

VACUOLIZZAZIONE NEURONALE E DEGENERAZIONE SPINOCEREBELLARE DEL ROTTWEILER: PRIMI CASI DESCRITTI IN ITALIA

NEURONAL VACUOLATION AND SPINOCEREBELLAR DEGENERATION IN ROTTWEILER DOGS: FIRST ITALIAN CASES

CHIARA L. TARTARELLI,¹ CLAUDIA SALVADORI,² MASSIMO BARONI,¹ FRANCESCA COZZI,³ MARIO MODENATO,⁴ CARLO CANTILE,² ALEXANDER DE LAHUNTA⁵

¹Clinica Veterinaria "Valdinievole", Monsummano Terme, Pistoia. ²Dipartimento di Patologia Animale e ⁴Dipartimento di Clinica Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Pisa. ³Dipartimento di Scienze Cliniche, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano. ⁵Department of Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York

Riassunto

In questo studio sono descritte le caratteristiche cliniche e patologiche di quattro cuccioli di Rottweiler affetti da una forma di encefalomiopatia degenerativa associata a paralisi laringea bilaterale. All'esame neurologico tutti i cani presentavano atassia spinale progressiva, tetraparesi, deficit propriocettivi e stridore inspiratorio. Istologicamente era evidente vacuolizzazione neuronale selettiva, degenerazione della sostanza bianca del midollo spinale e assonopatia distale del nervo laringeo ricorrente. Le caratteristiche clinico-patologiche erano compatibili con le precedenti segnalazioni della sindrome di "vacuolizzazione neuronale e degenerazione spinocerebellare" dei cani di razza Rottweiler. Questi quattro casi costituiscono le prime segnalazioni della malattia in Italia. La descrizione dei casi clinici è completata da una comparazione con le precedenti segnalazioni per individuare i sintomi clinici caratteristici della malattia allo scopo di differenziarla dalle altre patologie che colpiscono cani giovani di razza Rottweiler. Un esordio precoce, tra le 6-16 settimane, di atassia/paresi da motoneurone superiore più grave negli arti pelvici associata a paralisi laringea può essere considerata molto indicativa di vacuolizzazione neuronale e degenerazione spinocerebellare.

Summary

Clinical and pathological features of a degenerative encephalomyelopathy associated with laryngeal paralysis in four Rottweiler puppies are described. Neurological examination revealed progressive spinal ataxia, tetraparesis, proprioceptive deficits and inspiratory stridor in all dogs. Pathological findings included selective neuronal vacuolation, degeneration of the spinal cord white matter, and distal axonopathy of the recurrent laryngeal nerve. The disease was consistent with the syndrome of "neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration" previously described in young Rottweilers. The four dogs of this report represent the first cases of the disease described in Italy. The description of the clinical cases is accompanied by a comparative review of the previous reports to identify the characteristic clinical signs of the disease useful for a differential diagnosis with other neurological diseases that affect young Rottweiler dogs. An early onset, between 6 and 16 weeks of age, of ataxia and paresis for involvement of the upper motor neuron, mainly of the pelvic limbs, and associated with laryngeal paralysis are suggestive of neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration.

INTRODUZIONE

A partire dal 1997¹ si sono succedute diverse segnalazioni di una malattia neurodegenerativa che colpisce i cani di razza Rottweiler, caratterizzata da vacuolizzazione neuronale selettiva e mielopatia coinvolgente tutti i

INTRODUCTION

Since 1997¹ several cases of a neurodegenerative disorder that affect Rottweiler dogs characterized by selective neuronal vacuolation, diffuse myelopathy involving all funiculi of the spinal cord and selective atrophy of intrinsic laryngeal muscles has been described.¹⁻⁶ Reports came from USA, Brazil, Australia, Spain, Switzerland, Belgium and Netherlands and regarded

¹Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 2/7/2005 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 25/7/2005.

funicoli del midollo spinale, associata ad atrofia dei muscoli laringei intrinseci.¹⁻⁶ Le segnalazioni provengono dagli Stati Uniti, Brasile, Australia, Spagna, Svizzera, Belgio e Olanda e riguardano 13 Rottweiler e un cane meticcio, incrocio tra un Rottweiler ed un Pastore Tedesco. La sindrome è stata denominata “vacuolizzazione neuronale e degenerazione spinocerebellare” (NVSD) sulla base delle lesioni osservate a livello del sistema nervoso centrale (SNC). I segni clinici compaiono tra le 6 e le 16 settimane d'età e sono caratterizzati da atassia progressiva e tetraparesi prevalentemente a carico degli arti pelvici associata a stridore inspiratorio causato da paralisi laringea. Il decorso della malattia è progressivo e ingravesciente in pochi mesi.⁷ L'etiologia è al momento ancora sconosciuta, ma alcuni autori ipotizzano per questa sindrome una probabile base genetica.^{5,7}

La vacuolizzazione del citoplasma neuronale e la spongiosi del neuropilo sono condizioni rare nel cane e sono state riportate nel Bull mastiff,^{8,9} Salukis,^{10,11} in incroci di Malinois¹² e nei Cocker Spaniel.¹³ Le lesioni sono caratterizzate da degenerazione spongiforme, bilaterale e simmetrica, che colpisce diverse regioni del SNC, con neuroni apparentemente normali. In questi casi si osservano vacuoli di dimensioni variabili distribuiti nel neuropilo, accompagnati da gliosi,^{11,12} sferoidi assonali,^{8,9,13} e demielinizzazione.¹³

Il presente lavoro descrive le caratteristiche cliniche e neuropatologiche di quattro Rottweiler affetti da vacuolizzazione neuronale e degenerazione spinocerebellare. In base alla letteratura presente, questi sono i primi casi della malattia segnalati in Italia. La descrizione dei casi clinici è completata dall'analisi delle altre possibili diagnosi differenziali in soggetti giovani di razza Rottweiler.

MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati esaminati quattro cani di razza Rottweiler: un maschio di 28 settimane di età (cane 1), una femmina di 16 settimane (cane 2), una femmina di 32 settimane (cane 3) e una femmina di 16 settimane (cane 4). I cani 1 e 2 erano stati presentati alla Clinica Valdinievole (Monsummano Terme, Pistoia), il cane 3 alla Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Pisa, mentre il cane 4 alla Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Milano. Tutti i cani erano regolarmente vaccinati e, all'anamnesi, i proprietari escludevano qualsiasi esposizione a tossici. L'anamnesi per il cane 1 riportava che una delle sorelle era morta a 16 settimane di età con gravi segni respiratori, ma senza alterazioni della deambulazione. I quattro Rottweiler esaminati provenivano da cucciolate diverse, ma eventuali relazioni di parentela tra i soggetti non potevano comunque essere escluse in quanto i pedigree completi non erano disponibili. Un soggetto maschio di razza Rottweiler, dell'età di 8 mesi, neurologicamente normale e deceduto per cause traumatiche, è stato utilizzato come controllo per lo studio morfometrico dei nervi e dei muscoli laringei.

Tutti i cani sono stati sottoposti ad un esame obiettivo generale completo e ad un esame neurologico. In particolare sono stati valutati i seguenti parametri: età di insorgenza della malattia e primi segni clinici osservati dal proprietario, decorso, presenza di stridore inspiratorio, tosse e dispnea, difficoltà nella deglutizione e nell'abbaiare, al-

13 Rottweiler dogs and one Rottweiler-German shepherd cross dog. The condition has been designated as “neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration” (NVSD) due to the lesions involving the central nervous system (CNS). Clinical signs have an onset from 6 to 16 weeks of age, and are characterized by progressive ataxia and tetraparesis, mainly involving the pelvic limbs, and inspiratory stridor due to bilateral laryngeal paralysis. The course is progressive, sometimes over several months.⁷ The etiology is unknown, but a possible genetic basis has been suspected.^{5,7}

Neuronal vacuolation and/or spongiosis of the neuropil are rare conditions observed in dogs and have been reported in Bull mastiffs,^{8,9} Salukis,^{10,11} Malinois shepherd-cross puppies,¹² and Cocker spaniel dogs.¹³ Lesions are characterized by bilateral and symmetrical spongy degeneration in several regions of the central nervous system with apparently normal neurons. Variable size vacuoles involve the neuropil and are accompanied by gliosis,^{11,12} axonal spheroids,^{8,9,13} and demyelination.¹³

This report describes the neurological and neuropathological findings of four young Rottweilers affected by neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration. To our knowledge these are the first cases of the disease described in Italy. Clinical reports are accompanied by a review of the differential diagnoses in young Rottweiler dogs.

