

EPILEPSIA IDIOPATICA FOCAL CON CRISIS MOTORAS EN 50 CANICHES EN ARGENTINA: CARACTERIZACION ELECTROCLINICA Y RESPUESTA A LA TERAPIA

Idiopathic focal epilepsy with motor seizures in 50 poodles in argentina: electroclinical characterization and response to therapy

Pellegrino, F.C.^{1*}, Blanco, C.¹, Martínez, O.A.²

1. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Chorroarín 280, CPA C1427CWA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
2. Ex Fellow en Epilepsia y Electroencefalografía, Hospital Jackson Memorial Hospital. Jefe del Área de Epilepsia, Hospital Británico de Buenos Aires. Sección de Epilepsia, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires. USA. Av. Córdoba 2351, CPA 1120AAR. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia: fernando.pellegrino2@gmail.com

Tipo de artículo: Originales

Enviado: 17/07/2023

Aceptado: 05/12/2023

RESUMEN

Las crisis focales motoras fueron descritas como posible manifestación clínica de la epilepsia idiopática en Caniches. El objetivo del trabajo es caracterizar la presentación particular de la Epilepsia Idiopática Focal con Crisis Motoras (EIFcCM) de esta raza en Argentina.

Se investigaron 50 Caniches (variedades toy, enano y mediano) con EIFcCM, diagnosticados según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria. Se estudiaron las asociaciones estadísticas entre la edad de inicio, peso, estado reproductivo, variedad, generalización de las crisis, presencia de crisis seriadas, evolución espontánea (necesidad o no de medicación), cantidad de medicamentos anticonvulsivantes (MACs) usados y respuesta al tratamiento, mediante la técnica multivariante de análisis de conglomerados y el

análisis de componentes principales. La asociación parcial entre variables fue estudiada, según sus características, mediante las pruebas de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney-Wilcoxon, prueba de independencia (χ^2 Pearson), prueba de G^2 (máxima verosimilitud), o regresión logística. El nivel de significación fue del 5% ($p \leq 0.05$).

Las crisis fueron clasificadas como motoras tónicas/distónicas, asimétricas, con compromiso de la musculatura epiaxial, y apendicular proximal, con elevación de un miembro, sin alteración de la conciencia. Seis perros presentaron evolución a crisis generalizadas. El electroencefalograma mostró descargas epileptiformes centroparietales. Todos los perros respondieron a la terapia, sin fracasos terapéuticos, la mayoría con monoterapia, indicando el carácter benigno de esta EIFcCM. El análisis de los datos permitió identificar 3 subpoblaciones con distinta severidad del fenotipo clínico. Se diferenciaron por el peso corporal, la evolución de las crisis a la generalización, edad de inicio, evolución clínica espontánea y número de MACs usados. Las variedades de Caniche de mayor tamaño presentaron un fenotipo clínico más severo, con una edad de inicio más precoz.

La EIFcCM en una población de Caniches en Argentina se presenta como un posible síndrome epiléptico, y potencial modelo espontáneo para ciertas epilepsias focales motoras humanas.

Palabras clave: Perros; Caniche; Epilepsia Idiopática Focal; Crisis Epilépticas Focales Motoras; Fenotipo clínico

ABSTRACT

Focal motor seizures were described as a possible clinical manifestation of idiopathic epilepsy in Poodles. The objective of this work is to characterize the particular presentation of the Focal Idiopathic Epilepsy with Motor Seizures (FIEwMS) of this breed in Argentina.

Fifty Poodles (toy, miniature and moyen varieties) with Idiopathic Epilepsy with focal seizures, diagnosed according to the International Veterinary Task Force (IVETF) criteria were investigated. The statistical associations between the age of onset, weight, reproductive status, variety, generalization of the seizures, presence of cluster seizures, spontaneous evolution (need or not of medication), number of anti-seizure medications (ASMs) used, were investigated. The multivariate cluster analysis technique and principal component analysis were used. The dendrogram was constructed using the averaging linked method. The partial association between variables was studied, according to their features, using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney-Wilcoxon tests, independence test (χ^2 Pearson), G^2 test (maximum likelihood), or logistic regression. The significance level was 5% ($p \leq 0.05$).

The motor seizures were classified as tonic/dystonic, asymmetric, with compromise of the epiaxial musculature and proximal appendicular region, with elevation of one limb, without alteration of consciousness. Six dogs presented generalized seizures. The electroencephalogram showed centroparietal epileptiform discharges. All dogs responded to therapy, with no therapeutic failures, most with monotherapy, indicating the benign nature of Focal Idiopathic Epilepsy with Motor Seizures (FIEwMS) in Poodles.

The analysis of the data obtained allows to identify 3 subpopulations with different severity of the clinical phenotype. They were differentiated by body weight, the evolution (or not) of the seizures to generalization, the age of onset, the spontaneous clinical evolution, and the number of ASMs used. Poodle varieties with a larger body size presented a more severe clinical phenotype, with an earlier age of onset.

The FIEwMS identified in a population of Poodles in Argentina is proposed as a potential epileptic syndrome, constituting a valuable spontaneous model for certain human focal motor epilepsies.

Keywords: Dogs; Poodle; Idiopathic Epilepsy; Focal Idiopathic Epilepsy; Focal Motor Epileptic Seizures; Clinical Phenotype

INTRODUCCION

La epilepsia idiopática canina (EIC) es la enfermedad neurológica más común en esta especie (Patterson 2014), con una prevalencia estimada de 0.6-0.75% en la población general (Kearsley-Fleet, O'Neill, Volk et al. 2013; Heske, Nodtvedt, Jaderlund et al., 2014). Ciertas razas tienen tasas más altas (Berendt, Gredal, Pedersen et al., 2002; Casal, Munuve, Janis et al., 2006; Berendt et al., 2008; Gulløv, Toft, Baadsager, & Berendt, 2011), por lo que se sospecha un componente genético.

La epilepsia se clasifica primariamente a partir de la descripción del tipo de crisis (Fisher, Cross, French et al., 2017; Scheffer, Berkovic, Capovilla et al., 2017). De acuerdo con el Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF), se reconocen 3 tipos de crisis epilépticas: a) focales; b) generalizadas; y c) focales evolucionando a generalizadas (Berendt, Farquhar, Mandigers et al., 2015). El segundo nivel de diagnóstico es la clasificación del tipo de epilepsia. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, de su sigla en inglés) para los humanos clasifica a las epilepsias en: a) focales, b) generalizadas, c) combinadas generalizadas y focales, y d) desconocidas (Scheffer et al., 2017). Recientemente se propuso una clasificación similar en perros (Pellegrino, Alarcón, Castro Borda et al., 2022a; 2022b). Esta especie también tiene distintos tipos de epilepsia, diferentes en los resultados del tratamiento y en algunas características de los animales afectados (estado reproductivo, peso, raza y acervo genético). En consecuencia, deberían analizarse las características de la EIC para cada tipo de epilepsia (Pellegrino & Blanco, 2023).

Las crisis epilépticas focales son frecuentes en la EIC (Berendt & Gram, 1999; Chandler, 2006; Berendt et al., 2015; Pellegrino & Blanco, 2023). Se caracterizan por signos de inicio lateralizados y/o regionales motores, autonómicos o conductuales, solos o combinados. Las crisis focales caracterizadas por eventos moto-

res elementales (contracciones musculares estereotipadas o automatismos) se denominan crisis focales motoras (CFM) (Chandler, 2006; Berendt et al., 2015). Se comunicaron unas pocas epilepsias focales con crisis motoras en Lagotto Romagnolo (Jokinen, Metsähonkala, Bergamasco et al., 2007; Seppälä, Jokinen, Fukata et al., 2011), Boerboel sudafricano (Stassen, Grinwis, van Rhijn et al., 2019) y Pomerania (Yu, Hasegawa, Kanazono et al., 2022), con sustrato genético probado o sospechado.

El objetivo del trabajo es caracterizar clínicamente la EI Focal con Crisis Motoras (EIFcCM) de una población de Caniches en Argentina, incluyendo la semiología de las crisis, los hallazgos electroencefalográficos, la evolución clínica espontánea y los resultados del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población

Se investigaron retrospectivamente Caniches con EIFcCM, derivados a un consultorio neurológico de referencia (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina), entre 2017-2023. La asignación de raza se realizó fenotípicamente. El diagnóstico fue hecho en base a 3 criterios de distinta rigurosidad, de acuerdo con la propuesta del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF) (De Risio; Bhatti, Muñana et al., 2015). Para el nivel I, el diagnóstico se realizó considerando una base de datos mínima (BDM) de análisis de sangre y orina, según un protocolo comunicado previamente (Pellegrino & Blanco, 2023). Excluimos los perros con seguimiento clínico <2 años, los que desarrollaron signos neurológicos interictales, y aquellos con antecedentes desconocidos (De Risio et al., 2015).

Para el nivel II, además de los factores enumerados para el nivel I, se consideró la ausencia de hallazgos en las imágenes por resonancia magnética (IRM) encefálica y en el análisis de

líquido cefalorraquídeo (De Risio et al., 2015). Los hallazgos imagenológicos como malformación tipo Chiari o ventriculomegalia (sin otros signos clínicos cerebrales, además de las crisis epilépticas), fueron aceptados y no se utilizaron como criterio de exclusión, porque se comunicó que no tienen asociación con la EI (Driver, Chandler, Walmsley, et al., 2013; Watson, Coppi, Volk, et al. 2021). Algunos casos habían sido diagnosticados previamente como hidrocefalia. Como su diagnóstico es más complejo que los hallazgos de ventriculomegalia en las IRM (Laubner, Ondreka, Failing, et al., 2015; Farke, Kolecka, Czerwik, et al., 2020), estos casos fueron reevaluados utilizando el criterio propuesto recientemente (Farke et al., 2020). La hidrocefalia clínicamente relevante se determinó según una relación ventrículo/cerebro >0.62 y la presencia de más de 2 de algunos de los siguientes criterios: borramiento de surcos, deformación de la adherencia intertalámica, disrupción de la cápsula interna, dilatación del receso olfatorio, y presencia de edema periventricular. En consecuencia, los casos clasificados como ventriculomegalia asintomática fueron incluidos en el estudio.

Para el nivel III, además de los factores enumerados en los niveles I y II, se consideró el hallazgo de anomalías interictales electroencefalográficas características de EI (De Risio et al., 2015).

Los perros se dividieron en grupos, según su tamaño: medianos (7 a 12 kg), enanos (4 a 6,5 kg) y toys (hasta 3,5 kg) (Federación Cinológica Internacional, 2015). El estudio no incluyó ningún Caniche estándar (13 a 32 kg).

2. Clasificación de las crisis y de las epilepsias

Se incluyeron los perros con EI (historia de crisis epilépticas recurrentes, con ≥ 2 crisis con una diferencia de tiempo >24 hs) que presentaron crisis de inicio lateralizadas y/o regionales motores, evolucionando o no a generalizadas (Berendt et al., 2015). El inicio de las crisis se

determinó según el relato de los tutores, y/o de videos caseros. En la primera consulta se explicó a los tutores las diferencias entre crisis focales y generalizadas, y se los instruyó para que observaran y describieran las siguientes características: relación con el sueño o el despertar; signos que sugirieran compromiso motor (debilidad, inestabilidad, dificultad para soportar el peso del cuerpo, temores), o compromiso de una región en particular (por ejemplo, movimientos faciales, oculares o de las orejas), o señales de lateralización (torsión troncal o cefálica, compromiso de un miembro en particular), previos a la crisis generalizada, o que constituyeran las crisis en sí misma. También se les indicó verificar si el perro respondía a los estímulos durante la crisis, dirigiendo la atención hacia la fuente del estímulo (estado de alerta), así como si presentaba signos autonómicos (salivación, micción, defecación). Se les pidió además que tomaran el tiempo de las crisis y, en caso que tuviera varias, observar si recuperaba el estado de alerta entre ellas. Cuando no se pudieron caracterizar con precisión, se admitió la clasificación provisional, en base a la repetición de las características semiológicas claves durante el curso de ≥ 5 crisis (Fisher et al., 2017). También se consideró su frecuencia diaria; cuando hubo ≥ 2 en 24 horas fueron clasificadas como crisis seriadas. El estado epiléptico fue considerado como la actividad crítica continua por ≥ 5 minutos, o la presencia de ≥ 2 crisis discretas con recuperación incompleta de la conciencia entre ellas (solamente para las CFM evolucionando a generalizadas) (Berendt et al., 2015).

