

MIASTENIA GRAVIS EN CANINOS. REPORTE DE UN CASO CLINICO

Lattanzi, D.¹; Adagio, L.¹; D'Amico, G.¹; Hagge, M.¹

¹ Clínica de Pequeños Animales. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLPam

RESUMEN

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad de muy baja incidencia, que se caracteriza por debilidad muscular e intensa fatiga. En el presente trabajo se describe la signología clínica en un canino hembra, mestiza, de 3 años de edad, que llegó a los consultorios externos de la Facultad de Ciencias Veterinarias, con un cuadro manifiesto de debilidad muscular. Los exámenes de rutina y complementarios realizados posieron en evidencia una debilidad esofágica/megaesófago, arribándose al diagnóstico definitivo de Miastenia Gravis Adquirida.

INTRODUCCION

La Miastemia Gravis (MG) es una enfermedad que se presenta raramente en los caninos, caracterizada por una debilidad muscular manifiesta que se intensifica con el ejercicio y mejora con el reposo (Couto, 2000).

Existen dos formas de presentación: Congénita y Adquirida. La Miastenia Gravis Congénita (MGC) se produce por la deficiencia hereditaria de receptores nicotínicos de la acetil colina (AC) en las membranas postsináptica de las uniones neuromusculares, alterándose la transmisión del potencial de acción desde el nervio al músculo esquelético (Couto, 2000; Dewey, 1998).

La Miastenia Gravis Adquirida (MGA) es un desorden neuromuscular inmunomediado, resultante de una respuesta inmunitaria dirigida contra los componentes tisulares del propio animal (Bennet, 1979). Por lo tanto, se asocia a la formación de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de la acetilcolina ubicados sobre la membrana post-sináptica del músculo voluntario (Aronsohn, 1996; Shelton, 1998).

La unión neuromuscular normal consiste en un axón terminal, un espacio sináptico y la placa terminal de la fibra muscular esquelética (Fig. 1). La unidad motora la integran una motoneurona y las fibras musculares inervadas por las terminaciones axonales de esa neurona. Para que ocurra la transmisión neuromuscular, el portencial de acción debe propagarse hasta la placa terminal de la fibra muscular. Cuando el potencial de acción alcanza al nervio terminal, la despolarización resultante de la región distal del axón abre los canales de calcio (Ca) del axolema. Esta entrada de Ca produce la liberación de las vesículas de AC al espacio sináptico para unirse a receptores localizados en la placa terminal de la fibra muscular esquelética. La despolarización se denomina *Potencial de Placa Terminal*, y si es suficiente esta despolarización se disemina provocando la liberación de Ca intracelular desde el retículo sarcoplásmico provocando la contracción muscular (Dewey, 1998).

La anormalidad subyacente en MGA es la falta de colinoceptores funcionales en el músculo esquelético. Esta carencia está causada por un grupo heterogéneo de autoanticuerpos anticolinérgicos que en su gran mayoría son Inmunoglobulina G (IGG).

La pérdida de receptores para la AC ocurre como resultado de: a- Incremento de la endocitosis, debido a la unión de los receptores nicotínicos de AC con los anticuerpos; b- Activación del complemento que ocasiona la lisis focal de la membrana post-sináptica y c- Inhibición directa de la función de los receptores nicotínicos de AC, al unirse con los anticuerpos (Shelton, 1998).

La disminución de receptores funcionales aumenta la probabilidad de falla en la transmisión neuromuscular. Esto se debe a que la estimulación repetida de la motoneurona provoca la depleción de las reservas de AC y los pocos receptores disponibles son acupados con rapidez por la AC y desensibilizados (Dewey, 1998).

La MG está asociada a la fatiga muscular prematura que se alivia con el reposo. Los paciente se incorporan sin dificultad para caminar; posteriormente y en forma rápida manifiestan una marcha posterior espástica. Es común que durante estos episodios el animal presente taquipnea y disnea. La mayoría de los pacientes muestran sialosis asociada con disfagia y regurgitación causada por la formación de megaesófago (por estar afectado el músculo esquelético esofágico). También pueden estar interesados los músculos laríngeos y los de la deglución. Algunos enfermos manifiestan ptosis palpebral y auricular (Aronsohn, 1996; Nafe, 1992; Pedroia, 1992).