MATERIAL AND METHODS

In this study four Rottweiler dogs were examined: a 28-week-old male (dog 1), a 16-week-old female (dog 2), a 32-week-old female (dog 3), and a 16-week-old female (dog 4). Dogs 1 and 2 were presented to the Clinica Valdinievole (Monsummano Terme, Italy), dog 3 was presented to the Faculty of Veterinary Medicine, Pisa University, and dog 4 to the Faculty of Veterinary Medicine, Milan University (Italy). All dogs were vaccinated at appropriate time intervals and no history of toxin exposure was reported. Dog 1 had a female sibling who died at 16 weeks of age with severe respiratory signs without showing any gait abnormalities. The four Rottweiler dogs originated from different litters, however all the ancestors were unknown and any relationship among them could not be excluded. An 8-month-old neurologically normal Rottweiler dog, dead for traumatic causes, was used as control in the morphometric study of laryngeal muscles and nerves.

All dogs underwent a complete clinical and neurological examination. In particular the following parameters were evaluated: age of onset of the disease and first clinical signs observed by the owner, course, presence of inspiratory stridor, cough and dyspnea, difficulty in swallowing and barking, behavioral changes, gait abnormalities, proprioceptive deficits, presence of gag reflex, pupillary light reflex, size of the eyes, presence of crossed extensor reflexes and hyperreflexia. Routine blood, chemistry profile, urinalysis and serological as-

terazioni comportamentali, anormalità nella deambulazione, deficit propriocettivi, presenza del riflesso della deglutizione e del riflesso pupillare, grandezza dei globi oculari, presenza del riflesso estensore crociato e iperreflessia. Sono stati eseguiti su ciascun cane un esame emocromocitometrico, un profilo biochimico, un esame delle urine e test sierologici per *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum*. Nel cane 3 sono stati inoltre valutati i titoli anticorpali contro il virus del cimurro sia nel siero che nel liquido cefalorachidiano (LCR), ed eseguite radiografie vertebrali e una mielografia.

Per tutti i cani è stato eseguito un esame necroscopico completo. Campioni di cervello, midollo spinale, laringe, esofago e principali organi, sono stati fissati in formalina tamponata al 4% e processati per l'inclusione in paraffina. Le sezioni sono state colorate con ematossilina ed eosina (EE), Luxol fast blue (LFB), acido periodico di Schiff (PAS) e impregnazione argentea di Bielschowsky. Con l'applicazione di metodiche immunoistochimiche sono stati usati i seguenti anticorpi: proteina gliale fibrillare acida (GFAP; Dako 1:500), neurofilamenti fosforilati (NF 2F11; Dako 1:1000) e proteina prionica resistente alle proteasi (PrP-res) (6H4; Prionics 1:200; 3F4; Dako 1:200). Fatta eccezione per il cane 1 e 4, i campioni del nervo laringeo ricorrente (NLR), nervo laringeo craniale, nervi vago intratoracico, frenico, ulnare e peroneo, e campioni di aree selezionate del SNC sono stati fissati in glutaraldeide al 2,5% e processati per l'inclusione in resina epossidica. Il NLR è stato campionato approssimativamente a 5 cm dalla laringe e in un tratto più distale del suo decorso all'interno della laringe dopo rimozione della cartilagine tiroidea. Campioni di muscoli laringei intrinseci (*cricoarytenoideus dorsalis*, *thyroarytenoideus* e *cricothyroideus*) e del muscolo *thyrohyoideus* dei cani 2, 3 e del soggetto di controllo, oltre a campioni selezionati di SNC degli stessi soggetti, sono stati congelati mediante immersione in isopentano preraffreddato in azoto liquido. Le sezioni congelate sono state colorate con metodiche istologiche e istochimiche (EE, PAS, LFB, tricromica di Gomori, Oil Red O) oltre a metodiche istoenzimatiche (ATPasi pH 4,2, 4,6 e 9,8) specifiche per il tessuto muscolare e utili per la tipizzazione miofibrillare. Su campioni di nervo e muscolo è stata eseguita un'analisi morfometrica tramite un sistema di analisi computerizzato (MacIntosh Image 1.49®). Campioni di SNC, laringe ed esofago del cane 4 sono stati inviati per un esame istopatologico al Dipartimento di Scienze Biomediche, Cornell University, Ithaca, NY.

RISULTATI

Aspetti clinici

L'atassia simmetrica e progressiva degli arti posteriori è stata il primo segno clinico comparso all'età di 8 settimane nei cani 1 e 2. Stridore inspiratorio, dispnea e tosse sono stati invece i primi sintomi osservati nei cani 3 e 4, rispettivamente a 16 e 8 settimane di età. Nel decorso della malattia tutti i cani hanno comunque presentato sia atassia progressiva che stridore inspiratorio. In tabella 1 sono riportati il segnalamento e i segni clinici dei quattro cani di questo studio e dei precedenti casi descritti in letteratura.

says for *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* were carried out for all dogs. In dog 3 serum and cerebrospinal fluid (CSF) titers for distemper virus, vertebral radiographs and a myelogram were performed.

A complete necropsy was performed in all dogs. Samples of brain, spinal cord, selected peripheral nerves, larynx, esophagus and major organs were fixed in 4% buffered formalin solution and routinely processed for histology. Sections were stained with hematoxylin and eosin (HE), Luxol fast blue (LFB), periodic acid-Schiff (PAS), Bielschowsky silver stain and immunoperoxidase method for glial fibrillary acidic protein (GFAP; Dako 1:500), neurofilaments (NF 2F11; Dako 1:1000) and for detection of protease-resistant prion protein (PrP-res) (6H4; Prionics 1:200; 3F4; Dako 1:200). Except for dogs 1 and 4, samples of recurrent laryngeal nerve (RLN), cranial LN, intrathoracic vagus, phrenic, ulnar and peroneal nerves, and samples of several areas of the brain and spinal cord were fixed in 2.5% glutaraldehyde and processed for electron microscopy. A distal portion of RLN was sampled approximately 5 cm from the larynx and a more distal portion of the nerve was sampled inside the larynx after removal of the thyroid cartilage. Samples of intrinsic laryngeal muscles (*cricoarytenoideus dorsalis*, *thyroarytenoideus* and *cricothyroideus*) and *thyrohyoideus* muscle of dogs 2, 3 and control dog, as well as samples of their brains and spinal cords were frozen in isopentane precooled in liquid nitrogen. Frozen sections of nervous tissue were stained with histological methods (HE, PAS, LFB, Gomori trichrome stain, Oil Red O) and muscle sections were also stained with enzyme histochemical techniques (ATPase pH 4.2, 4.6 and 9.8) to differentiate muscle fibers. Morphometric analysis was performed on nerve and muscle samples using a computerized video-display image analysis system for quantitative studies (MacIntosh Image 1.49®). Nervous tissue samples, larynx and esophagus of dog 4 were submitted for histopathological examination to the Department of Biomedical Sciences, Cornell University, Ithaca, NY.

RESULTS

Clinical findings

Progressive pelvic limbs ataxia was the first clinical sign reported by the owners of dogs 1 and 2 at the age of 8 weeks. Inspiratory stridor, dyspnea and cough were reported as the first sign in dog 3 and dog 4 at the age of 16 and 8 weeks, respectively. However, progressive ataxia and inspiratory stridor consistently developed in all dogs. Signalment and clinical findings of the four dogs and of the previous reports are summarized in Table 1.