El tipo de epilepsia se clasificó utilizando la denominación ILAE (Scheffer et al., 2017) adaptada a veterinaria (Pellegrino, 2021; Pellegrino et al., 2022a; 2022b; Pellegrino & Blanco, 2023).

3. Terapia antiepiléptica y comunicación del resultado

Este análisis incluyó aquellos animales con información confiable de ≤ 18 meses al momen-

to de escribir el trabajo. En los perros que lo requirieron, se realizó tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes (MACs), según las recomendaciones IVETF (Bhatti, De Riso, Muñana et al., 2015). Se usaron MACs de primera línea (fenobarbital –FB–, comenzando con 3-4 mg/kg/día en 2 tomas PO, y ajustando la dosis según la concentración sérica, hasta alcanzar valores de 25-35 mg/l), de segunda línea (bromuro de potasio –BroK–, comenzando con 30 mg/kg/día en una o 2 tomas PO, y ajustando la dosis según la concentración sérica, hasta alcanzar valores de 1500-2000 mg/l) y de tercera línea (levetiracetam –LVT–, comenzando con 20 mg/kg cada 8 hs PO o gabapentina –GP–, comenzando con 10-20 mg/kg cada 8 hs PO), seleccionados por su eficacia, seguridad y farmacocinética, considerando la función hepatorenal de los pacientes y/o la accesibilidad y modo de vida de los tutores (Bhatti et al., 2015; Charalambous, Brodbelt, & Volk, 2016).

El resultado del tratamiento se describió según la propuesta IVETF (Potschka, Fischer, Löscher et al., 2015): a) Libre de crisis: ausencia de crisis o extensión del intervalo interictal a 3 veces el intervalo más largo previo al tratamiento, durante <3 meses; b) Éxito terapéutico parcial: reducción relevante en la frecuencia de las crisis (>50%), en su severidad, o prevención de la frecuencia de crisis seriadas; c) Fracaso terapéutico: las crisis continuaron sin control terapéutico parcial (Potschka et al., 2015). Se agregó otra categoría –d) epilepsia resuelta cuando se pudo retirar la medicación después de un período libre de crisis de 24 meses, sin recidivas después de un seguimiento de 24 meses (Pellegrino et al., 2022b). En los perros en los que no se logró el estado libre de crisis con un MAC de primera línea se agregó uno de segunda línea. En los animales que no mejoraron su situación clínica, se incorporaron además 1 o 2 MACs de tercera línea (Potschka et al., 2015).

Los epilépticos farmacorresistentes se clasificaron según la propuesta IVETF: individuos que no alcanzaron el estado libre de crisis con

2 MACs, solos o combinados, apropiadamente escogidos, tolerados y debidamente administrados (Bhatti et al., 2015; Potschka et al., 2015).

4. Métodos de diagnóstico complementario

La adquisición de las IRM encefálicas se realizó utilizando un equipo Esaote de 0.25 Tesla, ponderándose la región con secuencias T1 (con y sin contraste), T2 y FLAIR, según el protocolo IVETF para equipos de bajo campo (Rusbridge, Long, Jovanovik, et al. 2015).

El electroencefalograma (EEG) se obtuvo usando un equipo de 12 canales, e interfase analógico-digital asociada a un sistema computado. Se utilizó el software Akonic Bio-PC 7.0. La restricción de los animales se realizó por aplicación subcutánea de 0.5 mg/kg de xilacina (Rompún, Bayer Argentina S.A.) (Pellegrino & Sica, 2004). Se utilizó montaje de referencia común (electrodo de referencia nasal). Los electrodos activos (de aguja) fueron colocados en forma subcutánea, del lado izquierdo y derecho de la región frontopolar (Fp1 y Fp2, respectivamente), frontal (F3 y F4), parietal (P3 y P4), occipital (O1 y O2) y en la línea media (Cz –electrodo central- y Pz –electrodo occipital central). También se utilizaron electrodos temporales profundos (T3 y T4), colocados sobre la proyección del complejo esfenoides en el aspecto ventral de la superficie lateral del cráneo (Pellegrino, 2000a). El tiempo de registro fue <30 minutos.

5. Análisis estadístico

Se analizaron 9 variables, 6 relacionadas al fenotipo clínico de la EIFcCM: edad de inicio, peso corporal, estado reproductivo, variedad, evolución a la generalización, y presencia de crisis seriadas. Las otras variables, relacionadas a la intervención médica y la decisión de los tutores: evolución clínica espontánea (necesidad de ser medicado o no), respuesta al tratamiento (los perros con epilepsia resuelta

se analizaron con los libres de crisis), y número de MACs utilizados.

La similitud entre las 9 variables se investigó mediante la técnica multivariante de análisis de conglomerados, utilizando una matriz de distancia euclídea. Para este análisis se incluyeron los datos de los perros con seguimiento ≤ 18 meses. El dendograma se construyó utilizando el sistema de agrupamiento por promedios ponderados simples, porque mostró el mayor valor de correlación cofenética (0.83). El análisis de componentes principales se realizó utilizando las mismas variables. Sus resultados resultaron coherentes (coeficiente de correlación cofenética 0.91) (Conover, 1980; Ramírez-Anormaliza, Guevara-Viejo, D'Armas Regnault, et al., 2017).

Para analizar el fenotipo clínico de la EIFcCM, se consideraron las 6 variables relacionadas al fenotipo, y se incluyeron los 50 perros. La asociación parcial de a pares de variables fue estudiada según sus características, mediante las pruebas de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney-Wilcoxon, prueba de independencia (χ^2 Pearson) o prueba de G^2 (máxima verosimilitud) (Conover, 1980). La relación entre la generalización de las CFM en función del peso corporal fue estudiada mediante regresión logística. Se trabajó con un nivel de significación del 5% ($p \leq 0.05$). Se utilizó el programa Infostat® (Di Rienzo, Casanoves & Balzarini, 2019).

RESULTADOS

1. Población

Se analizaron las características electroclínicas de la EIFcCM en 50 Caniches (16 toys, 26 enanos y 8 medianos), que incluyeron 29 perros comunicados previamente (Pellegrino & Blanco, 2023). Se alcanzó el nivel I de diagnóstico en 34 perros (68%), el nivel II en 9 (18%), y el nivel III en 7 (14%). La respuesta al tratamiento y la evolución clínica espontánea se analizó en los animales con seguimiento ≤ 18 meses ($n = 42$). La mediana de edad de inicio fue de 3 años (6 meses a 7 años). La Tabla 1 muestra la población estudiada, discriminada por estado reproductivo y variedad.

2. Semiología de las crisis

Los signos clínicos más frecuentes fueron rigidez e incoordinación (34 perros, 68%) (video complementario 1); rigidez flexora de la musculatura epiaxial provocando cifosis (31 perros, 62%) y elevación de ambos miembros pelvianos (6 perros, 12%) (Figura 1, video complementario 2); flexión unilateral de la región proximal de algún miembro (20 perros, 40%), en estación (Figura 1, video complementario 3) o en decúbito (Figura 2, video

Tabla 1: Distribución de frecuencias de los Caniches incluidos en el estudio, discriminados por variedad y estado reproductivo ($n=50$).

		TOY*	ENANO*	MEDIANO*	TOTAL
HEMBRAS	ENTERAS	8 (50%)	10 (38,5%)	----	18
	ESTERILIZADAS	2 (12,5%)	5 (19%)	1 (12,5%)	8
MACHOS	ENTEROS	6 (37,5%)	10 (38,5%)	5 (62,5%)	21
	ESTERILIZADOS	----	1 (4%)	2 (25%)	3
TOTAL		16 (100%)	26 (100%)	8 (100%)	50

* N y (porcentaje)



Figura 1. Imágenes capturadas de videos de crisis focales motoras. A la izquierda se observa la rigidez en flexión de la musculatura epiaxial, resultando en cifosis y elevación de ambos miembros pelvianos. A la derecha se observa la contracción unilateral en flexión del miembro pelviano derecho, con el perro en estación, además de la cifosis provocada por la rigidez en flexión de la musculatura epiaxial.

complementario 4); en ocasiones, cuando se comprometía un miembro torácico, se elevaba, posicionándose detrás de la oreja (2 perros, 4%) (Figura 2, video complementario 5); y tremores generalizados (20 perros, 40%). En 4 individuos (8%), luego de la relajación del miembro flexionado, le siguió la flexión de otro miembro o del contralateral (ver videos complementarios 2 y 3). También hubo signos autonómicos (30%) como salivación (7 perros, 14%), vómitos (6 perros, 12%) o defecación (2 perros, 4%); caídas hacia un costado (8 perros, 16%); movimientos cefálicos (6 perros, 12%); postura en decúbito esternal (6 perros, 12%) (video complementario 6); automatismos oromandibulares (4 perros, 8%); y trismus mandibular (1 perro, 2%). En 6 perros (12%) se observó un estado de alerta alterado.

El 96% (48 perros) tuvo CFM y, cuando hubo signos autonómicos, ocurrieron posteriormente. Solamente 2 perros (4%) presentaron crisis focales autonómicas (vómitos y/o defecación), seguidas casi simultáneamente de signos motores. En 19 perros (37.5%) las CFM se relacionaron al sueño o al despertar.

El 12% (6 Caniches, 4 enanos y 2 medianos) presentaron crisis CFM evolucionando a generalizadas tónico clónicas (TC). Los signos iniciales fueron movimientos cefálicos (33%), tremores (33%), automatismos oromandibulares, rigidez y babeo (16% cada uno).

La duración de las crisis fue de 1-4 minutos (promedio 1 minuto). El 24% (12 perros) presentó crisis seriadas; 5 de ellos tenían CFM evolucionando a generalizadas y 2, episodios de estado epiléptico.



Figura 2. Imágenes capturadas de videos de crisis focales motoras. A la izquierda se observa la contracción unilateral en flexión del miembro pelviano derecho, con el perro en decúbito lateral. A la derecha se observa la contracción unilateral en flexión del miembro torácico derecho, con el perro en decúbito lateral, que eleva el miembro hasta posicionarlo detrás de la oreja.

3. Análisis del EEG

Se realizó EEG en 10 perros (20%), 9 con CFM solamente, y 1 con CFM evolucionando a crisis generalizadas TC. El trazado mostró descargas epileptiformes interictales (DEIs) en 7 perros (70%), todos con CFM solamente, consistentes en puntas, ondas agudas, polipuntas, o una combinación de ellas. Las DEIs fueron unifocales o multifocales (Scheffer et al., 2017), en una región o en una combinación de ellas: centroparietal (5 perros, 71%), frontopolar (1 perro, 14%), frontal (1 perro, 14%), occipital (1 perro, 10%), y temporal (1 perro, 10%) (Figura 3). En 5 perros las DEIs fueron contralaterales al sitio de inicio de la CFM; en los 2 perros restantes las DEIs se observaron en ambos hemisferios cerebrales.

4. Evolución clínica espontánea y resultados del tratamiento

Ambas variables se analizaron en los perros con información confiable de ≤ 18 meses al momento de escribir el trabajo ($n=42$). La Figura 4 muestra los resultados de la evolución clínica espontánea y del tratamiento sucesivo, discriminados por variedad de Caniche. En muchos casos, los tutores se conformaron con obtener un éxito terapéutico parcial con 1 o 2 MACs.

