

Diagnóstico de miastenia gravis en perros

Adriana Patricia Suraniti* / Silvia Mundo** / Alicia Cristina Bertotti*** /
P. Terruzzi**** / L. Domingo***** / C. A. Fenili*****

RESUMEN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular de causa autoinmune, en la que es importante realizar un diagnóstico clínico y bioquímico oportuno para instaurar la terapéutica adecuada que cambiará la calidad y expectativa de vida de los caninos. En el presente trabajo se describen los métodos diagnósticos habitualmente utilizados y el tratamiento de treinta y dos caninos con sospecha de MG, y se propone la administración de bromuro de piridostigmina como una herramienta más, útil en el diagnóstico de la MG canina.

Palabras clave: miastenia gravis, diagnóstico, ACRA, piridostigmina, bromuro de piridostigmina, caninos.

MIASTENIA GRAVIS DIAGNOSTIC IN DOGS

ABSTRACT

Myasthenia Gravis is a neuromuscular disease caused by autoantibodies. Early Clinical and biochemical diagnosis and treatment is demanded in the assurance of quality and time of life in all dogs. In this study we describe the conventional diagnosis methods and therapy in 32 dogs with suspected myasthenia gravis and propose the administration of bromide of piridostigmin as another usefull diagnosis method in dogs.

Keywords: myasthenia gravis, diagnosis, piridostigmina, bromure of piridostigmine, dogs.

* Médica veterinaria. Especialista en Clínica de Pequeños Animales. Coordinadora de la Unidad de Neurología, Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (UBA). Correo electrónico: asuraniti@fvet.uba.ar

** Médica veterinaria. Cátedra de Inmunología Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (UBA). Correo electrónico: smundo@fvet.uba.ar

*** MD. Profesora del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires (Argentina). Correo electrónico: acbertotti@yahoo.com

**** Bioquímica, UNLP. CADIMI: Centro de Ayuda al Paciente Miasténico, Avenida Forest 1146, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: paulaterruzzi@yahoo.com.ar

***** Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA). CADIMI: Centro de Ayuda al Paciente Miasténico, Avenida Forest 1146, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: ld0660@hotmail.com

***** Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA) y Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA). CADIMI: Centro de Ayuda al Paciente Miasténico, Avenida Forest 1146, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: cecifenili@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular, ocasionada por un desorden inmuno-mediado adquirido, que afecta la musculatura lisa y estriada (Aubey, 1997). En medicina veterinaria, las razas en las que la MG tiene mayor incidencia de la patología son, a saber: fox terrier, daschund, retriever dorado y labradores. Presenta una distribución etaria bimodal con picos en los 3 y 10 años de vida, sin predilección sexual marcada (Bartges *et ál.*, 1990). Las manifestaciones clínicas pueden ser focalizadas (megaesófago, disfonía, disfunciones autonómicas), o generalizadas (debilidad episódica) (Drachman, 1992).

FISIOPATOLOGÍA

La MG se caracteriza por una disminución de colinoceptores funcionales en el músculo esquelético. Este déficit está asociado con autoanticuerpos (Ac) IgG anti-colinoceptores, cuyos blancos son determinantes antigénicos (epítopes) de una porción específica extracelular de la subunidad alfa del receptor de acetilcolina (la principal región inmunogénica) (Dewey, 1998).

Los mecanismos que ocasionan el deterioro de la transmisión neuromuscular por los anticuerpos son, a saber: la endocitosis prematura de los colinoceptores unidos a Ac, la destrucción de la membrana post-sináptica de la célula muscular y la interferencia en la función del receptor de la acetilcolina (Fundación Miastena Gravis, s/f). La disminución del número de receptores funcionales aumenta la probabilidad de falla en la transmisión neuromuscular. Ante la estimulación repetida de la motoneurona, se agotan las reservas de ACh. Esta es la causa de la debilidad que experimentan los pacientes con MG.

En el proceso autoinmune contra los receptores colinérgicos es imprescindible la presencia de linfocitos

B y T, aunque los factores desencadenantes son desconocidos.

