntarios que se ejecutan de forma desmesurada y disarmónica⁽²⁾. Típicamente, el paso atáxico es dismétrico, falta del sentido de la medida en la ejecución de los movimientos, tanto en lo referente al tiempo como al espacio. Normalmente, este paso dismétrico es hipermétrico⁽⁸⁾, aunque también pueden aparecer estos síntomas en lesiones de los haces espinocerebelosos, pues llevan información indispensable al cerebelo para el control preciso de los movimientos. Los animales con afectación cerebelar manifiesta pueden tener incapacidad para incorporarse, pero la actividad muscular voluntaria puede ser iniciada. El tono muscular tiende a estar incrementado. Hay estación de base amplia, con oscilaciones del tronco. Es frecuente ver temblor de cabeza, sobre todo cuando se quiere hacer un movimiento⁽¹⁾. Las lesiones unilaterales suelen provocar manifestaciones ipsilaterales⁽⁵⁾, excepto en el síndrome vestibular paradójico, que son contralaterales. La localización de una lesión cerebelar focal es posible ya que hay tres regiones funcionales en el cerebelo muy definidas: lóbulo flocculonodular (signos vestibulares), *vermis* rostral y partes adyacentes de los hemisferios cerebelares (función espinocerebelar y tono postural), y *vermis* caudal y resto de los hemisferios cerebelares (responsables de los movimientos inconscientes y reflejos).

Cuatro síndromes neurológicos han sido reconocidos hasta ahora en Rottweiler, tanto jóvenes como adultos (Tabla I). En primer lugar, una *enfermedad progresiva familiar de MNI* (neurona motora inferior), también llamada atrofia muscular espinal, que afecta a cachorros de 6 a 8 semanas de edad, dando una ataxia pélvica, que pasa a tetraparesis rápidamente; los reflejos espinales están disminuidos o anulados⁽¹¹⁾. En segundo lugar una *leucoencefalomielopatía* ha sido descrita en adultos jóvenes (entre los 18 meses y los 3-3,5 años), en los que se observa una ataxia leve progresiva, pérdida de propiocepción de las cuatro extremidades, sobre todo en las anteriores; a esto le sigue una tetraparesis e hipermetría⁽¹¹⁾. Por último, también ha sido

descrita en adultos, una ataxia progresiva hereditaria sensorial también llamada *distrofia neuroaxonal*, en la que la percepción dolorosa está intacta y no hay anomalías en la propiocepción⁽¹¹⁾. La progresión de la enfermedad es lenta⁽¹¹⁾. Se sospecha de un patrón de herencia recesiva. Esta enfermedad se ha asociado a exposición a toxinas (dietil-diotiocarbamato, triotocresilfosfato, p-bromofenilacetilurea), déficits vitamínicos y problemas genéticos⁽⁹⁾. A estos tres síndromes podemos añadir un cuarto descrito recientemente en Estados Unidos, la *polineuropatía sensorimotora distal del Rottweiler*, que se caracteriza por presentar, en edad adulta, una paraparesis que evoluciona a tetraparesis, encontrándose hiporeflexia, hipotonía y atrofia muscular. La presentación de los síntomas es aguda, pero la evolución puede ser larga⁽¹¹⁾.

Lesiones espongiiformes con vacuolización citoplasmática intraneuronal, en zonas concretas del Sistema Nervioso Central, han sido descritas en las encefalopatías espongiiformes transmisibles (TSE) como es el caso de la reciente epizootia de la encefalopatía espongiiforme bovina (BSE)⁽¹⁵⁾, la encefalopatía espongiiforme felina (FSE)⁽¹²⁾ y en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el caso del hombre.

Recientemente ha sido observada una nueva enfermedad neurológica en tres perros Rottweiler jóvenes de EEUU, uno de Suiza⁽⁷⁾ y cuatro más en Holanda⁽¹⁶⁾. Estos perros Rottweiler presentaban una llamativa vacuolización neuronal intracitoplasmática y cambios espongiiformes similares a los vistos en las encefalopatías espongiiformes. Aunque la causa no ha sido determinada, un diagnóstico de encefalopatía espongiiforme asociada a Scrapie ha sido descartado en base al resultado negativo de inmunomarcaje para la proteína del prión del Scrapie. Se encontró una relación directa entre las lesiones neuronales y las observaciones clínicas que se hicieron. En este artículo se describe el primer caso aparecido en España similar a los anteriores, y que como ellos forma parte de un nuevo síndrome nervioso de los Rottweiler.