La terapia con MACs se implementó en 78.5% de los perros (33/42). El 21.5% restante (9 perros) no necesitó medicación por la frecuencia esporádica de crisis, ausencia de crisis seriadas, y porque los signos posictales no eran severos ni prolongados (Bhatti et al., 2015). En 28 perros

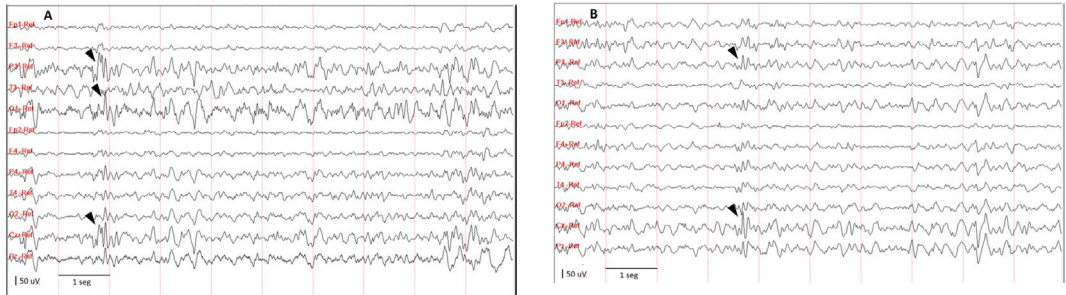
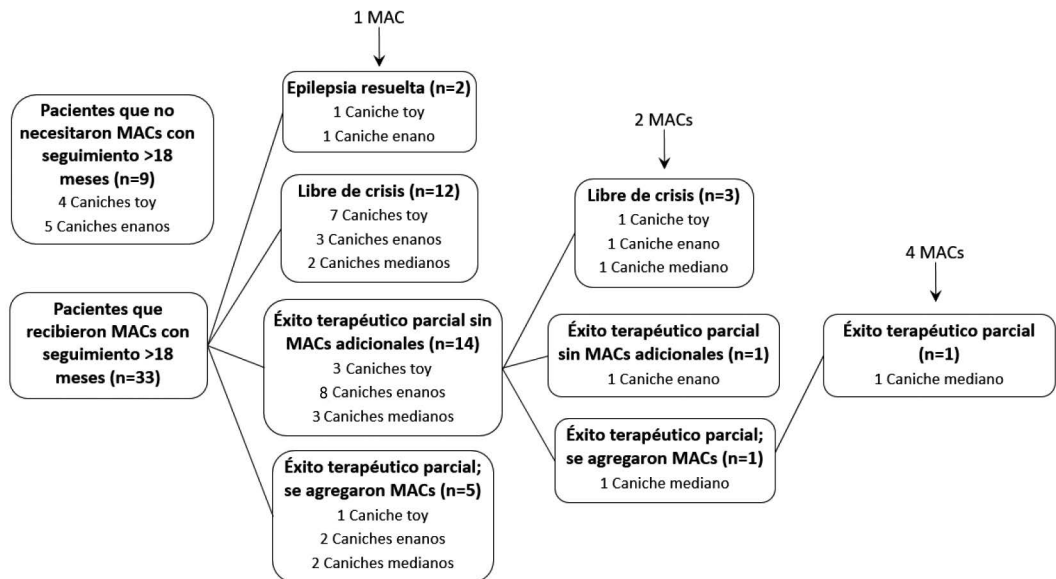


Figura 3. Registros electroencefalográficos interictales (montaje de referencia común) correspondientes a 2 Caniches hembras, enanos, de 1 y 2 años de edad, respectivamente (A y B), diagnosticados con Epilepsia Focal con Crisis Motoras. **A:** El paciente presentaba inestabilidad, temores, rigidez, elevación del miembro torácico derecho y caídas hacia ese lado. Se observan descargas epileptiformes interictales multifocales (cabeza de flecha negras) consistentes en puntas sucesivas en la región parietal izquierda (P3), occipital izquierda (O1) y central (Cz); **B:** el paciente presentaba inestabilidad, rigidez de los miembros pelvianos, caídas, babeo y alteración de la conciencia. Se observan descargas epileptiformes interictales focales (cabeza de flecha negras) consistentes en puntas en la región parietal izquierda (P3), y central (Cz).



MAC: Medicamento anticonvulsivante

Figura 4. Evolución clínica y respuesta a la terapia sucesiva con medicamentos anticonvulsivantes, discriminado por variedad, en Caniches con epilepsia idiopática focal con crisis motoras, con un seguimiento ≤ 18 meses (n=42).

(85%) se usó monoterapia (FB en 22, LVT en 3, GP en 2, y BroK en el restante); politerapia con 2 MACs en 4 perros (BroK en 3, FB en el restante); en el perro epiléptico farmacorresistente se utilizó politerapia con 4 MACs (FB, BroK, LVT y GP).

Dos de los perros medicados (6%) lograron un estado de epilepsia resuelta, ambos con monoterapia (1 con FB y el restante con BroK).

Quince perros medicados (45.5%) lograron estado libre de crisis; 12 con monoterapia (FB en 10, LVT en los restantes), 5 de los cuales tenían crisis seriadas y, uno, CFM evolucionando a generalizadas y estado epiléptico. Los 3 restantes se trataron con politerapia con 2 MACs (Bro en 2, FB en el restante); uno de ellos presentaba CFM evolucionando a generalizadas, seriadas, y estado epiléptico.

Dieciseis perros (48.5%) lograron éxito terapéutico parcial; 14 con monoterapia de primera línea, 1 con crisis seriadas (11 medicados con FB, 2 con GP y 1 con LVT); 1 perro que presentaba CFM evolucionando a generalizadas, seriadas, fue tratado con politerapia con 2 MACs (FB y BroK); el restante, farmacorresistente, fue tratado con politerapia con 4 MACs (FB, Bro, LVT y GP); también presentaba CFM evolucionando a generalizadas.

Ningún perro presentó fracaso terapéutico.

5. Análisis estadístico

La Figura 5 muestra el dendograma construido a partir de una matriz de distancia euclídea. El análisis multivariante incluyó las 9 varia-

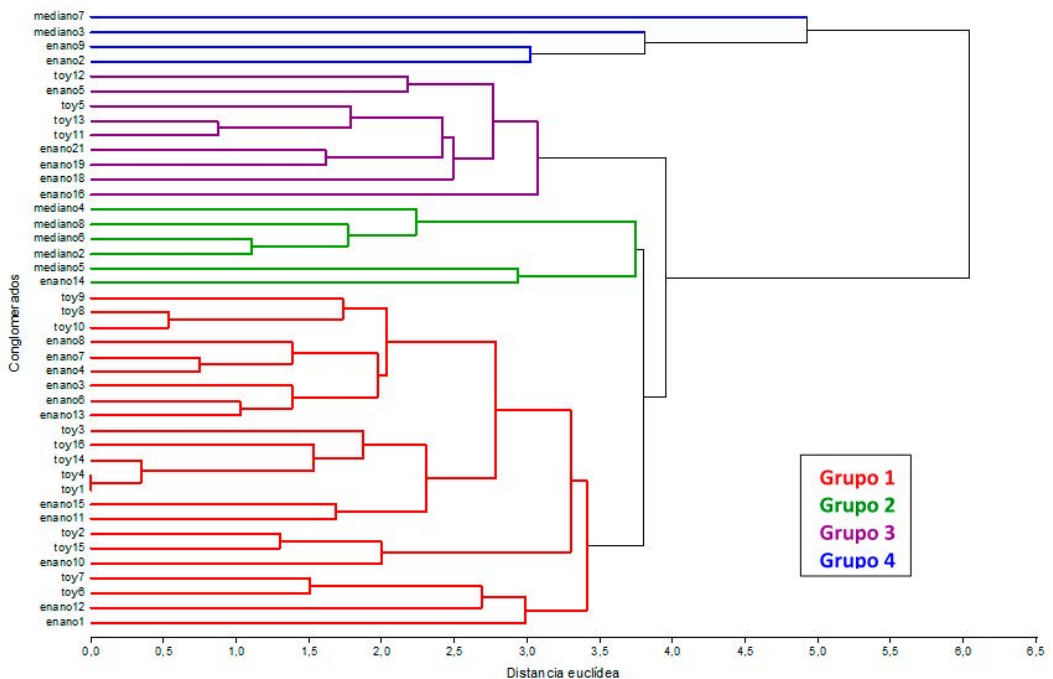


Figura 5. Dendograma construido a partir de una matriz de distancia euclídea mediante el sistema de agrupamiento por promedios simples. El análisis multivariante incluyó todas las variables, y se consideraron los Caniches con un seguimiento ≤ 18 meses ($n=42$). Se observan 4 conglomerados, identificados como grupo 1 ($n=23$), grupo 2 ($n=6$), grupo 3 ($n=9$) y grupo 4 ($n=4$).

bles, y los perros con seguimiento ≤ 18 meses se agruparon utilizando el método de promedios simples no ponderados. Se obtuvo un índice de correlación cofenética de 0.83. Se identificaron 4 conglomerados. El grupo 1 incluyó 23 Caniches (12 toys, 11 enanos). El grupo 2 incluyó 6 Caniches (5 medianos, 1 enano). Los grupos 1 y 2, semejantes entre ellos, se diferenciaron por la variedad, y por el número de MACs utilizados (el grupo 2 recibió monoterapia). El grupo 3 incluyó 9 Caniches (4 toys, 5 enanos), que no requirieron medicación. El grupo 4 incluyó 4 Ca-

niches (2 enanos, 2 medianos), todos con CFM evolucionando a generalizadas, y crisis seriadas (2 de ellos, episodios de estado epiléptico).

El análisis de componentes principales permitió identificar las principales fuentes de variación: a) cantidad de MACs utilizados ($r_{cp1}=0.867$); b) peso corporal ($r_{cp1}=0.711$); c) evolución a la generalización de las CFM ($r_{cp1}=0.699$); y d) evolución clínica espontánea ($r_{cp1}=0.689$). La Figura 6 muestra cómo se distribuyeron los 42 perros a lo largo del eje de las fuentes de variación. Los coeficientes de co-

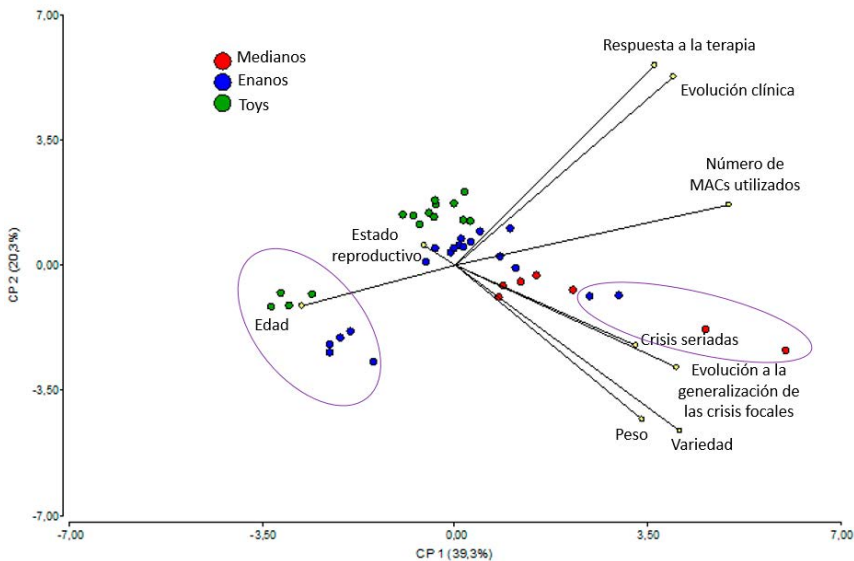


Figura 6. Análisis de componentes principales para identificar las fuentes de variación principales entre todas las variables consideradas (Correlación cofenética=0.910). Los 4 componentes identificados como principales fueron el número de medicamentos anticonvulsivantes (MACs) utilizados, el peso corporal, la evolución a la generalización de las crisis focales y la evolución clínica. Se incluyeron en el análisis los perros con un seguimiento ≤ 18 meses ($n=42$). El gráfico muestra la forma en que se distribuyeron los 42 perros a lo largo del eje de esas 4 fuentes de variación, de izquierda a derecha. A la izquierda, incluidos en el óvalo morado, se destaca el grupo 3 del dendrograma, compuesto por los 9 perros con evolución espontánea favorable, que no requirieron medicación. El otro óvalo morado, a la derecha, incluye a los individuos que presentaron crisis focales con evolución a la generalización, todos ellos con crisis seriadas (grupo 4 del dendrograma) (ver figura 5). Los 2 Caniches enanos de este grupo se proyectan sobre el grupo de los medianos; los 2 Caniches medianos del mismo grupo se alejan de su propio grupo, más hacia la derecha. En el medio quedan agrupados los perros de los grupos 1 y 2 del dendrograma.

relación pareados entre las variables utilizadas resultaron significativos ($p \leq 0.05$); el peso corporal resultó correlacionado con el número de MACs utilizados ($r=0.492$; $p=0.00009$) y la presencia de crisis seriadas ($r=0.388$; $p=0.0112$). El número de MACs también se correlacionó con la edad ($r=-0.385$; $p=0.0117$). La robustez del análisis fue alta (correlación cofenética=0.91).