La MGA tiene diferentes formas de presentación: 1-Focal: con ausencia de debilidad muscular apendicular franca; 2- Generalizada: con presencia de debilidad apendicular franca y puede exhibir debilidad muscular esofágica, facial, faríngea y/o laríngea; 3- Aguda Fulminante: comienzo y progresión rápida, de marcada debilidad muscular apendicular.

DIAGNOSTICO

Los antecedentes y los signos clínicos que presentan los animales enfermos son muy importantes para tener en cuenta, debido a que son muy indicativos, de la presentación de MG. Para diferenciarla de otras enfermedades que producen parálisis de NMI, como botulismo, neosporosis, etc., existen pruebas específicas para esta enfermedad. Además se debe diferenciar de toda enfermedad que produzca trastornos neuromusculares como hipoglucemia, desequilibrio electrolítico, disfunciones adrenales y tiroideas.

Es importante la indicación de estudios complementarios como hemograma, bioquímica sanguínea y urianálisis. Los niveles de Creatin cinasa (CK), aumenta en esta enfermedad a valores de 2000 U/L a 100.000U/L.

Otro estudio complementario necesario a tener en cuenta es la radiografía de tórax, para descartar la presencia de megaesófago secundario a MG.

Otros medios de estudios son: desafío con edrofonio, tinción inmunocitoquímica de las placas terminales del músculo, radioinmunoanálisis de precipitación, prueba de estimulación nerviosa repetitiva y electromiografía de fibra simple.

El tratamiento de la MG se realiza utilizando drogas antecolinesterasas. La droga más utilizada es el bromuro de piridostigmina a una dosis de 0,5 a 3 mg/Kg/8-12 horas, P.O. (se inicia con dosis baja, para luego seguir aumentando según necesidad). Otro de los tratamiento consiste en la utilización de drogas inmunomoduladoras (inmunosupresoras). Dentro de las drogas más recomendadas son la prednisolona, azatioprina (agente citotóxico

antimetabolito), a dosis de 2-4mg/Kg/ cada 12 hs. (se recomienda el control hematológico a través del hemograma), ciclosporina y ciclofosfamida.

La medicación con inmunoglobulinas y plasmaféresis da buenos resultados pero tienen el inconveniente que son de corta duración.

Es importante el sostén nutricional del animal a efectos de evitar su debilitamiento. El mismo se logra a través de la alimentación artificial por medio de sondas nasofaríngeas, faringotomía y esofagotomía. Con respecto a la alimentación forzada de los animales es imprescindible tener cuidado para evitar la neumonía por aspiración (Dewey, 1998; Hackett, et al., 1995)).

El objetivo de este trabajo es dar a conocer una enfermedad rara, pero de mucha gravedad, que puede llegar a diagnosticarse con relativa facilidad y que presenta signos clínicos semejantes al grupo de enfermedades de Neurona Motora Inferior. De esta manera se trata de evitar que ante la presencia de un animal con debilidad muscular se incurra en diagnósticos incorrectos o demorados.

DESCRIPCION DEL CASO

Se presenta a los consultorios externos de Clínica de Pequeños Animales dependientes de la Facultad de Ciencias Veterinarias de General Pico, un canino hembra, mestizo, de aproximadamente 3 años de edad. A la anamnesis se nos informa que la paciente padece de constantes regurgitaciones que se presentan una a dos horas posterior a la ingesta. Hasta ese momento no había recibido atención veterinaria porque era un animal de la calle. Quien la adoptó, en su relato, nos informa que el animal nunca ladró.

Al examen clínico el estado general del animal es malo, la caquexia es un signo manifiesto, se advierte un alto grado de deshidratación, ptosis palpebral, adinamia, sialorrea constante y ausencia total de ladrido. La temperatura rectal es de 38 °C y la frecuencia respiratoria estaba aumentada (48 respiraciones/minuto). Los demás parámetros estaban dentro de los valores normales.