CASO CLÍNICO.

Se trata de un perro, raza Rottweiler, hembra entera, de 8 meses de edad y unos 15 kg de peso. Comprada a mediados de Noviembre de 1996 a un comercial-importador de perros procedente de un país de la Europa del Este. El propietario informa que, en el momento de la compra, había más

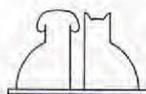


Tabla I. Diagnóstico diferencial de ataxia progresiva en Rottweiler.

Enfermedad	Edad presentación	Evolución y síntomas	Lesiones microscópicas
Enfermedad progresiva familiar de LMN	6 - 8 semanas	Ataxia marcada, sobre todo miembros posteriores. Incapacidad levantarse. Atrofia muscular. Disminución de los reflejos espinales.	Cromatólisis neuronal y acumulación neurofilamentos en materia gris ventral médula espinal, núcleo rojo, oculomotor, trigémino y ambiguo. Degeneración walleriana anterógrada.
Leucoencefalomielopatía	18 meses - 3,5 años	Ataxia leve progresiva y paresis, pérdida propiocepción en las 4 extremidades.	Desmielinización multifocal primaria en tallo cerebral, materia blanca profunda cerebelar y materia blanca médula espinal.
Distrofia neuroaxonal	Adulto (hasta 6 años)	Percepción dolorosa intacta. Hay propiocepción normal. Ataxia. Progresión lenta.	Esferoides axonales en neuroaxis, sobre todo en núcleo <i>gracilis</i> y <i>cuneatus</i> , y cuernos dorsales de médula. No hay vacuolización neuronal.
Polineuropatía sensorimotora distal	Adulto	Para-tetraparesis. Hiporeflexia e hipotonía. Aparición aguda, evolución crónica.	Pérdida fibras miélicas, necrosis axonal, infiltración macrófagos, bandas de Büngner.
Síndrome espinocerebelar "espongiforme"	3 - 8 meses	Evolución 2-3 meses. Reflejos espinales traseros aumentados. Propiocepción disminuida en las 4 extremidades. Hipermetría delantera; músculos traseros hipertónicos.	Vacuolización citoplasmática neuronal, sobre todo en núcleos del techo cerebelar y sistema extrapiramidal. Degeneración walleriana en materia blanca ventromedial y dorsolateral.

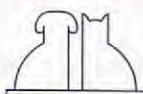
perros de la misma raza que daba a entender que eran de la misma camada y que su perra era la más apática y presentaba incapacidad para subir espontáneamente al coche, relacionándolo con la debilidad típica de un cachorro.

Se presenta en la consulta, a mediados de Enero, por un problema respiratorio que no acaba de resolverse. El propietario dice que ronca cuando duerme. En el examen se le detecta un aumento del murmullo vesicular, sin fiebre, y disnea inspiratoria ligera. Se observa una ligera dificultad al correr, parándose de repente, lo que relacionamos con la dificultad respiratoria, aunque nos sorprende que, a pesar de haber completado la dentición permanente, el desarrollo corporal es menor del esperado con respecto a su edad (presenta un tamaño de unos tres meses). Las vacunaciones parecen correctas y posee un buen estado nutricional.

Cuando se presenta a la revisión, se observa una ligera mejoría respiratoria, pero la queja es ahora la debilidad del tercio posterior, cada vez más marcada y la marcha del animal es anormal. A la inspección presenta disimetría con hipermetría, extensión de cuello, tremor de intención, estación de base amplia. A la palpación no presenta dolor en las articulaciones ni en los huesos, y los músculos están hipertónicos, sobre todo los

del tercio posterior. El dueño refiere como curiosidad que aún no ha ladrado, aunque parece que lo había intentado en alguna ocasión. Es de destacar que el animal no ha ganado peso en 40 días, está siempre alerta y sin alteraciones de conducta.