Para describir las características relacionadas al fenotipo clínico de la EIFcCM se analizaron las 6 variables correspondientes, y se incluyó a todos los perros ($n=50$). En las pruebas de asociaciones parciales de a pares de variables, las medianas poblacionales de los pesos corporales fueron diferentes según la evolución a la generalización de las CFM ($H=5.63$; $p=0.0169$). El análisis de regresión logística para la variable evolución a la generalización de las CFM en función del peso corporal indicó que los perros más pesados tuvieron más probabilidades de presentar CFM evolucionando a generalizadas (OR=1.8356; Wald's $\chi^2=5.9694$; p -valor=0.0146).

La prueba de Wilcoxon mostró que la mediana de edad de inicio de los perros que presentaron CFM solamente (promedio 3.34 años, mediana 3 años) fue significativamente superior a la mediana de los perros que presentaron CFM evolucionando a generalizadas (promedio 1.58 años, mediana 1.25 años) ($W=80$, $p=0.0282$). El análisis de componentes principales para las 6 variables relacionadas al fenotipo clínico de la EIFcCM ($n=50$; correlación cofenética=0.873) confirmó este hallazgo; la edad estuvo asociada a la evolución de las CFM a generalizadas ($r=0.29$; p -valor=0.0397). El resto de las asociaciones parciales de a pares de variables analizadas resultaron no significativas.

DISCUSIÓN

1. Criterios de inclusión

Las CFM pueden confundirse con desórdenes del movimiento (De Risio et al. 2015), caracterizados por el desencadenamiento sis-

temático ante determinados estímulos; la ausencia de signos autonómicos y cambios en la conciencia, durante o en forma posterior a los eventos; la alteración del curso del episodio mediante la manipulación; y la duración (segundos a días) (Urkasemsin & Olby, 2014; De Risio et al., 2015; Lowrie & Garosi, 2017; Cerda-Gonzalez, Packer, Garosi, et al., 2021). Considerando que 94% de los perros mantuvieron el estado de alerta, y 70% no presentó signos autonómicos, muchas CFM presentaron características similares a los trastornos del movimiento. Los parámetros clínicos considerados para identificar las crisis epilépticas como tales fueron: la imposibilidad de alterar su curso, a pesar de utilizar diversos estímulos; su aparición aleatoria, sin patrones desencadenantes; la presencia de automatismos oromandibulares y signos autonómicos; y la alteración de la conciencia, cuando se pudo constatar. Además, en 7/9 perros que presentaron CFM muy similares al resto de la población, se detectaron DEIs en el EEG, sustentando el origen epiléptico de las crisis.

Una vez identificadas las crisis epilépticas como tales, se estableció el diagnóstico de EI, de acuerdo a las propuestas de consenso IVETF 2015 (De Risio et al., 2015). En ausencia de IRM, y para dar más sustento al diagnóstico, se sugirió realizar un seguimiento por un período de tiempo de 1-3 años sin desarrollo de deficiencias neurológicas interictales (De Risio et al., 2015). Este fue el principal criterio de inclusión para los 34 perros del nivel de diagnóstico I considerando que, en este entorno regional, muchos tutores no pueden realizar métodos complementarios adicionales, por accesibilidad económica o disponibilidad de equipos. Se realizó un seguimiento a todos los animales por un tiempo ≥ 2 años, hasta 5 años. Debido a que una epilepsia estructural debería provocar signos clínicos en ese lapso, se consideró que esta metodología alcanza un nivel de confianza adecuado y suficiente, aunque más bajo que utilizando otros métodos de diagnóstico

complementario (Pellegrino & Blanco, 2023).

En los perros con presunta hidrocefalia, diagnosticados posteriormente con ventriculomegalia asintomática, es poco probable que las crisis se debieran a su condición, aunque la hidrocefalia podría causarlas (Estey, 2016). Sin embargo, en un estudio reciente, solamente 2% de perros con hidrocefalia (2/98) presentaron crisis epilépticas, considerándose poco probable que la hidrocefalia en sí misma sea epileptogénica (Farke et al., 2020).

Respecto a la edad de inicio, la línea de corte fijada entre los 6 meses y los 6 años tiene el mejor valor predictivo para diferenciar entre EIC y epilepsia estructural (De Risio et al., 2015). Sin embargo, la presentación de la EIC puede extenderse hasta los 10 años (Aiello; Santos, Beckmann, et al. 2012; Fredsø, Toft, Sabers, & Berendt, 2016). Por eso, y en base al seguimiento por un tiempo prolongado sin desarrollo de signos neurológicos interictales, el rango de edad de nuestra población se extendió hasta los 7 años.

2. Predisposición racial

Las razas con predisposición a EIC incluyen al Pastor Australiano, Pastor Belga, Border Collie, Lobero Irlandés, Labrador, Pequeño Basset Grifón Vendeano, Spitz finlandés, Spinone Italiano y Gran Boyero Suizo (Hülsmeier, Fischer, Mandigers, et al., 2015; Ostermann, Nessler, Urankar, et al. 2022; Santifort, Bertijn, Bhatti, et al., 2022; Charalambous, Fischer, Potschka et al., 2023). Sin embargo, la distribución epidemiológica de la EIC varía regionalmente, debido a las diferencias geográficas en las poblaciones de razas caninas (Togawa, 2019; Pellegrino & Blanco, 2023).

En comunicaciones europeas, los perros con EI de razas grandes están sobrerrepresentados (Pakozdy, Leschnik, Tichy et al., 2008; Short, Dunne, Lohi et al., 2011; Kearsley-Fleet et al., 2013), y se acepta que presentan EIC más frecuentemente que las razas pequeñas (Fischer &

Volk, 2023). Sin embargo, varios trabajos indican que el Caniche tiene alta prevalencia de EIC (Licht, Licht, Harper, et al., 2002; Licht, Lin, Luo, et al., 2007; Pellegrino, Pacheco & Vazzoler, 2011a; 2011b; Grayzel & Lefebvre, 2014; Hamamoto, Hasegawa, Mizoguchi, et al., 2016; Togawa, 2019). Un estudio comunicó las características clínicas y el modo de herencia en una familia de 30 Caniches estándar con probable EI en EEUU (Licht et al., 2007); el 93% experimentó CFM, y 33% CFM evolucionando a generalizadas; se sugirió una epilepsia focal familiar. Un estudio anterior (Licht et al., 2002) comunicó una ocurrencia frecuente de CFM, o CFM evolucionando a generalizadas en Caniches estándar; ambas investigaciones fueron realizados por los mismos autores, y algunos perros fueron incluidos en ambos estudios. Un estudio epidemiológico, en el que 51.1% de los perros con EIC fueron de razas pequeñas, comunicó una alta prevalencia en Caniche toy (Grayzel & Lefebvre, 2014). En otro estudio, los Caniches (medianos, enanos y toys) representaron el 8% (26/326) de los animales con EIC (Pellegrino et al., 2011b). Un trabajo japonés comunicó que las razas pequeñas fueron las más afectadas, con una sobrerrepresentación del Caniche toy (8%) (Hamamoto et al., 2016). En otro trabajo japonés, los Caniches toy representaron el 23% de los perros epilépticos (16/70), con mayor probabilidad de tener EI (OR=3.08) comparada con las otras razas. A excepción de los trabajos de Licht et al. (2002; 2007), en ninguno se especificó qué tipos de crisis fueron la más frecuentes, ni el tipo de epilepsia. Un trabajo reciente comunicó que los Caniches (toys, enanos y medianos) representaron el 24% de los individuos epilépticos (62/258), con una prevalencia de epilepsia focal (37.18%, 29/78) significativamente superior al resto de las razas (Pellegrino & Blanco, 2023).

Los datos indican que, en Argentina, el Caniche presenta predisposición racial para distintos tipos de EIC, con altas tasas de prevalencia para EIFcCM (Pellegrino & Blanco, 2023).

3. Fenotipo clínico de la Epilepsia Idiopática Focal con Crisis Motoras

Semiología de las crisis

La EIFcCM se asemeja a otras EIF caninas. Los signos más frecuentes (incoordinación, rigidez generalizada, o de la musculatura epiaxial provocando cifosis y elevación de ambos miembros pelvianos, tremores, signos autonómicos y automatismos oromandibulares) fueron semejantes a los descritos en Caniches estándar con EIF (Licht et al., 2002; 2007).

Existen puntos de contacto con la epilepsia focal motora del Pomerania (Yu et al., 2022). La mayoría de los Caniches presentaron CFM solamente (88%), y permanecieron en alerta durante las crisis (94%). La flexión unilateral de uno de los miembros por contracción de su musculatura proximal, destacado como el signo semiológico singular en Pomerania, fue habitualmente observada en Caniches. Las DEIs detectadas en 7/9 perros con CFM solamente sustentan el origen epiléptico de este signo.

Seis Caniches (12%) presentaron CFM evolucionando a generalizadas TC, como se comunicó en otras razas (Berendt et al., 2002; Patterson, Mickelson, Da, et al. 2003; Licht et al., 2007; Berendt, Gullø, Christensen, et al., 2008; Berendt, y Gullø & Fredholm, 2009; Hülsmeier et al, 2010; Gullø et al., 2011). En ellos, las manifestaciones focales más frecuentes fueron tremores y movimientos cefálicos, que también se observaron en perros con CFM solamente.

Análisis del EEG

Aunque se realizó EEG en 20% de los perros, se detectaron DEIs en el 70%, unifocales o multifocales. La localización más frecuente fue centroparietal (5 perros), frontopolar, frontal, occipital y temporal (1 cada uno). En 71% de los casos las DEIs fueron contralaterales al lado donde ocurría el inicio de la CFM; en el

resto se observaron en ambos hemisferios cerebrales. Estos hallazgos fueron similares a los comunicados en la epilepsia focal motora del Pomerania (Yu et al., 2022). Las localizaciones de las DEIs en algunos perros no coincidieron con la región sugerida por la semiología de las crisis. Este hecho podría deberse a la presencia de zonas irritativas múltiples, además del foco epileptogénico primario. En humanos con epilepsia de lóbulo temporal se comunicaron DEIs bilaterales independientes (Ergene, Shih, Blum, et al., 2000; Asadi-Pooya, Farazdaghi, Shahpari, et al., 2021), así como la presencia de epileptogénesis secundaria en una localización diferente al foco primario (Gollwitzer, Scott, Farrell, et al., 2017). Además, las DEIs pueden detectarse bilateralmente, si el foco epiléptico se encuentra en la parte medial del hemisferio cerebral (Yu et al., 2022). En consecuencia, un perro puede presentar múltiples zonas irritativas, que no necesariamente coinciden con la supuesta localización del foco primario.