At presentation, dogs 1, 2 and 3 showed severe dyspnea, cough and inspiratory stridor, whereas dogs 4 showed inspiratory stridor without other respiratory signs. All dogs appeared alert and responsive, with normal behavior. Neurological examination revealed spinal ataxia, tetraparesis and slowed proprioceptive placing reactions in all limbs. The gait disorder recognized as a spastic paresis and proprioceptive ataxia in

Tabella 1
Segnalamento e caratteristiche cliniche dei Rottweiler affetti da vacuolizzazione neuronale e degenerazione spinocerebellare

<i>Segnalamento</i>	<i>Età di esordio dei segni clinici e primi sintomi osservati</i>	<i>Età e sintomi alla visita clinica</i>	<i>Età alla eutanasia</i>	<i>Bibliografia</i>
3 femmine di cui 2 della stessa cucciolata	7 settimane: atassia degli arti pelvici	14 settimane (2 cani) e 16 settimane (1 cane): stato mentale vigile e responsivo, lieve atassia, tetraparesi, propriocezione diminuita. In tre settimane progressione della tetraparesi e sospetta disfunzione di faringe e laringe.	17 settimane	Kortz <i>et al</i> , 1997
1 femmina	6 settimane: lieve dispnea e rantoli respiratori	12 settimane: intolleranza all'esercizio, difficoltà respiratoria, cianosi. A 4 mesi: atassia degli arti pelvici, disfunzione laringea, deficit propriocettivi in tutti gli arti.	32 settimane	Kortz <i>et al</i> , 1997
1 maschio e 1 femmina della stessa cucciolata	12 settimane: debolezza degli arti pelvici e atassia	Atassia generalizzata, diminuzione della propriocezione, iperreflessia, strabismo, disfagia.	Non riportata	Andrade-Neto <i>et al</i> , 1998
1 maschio incrocio tra Rottweiler e Pastore Tedesco	16 settimane: lenta e progressiva anormalità della deambulazione	13 mesi: stridore inspiratorio, megaesofago, anormalità della deambulazione.	13 mesi	de Lahunta <i>et al</i> , 1998
1 femmina	16 settimane: atassia arti pelvici	20 settimane: scadenti condizioni fisiche, stridore inspiratorio, atassia e tetraparesi più evidente sugli arti pelvici, deficit propriocettivi in tutti gli arti, risposta minaccia diminuita, enoftalmo dell'occhio destro. Membrane pupillari persistenti in entrambe le iridi, cataratta bilaterale e nistagmo.	22 settimane	Eger <i>et al</i> , 1998
1 femmina	Anamnesi di debolezza degli arti pelvici e paraparesi progressiva	32 settimane: atassia, tetraparesi più grave negli arti pelvici, tremori intenzionali, deficit propriocettivi, ipertono e iperreflessia, deglutizione anormale e incapacità ad abbaiare.	32 settimane	Pumarola <i>et al</i> , 1998
1 maschio	Anamnesi di debolezza degli arti pelvici	24 settimane: debolezza degli arti pelvici, tremori intenzionali, difficoltà nella deglutizione associata a megaesofago.	24 settimane	Pumarola <i>et al</i> , 1998
3 maschi della stessa cucciolata e 1 femmina di un'altra	7-8 settimane: atassia degli arti pelvici	3 mesi: cambiamenti comportamentali, atassia, dismetria, tetraparesi, stridore inspiratorio. In tre casi anche atassia della testa e in 2 casi presenza del riflesso estensore crociato e reazioni posturali anormali.	12 settimane	van den Ingh <i>et al</i> , 1998
1 maschio (cane # 1)	8 settimane: progressiva atassia degli arti pelvici	28 settimane: dispnea, tosse, stridore inspiratorio, atassia spinale, tetraparesi più grave negli arti pelvici, deficit propriocettivi, riflesso estensore crociato in tutti gli arti, assenza della deglutizione.	28 settimane	-
1 femmina (cane # 2)	8 settimane: atassia arti pelvici	16 settimane: dispnea, tosse, stridore inspiratorio, incapacità ad abbaiare e difficoltà alla deglutizione, atassia, lieve tetraparesi, propriocezione diminuita nei quattro arti, protrusione bilaterale della terza palpebra, microftalmia bilaterale.	16 settimane	-
1 femmina (cane # 3)	16 settimane: stridore inspiratorio, dispnea	32 settimane: dispnea, tosse, atassia spinale, tetraparesi, deficit propriocettivi nei quattro arti più grave negli arti pelvici. Diminuzione bilaterale della risposta alla minaccia e miosi, protrusione della terza palpebra. Microftalmia bilaterale e cataratta bilaterale immatura.	32 settimane	-
1 femmina (cane # 4)	8 settimane: stridore inspiratorio, dispnea	16 settimane: stridore inspiratorio, atassia spinale, deficit propriocettivi, miosi bilaterale, riflessi pupillari diminuiti bilateralmente.	16 settimane	-

Table 1
Signalment and clinical features of Rottweiler dogs affected by neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration

<i>Signalment</i>	<i>Age of onset and first clinical signs</i>	<i>Age and clinical signs at presentation</i>	<i>Age at euthanasia</i>	<i>References</i>
3 females: 2 siblings and 1 from different litters	7 weeks: pelvic limb ataxia	14 week (2 dogs) and 16 week (1 dog): alert, responsive, subtle ataxia, tetraparesis, proprioceptive deficits in all limbs. In three weeks severe tetraparesis and possible pharyngeal-laryngeal dysfunction	17 weeks	Kortz et al., 1997
1 female	6 weeks: mild dyspnea and rales	At 12 weeks: exercise intolerance, respiratory difficulty, cyanosis. At 4 month: pelvic limb ataxia, laryngeal dysfunction, decreased proprioception in all four limbs	32 weeks	Kortz et al., 1997
1 male and 1 sibling female	12 weeks: weakness of the pelvic limbs and ataxia	Generalized ataxia, proprioceptive deficits, iperriflexia, strabismus, dysphagia	No available	Andreade-Neto et al, 1998
1 male Rottweiler-Germans shepherd cross	16 weeks: slowly progressive gait abnormalities	13 months: respiratory stridor, megaesophagus, gait abnormalities	13 months	De Lahunta et al., 1998
1 female	16 weeks: pelvic limb ataxia	20 weeks: poor body conditions, inspiratory stridor, ataxia and tetraparesis more evident in the pelvic limbs, proprioceptive deficits in all limbs, poor menace response, enophthalmus in the right eye. Persistent pupillary membranes in both irises, bilateral cataracts and nystagmus	22 weeks	Eger et al., 1998
1 female	History of pelvic limb weakness progressing to paraparesis	32 weeks: ataxia, tetraparesis more severe in pelvic limbs, intentional tremor, proprioceptive deficits, hyperreflexia and hypertonicity, abnormal swallowing and failure to bark	32 weeks	Pumarola et al., 1998
1 male	History of pelvic limb weakness	24 weeks: pelvic limb weakness, intentional tremors, difficulty in swallowing associated with megaesophagus	24 weeks	Pumarola et al., 1998
3 male siblings and 1 female from a different litter	7-8 weeks: pelvic limb ataxia	3 month: behavioural changes, ataxia, dysmetria, tetraparesis, inspiratory stridor. In three pups ataxia of the head. In two pups, crossed-extensor reflex and abnormal postural reactions	12 weeks	van den Ingh et al, 1998
1 male (dog # 1)	8 weeks: progressive pelvic limb ataxia	28 weeks: dyspnea, cough, inspiratory stridor, spinal ataxia, tetraparesis more severe in the pelvic limbs, proprioceptive deficits, crossed extensor reflexes in all limbs, absence of gag reflex.	28 weeks	-
1 female (dog # 2)	8 weeks: pelvic limb ataxia	16 weeks: dyspnea, cough, inspiratory stridor, failure to bark, ataxia more severe in the pelvic limbs, mild tetraparesis, proprioceptive deficits in all limbs, bilateral protrusion of the third eyelid and microphthalmia. Difficulty in swallowing.	16 weeks	-
1 female (dog # 3)	16 weeks: inspiratory stridor, dyspnea	32 weeks: dyspnea, cough, spinal ataxia, tetraparesis, proprioceptive deficits in all limbs but more severe in the pelvic limbs. Bilateral poor menace response and miosis (both more prominent in the right eye), protrusion of both third eyelids, bilateral microphthalmia. Immature bilateral cataracts.	32 weeks	-
1 female (dog # 4)	8 weeks: inspiratory stridor, dyspnea	16 weeks: inspiratory stridor, spinal ataxia, proprioceptive deficits, bilateral miosis, bilateral slowed PLR.	16 weeks	-