En el examen neurológico presenta una disminución de la propiocepción en los cuatro miembros, siendo más marcada en los posteriores. El dolor superficial está abolido en las cuatro extremidades; el dolor profundo sólo se presenta, aunque muy débil, en las anteriores. Los reflejos patelar y tibial craneal de ambas extremidades están aumentados, aunque sin llegar a producir *clonus*. El resto de los reflejos espinales son normales. Se observa signo de Babinski positivo en ambas piernas, aunque mucho más marcado en la izquierda. El examen neurológico de los nervios craneales sólo manifiesta alteraciones a nivel del V par craneal (sensación dolorosa abolida en toda la zona mandibular y parietal) y a nivel de pares IX y X (deglución alterada, dificultad para ladrar). Con todo esto se llega a un diagnóstico provisional de lesión cerebelar difusa y/o del área piramidal. Ante la negativa del dueño a seguir con métodos diagnósticos, el mal pronóstico y la evolución presentada, el propietario decide la eutanasia del animal.



Se envía el cadáver del animal para su estudio al departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona. En la necropsia, macroscópicamente sólo se observan lesiones en cavidad torácica: áreas de consolidación en lóbulos apicales pulmonares. En el estudio microscópico del sistema nervioso central se observa vacuolización neuronal y del neuropilo con distribución multifocal afectando principalmente a la materia gris. Se trata de la presencia de vacuolas sin contenido muy bien delimitadas, únicas o múltiples, en el soma de las neuronas; también aparecen las vacuolas en el neuropilo y podrían estar localizadas en dendritas o axones (Figs. 1 y 2). No se observa reacción inflamatoria asociada pero sí gliosis con astrocitosis. La distribución de las lesiones varía en intensidad, observándose la mayor incidencia en los núcleos grises centrales cerebelares, núcleos medulares (5º par craneal, vestibular, trapezoidal), núcleos talámicos (centrales, me-

diales, supraóptico y paraventricular). La corteza cerebelar presenta depleción de células de Purkinje con vacuolización ocasional de las mismas y presencia de esferoides y torpedos (dilatación axonal) (Fig. 3). La médula espinal, sobre todo en sus porciones cervical y torácica, presenta ocasionalmente alguna vacuola neuronal y degeneración de tractos espinocerebelares (Fig. 4). También se aprecia degeneración waleriana en raíces espinales principalmente dorsales. La presencia de vacuolas va asociada a esferoides y lesiones degenerativas neuronales. En el plexo mioentérico gástrico se observa vacuolización neuronal discreta, con degeneración y ausencia de fibras musculares lisas en capa muscular externa. La técnica de inmunoperoxidasa para moquillo canino y para príon de Scrapie resultaron negativas. El diagnóstico anatomopatológico final es una degeneración y vacuolización neuronal difusa y degeneración y desmielinización de tractos espinocerebelares de etiología desconocida.

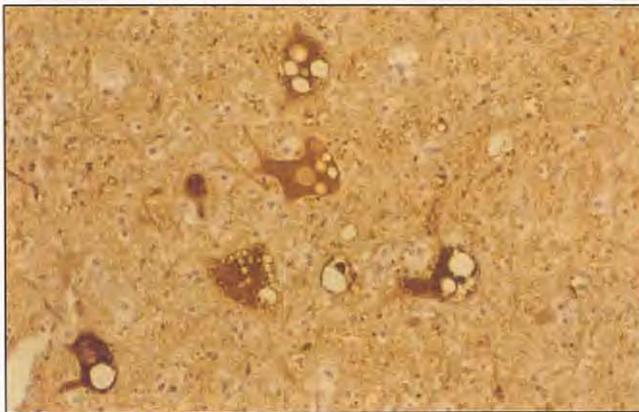


Fig. 1. Núcleo fastigial (cerebelo). Se observan múltiples neuronas que contienen una o más vacuolas en su pericarión sin contenido aparente. Tinción: técnica inmunohistoquímica de abidina-biotina (ABC) usando un anticuerpo policlonal antineurofilamentos fosforilados de 200 Kd. Aumentos: X60.