Clasificación de las crisis y de la epilepsia

De acuerdo con la propuesta IVETF acerca de definiciones y terminología (Berendt et al., 2015), la mayoría de los Caniches presentó CFM tónicas, distónicas, sin alteración de la conciencia. El término tónico indica contracción muscular sostenida durante segundos a minutos; el término distónico indica contracciones sostenidas de músculos agonistas y antagonistas produciendo movimientos atetoides o de torsión que, cuando son prolongados, producen posturas anormales (Berendt et al., 2015; Cerda-Gonzalez et al., 2021). En la mayoría de los perros, la cifosis que provocó la contracción de la musculatura epiaxial resultó en una postura anormal, de modo que el término distónico describe adecuadamente el signo clínico observado. Además, en muchos perros la postura anormal estuvo reforzada por la flexión de la parte proximal de alguno de los miembros. Así, considerando los modificadores somatotó-

picos de la propuesta IVETF (Berendt et al., 2015), destacamos la asimetría de las crisis y el compromiso apendicular proximal. De este modo, describimos las crisis como CFM tónicas/distónicas, asimétricas, con compromiso de la musculatura epiaxial y la región apendicular proximal, resultando en la elevación de un miembro, sin alteración de la conciencia. Es necesario, por las variaciones encontradas, ampliar la descripción: en algunos perros, las CFM fueron automatismos oromandibulares con signos autonómicos; eventualmente, las CFM evolucionaron a generalización TC.

Una vez establecido el tipo de crisis, la epilepsia fue clasificada como focal, con crisis motoras (EIFcCM). Considerando que pudieron describirse una serie de características determinantes (tipos de crisis, hallazgos del EEG, características de las IRM, edad de inicio, identificación de subpoblaciones y pronóstico), la EIFcCM de los Caniches en Argentina constituiría un verdadero síndrome epiléptico (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1985, 1989).

Variables determinantes de las manifestaciones clínicas

La EIFcCM del Caniche presenta variaciones en la severidad de sus manifestaciones clínicas. Las variables asociadas significativamente a los distintos fenotipos clínicos fueron el peso corporal y la edad de inicio, ambas correlacionadas con la evolución a la generalización de las CFM.

Como en un trabajo previo (Pellegrino & Blanco, 2023), los resultados indicaron que el peso corporal se asoció significativamente a la probabilidad que las CFM evolucionen a generalizadas. El peso fue obtenido al inicio de los signos clínicos, de modo que la polifagia que pudieran causar algunos MACs (relacionado al aumento ponderal), no influyó en el análisis. El peso corporal es uno de los determinantes de las variedades del Caniche, y ambos factores se en-

cuentran asociados al tamaño. El gen del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (*IGF1*) es responsable del tamaño reducido de los perros. Un solo haplotipo de polimorfismo de un solo nucleótido *IGF1* (alelo “de tamaño chico”) es común a las razas pequeñas, y está casi ausente en las razas grandes, lo que sugiere que es determinante en el tamaño de los perros pequeños (Sutter, Bustamante, Chase, et al., 2007). Este hecho aplica también a las variedades de las distintas razas. Un estudio demostró que los niveles de homocigosis para el alelo “de tamaño chico” en Caniches toys y enanos (frecuencia del alelo >0.95) son muy superiores a los del Caniches estándar, que tiene ambos alelos (“tamaño chico” y “tamaño grande”) en la misma frecuencia (Plassais, vonHoldt, Parker, et al., 2022). Los niveles séricos de la proteína IGF-1 también son directamente proporcionales al tamaño y a la masa corporal, con concentraciones inferiores en las razas pequeñas (Callaway, 2022; Plassais, et al., 2022; Sutter, et al., 2007; Ostrander 2008). Esta proteína tiene un efecto importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia neuronal (Scheepens, Sirimanne, Breier, et al., 2001; Harvey, 2003). Aunque se demostró que la administración exógena de IGF-1 tiene efecto neuroprotector en modelos animales de lesión cerebral (Song, Pimentel, & Walters, 2016), si los niveles elevados se mantienen en el tiempo pueden ser epileptogénicos en el cerebro epiléptico, aumentando la excitabilidad hipocampal (Guo, Zeng, Brody, & Wong, 2013; Jiang, Wang, Cao, et al., 2015; Song et al., 2016). La exposición crónica a IGF-1 resulta en muerte celular, producida por eventos ictales; sus efectos proepileptogénicos ocurren por mecanismos mediados por el receptor de IGF-1, mediante la activación de la ruta de señalización celular Akt-mTOR (Song et al., 2016). Los Caniches toys de este estudio presentaron CFM solamente, y solamente el 15% y el 25% de los enanos (peso promedio 5.5 kg) y medianos (peso promedio 11.5 kg), respectivamente, presentaron CFM evolucionando a ge-

neralizadas. Aunque no hubo Caniches estándar en el estudio, los datos disponibles (Licht et al., 2002; 2007) indican que 38% de los perros de esta variedad presentaron CFM evolucionando a generalizadas. Pareciera que, a medida que aumenta el peso y el tamaño corporal, aumenta la probabilidad de generalización de las CFM. Es probable que las variaciones genéticas asociadas al tamaño estén relacionadas de alguna manera con la epileptogénesis focal o generalizada, como genes epistáticos.

El análisis estadístico de las 6 variables relacionadas al fenotipo clínico de la EIFcCM indicó que la edad de inicio en los 6 perros que presentaron CFM evolucionando a generalizadas (mediana 1.25 años), fue inferior respecto a los que presentaron CFM solamente (mediana 3 años). El 83% (5/6 perros) presentó crisis seriadas, 2 con episodios de estado epiléptico. Pareciera que esta presentación clínica particular de la EIFcCM manifiesta mayor grado de severidad. Un estudio reciente en Border Collie (Santifort et al., 2022) confirmó la asociación, previamente descrita (Hülsmeier, Zimmermann, Brauer, et al., 2010; Weissl, Hülsmeier, Brauer, et al., 2012; Packer, Shibah, Torres, et al., 2014), entre el inicio precoz y la severidad clínica de la epilepsia. Este hallazgo sugiere que esta variable debería investigarse como uno de los rasgos característicos de algunos síndromes epilépticos (Wirrell, Nabbout, Scheffer, et al., 2022).

4. Evolución clínica espontánea y respuesta al tratamiento

Incorporando las variables relacionadas con la intervención médica y la decisión de los tutores, el análisis multivariante de los datos de perros con seguimiento ≤ 18 meses ($n=42$) ratificó la importancia del peso corporal y la evolución a la generalización de las CFM y agregó, como variables determinantes adicionales, la cantidad de MACs utilizados y la evolución clínica espontánea (ver Figura 6).

La respuesta al tratamiento fue homogénea entre todos los animales, independientemente del número de MACs y la variabilidad fenotípica, sin fracasos terapéuticos. La cantidad de MACs utilizados debe interpretarse con cautela, porque depende de la decisión de los tutores, independientemente de las recomendaciones médicas. Pareciera que las CFM que no evolucionaron a generalizadas resultaron más tolerables para los tutores que, en su mayoría, se conformaron con un éxito terapéutico parcial utilizando monoterapia. Solamente 2 tutores de perros con CFM solamente, con éxito terapéutico parcial, aceptaron la recomendación de agregar otro MAC. En ambos casos se logró un estado libre de crisis. En cambio, 75% de los tutores de perros con CFM evolucionando a generalizadas aceptaron la sugerencia de utilizar politerapia, 2 de ellos con 2 MACs, y el restante con 4 MACs (ver Figura 4).

El 21.5% de perros no requirió medicación, formando un grupo diferente al resto.

5. Subpoblaciones de la Epilepsia Idiopática Focal con Crisis Motoras en Caniches

Pudimos identificar 3 subpoblaciones diferentes, determinadas por el fenotipo clínico (evolución a la generalización, edad de inicio, y peso corporal), la evolución clínica espontánea y la cantidad de MACs utilizados (Figura 7).

La subpoblación con el fenotipo clínico más severo fue el grupo 4 (todos los perros con CFM evolucionando a generalizadas TC, incluyendo al único perro farmacorresistente, de variedad mediano). Todos fueron medicados, el 75% con politerapia. La mediana de edad de inicio fue 1.25 años.

Los perros con CFM solamente (grupos 1, 2 y 3) formaron otra subpoblación, cuya mediana de edad de inicio fue 3 años. En este grupo pudieron reconocerse 2 subcategorías, con distinta severidad del fenotipo clínico. El grupo 3 incluyó los perros que no requirieron medicación. Los grupos 1 y 2 incluyeron los

	FENOTIPO CLÍNICO	EVOLUCIÓN ESPONTÁNEA	NÚMERO DE MACs	VARIEDAD
SEVERIDAD ↓	Crisis focales sin evolución a generalización (mediana de edad de inicio: 3 años)	No requiere medicación		Toy, enano
		Requiere medicación	1 – (2 *)	Toy, enano (mediano **)
	Crisis focales con evolución a generalización TC (mediana de edad de inicio: 1.25 años)	Requiere medicación	1 a 4	Enano, mediano

* 2 perros con politerapia (2 MACs) en una subpoblación de 29 perros
** 5 Caniches medianos en una subpoblación de 29 perros

Figura 7. Esquema con las 3 subpoblaciones de Caniches con Epilepsia Idiopática Focal con Crisis Motoras. Puede observarse el gradiente de severidad, relacionado con el fenotipo clínico (evolución a la generalización, edad de inicio y variedad de Caniche, asociada al peso corporal), evolución espontánea, y número de medicamentos anticonvulsivantes (MACs) utilizados.

perros medicados. Las diferencias entre ellos estuvieron dadas por el peso y la cantidad de MACs utilizados.

Las variedades de Caniche de mayor tamaño presentaron un fenotipo clínico más severo, con una edad de inicio más precoz. Las subpoblaciones que requirieron medicación presentaron en común la respuesta exitosa a la terapia, más allá de la cantidad de MACs utilizados, sin fracasos terapéuticos, lo que indica el carácter benigno de la EIFcCM.

6. Etiología

Idiopático significa sin etiología conocida o supuesta, con una posible predisposición hereditaria (Comisión de Clasificación y nomenclatura ILAE 1985), reflejando la etiología genética, sin explicitarlo (Scheffer et al., 2017).

Se conoce poco acerca de los genes asociados a EIC (Ekenstedt, Patterson & Mickelson,

2012; Löscher, 2022). Se comunicó una mutación de sentido erróneo en *LG12* que causa la Epilepsia Familiar Juvenil Benigna Recesiva del Lagotto Romagnolo (Jokinen et al., 2007; Seppälä et al., 2011); y una delección 4-bp recesiva con penetrancia completa en el gen *GTPasa 1* de la familia *DIRAS (DIRAS1)*, asociada con la Epilepsia Mioclónica Generalizada Fotosensible del Rodesiano (Wielander et al., 2017; Wielander, 2018). Se desconocen los genes causativos de la EI en otras razas. Un estudio en Pastor Belga detectó una asociación en *CFA37* con un polimorfismo de un solo nucleótido en *ADAM23*, cuya homocigosis incrementa 7.4 veces el riesgo de presentar EIC (Seppälä, Lotta, Koskinen et al., 2012). El genotipo homocigoto se halló en 19% de perros afectados de otras 12 razas. Otros estudios en Pastor Belga encontraron 6 variantes en *ADAM23* (Koskinen, Seppälä, Belanger, et al., 2015; Koskinen, Seppälä, Weissl, et al., 2017), y 2 loci interac-

tuantes en CFA14 y CFA37, cerca de *ADAM23*, con ciertos genotipos en ellos asociados con mayor riesgo de EIC (Belanger, Famula, Gershony, et al., 2020).

En un trabajo en Caniches estándar relacionados se demostró una herencia autosómica recesiva con alta penetrancia, sugiriendo una epilepsia familiar focal (Licht *et al.* 2007); no se realizaron estudios genéticos. Un estudio japonés con sobrerrepresentación de Caniches toy epilépticos (Togawa, 2019) investigó 2 genes causativos asociados a EIC (*LG12* y *DIRASI*), sin hallazgos positivos, y el haplotipo de riesgo *ADAM23*, con resultados negativos, al igual que sucedió en la epilepsia focal del Pomerania (Yu et al., 2022). También se realizó la secuencia exónica para el gen candidato *ELFN2*, pero el análisis de la región codificante no mostró mutación causativa para EI (Togawa, 2019).