Está descrita una predisposición genética a desarrollar esta enfermedad y se la relaciona además con síndromes paraneoplásicos, inducidos por adenocarcinomas, linfomas osteosarcomas y timomas. Algunas neoplasias producen antígenos de membrana que poseen estructuras similares a los receptores de ACh, lo que hace posible que los Ac antiantígenos tumorales puedan tener reacciones cruzadas con los receptores de la unión neuromuscular (LeCouter, 1999).

Los signos clínicos que pueden estar presentes son debilidad episódica que se incrementa con el ejercicio y mejora con el reposo, regurgitación, tos y disnea. La disnea se presenta en la MG fulminante, como resultado de los movimientos poco eficientes de los músculos respiratorios. La debilidad laríngea puede detectarse por cambio en la fonación (ladrido agudo), o estridor inspiratorio. La debilidad del músculo facial se manifiesta por la disminución de la respuesta en el reflejo palpebral. Según estos signos, se describen diferentes formas clínicas (tabla 1) (Feijoo, 2000).

Tabla 1. Formas clínicas de MG adquirida.

MG generalizada
.debilidad en los miembros posteriores.
.debilidad en los cuatro miembros.
puede presentar signos de MG focalizada.
MG focalizada
.megaesófago.
.megaesófago asociado con debilidad facial, faríngea o laríngea.
.diversos grados de debilidad muscular facial, faríngea o laríngea.
Crisis miasténica
.comienzo y evolución aguda.
.tetraparesia y dificultad respiratoria.
.grados variables de MG localizada.
.debilidad generalizada.

Fuente: elaboración propia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico presuntivo de MG se realiza a través de los signos clínicos y la confirmación se obtiene por los métodos complementarios (Shelton, 1999).

El diagnóstico diferencial con otras afecciones que producen debilidad muscular se realiza a través de análisis de sangre (hipoglucemia, hipokalemia, concentración de creatinfosfoquinasa (CPK) permiten orientar el diagnóstico de una polimiositis.

Las radiografías (Rx) de tórax (latero-lateral y dorso-ventral) pueden demostrar la presencia de megaesófago, neumonía por aspiración o timomas, los cuales se observan a la altura del mediastino anterior. La ausencia de estos resultados no excluyen la posibilidad de una patología de timo asociada con la MG (Mears y Jenkins, 1997; Atwater *et ál.*, 1994; Suraniti *et ál.*, 2009).

El edrofonio es un agente anticolinesterásico de acción ultracorta que se inyecta vía endovenosa (EV), asegurando una mayor cantidad de moléculas libres de Ach para fijarse a los receptores disponibles. La prueba de edrofonio (Tensilon) es utilizada como diagnóstico por toque medicamentoso y consiste en inyectar la droga a dosis de 0,1-0,2 mg/kg por vía endovenosa al paciente con sospecha de MG generalizada. Si el paciente se recupera inmediatamente posadministración (prueba positiva), se confirma el diagnóstico. La recuperación solo dura entre diez y veinte minutos. Algunos pacientes con MG no responden positivamente a la prueba de edrofonio, posiblemente por tener una insuficiente cantidad de receptores disponibles, lo que genera resultados falsos negativos (Suraniti *et ál.*, 2001, 2009).

La cuantificación de los Ac antireceptor de ACh (ACRA) se realiza a través de un método de radio-

inmunoprecipitación (*radio-binding*), que utiliza en su diseño receptores colinérgicos marcados con ^{125}I y alfa bungarotoxina. Se adecúa el método para su aplicación en caninos, utilizando Ac. anti IgG canino total para lograr la precipitación del complejo: receptor de ACh-autoanticuerpo canino. La concentración de ACRA mayor que 0,6 nmol/L es considerada positiva en caninos.

Se han descrito 20-35% de los pacientes (humanos) con forma generalizada de MG y 30-50% de los pacientes con forma focalizada de MG que cursan su enfermedad en ausencia de ACRA detectable. En estos pacientes la etiología de la MG se puede deber a la presencia de otros Ac, como por ejemplo, los Ac. anti Musk (tirosina kinasa) u otros en estudio. También puede haber pacientes con ACRA con concentraciones por debajo del límite de detección del método, que son considerados ACRA negativos. Además, los pacientes que hubieran recibido corticoides en forma reciente pueden arrojar resultados negativos en el estudio (Shelton, 1989). Se cree que los porcentajes de detección de ACRA en los caninos con MG son similares a los de humanos, pero no hay datos concretos.