Alla presentazione i cani 1, 2 e 3 mostravano grave dispnea, tosse e stridore inspiratorio, mentre il cane 4 mostrava stridore inspiratorio senza altri segni respiratori. Tutti i cani apparivano vigili con normale comportamento. L'esame neurologico dei soggetti aveva evidenziato atassia spinale, tetraparesi e un rallentamento delle reazioni propriocettive in tutti gli arti. La deambulazione mostrava paresi spastica e atassia propriocettiva a carico degli arti pelvici che si manifestava con un ritardo nella fase di sollevamento e della iniziazione della protrazione degli arti con un passo più lungo del normale e tendenza all'oscillazione dell'arto sia lateralmente che medialmente rispetto al corpo con strusciamento della faccia dorsale delle dita sul terreno. La postura era spesso con arti posizionati a base larga e appena i cani tentavano di camminare si osservava un ondeggiamento della pelvi. Ogni arto, quando eccessivamente elevato, si presentava in estensione sotto il corpo. Nella progressione della malattia anche gli arti anteriori sono stati coinvolti e alla deambulazione mostravano un passo eccessivamente lungo con ritardo dell'inizio della protrazione. Questi segni sono stati interpretati come un'alterazione del sistema del motoneurone superiore e del sistema propriocettivo generale.

I riflessi spinali erano nella norma in tutti i soggetti e il cane 1 mostrava riflesso estensore crociato a carico di tutti e quattro gli arti. I cani 2 e 3 presentavano microftalmia bilaterale con protrusione della terza palpebra e il cane 3 mostrava anche una debole risposta alla minaccia, anisocoria e miosi con gravità maggiore per l'occhio destro. L'esame oftalmoscopico nel cane 3 rivelava una cataratta bilaterale immatura. Il cane 4 presentava miosi bilaterale e un rallentamento dei riflessi pupillari (PLR), mentre negli altri tre cani i PLR erano normali. In tutti i cani, l'esame degli altri nervi cranici era normale. In nessun soggetto era stata osservata atrofia muscolare. La localizzazione neurologica era quindi di lesione diffusa o multifocale della sostanza bianca del midollo spinale con un probabile coinvolgimento dei muscoli e/o nervi di laringe e faringe.

In tutti i cani gli esami ematologici e delle urine erano nella norma e le indagini sierologiche per infezione da *Toxoplasma gondii* e *Neospora caninum* avevano dato risultati negativi. Nel cane 3, anche i titoli anticorpali nel siero e nel LCR per infezione da virus del cimurro erano negativi e le indagini radiologiche e la mielografia non mostravano alterazioni patologiche. Considerando la progressione della malattia e la prognosi infausta, in tutti i casi i proprietari decisero di effettuare l'eutanasia dei cani.

Aspetti anatomo-patologici

L'esame macroscopico in tutti i cani non mostrava alterazioni patologiche significative fatta eccezione per una moderata bronco-polmonite dei lobi craniali ed edema polmonare per i cani 1 e 3, microftalmia bilaterale nei cani 2 e 3 e atrofia con colorazione pallida del muscolo *cricoarytenoideus dorsalis* in tutti questi soggetti. Nel cane 2 era evidente anche atrofia del muscolo *thyroarytenoideus* (Fig. 1).

Le lesioni istopatologiche erano simili in tutti i casi. Nel SNC era evidente una vacuolizzazione bilaterale e simmetrica dei neuroni dei nuclei cerebellari (Fig. 2) e vestibolari, del nucleo del tratto solitario, del tratto spinale del nervo trigemino e in modo sparso dei neuroni dei nuclei talamici e ipo-

the pelvic limbs, which was exhibited as a delay in getting up and in the initiation of protraction, a longer stride than normal associated with a tendency to swing the limb laterally or medially under the body, and a scuffing of the digits as they were advanced. The limbs often showed a base wide posture and the pelvis often swayed to either side as the dog tried to walk. Each limb was in extension when appeared to be excessively elevated. With the progression of the disease, also thoracic limbs became affected showing a delay at the onset of protraction and exhibiting a longer, overreaching stride. These signs were interpreted as a disorder of the tracts of the upper motor neuron and general proprioceptive system.

Spinal reflexes were normal in all dogs and dog 1 also showed crossed extensor reflexes in all four limbs. Dogs 2 and 3 showed bilateral microphthalmia with bilateral protrusion of the third eyelid, and dog 3 showed bilateral poor menace response and anisocoria with miosis more prominent in the right eye. Ophthalmoscopic examination in dog 3 revealed bilateral immature cataracts. Dog 4 had bilateral miosis and slowed pupillary light reflexes (PLR), whereas in the other four dogs PLR were normal. In all dogs, examination of other cranial nerves was normal and no muscle atrophy was detected. Neurological localization was consistent with a diffuse or multifocal lesion of the spinal cord white matter with possible laryngeal/pharyngeal nerve and/or muscle involvement.

Routine blood and chemistry profiles, and urinalysis were normal in all dogs. Serological assays for *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* were negative for all dogs. In dog 3, serum and CSF titers for distemper virus were negative and vertebral radiographs and myelogram showed no abnormalities. In all cases the owners elected euthanasia because of the progressive course and the poor prognosis.

Pathological findings

Gross pathological examination was unremarkable in all cases, except for moderate bronchopneumonia and pulmonary edema in dogs 1 and 3, bilateral microphthalmia in dogs 2 and 3 and atrophy of the *cricoarytenoideus dorsalis* with pallid discoloration in all these dogs. Atrophy of the *thyroarytenoideus* was also noted in dog 2 (Fig. 1).

Microscopic findings were similar in all cases. In the CNS there was bilateral and symmetrical vacuolation of neurons of the cerebellar (Fig. 2) and vestibular nuclei, nuclei of the solitary tract, nuclei of the spinal tract of the trigeminal nerve and randomly in neurons of thalamic and hypothalamic nuclei (ventral caudo-lateral, reticular, paraventricular), mesencephalic nuclei (red, oculomotor and trigeminal) and, occasionally, of neurons of the dorsal and ventral horns of the spinal cord. Vacuolation of Purkinje cells was evident throughout the cerebellar cortex. Spongiform and microvesicular changes occurred randomly within the brainstem and

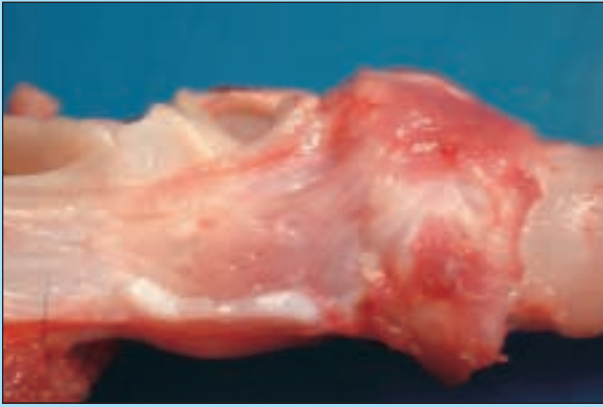


FIGURA 1 - Laringe. Cane 2. Il muscolo thyroarytenoideus (visibile dopo l'asportazione della cartilagine tiroidea) si presenta pallido e atrofico.