Desafortunadamente, en este estudio no pudimos realizar pruebas genéticas.

7. La Epilepsia Idiopática Focal con Crisis Motoras como modelo traslacional de Epilepsia Focal Motora en humanos

La EIFcCM del Caniche puede ser un modelo traslacional para comprender ciertas EFM de los humanos. Las CFM que observamos presentan características comunes a las de los humanos causadas por la Epilepsia Benigna Rolándica con Puntas Centrotemporales (de su sigla en inglés, SeLECTS) y por la Epilepsia con Componente Hipermotor Relacionada al Sueño (de su sigla en inglés, SHE).

Las crisis de SeLECTS se originan en el área centrot temporal (Lee, Hwang & Kwon, 2017; Amrutkar & Riel-Romero, 2022). Es la más frecuente de las epilepsias autolimitantes, representando 6-7% de las epilepsias infantiles (Camfield, Camfield, Gordon, et al., 1996; Wirrell, Grossardt, Wong-Kissel, et al., 2011). Sus características semiológicas incluyen síntomas somatosensoriales, sensación unilateral de hormigueo, entumecimiento o cosquilleo en los

músculos faciales, lengua, labios o faringe; signos motores orofaciales; detención del lenguaje; y sialorrea. Eventualmente, las crisis focales evolucionan a actividad TC del miembro superior ipsilateral, crisis hemiclónicas ipsilaterales, o crisis TC bilateral (Specchio, Wirrell, Scheffer, et al., 2022). Las manifestaciones ocurren después de dormirse o de despertarse en 80-90% de los pacientes, aunque 20% pueden ocurrir durante la vigilia (Wirrell, Camfield, Gordon, et al., 1995). El EEG muestra DEIs características (complejos punta-onda lenta centrotemporales), aunque puede haber anomalías en localizaciones distintas (línea media, parietal, frontal, occipital) (Hirsch, Fong, Leitinger, et al., 2021). El pronóstico para la remisión es excelente. No se ha identificado la mutación genética causativa (Specchio et al., 2022).

La SHE se caracteriza por CFM con conservación de la conciencia y un estereotipo hiper-cinético, o un patrón motor asimétrico distónico/tónico. La aparición de las crisis durante el sueño es característica, pero en 27-45% de los pacientes ocurren durante la vigilia. La semiología de las crisis sugiere un origen orbitofrontal o frontal mesial (Salanova, Morris, Van Ness, et al., 1995; Riney, Bogacz, Somerville, et al., 2022). Pueden distinguirse 3 subgrupos según la severidad de sus manifestaciones clínicas: a) despertar paroxístico con apertura súbita de los ojos, expresión de susto y vocalización; b) distonía paroxística nocturna, posturas distónicas o movimientos atetoides de la cabeza, el tronco y los miembros; y c) vagabundeo nocturno paroxístico, acompañado de movimientos bizarros y distónicos (Provini, Plazzi, Tinuper, et al., 1999). Curiosamente, rara vez se demostró mediante EEG el origen frontal de las crisis, y el diagnóstico se basa en la presencia de signos ictales sugestivos de SHE. Los registros EEG intracraneales demostraron que las descargas ictales pueden iniciarse en áreas extrafrontales (corteza insulo-opercular, temporal, parietal), propagándose al área frontal (Salanova et al., 1995; Riney et al., 2022). La etiología es gené-

tica, genética-estructural o adquirida. La SHE familiar tiene una herencia autosómica dominante, con una penetrancia de 70% (Scheffer, Bhatia, Lopes-Cendes, et al., 1995).

Los Caniches de este estudio presentaron características electroclínicas similares a SeLECTS y SHE. Las manifestaciones focales tónicas/distónicas son muy semejante a ambas epilepsias humanas. El 37.5% de los animales presentó las CFM en relación al sueño o al despertar. Es posible que los perros presenten mayor cantidad de crisis nocturnas que las que observan los tutores. Por ser crisis focales, pueden pasar desapercibidas, del mismo modo que también pueden ser inadvertidos los signos somatosensoriales o conductuales. En relación al EEG, la localización mayoritaria de las DEIs fue la región centroparietal, al igual que en SeLECTS. La variabilidad clínica y la respuesta a la terapia, con subpoblaciones diferentes, es similar a SHE.

El hecho que las manifestaciones clínicas de SeLECTS y SHE no sean idénticas a la EIFcCM del Caniche no implica que no pueda establecerse una analogía. La etiología genética se refiere a una variante patogénica de efecto significativo en la causa de la epilepsia del individuo afectado (Scheffer et al., 2017). Las causas genéticas son complejas y asociadas a múltiples genes, con/sin contribución de factores ambientales (Lequarré, Andersson, André, et al., 2011; Horvon, 2014; Koskinen et al., 2017; Scheffer et al., 2017). Cuando la epilepsia responde a una herencia compleja se pueden identificar variantes de susceptibilidad que contribuyen a la expresión clínica, pero que no son suficientes por sí solas para causarla (Dibbens, Mullen, Helbig et al., 2009; Helbig, Mefford, Sharp et al, 2009). En los Caniches de la población estudiada, el tamaño estuvo asociado significativamente a la severidad de las manifestaciones clínicas de la EIFcCM. Es probable que *IGF1* actúe como gen epistático.

Una etiología genética no excluye la contribución de factores medioambientales, que

pueden contribuir a la aparición de los trastornos epilépticos. Por ejemplo, muchas personas epilépticas son más propensas a presentar crisis con privación del sueño, estrés y enfermedades. Muchos Caniches de este estudio manifestaron las crisis epilépticas casi exclusivamente en un entorno ambiental de estrés o excitación.

La EIFcCM del Caniche observada en la Argentina puede ser un modelo animal traslacional valioso para estudiar y comprender la EFM humana. El descubrimiento de un nuevo gen para la EIC podría resultar en la mejor comprensión de la etiología de la enfermedad, el desarrollo de nuevos tratamientos y la posibilidad de contar con una prueba molecular para el diagnóstico con fines reproductivos. Además, puede introducir un gen candidato para algunas EIs humanas, justificando el interés en modelos espontáneos de razas caninas para la epilepsia hereditaria (Ekenstedt et al., 2012).

8. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio son su carácter retrospectivo, el nivel de confianza de diagnóstico alcanzado en la mayoría de los perros, y el hecho que la raza fue establecida fenotípicamente.

En relación al carácter retrospectivo, muchos datos no pudieron verificarse o ampliarse, porque los tutores no recordaron detalles del pasado, o porque no se los pudo ubicar para consultarles sobre aspectos específicos que no fueron registrados en su momento. Eso limitó el tamaño muestral, porque se decidió incluir solamente los perros cuyos datos fueron suficientemente confiables.

Con respecto al nivel de diagnóstico, el examen físico y neurológico sistemático y prolongado en el tiempo permite lograr una alta presunción diagnóstica, pero con un nivel de confianza bajo. En el caso de no tener accesibilidad o disponibilidad a métodos complementarios, el seguimiento del paciente debe ser necesariamente prolongado y su examen debe realizarse

en forma sistemática, para asegurar la ausencia de signos neurológicos interictales. Aunque esta práctica reduce significativamente el riesgo de equivocación, no sustituye a los métodos de diagnóstico complementario más sensibles y específicos, como las IRM y el EEG.

Otra limitante relacionada con el diagnóstico clínico fue la diferenciación de las crisis epilépticas con trastornos del movimiento, especialmente en ausencia de automatismos oromandibulares, signos autonómicos o alteraciones de la conciencia. El hecho que algunos perros con signos comunes a toda la población estudiada hayan presentado DEIs en el EEG sustenta su naturaleza epiléptica. Sin embargo, es posible que algunos de los eventos que fueron clasificados como CFM fueran, en realidad, trastornos del movimiento.

La adjudicación de raza fue realizada fenotípicamente. Sin embargo, un perro se nombra como miembro de una raza mediante el análisis genético, o por registros de su ascendencia (pedigrí). Sin esas pruebas, la identificación de una raza específica tiene un nivel de confianza bajo. Los registros de raza pueden estar en manos de particulares, clubes u otras organizaciones. En este entorno regional, es muy frecuente que se comercialicen animales de raza sin la constancia de su registro de ascendencia, para abaratar costos. También sucede, en criaderos familiares, que se obvian los trámites de inscripción en la organización correspondiente. Así, los animales de raza pierden su pedigrí. Si bien se excluyeron los perros que no tuvieran un aspecto ajustado al estándar racial, la falta de registro es una de las limitantes del trabajo.

CONCLUSIONES

En Argentina, los Caniches presentan una EIFcCM, con crisis tónicas/distónicas asimétricas, con compromiso de la musculatura epiaxial y la región apendicular proximal, sin alteración de la conciencia. Pocos perros presentan CFM evolucionando a generalizadas TC. Pueden reconocerse 3 subpoblaciones que manifiestan

distinta severidad en el fenotipo clínico, y se diferencian fundamentalmente por la generalización de las crisis focales, el tamaño corporal, la edad de inicio y la evolución clínica espontánea. El EEG muestra frecuentemente DEIs localizadas en la región centroparietal. Todos los perros afectados presentan buena respuesta al tratamiento, indicando el carácter benigno de este tipo de epilepsia.

La EIFcCM descrita se presenta como un posible modelo espontáneo para epilepsias focales humanas, particularmente SeLECTS y SHE. Es preciso realizar mayor cantidad de estudios para determinar la prevalencia real de este tipo de EIC en otras regiones geográficas, clasificarla como un verdadero síndrome epiléptico, y establecer su sustrato genético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aiello, G., Santos, R.P., Beckmann, D.V., Andrades, A.O., Ripplinger, A., da Silva A.P., y Mazzanti, A. (2012). Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010), *Pesq Vet Bras*, 32(4), 347-351. doi: 10.1590/S0100-736X2012000400012.
- Amrutkar, C. y Riel-Romero, R.M. (2022). Rolandic Epilepsy Seizure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534845/>
- Asadi-Pooya, A.A., Farazdaghi, M. & Shahpari, M. (2021). Clinical significance of bilateral epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy, *Acta Neurol Scand*, 143, 608-613.
- Belanger, J.M., Famula, L.C., Gershony, M.K., Palij, M.K. y Oberbauer, A.M. (2020). Genome-wide association analysis of idiopathic epilepsy in the Belgian shepherd, *Canine Medicine and Genetics*, -7-12. doi: 10.1186/s40575-020-00091-x.
- Berendt, M., y Gram, L. (1999). Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology, *J Vet Intern Med*, 13, 14-20.