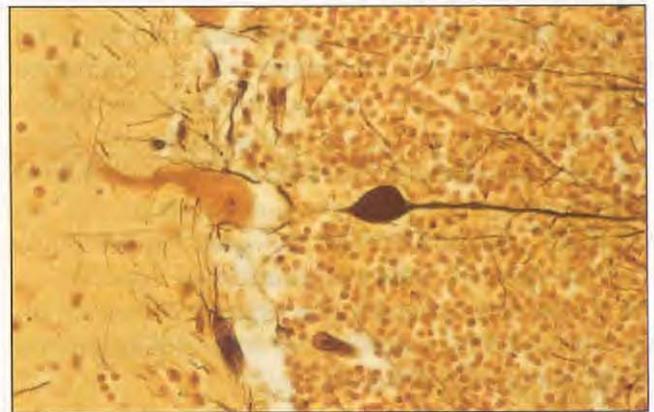


Fig. 3. Torpedo: dilatación del axón por acúmulo de neurofilamentos. En la fotografía se observa una neurona de Purkinje del cerebelo con un torpedo (de color negro) en su axón. Tinción: impregnación argéntica (método Bielchowsky). Aumentos: X100.

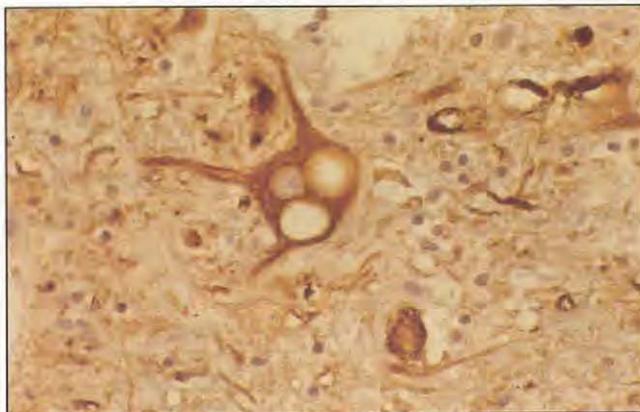
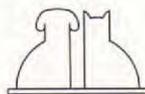


Fig. 2. Núcleo vestibular (médula oblongata). Cuerpo neuronal con dos vacuolas en el pericarión. Tinción: técnica inmunohistoquímica de abidina-biotina (ABC) usando un anticuerpo policlonal antineurofilamentos fosforilados de 200 Kd. Aumentos: X120.



Fig. 4. Desmielinización espinal: áreas claras en la sustancia blanca dorsal de la médula espinal (simétricas y bilaterales). Tinción: luxol fast blue (tiñe la mielina de color azul). Aumentos: X5.



DISCUSIÓN.

Los resultados del informe de Anatomía Patológica correlacionan las áreas afectadas por lesiones con los signos encontrados en el examen neurológico, aunque en éste no se hiciera patente toda la extensión de la lesión. El reflejo de Babinski positivo es un síntoma inequívoco de lesión de MNS (Neurona Motora Superior) en fascículos piramidales^(1, 4), en tanto que la hipermetría, hipertonía muscular, hiperreflexia y el tremor de intención son síntomas de un síndrome cerebelar⁽⁵⁾. El problema respiratorio inicial podría estar correlacionado con la deglución alterada por la afectación del IX par craneal.

Las lesiones histopatológicas son similares a las vistas en el grupo de enfermedades llamadas Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (TSE), cuyo diagnóstico rutinario se realiza mediante la visión de las lesiones en el sistema nervioso mediante microscopía óptica. Estas lesiones son vacuolización neuronal, astrocitosis, amiloidosis cerebral y degeneración neuronal. La vacuolización del pericarion y los cambios espongiformes son patognomónicos de encefalopatías espongiformes transmisibles^(1,3). Estas lesiones son características de la especie huésped y de la cepa del agente príon del Scrapie. Así, un correcto diagnóstico es de gran importancia cuando lesiones similares ocurren en especies en las cuales ésta encefalopatía espongiforme aún no ha sido descrita, como ocurre sorprendentemente en el perro y en el caballo^(1,3).

Similares vacuolas se habían observado hasta ahora en dos perros, uno viejo y otro con meningitis⁽⁶⁾. Fueron consideradas hallazgos accidentales. También pueden encontrarse en astrocitomas, microgliomatosis, encefalomiелitis viral, adyacente a traumas e infartos⁽⁷⁾.