La transmisión neuromuscular anormal puede observarse con pruebas de estimulación repetitiva del nervio y mediante el electromiograma (EMG FU) de fibra aislada o fibra única. Se debe solicitar al propietario del paciente la suspensión de la medicación anticolinesterásica seis horas antes de realizar las pruebas. Se realiza en los nervios tibial, peróneo o cubital.

La repuesta muscular disminuida a la estimulación nerviosa a baja frecuencia (1 a 5 por segundo) es el resultado característico en MG. La prueba es positiva cuando la amplitud o área del componente negativo del potencial de acción muscular compuesto se reduce por lo menos un 10% de la primera respuesta de una serie sucesiva de estímulos.

El electromiograma de fibra aislada está basado en el concepto de *interferencia*, que es la variabilidad del tiempo de la transmisión neuromuscular de las fibras musculares individuales en la misma unidad motora. Se puede realizar en pacientes con MG generalizada y focal, estando disponible en centros muy especializados.

TRATAMIENTO

El tratamiento con drogas anticolinesterásicas ocasiona el bloqueo reversible de la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular, incrementando la Ach disponible, y generando un aumento de la fuerza muscular en los primeros 5-15 días del inicio del tratamiento. La droga utilizada es el bromuro de piridostigmina (Mestinón) en dosis de 0,5-3 mg/kg/8-12 horas, vía oral o a través del tubo de gastrostomía si el megaesófago es generalizado. En pacientes con regurgitaciones frecuentes se puede comenzar la terapéutica con neostigmina inyectable (Prostigmin) con dosis de 0,04 mg/kg, hasta que pueda tolerar la administración oral (Van Ham, 1997; Wittbrodt, 1997; Suraniti *et ál.*, 2009).

CASOS CLÍNICOS

Se trabajó con 32 caninos, mestizos, 18 hembras y 14 machos, de 3 a 12 años de edad, de 5-41 kg de peso corporal. Presentaban signos de intolerancia al ejercicio, regurgitación y cambios de fonación.

Se les solicitaron los siguientes estudios: hemograma y bioquímica sanguínea (uremia, glucemia, hepatograma, CPK, ionograma), diagnósticos serológicos de *Hepatozoon canis*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* y perfil tiroideo (TSH canina, T4 y T4 libre), radiografías (Rx) de tórax latero-lateral y ventrodorsal, ecografía de abdomen. El método de radioinmuno-precipitación (ACRA) fue confirmatorio de MG. Pero solo pudo ser solicitado en diez de ellos, debido a que habían recibido corticoides con anterioridad a

la consulta. No se realizó la prueba de Tensilon, debido a que no está disponible en Argentina.

RESULTADOS

El hemograma, bioquímica sanguínea y el perfil tiroideo se hallaron dentro de los parámetros normales. La pruebas para detectar toxoplasmosis, neosporosis y hepatozoon *canis* fueron negativas. Catorce caninos presentaron Rx de tórax con diferentes grados de megaesófago y neumonía por aspiración. Dos caninos presentaron masas mediastínicas que se confirmaron por tomografía del tórax.

En 4 de los 10 caninos estudiados, el diagnóstico serológico de MG (ACRA) fue positivo (superior a 0,6 nmo/L): 0,699 nmol/L; 1,7 nmol/L; 2,6 nmol/L y 6,2 nmol/L.

Al no disponer de la prueba de Tensilon en nuestro medio, con fines de diagnóstico, se les administró a los 32 caninos bromuro de piridostigmina (Mestinon) 0,5 mg/Kg cada 12 horas vía oral, observándose evolución favorable en 26 de ellos, con remisión de signos clínicos entre los 10-20 días del inicio de la terapia. 15 de ellos presentaron como secuela megaesófago, por lo cual, la alimentación tuvo que ser dividida en raciones y elevando cabeza y cuello hasta una hora posingesta.