- Berendt, M., Gredal, H., Pedersen, L.G., Alban, L. y Alving, J. (2002). A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors, *J Vet Intern Med*, 16(3), 262-268. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0262:acsoei>2.3.co;2.
- Berendt, M., Gredal, H., y Alving, J. (2004). Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology, *Epilepsy Res*, 61: 167-173. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2004.07.009.
- Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J.J., Pakozdy, A., Bhatti, S.F.M., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E.E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola Batlle, M., Rusbridge, C., Stein, V.M., Tipold, A., y Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals, *BMC Vet Res*, 11, 182, doi: 10.1186/s12917-015-0461-2.
- Berendt, M., Gulløv, C.H., Christensen, S.L., Gudmundsdottir, H., Gredal, H., Fredholm, M., y Alban, L. (2008). Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995–2004, *Acta Vet Scand*, 50, 51. doi: 10.1186/1751-0147-50-51.
- Berendt, M. Gulløv, C.H. y Fredholm, M. (2009). Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance, *J Small Anim Pract*, 50, 655-661.
- Bhatti, S.F.M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V.M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R.G., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandigers, P.J.J., Matiasek, K., Pakozdy, A., Patterson, E.E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C., y Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe, *BMC Vet Res*, 11, 176. doi: 10.1186/s12917-015-0464-z.
- Callaway, E. (2022). Big dog, Little dog: mutation explains range of canine sizes, *Nature*, 602 (7895), 18. doi: 10.1038/d41586-022-00209-0.
- Camfield, C.S., Camfield, P.R., Gordon, K., Wirtzell, E. y Dooley, J.M. (1996). Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985, *Epilepsia*, 37(1), 19-23.
- Cappelletti, C. (1992). *Estadística experimental* (1^{era}. ed.). Buenos Aires, Argentina, Agro-Vet.
- Casal, M.L., Munuve, R.M., Janis, M.A., Werner, P., y Henthorn, P.S. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds, *J Vet Intern Med*, 20(1), 131-135. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[131:ei iw]2.0.co;2.
- Cerda-Gonzalez, S., Packer, R.A., Garosi, L., Lowrie, M., Mandigers, P.J.J., O'Brien, D.P., Volk, H.A. (2021). International veterinary canine dyskinesia task force ECVN consensus statement: Terminology and classification. *J Vet Intern Med*, 35(3), 1218-1230.
- Chandler, K. (2006). Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet J*, 172, 207-217. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.07.001.
- Charalambous, M., Brodbelt, D., y Volk, H.A. (2016). The evidence behind the treatment of canine idiopathic epilepsy. *Veterinary evidence on line*, Vol1, Issue 1. doi: 10.18849/ve.v1i1.9.
- Charalambous, M., Fischer, A., Potschka, H., Walker, M., Raedt, R., y Vonck, K., Boon, P., Lohi, H., Löscher, W., Worrel, G., Leeb, T., McEvoy, A., Striano, P., Kluger, G., Galanapoulou, A.S., Volk, H.A., y Bhatti, S.F.M. (2023). Translational veterinary epilepsy –a win-win situation between human and veterinary neurology? *Vet J*, doi: 10.1016/j.tvjl.2023.105956
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilep-

- sy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. (1985), *Epilepsia*, 26, 268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes (1989), *Epilepsia*, 30, 389-399. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- Conover, W.J. (1980). *Practical Nonparametric Statistics* (3rd ed.). New York, USA, John Wiley & Sons INC.
- De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P.J.J., Matiassek, K., Packer, R.M.A., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola Batlle M.....Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs, *BMC Vet Res*, 11, 148. doi:10.1186/s12917-015-0462-1.
- Dibbens, L.M., Mullen, S., Helbig, I., Mefford, H.C., Bayly, M.A., Bellows, S., Leu, C., Trucks, H., Obermeier, T., Wittig, M., Franke, A., Caglayan, H., Yapici, Z., EPICURE Consortium, Sander, T., Eichler, E.E., Scheffer, I.E., Mulley, J.C., y Berkovic, S.F. (2009). Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*, 18, 3626-363
- Di Rienzo, J., Casanoves, F., Balzarini, M., Gonzalez, L., y Tablada, M. (2019). *InfoStat* versión 2019. F. U. Centro de Transferencia InfoStat, Editor. Recuperado de <http://www.infostat.com.ar>.
- Driver, C.J., Chandler, K., Walmsley, G., Shihab, N., Volk, H.A. (2013). The association between Chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in cavalier King Charles spaniels. *Vet J*, 195, 235-237.
- Ekenstedt, K.J., Patterson, E.E., y Mickelson, J.R. (2012). Canine epilepsy genetics, *Mamm Genome*, 23(1-2), 28-39. doi: 10.1007/s00335-011-9362-2.
- Ergene, E., Shih, J.J., Blum, D.E. y, So N.K. (2000). Frequency of Bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy, *Epilepsia*, 41, 213-218.
- Estey, C.M. (2016). Congenital hydrocephalus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 46, 217-229.
- Farke, D., Koleccka, M., Czerwik, A., Wrzosek, M.A., Schaub, S., Kramer, M., Failing K., Schmidt, M.J. (2020). Prevalence of seizures in dogs and cats with idiopathic internal hydrocephalus and seizure prevalence after implantation of a ventriculo-peritoneal shunt. *J Vet Intern Med*, 34, 1986-1992.
- Federación Cinológica Internacional. (2015). <https://www.fci.be/Nomenclature/Standards/172g09-es.pdf>.
- Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagar, L., Moshe, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E., y Zuberi, S.M. (2017). Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento - Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE, *Epilepsia*, 58(4), 220-530. doi: 10.1111/epi.13670.
- Fischer, A. y Volk, H.A. (2023). Editorial: Epilepsy in veterinary science, *Front. Vet. Sci.* 10:1200311. doi: 10.3389/fvets.2023.1200311.
- Fredso, N., Toft, N., Sabers, A., y Berendt, M. (2016). A prospective study observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs, *BMC Vet Res*, 13, 54, <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0966-y>.
- Grayzel, S., y Lefebvre, S. (2014). Descriptive epidemiology of idiopathic seizures in dogs, *Vet focus*, 24, 25-27.
- Gollwitzer, S., Scott, C.A., Farrell, F, Bell, G.S., de Tisi, J., Walker, M.C., Wehner,

- T., Sander, J.W., Hamer, H.M. y Diehl, B. (2017). The long-term course of temporal lobe epilepsy: from unilateral to bilateral interictal epileptiform discharges in repeated video-EEG monitorings, *Epilepsy Behav*, 68, 17-21.
- Gulløv, C.H., Toft, N., Baadsager, M.M.N., y Berendt, M. (2011). Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendeen: prevalence, semiology, and clinical phenotype, *Vet Intern Med*, 25(6), 1372-1378. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00791.x.
- Guo, D., Zeng, L., Brody, D.L., y Wong, M. (2013). Rapamycin attenuates the development of posttraumatic epilepsy in a mouse model of traumatic brain injury, *PLoS One*, 8(5), e64978. doi: 10.1371/journal.pone.0064078.
- Hamamoto, Y., Hasegawa, D., Mizoguchi, S., Yu, Y., Eada, M., Kuwabara, T., Fujiwara-Igarashi, A. y Fujita, M. (2016). Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003–2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan, *BMC Vet Res*, 12, 248-262. doi: 10.1186/s12917-016-0877-3.
- Harvey, S. (2010). Extrapituitary growth hormone, *Endocrine*, 38, 335-359. doi: 10.1007/s12020-010-9403-8.
- Helbig, I., Mefford, H., Sharp, A., Guipponi, M., Fichera, M., Franke, A., Muhle, H., De Kovel, C., Baker, C., von Spiczak, S., Kron, K.L., Steinich, I., Kleefuss-Lie, A.A., Leu, C., Gaus, V., Schmitz, B., Klein, K.M., Reif, P.S., Rosenow, F., Weber, Y. (2009). 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*, 41, 160–162.
- Heske, L., Nodtvedt, A., Jaderlund, K.H., Berendt, M. y Egenvall, A. (2014). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis, *Vet J*, 202(3), 471-476. Doi10.1016/J.TVJL.2014.09.023.
- Hirsch, L.J., Fong, M.W.K., Leitinger, M., LaRoche, S.M., Beniczky, S., Abend, N.S., Lee, J.W., Wusthoff, C.J., Hahn, C.D., Westover, M.B., Gerard, E.E., Herman, S.T., Haider, H.A., Osman, G., Rodriguez-Ruiz, A., Maciel, C.B., Gilmore, E.J., Fernandez, A.,..... Gaspard, N. (2021). American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version, *J Clin Neurophysiol*, 38(1), 1-29.
- Horvon, S. (2014). The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 32, 1–8.
- Hülsmeier, V., Zimmermann, R., Brauer, C., Sauter-Louis, C., y Fischer, A. (2010). Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*, 24(1), 171-178.
- Hülsmeier, V.I., Fischer, A., Mandigers, P.J.J.J., De Risio, L., Berendt, M., Rusbridge, C., Bhatti, S.F.M., Oakozdy, A., Patterson, E.E., Platt, S., Packer, R.M.A., y Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs, *BMC Vet Res*, 11, 175. doi: 10.1186/s12917-015-0463-0.
- Jiang, G., Wang, W., Cao, Q., Gu, J., Mi, X., Wang, K., Chen, G., y Wang, X. (2015). Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain, *Clin Sci (Lond.)*, 129(12), 1047-1060. doi: 10.1042/CS20150312.
- Jokinen, T.S., Metsähonkala, L., Bergamasco, L., Viitmaa, R., Syrjä, P., Lohi, H., Snellman, M., Jeserev, J., y Cizinauskas, S. (2007). Benign familial juvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs, *J Vet Intern Med*, 21(3), 464-471. doi: q0.1892/0891-6640(2007)21[464:bfjeil]2.0.co;2.
- Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D.G., Volk, H.A., Church, D.B., y Brodbelt, D.C. (2013). Prevalence and risk factors for canine epi-

- lepsy of unknown origin the UK, *Vet Rec*, 172(13), 338. doi: 10.1136/vr.101133.
- Koskinen, L.L.E., Seppälä, E.H., Belanger, J.M., Arumilli, M., Hakosalo, O., Jokinen, P., Nevalainen, E.M., Viitmaa, R., Jokinen, T.S., Oberbauer, A.M., y Lohi, H. (2015). Identification of a common risk haplotype for canine idiopathic epilepsy in the ADAM23 gene, *BMC Genomics*, 16, 465.
- Koskinen L.L.E., Seppälä E.H., Weissl J, Jokinen, T.S., Viitmaa, R., Hänninen, R.L., Quignon, P., Fischer, A., André, C., y Lohi, H. (2017). ADAM23 is a common risk gene for canine idiopathic epilepsy. *BMC Genetics*, 18:8. doi: 10.1186/s12863-017-0478-6.
- Laubner, S., Ondreka, N., Failing, K., Kramer, M., y Schmidt, M.J. (2015). Magnetic resonance imaging signs of high intraventricular pressure – comparison of findings in dogs with clinically relevant internal hydrocephalus and asymptomatic dogs with ventriculomegaly. *BMC Vet Res*, 11, 181-192.
- Lee, Y.J., Hwang, S.K. y Kwon, S. (2017). The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability, *J Epilepsy Res*, 7(1), 1-6. doi: 10.14581/jer.17001. PMID: 28775948.
- Lequarré AS, Andersson L, André C, Fredholm, M., Hitte, C., Leeb, T., Lohi, H., Linblad-Toh, K., y Georges, M. (2011). LUPA: a European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unravelling complex disorders in both human and dogs. *Vet J*, 189, 155-159.
- Licht, B.G., Licht, M.H., Harper, K.M., Lin, S., Curtin, J.J., Hyson, L.L., y Willard, K. (2002). Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures, *Epilepsy Behav*, 3(5), 460-470. doi: 10.1016/s1525-5050(02)00523-1.
- Licht, B.G., Lin, S., Luo, Y., Hyson, L.L., Licht, M.H., Harper, K.M., Sullivan, S.A., Fernandez, S.A., y Johnston, E.V. (2007). Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles, *J Am Vet Med Assoc*, 231(10), 1520-1528. doi: 10.2460/javma.231.10.1520.
- Löscher, W. (2022). Dogs as a natural animal model of epilepsy, *Front Vet Sci*, 9, 928009. doi: 10.3389/fvets.2022.928009.
- Lowrie, M., y Garosi, L. (2017). Classification of involuntary movements in dogs: paroxysmal dyskinesias, *Vet J*, 220, 65-71. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.12.017.
- Ostermann, T.E., Nessler, J.N., Urankar, H., Bachmann, N., Fechler, C., Bathen-Nöthen, A., y Tipold, A. (2022). Phenotype of Idiopathic Epilepsy in Great Swiss Mountain Dogs in Germany—A Retrospective Study. *Front. Vet. Sci.* 9:921134. doi: 10.3389/fvets.2022.921134.
- Ostrander, E.A. (2008). Base genética de la morfología canina, *Investigación y Ciencia (US)*, 376, 26-34.
- Packer, R.M., Shihab, N.K., Torres, B.B., Volk, H.A. (2014). Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy, *PLoS ONE*, 9(8):e106026.
- Pakozdy, A., Leschnik, M., Tichy, A.G. y Thalhammer J.G. (2008). Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung*, 56, 471-483.
- Patterson, E.E., Mickelson, J.R., Da, Y., Roberts, M.C., McVey A.S., O'Brien, D.P., Johnson, G.S., y Armstrong, P.J. (2003). Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas, *J Vet Intern Med*, 17, 319-325. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02455.x.
- Patterson, E.E. (2014). Canine epilepsy: an underutilized model, *ILAR J*, 55, 182-186. doi: 10.1093/ilar/ilu021.
- Pellegrino, F. (2000a). Estandarización de los patrones electroencefalográficos de los caninos. Tesis Doctoral. Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Pellegrino, F.C., Sica, R. (2004). Canine electroencephalographic recording technique:

- findings in normal and 546 epileptic dogs. *Clin Neurophysiol*, 115, 477- 487.
- Pellegrino, F., Pacheco, E., y Vazzoler, M.L. (2011a). Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 1(2), 78-96.
- Pellegrino, F., Pacheco, E., y Vazzoler, M.L. (2011b). Características clínicas y respuesta al tratamiento de perros con epilepsia idiopática: 326 casos, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 1(2), 129-144.
- Pellegrino, F. (2021). Algunas consideraciones complementarias a las declaraciones de consenso IVETF 2015. Parte 1: Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias, *Revista Argentina de neurología Veterinaria*, 9(2), 1-13.
- Pellegrino; F, Alarcón, F., Castro Borda, S., Di-blasi, A., Espina, C., Garibaldi, L., Pacheco, E.L., Patricelli, A., Rigazzi, A., Stangaferro, R., y Toledo, V. (2022a). Propuesta de consenso del Grupo de Trabajo de la Reunión Argentina de consenso en epilepsia veterinaria en definiciones, clasificación etiológica de las crisis cerebrales y clasificación semiológica de las crisis epilépticas en animales de compañía, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 10(1), 3-15.
- Pellegrino, F, Alarcón, F., Castro Borda, S., Di-blasi, A., Espina, C., Garibaldi, L., Pacheco, E.L., Patricelli, A., Rigazzi, A., Stangaferro, R., y Toledo, V. (2022b). Propuesta de consenso del Grupo de Trabajo de la Reunión Argentina de consenso en epilepsia veterinaria en clasificación semiológica de las epilepsias en animales de compañía, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 10(1), 16-23.
- Pellegrino, F, Blanco, C. (2023). Caracterización clínica y epidemiológica de los tipos de epilepsia idiopática canina: estudio retrospectivo en 258 perros. *AN. VET (MURCIA)*, 37, 1-29.
- Plassais, J., vonHoldt, B.M., Parker, H.G., Carmagnini, A., Dubos, N., Papa, I., Bevant, K., Derrien, T., Hennelly, L.M., Whitaker, D.T., Harris, A.C., Hogan, A.N., Huson, H.J., Zai-ber, V.F., Linderholm, A., Haile, J., Fest, T., Habib, B., Sacks, B.N.,... Ostrander, E.A. (2022). Natural and human-driven selection of a single non-coding body size variant in ancient and modern canids, *Curr Biol*, 32, 889-897. doi: 10.1016/j.cub.2021.12.036.
- Potschka, H., Fischer, A., Löscher, W., Patterson, N., Bhatti, S., Berendt, M., De Risio, L., Farquhar, R., Long, S., Mandigers, P., Matiassek, K., Muñana, K., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A., y Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy, *BMC Vet Res*, 11, 177. doi: 10.1186/s12917-015-0465-y.
- Provini, F., Plazzi, G., Tinuper, P., Vandi, S., Lugaresi, E., y Montagna, P. (1999). Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases, *Brain*, 122, 1017-1031.
- Ramírez-Anormaliza, R., Guevara-Viejo, F., D'Armas Regnault, M., Pena-Holguin, R., Farías-Lema, R., Bravo-Duarte, F., Díaz-Montenegro, J., Calderón-Cisneros, J., Franco-Arias, O., Ramírez-Granda, F., Carrasquero Rodríguez, E., Vargas-Decimavilla, D., Basurto-Quilligana, R., Vargas-Ortiz, O., Bermeo-Paucar, J., y Castelo-Gonzalez, J. (2017). Análisis Multivariante: Teoría y práctica de las principales técnicas. Milagro, Ecuador, Universidad estatal del Milagro-UNEMI, <http://repositorio.unemi.edu.ec/xmlui/handle/123456789/3855>.
- Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., Hirsch, E., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Zuberi, S.M., Alsaadi, T., Jain, S., French, J., Specchio, N., Trinka, E., Wiebe, S., Auvin, S., Cabral-Lim, L., Naidoo, A., Peurcca, E., Moshé, S., Wirrell, E.C. y Tinuper, P. (2022). Interna-

- tional League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions, *Epilepsia*, 63, 1443-1474. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>
- Rusbridge, C., Long, S., Jovanovik, J., Milne, M., Berendt, M., Bhatti, S., De Risio, L., Farquhar, R., Fischer, A., Matiasek, K., Muñozana, K., Patterson, N., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Stein, V., Tipold, A., y Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol, *BMC Vet Res*, 11, 194. doi: 10.1186/s12917-015-0466-x.
- Salanova, V., Morris, H.H., Van Ness, P., Kotagal, P., Wyllie, E., y Lüders H. (1995). Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes, *Epilepsia*, 36(1), 16-24. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01659.x.
- Santifort, K.M., Bertijn, E., Bhatti, S.F.M., Leegwater, P., Fischer, A. y Mandigers, P.J.J. (2022) Phenotypic Characterization of Idiopathic Epilepsy in Border Collies. *Front. Vet. Sci.* 9:880318. doi: 10.3389/fvets.2022.880318.
- Scheepens, A., Sirimanne, E.S., Breier, B.H., Clark, R.G., Gluckman, P.D., y Williams, C.E. (2001). Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury, *Neuroscience*, 104, 677-687. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00109-9.
- Scheffer, I.E., Bhatia, K.P., Lopes-Cendes, I., Fish, D.R., Marsden, C.D., Andermann, E., Andermann, F., Desbiens, R., Keene, D., Cendes, F., Manson, J.I., Constantinou, J.E.C., McIntosh, A., y Berkovic, S.F. (1995). Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder, *Brain*, 118(Pt 1), 61-73.
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshe, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y-H., y Zuberi, S.M. (2017). Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, *Epilepsia*, 58(4), 512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Seppälä, E.H., Jokinen, T.S., Fukata, M., Fukata, Y., Webster, M.T., Karlsson, E.K., Kilpinen, S.K., Steffen, F., Dietschi, E., Leeb, T., Eklund, R., Zhao, X., Rilstone J.J., Lindblad-Toh, K., Minassian, B.A., y Lohi, H. (2011). LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs, *PLoS Genet*, 7(7), e1002194. doi: 10.1371/journal.pgen.1002194.
- Seppälä, E.H., Lotta, L., Koskinen, E. Gulløv, C.H., Jokinen, P., Karslov-Mortensen, P., Bergamasco, L., Baranowska Körberg, I., Cizinauskas, S., Oberbauer, A.M., Berendt, M., Fredholm, M. y Lohi, H. (2012). Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Locus in Belgian Shepherd Dogs, *PLoS ONE* 7(3), e33549. doi:10.1371/journal.pone.0033549.
- Short, A.D., Dunne, A., Lohi, H., Boulton, S., Carter, S.D., Timofte, D. y Ollier, W.E. (2011). Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach. *Vet Rec*, 169(2), 48. doi: 10.1136/vr.d1901.
- Song, Y., Pimentel, C., y Walters, K. (2016). Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury, *Scientific Reports*, 6, 32095. doi:10.1038/srep32095.
- Specchio, N., Wirrell, E.C., Scheffer, I.E., Nabhout, R., Riney, K., Samia, P., Guerreiro, M., Gwer, S., Zuberi, S.M., Wilmshurst, J.M., Yozawitz, E., Pressler, R., Hirsch, E., Wiebe, S., Cross, H.J., Perucca, E.D., Moshe, S.L., Tinuoe, P., y Auvin, S. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions, *Epilepsia*, 63, 1398-1442.

- Stassen, Q.E.M., Grinwis, G.C.M., van Rhijn, N.C., Beukers, M., Verhoeven-Duif, N.M., y Leegwater, P.A.J. (2019). Focal epilepsy with fear-related behavior as primary presentation in Boerboel dogs. *J Vet Intern Med*, 33, 694-700.
- Sutter, N.B., Bustamante, C.D., Chase, K., Gray, M.M., Zhao, K., Zhu, L., Padhukasahasram, B., Karlins, E., Davis, S., Jones, P.G., Quignon, P., Johnson, G.S., Parker, H.G., Fretwell, N., Mosher, D.S., Lawler, D.F., Satyaraj, E., Nordborg, M., Lark, K.G.,...Ostrander, E.A. (2007). A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs, *Science*, 316(5289), 112-5. doi: 10.1126/science.1137045.
- Togawa, G. (2019). A Retrospective study of canine idiopathic epilepsy in referral centers in Japan. Tesis doctoral. Universidad Azabu, Japón.
- Urkasemsin, G., y Olby, N.J. (2014). Canine paroxysmal movement disorders, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 44, 1091-102. doi: 10.1016/j.cvsm.2014.07.006.
- Watson, F., Coppi, A.A., Volk, H.A., Packer, R.M.A., Tauro, A., y Rusbridge, C. (2021). Comparison of volume of the forebrain, subarachnoid space and lateral ventricles between dogs with idiopathic epilepsy and controls using a stereological approach: Cavalieri's principle. *Canine Med Genet*, 8, 3-15.
- Weissl, J., Hülsmeier, V., Brauer, C., Tipold, A., Koskinen, L.L., Kyöstila, K., Lohi, H., Sauter-Louis, C., Wolf, M., y Fischer, A. (2012). Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *J Vet Intern Med*, 26(1), 116-25.
- Wielander, F., Sarviaho, R., James, F., Hytönen, M.K., Cortez, M.A., Kluger, G., Koskinen, L.L.E., Arumilli, M., Kornberg, M., Bathen-Noethen, A., Tipold, A., Rentmeister, K., Bhatti, S.F.M., Hülsmeier, V., Boettcher, I.C., Tänsten, C., Flegel, T., Dierschi, E., Leeb, T.,...Lohi, H. (2017). Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1, *PNAS*, 114(10), 2669-2674. doi: 10.1073/pnas.1614478114.
- Wielander F. (2018). Clinical and electroencephalographic characterization of juvenile myoclonic epilepsy in Rhodesian Ridgebacks. Tesis doctoral. Universidad Ludwig-Maximilians, Munich.
- Wirrell, E.C., Camfield, P.R., Gordon, K.E., Dooley, J.M., y Camfield, C.S. (1995). Benign Rolandic epilepsy: atypical features are very common, *J Child Neurol*, 10(6), 455-458.
- Wirrell, E.C., Grossardt, B.R., Wong-Kissel, L.C.L. y Nickels, K.C. (2011). Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study, *Epilepsy Res*, 95(1-2), 110-118.
- Wirrell, E.C., Nabbout, R., Scheffer, I.E., Alsaadi, T., Bocacz, A., French, J.A., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., Samia, P., Carter Snead, O., Somerville, E., Specchio, N., Trinka, E., Zuberi, S.M., Balestrini, S., Wiebe, S., Cross, J.H.,...Tinuoer, P. (2022). Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions, *Epilepsia*, 2022:epi.17237. doi: 10.1111/epi.17237.
- Yu, Y., Hasegawa, D., Kanazono, S, y Saito, M. (2022). Clinical characterization of epileptic seizures in Pomeranians with idiopathic epilepsy or epilepsy of unknown cause. *J Vet Intern Med*, 1-10. DOI: 10.1111/jvim.16578