Relacionados con el caso descrito en este trabajo, hoy por hoy sólo hay ocho casos más descritos en el mundo, todos en Rottweiler, semejantes en lesiones y presentación (Tabla II). De estos casos, cuatro han sido publicados y estudiados por R.J. Higgins et

al.⁽⁷⁾. Eran 4 cachorros de Rottweiler, de ambos sexos, de entre 3 y 8 meses de edad. La ataxia les empezó a las 6 semanas, empeorando a los 8 meses. De estos cuatro casos documentados, dos eran hermanos de una camada de 8 cachorros (un macho y una hembra) de 14 semanas de edad y fueron presentados en Davis (California) y una hembra de 16 semanas en Berna (Suiza). El último caso se dio en Illinois y era una hembra de 8 meses. Los hermanos de todos ellos eran normales, así como sus progenitores⁽⁷⁾. En la necropsia no había lesiones macroscópicas evidentes. Microscópicamente, había vacuolización intracitoplasmática neuronal, más importante en los núcleos del techo cerebelar y el sistema extrapiramidal. Similar vacuolización se encontraba en las neuronas de las raíces nerviosas dorsales y ganglios del sistema nervioso autónomo y plexo mioentérico. En los más viejos se vio vacuolización de las células de Purkinje y degeneración con pérdida de segmentación celular. En la materia blanca de la médula espinal, en las áreas ventromedial y dorsolateral había una degeneración walleriana simétrica y bilateral.

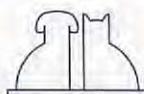
Los otros 4 casos han sido estudiados por Mandingers et al.⁽¹⁶⁾, presentados en Holanda, y todos ellos son cachorros de entre 7 y 12 semanas de edad; 3 eran machos y 1 (de diferente camada) era una hembra. Todos presentaban un cuadro clínico y lesional idéntico a los anteriores y también negativos a Scrapie.

De los nueve casos descritos hasta ahora, es de destacar que tres de los casos descritos en Holanda eran hermanos de una misma camada y los dos de California también pertenecían a una misma camada. Hay una sospecha de incidencia familiar con base genética posiblemente aparecida a consecuencia de la consanguinidad creada por la alta demanda de cachorros de esta raza. Fuentes de cachorros con esta política comercial, de comercio pueden haber pocas en el mundo y se podría sospechar un origen común de la línea genética de estos cachorros.

Los hallazgos clinicopatológicos fueron diferentes de las otras enfermedades neurológicas descritas en Rottweiler^(10, 11), por lo que a partir de ahora

Tabla II. Lugares donde se han descrito estos Rottweilers.

Lugar	Nº Rottweilers	Sexo	Edad
California (USA)	2	1 ♀ y 1 ♂	14 semanas
Berna (Suiza)	1	♀	16 semanas
Illinois (USA)	1	♀	8 meses
Barcelona (España)	1	♀	8 meses
Utrecht (Holanda)	4	1 ♀ y 3 ♂	7-12 semanas



hay otra entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de los síndromes nerviosos del Rottweiler. Descartamos la posibilidad de que fuese una distrofia neuroaxonal o una leucoencefalomielopatía por la edad de presentación, ya que son enfermedades que se presentan en adultos jóvenes; aun así, las lesiones tampoco correspondían a ninguna de las dos, ya que en la distrofia se observan esferoides axonales en neuroaxis y, sobre todo, no hay vacuolización; en cuanto a la leucoencefalomielopatía, lo que se observa es una desmielinización de la materia blanca. Descartamos también una enfermedad familiar de LMN porque la principal lesión es una cromatólisis del pericarion en materia gris de médula espinal. Todas estas enfermedades que hemos ido nombrando tienen en común el tener una etiología desconocida, al sospecharse en todas ellas un componente genético y el hacer inútil cualquier forma de tratamiento.

Al intentar establecer una relación genética, encontramos que el animal procedía de un país de la Europa del Este, posiblemente Checoslovaquia. El criador-importador rehuye facilitar información sobre los ancestros, hermanos de camada o familiares, pero hay evidencias de que durante su estancia en el criadero el animal podría no haber comido pienso comercial. Evidentemente hay un vacío, tanto de manejo como familiar, que no se ha podido llegar a investigar. Tampoco hemos podido correlacionar el desarrollo corporal disminuido respecto a la edad del perro.