FIGURE 1 - Larynx; dog 2. Lateral view of the larynx showing wasting of thyroarytenoideus muscle.

talamici (ventrale caudo-laterale, reticolare, paraventricolare), dei nuclei mesencefalici (rosso, oculomotore e trigemino) e, occasionalmente, dei neuroni delle corna dorsali e ventrali del midollo spinale. Nella corteccia cerebellare era evidente anche vacuolizzazione delle cellule del Purkinje. Lesioni di tipo spongiforme e microvacuolari erano presenti nel neuropilo a livello del tronco encefalico e della sostanza grigia del midollo spinale. Alcuni neuroni delle aree coinvolte mostravano una marcata cromatolisi centrale. Il nucleo ambiguo non mostrava alterazioni di vacuolizzazione o perdita neuronale. Nelle aree colpite da vacuolizzazione neuronale era evidente una lieve astrocitosi con una immunoreattività per GFAP non significativamente diversa dalle sezioni di controllo. Nella sostanza bianca del tronco encefalico, dei peduncoli cerebellari e di tutti i funicoli del midollo spinale era presente una assonopatia primaria con aspetti di rigonfiamento e degenerazione assonale, associata a demielinizzazione secondaria (Fig. 3). Nei cani 3 e 4 la degenerazione della sostanza bianca era più marcata a livello dei funicoli dorsolaterali e ventrali con perdita assonale e astrogliosi reattiva. I vacuoli neuronali non si coloravano con metodi istochimici quali PAS, LFB e ORO. Le reazioni immunoistochimiche indirizzate a marcare la PrP-res hanno fornito risultati negativi. In sezioni semifini, dopo inclusione in resina epossidica, i vacuoli apparivano vuoti o contenenti solo piccoli profili membranosi convoluti o circolari. All'esame ultrastrutturale erano visibili vacuoli vuoti delimitati da membrana con piccole protrusioni della parete mentre nel neuropilo si evidenziavano alcuni assoni distrofici.

I muscoli *cricothyroideus dorsalis* e *thyroarytenoideus*, innervati dal NLR, presentavano numerose fibre atrofiche angolari, anche riunite in piccoli gruppi, e fibre ipertrofiche. L'atrofia coinvolgeva sia le fibre di tipo I che le fibre di tipo II (Fig. 4). Il muscolo *cricothyroideus*, innervato dal NL craniale, e il muscolo *thyrohyoideus* apparivano normali. I campioni del NLR mostravano una perdita di fibre mieliniche di grosso e medio diametro con prevalenza di fibre di piccolo diametro. Le lesioni erano più marcate nei segmenti distali del nervo. I nervi laringeo craniale, vago, frenico, ulnare e peroneo non presentavano alterazioni patologiche significative con morfologia e morfometria simile ai campioni del cane di controllo.

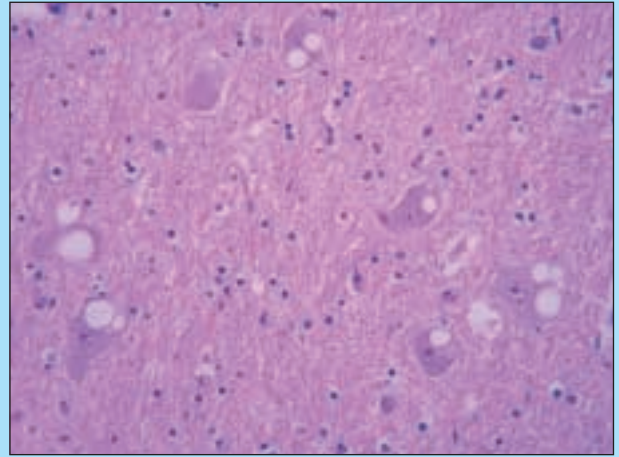


FIGURA 2 - Nucleo fastigiale. Cane 1. Numerosi neuroni presentano vacuoli intracitoplasmatici otticamente vuoti, singoli o multipli. Non si osserva una significativa astrocitosi. Ematossilina e eosina, X400.

FIGURE 2 - Fastigial nucleus; dog 1. Many neurons show single or multiple intracytoplasmic, sharply demarcated, empty vacuoles. Astrocytosis is not evident. Hematoxylin and eosin, X400.

spinal cord gray matter. Scattered neurons in the involved areas also showed marked central chromatolysis. Ambiguous nuclei showed no vacuolation or neuronal loss. In the areas affected by neuronal vacuolation, astrocytosis was mild and GFAP immunoreactivity was not significantly different from the control sections. A mild axonopathy with swollen axons and axonal degeneration with secondary demyelination was also observed in the white matter of the brainstem, cerebellar peduncles and all funiculi of the spinal cord (Fig. 3). In dogs 3 and 4 more pronounced white matter degeneration was noted in the dorsolateral and ventral funiculi of the spinal cord. In these areas, loss of axons and reactive astrogliosis were observed. Neuronal vacuoles were not stained with histochemical methods (PAS, LFB, ORO). Immunohistochemistry for PrP-res yielded negative results. Semi-thin sections, after epoxy resin embedding, showed empty vacuoles containing small curled and circular membranous profiles. Ultrastructural examination showed empty membrane-bound vacuoles with small protrusions from the wall and some dystrophic axons. The *cricothyroideus dorsalis* and *thyroarytenoideus* muscles, which are innervated by the RLN, were composed of small groups of small fibers with an angular outline and some hypertrophic fibers. Atrophy involved both type I and type II muscle fibers (Fig. 4). The muscle innervated by the cranial LN (*cricothyroideus*) and the *thyrohyoideus* were normal. The RLN showed a loss of large-diameter myelinated fibers with an increase in number of small-diameter fibers. Lesions mainly affected the distal portions of the nerve. The cranial laryngeal, vagus, phrenic, ulnar and peroneal nerves revealed no abnormalities and were morphologically and morphometrically similar to the control samples.

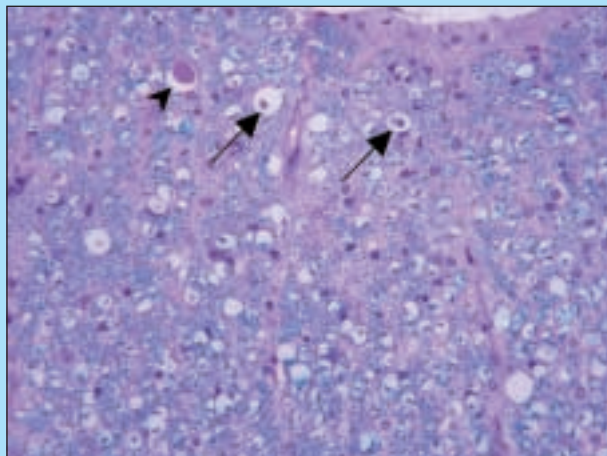


FIGURA 3 - Tratto spinocerebellare del midollo spinale. Cane 3. È evidente una mielopatia caratterizzata da edema della guaina mielinica, rigonfiamento assonale (punta di freccia) e infiltrazione di macrofagi contenenti detriti assionali (freccie). Luxol fast blue, X500.

FIGURE 3 - Spinocerebellar funiculi of the spinal cord; dog 3. Myelopathy is characterized by the presence of swollen axons (arrowhead) and swollen myelin sheaths with axonal debris (arrows). Luxol fast blue, X500.

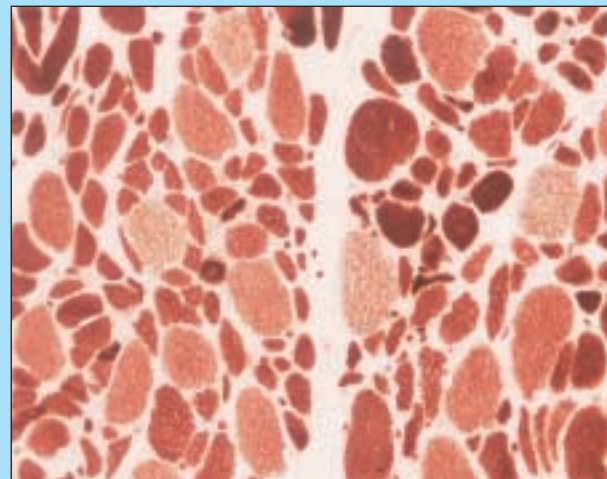


FIGURA 4 - Muscolo cricoarytenoideo dorsalis. Cane 2. Marcato polimetrisimo miofibrile con numerose fibre atrofiche angolari riunite in piccoli gruppi e miofibre ipertrofiche. ATPasi pH 9,8 X320.