A la evaluación neurológica del animal se observa al realizarse la prueba de deambulación tiene una marcada rigidez de movimientos que se acentúa con el ejercicio y disminuye con el reposo. La propiocepción desaparece por momentos pero no en forma continua, dato que se corrobora realizando la prueba en reiteradas ocasiones. El reflejo palpebral exhibe una disminución marcada, lo que indica debilidad del músculo facial, ya que es muy pobre la respuesta a la estimulación repetida de los cantos medial y lateral del ojo. No se evidencian otras anomalías neurológicas.

Evaluable la signología y en sospecha de encontrarnos ante un caso de *Miastena Gravis*, con consecuente debilidad esofágica y formación de megaesófago, se solicitó radiografías, simple y contrastada de torax y cuello. Las mismas tenían por finalidad observar el tránsito esofágico y gástrico. Había gran cantidad de aire en el esófago, el cual se hallaba muy aumentado de tamaño (megaesófago) (fig. 1, C), provocando deformación en la silueta traqueal. Los demás estudios solicitados como urianálisis y bioquímica sanguínea eran normales, salvo el hemograma que mostraba una anemia microcítica hipocrómica, resultante de la regurgitación de los alimentos.

En función de los antecedentes, signos clínicos característicos de *MG*, estudios de laboratorio normales y radiografías con evidencia de megaesófago, se llegó al diagnóstico de *Miastena Gravis Adquirida Generalizada*.

En primera instancia teniendo en cuenta el alto grado de deshidratación que mostraba el paciente se procede a rehidratarlo. La solución que se aplica es Ringer Lactato y la ruta elegida para la fluidoterapia es la intravenosa ya que los efectos por esta vía son inmediatos y confiables, para tal fin se utiliza un abbocath N° 19. Como paso siguiente se aplica metoclopramida a razón de 0.5 mg/kg. y se indica cada 4 hs; en forma también parenteral se coloca complejo vitamínico B. Debido a la presencia de esputos en el material regurgitado se decide instaurar antibioticoterapia mediante el uso de ampicilina 25 mg/kg cada 8 hs. utilizándose la vía parenteral.

Se decide comenzar con el tratamiento para Miastena y se indica en forma inmediata neostigmina inyectable (Prostigmin) a razón de 0.4 mg/kg vía IM y corticoterapia. Para la alimentación del paciente se sugiere que se utilicen alimentos semisólidos y líquidos suministrados desde una plataforma elevada y sosteniendo la cabeza del animal en un ángulo de 45°/ 90°, durante 15 minutos pos ingesta. Posteriormente se colocó una sonda nasoesofágica para facilitar la alimentación y evitar la complicación de neumonía por aspiración.

El animal presentaba una mejoría notoria, persistiendo las crisis heméticas. Por tal razón y considerando el compromiso esofágico existente y la imposibilidad de poder alimentar el animal se decide realizar una cardiomiopatía.

Se practica la intervención quirúrgica. El protocolo anestésico utilizado es el de rutina para este tipo de caso. Luego de aplicar los preanestésicos se procede a la intubación endotraqueal del animal y mediante un circuito tipo bain se suministra halotabo y oxígeno. Preparado el campo quirúrgico para la toracotomía intercostal y manteniendo al paciente con ventilación asistida se realiza la intercostalotomía a nivel del 9° espacio intercostal (Fig. 3) y una vez colocado el separador de finchetto se procede a explorar la cavidad. El esófago se encuentra notablemente aumentado de tamaño y la pared esofágica muestra una marcada disminución del grosor de su pared. Se practica una cardiotomía longitudinal con sutura transversal respetando la mucosa. Una vez finalizada se procede al cierre de la cavidad torácica y el paciente recupera la ventilación espontánea sin complicaciones saliendo del plano anestésico. La intervención se realiza con éxito pero debido al escaso grosor de la pared esofágica, el pronóstico es reservado. Para el suministro de alimentos se realiza una faringotomía y como medicación postoperatoria se indica ampicilina 25 mg./kg. cada 8 hs. El paciente se mantiene bajo control veterinario permanente.