DISCUSIÓN

Si bien la debilidad generalizada es el síntoma de mayor presentación de la MG, se debe sospechar la enfermedad en caninos que presenten megaesófago, cambios de fonación o disnea. Se debe tener en cuenta en pacientes con problemas oncológicos, ya que la bibliografía describe la MG como parte del síndrome paraneoplásico.

Ante las dificultades para realizar el diagnóstico de MG en nuestro país por no contar con métodos para

realizar el electromiograma ni la prueba de Tensilón en la clínica veterinaria, la administración de bromuro de piridostigmina se convierte, más allá de una terapéutica útil en el tratamiento de la MG, en una alternativa dentro del plan diagnóstico, junto con los Rx y la medición de ACRA para la confirmación de MG en caninos.

CONCLUSIÓN

Dada la gravedad de los signos clínicos que presentan los caninos con sospecha de miastenia gravis, una vez realizado el diagnóstico diferencial, se debería considerar la administración de bromuro de piridostigmina como una herramienta útil dentro del

plan diagnóstico de MG, junto con la medición de ACRA y la RX.

Es importante tener cuenta esta patología para que sea diagnosticada a tiempo, ya que la terapia con inhibidores de la colinesterasa cambia la calidad y el tiempo de vida de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Claudio Mazia, director del Centro de Ayuda al Paciente Miasténico (CADIMI), por el apoyo y asesoramiento que brindó para poder realizar este trabajo en medicina veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Atwater, S. W., Powers, B. E. and Park, R. D. "Thymoma in Dogs: 23 Cases (1980-1991)". *JAVMA* 205 (7). (1994):1007-1013.
- Aubey, A. "Local Myasthenia Gravis in a Dog". *Can Vet. J.* 38. (1997): 493-495.
- Bartges, J. W., Klausner, J. S. and Bostwick, E. F. "Clinical Remission Following Plasmapheresis and Corticosteroid Treatment in a Dog with Acquired Myasthenia Gravis". *JAVMA* 196 (8). (1990): 1276-1278.
- Dewey, C. W. "Miastenia gravis adquirida". *Selecciones Veterinarias* 6 (5). (1998): 370-378.
- Dewey, C. D. "Acquired Myasthenia Gravis in Dogs- Part II". *The Compendium* 20 (1). (1998): 47-57.
- Drachman, D. B. "Miastenia Gravis". *N. Engl. J. Med.* 156. (1992): 639-643.
- Feijoo, S., Suraniti, A. y Ortemberg, L. "Miastenia gravis como causa de megaesófago adquirido en el perro: métodos complementarios de diagnóstico". *Rev. Vet. Arg.* XVII (170). (2000): 788-792.
- Fundación Miastenia Gravis. "Manual para médicos". Capital Federal, Argentina (s/f).
- LeCouter, R. A. "Neromuscular Disorders". European Society of Feline Medicine, 4th European FECAVA SCIVAC Congress. Pre-Congress Day Meetings 79. (1999): 183-189.
- Mears, E. A. and Jenkins, C. C. "Canine and Feline Megaesophagus". *Compend. Contin. Educ. Pract. Vrt.* 19 (3). (1997): 313-326.
- Shelton, G. D. "Canine Seronegative Acquired Myasthenia Gravis". Proc. 7th ACVIM Forum (1989): 999-1002.
- Shelton, G. D. "Acquired Myasthenia Gravis". *J. Veterinary Internal Medicine* 3. (1990): 281-284.
- Shelton, G. D. "How do in Treat Myasthenia Gravis". *TNAVC Proceedings* (1999): 15.
- Suraniti, A., Feijoo, S. y Ortemberg, L. "Limitaciones en el diagnóstico serológico de myasthenia gravis adquirida en caninos". *Rev. Vet. Argentina* XVIII (177). (2001): 554-557.

Suraniti, A. P., Gilardoni, L. R., Mira, G., Fianza, M., Mundo, S. y Bertotti, A. C. "Diagnóstico de miastenia gravis canina adquirida, mediante bromuro de piridostigmina". *Vet. Arg. XXVI (255). (2009): on line.*

Van Ham, L. M. L. "Síndrome miasténico". *Selecciones Veterinarias 3. (1997): 188-190.*

Wittbrodt, E. T. "Drugs and Myasthenia: An update". *Arch. Intern. Med. 157. (1997).*