FIGURE 4 - Cricarytenoideus dorsalis muscle; dog 2. Severe neurogenic atrophy with many angular atrophic fibers and some hypertrophic fibers. ATPase pH 9.8, X320.

DISCUSSIONE

I risultati clinici e patologici di questo studio sono simili alle precedenti descrizioni presenti in letteratura della sindrome di NVSD che colpisce cuccioli di razza Rottweiler.^{1,6} L'atassia degli arti pelvici rappresenta il segno clinico di esordio della malattia, ad eccezione di un numero minore di casi, come i cani 3 e 4 di questo studio e un caso descritto da Kortz *et al.*¹ in cui lo stridore inspiratorio è stato riportato come segno clinico di presentazione. I segni clinici più rappresentativi di NVSD sono atassia spinale progressiva e paresi degli arti posteriori con una deambulazione tipica da coinvolgimento del motoneurone superiore. I segni neurologici si accompagnano sempre al disturbo inspiratorio causato dalla paralisi laringea.⁷ I segni clinici meno frequentemente riportati sono: alterazione del comportamento, atassia della testa, atassia cerebellare, disfunzione faringea e megaesofago. Nei quattro cani analizzati in questo studio non era presente megaesofago e non sono state osservate modificazioni del comportamento. Il cane 1 però, mostrava assenza del riflesso della deglutizione e il cane 2 aveva difficoltà nella deglutizione con incapacità ad abbaiare. Comunque, nei casi descritti in letteratura la disfunzione faringea è stata segnalata solo raramente.^{1,2,6} Alterazioni oculari come microftalmia bilaterale con protrusione della terza palpebra, miosi e cataratta osservate in alcuni dei nostri cani sono state solo sporadicamente descritte.⁴ Le lesioni osservate nel NLR sono suggestive di una neuropatia con caratteristiche di assenopatia distale accompagnata da miopatia neurogena attiva dei muscoli intrinseci laringei.

Da un punto di vista clinico, le diagnosi differenziali da considerare in soggetti di razza Rottweiler affetti da NVSD includono malattie infettive quali il **cimurro**, la **toxoplasmosi**, e la **neosporosi**, e malattie degenerative del SNC peculiari della razza Rottweiler, quali la **distrofia neuroassonale**, la **leucoencefalomalacia**, l'**atrofia muscolare spinale**^{1,4} e patologie a carico del sistema nervoso periferico, quali la **sindrome paralisi laringea-polineuropatia**, la **polineuropatia sensi-**

DISCUSSION

Our clinical and pathological results were consistent with the findings described in previous reports of young Rottweiler dogs affected by NVSD.¹⁻⁶ Pelvic limb ataxia was the first clinical sign described at the onset of the disease, except for a few cases (dogs 3 and 4 of our report and a female dog reported by Kortz and others¹) in which inspiratory stridor has initially been reported. In all cases, progressive spinal ataxia and paresis, especially prominent in the pelvic limbs, and inspiratory stridor were the most representative clinical signs with a typical gait due to an involvement of the upper motor neuron. Neurological signs are accompanied by respiratory signs due to laryngeal paralysis.⁷ Less frequently reported signs were behavioral changes, head ataxia, cerebellar ataxia, pharyngeal dysfunction and megaesophagus. In our cases, behavioral changes and megaesophagus have not been observed. However, dog 1 showed absence of the gag reflex and dog 2 had difficulty in swallowing and failure to bark. In the literature, pharyngeal dysfunction has been reported in a few cases.^{1,2,6} Bilateral microphthalmia with protrusion of the third eyelid, miosis and cataracts observed in our dogs, have been rarely described in the previous reports. RLN lesions were suggestive of neuropathy with distal axonopathy features accompanied by active neurogenic atrophy of the intrinsic laryngeal muscles.

Clinical differential diagnosis in Rottweiler dogs affected by NVSD included infectious diseases (**distemper**, **toxoplasmosis**, and **neosporosis**), and also included several neurodegenerative diseases reported in Rottweiler dogs, such as, **neuroaxonal dystrophy**, **leucoencephalomalacia**, **spinal muscular atrophy**.^{1,4} Also neu-

tiva-motoria distale, la **miopatia giovanile distale** e la **distrofia muscolare**.⁷ Nella tabella 2 vengono riassunte le caratteristiche cliniche di queste patologie.

La **distrofia neuroassonale**, caratterizzata dalla presenza di sferoidi assionali a livello dei nuclei del tronco encefalico e del midollo spinale, associata a una riduzione delle cellule del Purkinje nel cervelletto, si presenta come atassia coinvolgente i quattro arti, ma con assenza di tetraparesi/paralisi e deficit propriocettivi.¹⁴ L'età di insorgenza e la progressione la distinguono dalla NVSD, dal momento che la distrofia neuroassonale è caratterizzata da un'insorgenza tardiva a circa 12 mesi di età e da un lento decorso variabile da 1 a 6 anni.¹⁴

La **leucoencefalomalacia** è caratterizzata da una degenerazione della sostanza bianca a livello del tronco encefalico, midollo spinale e cervelletto e, analogamente alla distrofia neuroassonale, ha un'insorgenza tardiva compresa tra 1½ e 4 anni di età.¹⁴ A differenza della NVSD, nella distrofia neuroassonale e nella leucoencefalomalacia non si osserva una concomitante paralisi laringea.

L'**atrofia muscolare spinale** è sinonimo della malattia del motoneurone inferiore. Infatti, in questa patologia si osserva una degenerazione e perdita dei neuroni delle corna ventrali del midollo spinale e dei nuclei dell'oculomotore, del trigemino e dell'ambiguo con conseguente atrofia muscolare neurogena.¹⁵ La malattia si manifesta precocemente a circa 4 settimane di età, ha una progressione veloce, ma clinicamente presenta importanti differenze con la NVSD, quali la paresi/paralisi flaccida e la grave atrofia muscolare.¹⁵

La **polineuropatia sensitiva-motoria distale** è stata descritta in Rottweiler adulti con insorgenza compresa tra 1½ e 4 anni di età ed essendo una patologia del sistema nervoso periferico caratterizzata da degenerazione delle fibre mieliniche in senso disto-prossimale, si differenzia dalla NVSD per la presenza di iporiflessia e atrofia muscolare distale.¹⁶

La **miopatia giovanile distale** è stata descritta in Rottweiler della California ed è caratterizzata da un esordio precoce con debolezza, intolleranza all'esercizio e atteggiamento plantigrado e palmigrado. Le lesioni interessano i muscoli distali degli arti con atrofia miofibrile, necrosi e fibrosi.¹⁷

La **distrofia muscolare** è causata da una deficienza di distrofina, proteina fondamentale per la stabilizzazione delle miofibre durante la contrazione. Il gene responsabile della produzione di distrofina è localizzato sul cromosoma X, pertanto i segni clinici più gravi della malattia si evidenziano in soggetti maschi e sono caratterizzati da grave debolezza con atrofia o ipertrofia muscolare. Le lesioni muscolari sono caratterizzate da necrosi, degenerazione e rigenerazione miofibrile.¹⁸

La **sindrome di paralisi laringea e polineuropatia**, caratterizzata da polineuropatia distale con degenerazione assonale dei nervi motori e sensitivi, mostra caratteristiche cliniche simili alla NVSD con un esordio precoce di atassia e tetraparesi più gravi negli arti posteriori, associate a stridore inspiratorio.¹⁹ Inoltre, la sindrome di paralisi laringea e polineuropatia pur essendo, a differenza della NVSD, una polineuropatia generalizzata, è caratterizzata da riflessi spinali solo lievemente diminuiti. Per la differenziazione delle due patologie, l'elettromiografia rappresenta un esame collaterale fondamentale. Nella sindrome di paralisi laringea e polineuropatia i potenziali da denervazione si registrano in tutti i muscoli appendicolari soprattutto distalmente, mentre nella NVSD si registrano alterazioni solo a livello dei muscoli laringei intrinseci.

romuscular diseases should be included such as **laryngeal paralysis-polyneuropathy complex**, **distal sensorimotor polyneuropathy**, **juvenile-onset distal myopathy**, and **muscular dystrophy**.⁷ Clinical features of these diseases are summarized in Table 2.