La distribución de las lesiones neuronales, la degeneración de las células de Purkinje y la degeneración de materia blanca en la médula espinal

podrían deberse a un defecto neuronal multisistémico primario, según Higgins⁽⁷⁾.

Estos Rottweiler podrían estar dispuestos genéticamente a adquirir este problema por mecanismos tóxicos, metabólicos, nutricionales, vasculares o infecciosos⁽¹⁴⁾. Los mecanismos tóxicos, metabólicos y nutricionales deben ser considerados, ya que las lesiones son simétricamente bilaterales (en el hombre hay un síndrome parecido debido a la falta de vitamina B₁₂). Los mecanismos vasculares deben considerarse por la distribución de las lesiones. En la médula se encuentran cerca de los límites de perfusión de los suministros sanguíneos dorsal y ventral. Las arterias dorsales espinales están poco desarrolladas en la región cervical de los perros. Estos mecanismos vasculares también explican la distribución segmental⁽¹⁴⁾.

Sería interesante poder encontrar más perros con este nuevo síndrome, para poder establecer su origen genético o la realización de más estudios laboratoriales, para lo cual son necesarios los estudios anatomopatológicos de los perros afectados con síndromes nerviosos y no proceder a la eutanasia e incineración de los perros en base a diagnósticos dudosos.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos la colaboración del Dr. Martí Pumarola del Departamento de Patología y Producción Animal de la Facultad de Veterinaria de la UAB (Bellaterra, Barcelona) por la cesión del material gráfico anatomopatológico.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Birchard, Sherding. Manual clínico de pequeñas especies. Vol 2. Edit. Interamericana-McGraw-Hill. 1986.
2. Wheeler SJ. Manual of Small Animal Neurology. Edit. B.S.A.V.A. 1989.
3. Rebolgar JL. Mesa. Neurología. Edit. Luzán 5. 1983.
4. Ganong WF. Fisiología Médica 9ª edición Edit. El Manual Moderno. 1984.
5. Bussel B, Truelle J-L.: Syndrome cérébelleux. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.
6. M Pumarola, B Juanola, R Fitzer. Neuronal vacuoles in the canine brain. *Schweiz Arch Tierheilkunde* 1995, 137: 62-64.
7. Kortz GD, Meier WD, Higgins RJ, French RA, McKierman BC, Yaggy A. Neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration in young Rottweiler dogs. *Vet Pathol* 1997, 34: 296-302.
8. DelaHunta A. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. Edit. Saunders 1983.
9. Boersma A, Zonneville H, Sánchez MA, Díaz Espiñeira M. Progressive ataxia in a Rottweiler dog. *Veterinary Quarterly* 1995, 17:108-9.
10. Hoskins JD. *Pediatría Veterinaria*. Edit. Interamericana. McGraw Hill 1993.
11. Ettinger SJ. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. 4ª Edición Edit. Intermédica 1997.
12. Wyatt JM, Pearson GR, Smerdon TN, Gruffydd-Jones TJ, Wells GAH, Wilesmith JW. Naturally occurring Scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Veterinary Record* 1991, 129, 233-236.
13. Wells GAH, McGill IS. Recently described scrapie-like encephalopathies of animals: case definitions. *Research in Veterinary Science* 1992, 53 1-10.
14. Gamble DA, Chrisman CL. A Leukoencephalopathy of Rottweiler Dogs. *Veterinary Pathology* 1984, 21 274-280.
15. Wells GAH, Wilesmith JW. The Neuropathology and Epidemiology of Bovine Spongiform Encephalopathy. *Brain Pathology* 1995, 5, 91-103.
16. Mandingers PJJ, van der Ingh TSGAM, Nes van JJ, Poncelet L, van Ham L. A neuron degenerative disease in young Rottweiler dogs. A new neurological disorder in Rottweiler dogs. 9th Annual Symposium of the European Society of Veterinary Neurology, Liège (Belgica), 1995, pp. 63-64.