Neuroaxonal dystrophy, characterized by axonal spheroids in several brainstem and spinal cord nuclei and reduced number of Purkinje cells in the cerebellum, cause ataxia of all limbs without tetraparesis/paralysis and proprioceptive deficits.¹⁴ Age of onset and course can differentiate the NVSD from neuroaxonal dystrophy. Indeed, the latter had a late onset at 12 months of age and a slow progression (1 to 6 years).

Leucoencephalomalacia with demyelination of the spinal cord, brainstem and cerebellar white matter is characterized, similarly to neuroaxonal dystrophy, by a late onset between 1½ and 4 years of age.¹⁴ In leucoencephalomalacia and neuroaxonal dystrophy no laryngeal paralysis is observed, differently from NVSD.

Spinal muscular atrophy is a synonym of motor neuron disease. Indeed, the lesions consist of neuronal degeneration and loss in the ventral horns of the spinal cord and in the oculomotor, trigeminal and ambiguous nuclei with secondary neurogenic muscle atrophy.¹⁵ Spinal muscular atrophy have an early age of onset at 4 weeks of age with rapid progression, but clinical signs of flaccid paresis/paralysis and severe muscle atrophy can differentiate the disease from NVSD.¹⁵

Distal sensorimotor polyneuropathy has been described in adult Rottweiler dogs with an onset between 1½ and 4 years of age. Lesions involved peripheral nervous system with a degeneration of the myelinated fibers in an ascending progression. It can be differentiated from NVSD for the presence of iporiflexia and distal muscular atrophy.¹⁶

Juvenile-onset distal myopathy has been described in Rottweiler dogs in California and was characterized by early onset of weakness, exercise intolerance with plantigrade/palmigrade stance. Lesions involved the distal muscles of the limbs with fiber atrophy, necrosis and fibrosis.¹⁷

Muscular dystrophy is caused by a deficiency of dystrophin, a fundamental protein for myofiber stabilization during muscle contraction. The gene codifying for dystrophin is localized on X chromosome. Consequently, more severe clinical signs are observed in males and they are characterized by severe weakness with muscle atrophy or hypertrophy. Necrosis, myofiber degeneration and regeneration are the observed lesions.¹⁸

Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex is characterized by a distal polyneuropathy with axonal degeneration in the motor and sensitive nerves. The disease shows clinical signs similar to NVSD with an early onset of ataxia and tetraparesis more severe in the pelvic limbs, accompanied by inspiratory stridor.¹⁹ Moreover, the laryngeal paralysis-polyneuropathy complex present a light decrease of the spinal reflexes, although it is a generalized polyneuropathy. Electromyography is a fundamental diagnostic tool to dif-

Tabella 2
Diagnosi differenziale in cani giovani di razza Rottweiler (i segni clinici e le caratteristiche in comune con la NVSD sono riportate in corsivo)

Malattia	Esordio	Decorso	Segni clinici	Esami collaterali
Distrofia neuroassonale	12 mesi (in un caso: 10 settimane)	1-6 anni	<i>Atassia arti pelvici, ipermetria arti toracici, riflessi patellari aumentati, (+/- riflesso estensore crociato), tremori della testa, nistagmo, deficit minaccia; assenza di deficit propriocezione conscia</i>	Normali
Leucoencefalomalacia	1½-4 anni	6-12 mesi	<i>Atassia arti pelvici, ipermetria arti toracici, riflessi patellari aumentati (+/- riflesso estensore crociato) debolezza e deficit della propriocezione conscia sui 4 arti</i>	Normali
Atrofia muscolare spinale	4-6 settimane	<i>Alcune settimane</i>	<i>Atassia arti pelvici, tetraparesi che evolve a paraplegia flaccida. Riflessi spinali diminuiti o assenti (eccetto flessori e perineale), lieve tremore intenzionale, reazioni posturali diminuite, megaesofago con rigurgito, incapacità di sostenere la testa e atrofia muscolare generalizzata</i>	Potenziali di denervazione generalizzati
Polineuropatia sensitiva-motoria distale	1½-4 anni	Fino a 12 mesi	<i>Tetraparesi, iporiflessia spinale, ipotonia, atrofia muscolare appendicolare distale, postura plantigrada/palmigrada</i>	Onde acute positive e potenziali di fibrillazione nei muscoli appendicolari distali. Poche anomalie a carico dei muscoli prossimali e paraspinali. La MNCV e la SNCV in alcuni casi sono ridotte; biopsia nervo
Miopatia giovanile distale	3-15 settimane	<i>Alcune settimane</i>	Debolezza dei muscoli appendicolari, postura plantigrada/palmigrada. <i>Riflessi spinali normali</i>	Rari potenziali di fibrillazione e onde acute positive. <i>Normale MNCV</i> , diminuzione dei potenziali d'azione composti a livello dei muscoli interossei. Biopsia muscolare (distale)
Distrofia muscolare	6-9 settimane	Alcuni mesi	<i>Tetraparesi progressiva, atrofia muscolare, contratture muscolari</i>	Potenziali di fibrillazione e onde acute positive generalizzate, CK elevata. Biopsia muscolo
Sindrome di paralisi laringea e polineuropatia	11-13 settimane	<i>Alcune settimane</i>	<i>Stridore inspiratorio, tetraparesi più grave negli arti pelvici, reazioni posturali rallentate, riflessi spinali lievemente diminuiti, +/- cataratta bilaterale</i>	Potenziali di denervazione <i>nei muscoli laringei</i> e in tutti i muscoli appendicolari distali con una diminuzione di ampiezza dei potenziali muscolari evocati e una <i>normale</i> o leggermente diminuita MNCV
Pseudocisti aracnoidee spinali	7 mesi-7 anni	<i>Settimane-mesi</i>	<i>Atassia, ipermetria, tetraparesi</i>	Mielografia, TAC, RMN

MNCV: velocità di conduzione motoria; SNCV: velocità di conduzione sensoriale; +/-: segni clinici non riportati costantemente; TAC: tomografia assiale computerizzata; RMN: risonanza magnetica nucleare; CK: creatinfosfochinasi.

I cani di razza Rottweiler sembrano anche essere predisposti allo sviluppo di pseudocisti aracnoidee spinali cervicali con un esordio più tardivo rispetto alla NVSD.²⁰ La sintomatologia è caratterizzata da atassia spinale, dismetria e tetraparesi ambulatoria e la malattia può essere diagnosticata con metodiche di diagnostica neuroradiologica.

Concludendo, l'esordio precoce di segni di paralisi laringea associata ad una progressiva alterazione della deambulazione con riflessi normali o aumentati e senza l'interessamento dei muscoli appendicolari, sono suggestive di NVSD. La diagnosi definitiva è possibile però solo tramite un esame anatomico-patologico completo con particolare riguardo al SNC e periferico.

ferentiate NVSD from the laryngeal paralysis-polyneuropathy complex. In the latter disease, all limb muscles show denervation potentials, whereas in the NVSD only intrinsic laryngeal muscles reveal electromyographic changes.

Rottweiler dogs seem to be predisposed to the development of cervical spinal arachnoid pseudocyst.²⁰ Age of onset appeared to be later than in NVSD and clinical signs were truncal ataxia, dysmetria and ambulatory tetraparesis. Diagnosis can be achieved by neuroradiologic techniques.

Table 2
Differential diagnoses in young Rottweiler dogs (clinical signs and features in common with NVSD are in *italic*)

Disease	Age of onset	Course	Clinical signs	Ancillary tests
Neuroaxonal dystrophy	12 months (in one report: <i>10 weeks</i>)	1-6 years	<i>Pelvic limbs ataxia, thoracic limbs hypermetria, hyperactive patellar reflexes (+/- crossed extensor reflexes), head tremors, nystagmus, menace deficits; absence of conscious proprioceptive deficits</i>	Normal
Leucoencephalomalacia	1½-4 years	6-12 months	<i>Pelvic limbs ataxia, thoracic limbs hypermetria, hyperactive patellar reflexes (+/- crossed extensor reflexes), weakness and conscious proprioceptive deficits in all limbs</i>	Normal
Spinal muscular atrophy	4-6 weeks	<i>Few weeks</i>	<i>Pelvic limbs ataxia, tetraparesis that progresses to flaccid paraplegia. Spinal reflexes diminished or absent (except for flexor and perineal), slight intentional tremor, depressed postural reactions, megaesophagus with regurgitation, inability to hold up the head, generalised muscle atrophy</i>	Generalised denervation potentials
Distal sensorimotor polyneuropathy	1½-4 years	Up to 12 months	<i>Tetraparesis, spinal hyporeflexia, hypotonia, appendicular distal muscular atrophy, plantigrade/palmigrade stance</i>	Positive sharp waves, fibrillation potential in appendicular muscles. Few abnormalities in proximal limbs and paraspinal muscles. MNCV and SNCV in some cases are reduced; nerve biopsy
Juvenile-onset distal myopathy	3-15 weeks	<i>Few weeks</i>	Appendicular weakness, plantigrade/palmigrade stance. Normal spinal reflexes	Rare fibrillation potential and positive sharp waves. Normal MNCV, decreased compound muscle action potential of interosseous muscles; muscle biopsy (distal)
Muscular dystrophy	6-9 weeks	Few months	<i>Progressive tetraparesis, muscular atrophy, muscular contractures</i>	Generalized fibrillation potential and positive sharp waves; CK increased; muscle biopsy
Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex	11-13 weeks	<i>Few weeks</i>	<i>Inspiratory stridor, tetraparesis more severe in the pelvic limbs, delayed postural reactions, mildly decreased spinal reflexes, +/- bilateral cataracts</i>	Denervation potentials in <i>laryngeal muscles</i> and all distal appendicular muscles with low amplitude of direct evoked muscle potential and normal or mildly decreased MNCV
Spinal arachnoid pseudocyst	7 months-7 years	<i>Weeks-months</i>	<i>Ataxia; hypermetria; tetraparesis</i>	Myelography; CT; MRI

MNCV: motor nerve conduction velocity. SNCV: sensory nerve conduction velocity. +/-: inconsistently reported sign; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; CK: creatinphosphokinase.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la Prof.ssa Grazia Faravelli per aver riferito il caso 4, la Dott.ssa Alessia Ruffini per l'assistenza tecnica dei casi esaminati alla Clinica Valdinievole e il dott. Giovanni Barsotti per l'esame oftalmologico eseguito sul caso 3.

Parole chiave

Malattie del sistema nervoso centrale e periferico, vacuolizzazione neuronale, paralisi laringea, Rottweiler.

In conclusion, the early age of onset and laryngeal paralysis associated with progressive gait abnormalities with normal to increased reflexes and without involvement of the appendicular muscles, are suggestive of NVSD. However, the definitive diagnosis is achieved only by a complete post-mortem examination of the central and peripheral nervous system.

Key words

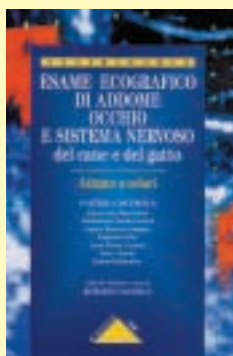
Central and peripheral nervous system disease, neuronal vacuolation, laryngeal paralysis, Rottweiler.

Bibliografia

1. Kortz GD, Meier WA, Higgins RJ, et al: Neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration in young Rottweiler dogs. *Vet Pathol* 34(4):296-302, 1997.
2. Andrade-Neto JP, Jardim LS, Alessi AC: Neuronal vacuolation in young rottweilers. *Vet Rec* 25;143(4):116, 1998.
3. de Lahunta A, Summers BA: The laryngeal lesion in young dogs with neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration. *Vet Pathol* 35(4):316-317, 1998.
4. Eger CE, Huxtable CR, Chester ZC, et al: Progressive tetraparesis and laryngeal paralysis in a young Rottweiler with neuronal vacuolation and axonal degeneration: an Australian case. *Aust Vet J* 76(11):733-737, 1998.
5. van den Ingh TS, Mandigers PJ, van Nes J: A neuronal vacuolar disorder in young Rottweiler dogs. *Vet Rec* 142(10):245-247, 1998.
6. Pumarola M, Fondevila D, Borrás D, et al: Neuronal vacuolation in young Rottweiler dogs. *Acta Neuropathol (Berl)* 97(2):192-195, 1999.
7. Davies DR, Irwin PJ: Degenerative neurological and neuromuscular disease in young Rottweilers. *J Small Anim Pract* 44(9):388-394, 2003.
8. Carmichael S, Griffiths IR, Harvey MJ: Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in Bull Mastiffs. *Vet Rec* 112(15):354-358, 1983.
9. Johnson RP, Neer TM, Partington BP, et al: Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in Bull Mastiffs. *Vet Radiol Ultrasound* 42(3):246-249, 2001.
10. Luttgen PJ, Storts RW: Central nervous system status spongiosus of Saluki dogs. 5th Annual Meeting of the American College of Veterinary Internal Medicine, 1987, p 841.
11. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A: Degenerative diseases of the central nervous system. In: *Veterinary Neuropathology*. St Louis, Missouri, Mosby-Year Book Inc, 1995, pp 208-350.
12. Cachin M, Vandevelde M: Congenital tremor with spongy degeneration of the central nervous system in two puppies. *J Vet Intern Med* 5(2):87-90, 1991.
13. Morales C, Bernardini M, Pumarola M, et al: Familial spongy degeneration in Cocker Spaniel dogs. 14th Annual Symposium of the European College of Veterinary Neurology, 2000, p 28.
14. Chrisman CL: Neurological diseases of Rottweilers: neuroaxonal dystrophy and leucoencephalomalacia. *J Small Anim Pract* 33:500-504, 1992.
15. Olby N: Motor neuron disease: inherited and acquired. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34(6):1403-1418, 2004.
16. Braund KG, Toivio-Kinnucan M, Vallat JM, et al: Distal sensorimotor polyneuropathy in mature Rottweiler dogs. *Vet Pathol* 31(3):316-326, 1994.
17. Hanson SM, Smith MO, Walker TL, et al: Juvenile-onset distal myopathy in Rottweiler dogs. *J Vet Intern Med* 12(2):103-108, 1998.
18. Shelton GD, Engvall E: Muscular dystrophies and other inherited myopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 32(1):103-124, 2002.
19. Mahony OM, Knowles KE, Braund KG, et al: Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Rottweilers. *J Vet Intern Med* 12(5):330-337, 1998.
20. Jorina K, Grevel V: Spinal arachnoid pseudocysts in 10 Rottweilers. *J Small Anim Pract* 45(1): 9-15, 2004.

EDIZIONI VETERINARIE

Per ordini e informazioni: Tel. 0372/403507 - Fax 0372/457091 - E-mail editoria@evsrl.it - www.evsrl.it



V. CHETBOUL e altri
“Esame ecografico di addome, occhio, e sistema nervoso del cane e del gatto”
 Listino € 117,00
 Scontato € 98,00

OFFERTA € 82,00



D.L. PIERMATTEI - G.L. FLO
“Ortopedia e trattamento delle fratture dei piccoli animali”
 Listino € 97,00
 Scontato € 65,00

OFFERTA € 30,00



L.P. TILLEY - J-K GOODWIN
“Cardiologia del cane e del gatto”
 Listino € 117,00
 Scontato € 98,00

OFFERTA € 82,00

**OFFERTA CUMULATIVA
 € 150,00**



D.L. PIERMATTEI
“Atlante delle vie di accesso alle ossa e alle articolazioni del cane e del gatto”
 Listino € 77,00

OFFERTA € 35,00

**OFFERTA CUMULATIVA
 € 60,00**