En las jornadas siguientes el animal responde en forma más que satisfactoria al tratamiento con prostigmin y corticoides, pero no hay mejoría alguna con respecto a la funcionalidad esofágica. La regurgitaciones son repetidas, se hace imposible mantener al animal sin fluidoterapia, no responde a los antieméticos y la dificultad respiratoria es cada vez mayor y en forma inevitable se produce una neumonía por aspiración. Ante este cuadro el propietario solicita que se realice la eutanasia del animal. Al practicar la necropsia se observa el megaesófago y la úlcera esofágica producto de la retención del alimento; y la neumonía que resultó por la falsa vía que tomó el alimento ingerido en forma forzada.

DISCUSION

La prueba del Tensilón es sugestiva de Miastenia Gravis, pero el diagnóstico de certeza se obtiene por medio de serología, en donde el 90% de los pacientes con MGA da un resultado positivo a anticuerpos anticolinérgicos (Yam et al.,1996) . No obstante, perros que exhiben respuesta positiva al desafío con edrofonio considera sugestivos de

padecer Miastenia Gravis. Se ha intentado demostrar la presencia de autoanticuerpos contra músculo estriado sin que se hallan logrado resultados satisfactorios, pero existe referencia de ello en la revisión de Halliwell (1978).

Investigaciones hechas por Dewey et al. (1997) demostraron que la miastena gravis en perros es un desorden con un espectro variado de formas clínicas, similar a los desórdenes análogos en personas.

Numerosas enfermedades fueron vinculadas como causa de esofagoectasia (Gaynor et al., 1997). Cualquier interrupción del músculo esofágico o de las vías aferentes o eferentes centrales, que controlan la motilidad esofágica, podrían redundar en megaesófago por interferencia en el acto deglutorio. La afección de la unión neuromuscular en Botulismo y Miastenia Gravis entre otros, pueden producir dilatación esofágica. Los animales con megaesófago tienen escasa o nulo peristalsis lo cual facilita la retención de ingesta en el esófago, con su posterior distensión. Los cambios en la presión intratorácica inducirían la expulsión pasiva de la ingesta retenida, el esfínter esofágico caudal (EEC) se mantendría cerrado por falta de estímulo para la relajación, el cual proviene la onda peristáltica aboral. No se considera que el EEC sea hipertenso, sino que actuaría en forma asincrónica no coordinando con la presencia de un bolo en el esófago distal. Muchos autores sugieren que el tratamiento quirúrgico para debilitar el EEC, produce mayor morbimortalidad que el manejo dietético, no obstante hay resultados alentadores aplicando la técnica cardionotomía de Heller modificada en perros adultos. El debilitamiento quirúrgico solo ayuda a la oferta de alimento al estómago por gravedad (Nafe, 1992; Pedroia, 1992; Arhonsohn, 1996).

Una complicación muy común en pacientes miasténicos que cursan con megaesófago es la neumonía por aspiración. Los perros que no sucumben por las complicaciones pulmonares, tienen una tasa de remisión espontánea mayor del 10%.

CONCLUSION

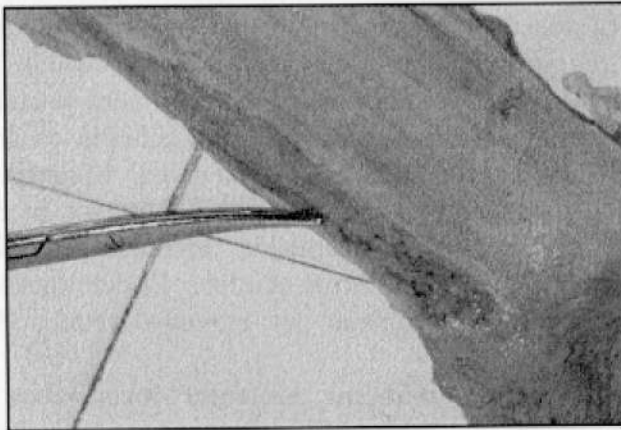
Las inmunoterapias que se están investigando incluyen la acción específica sobre las células B, T ó células presentadoras de anticuerpos (CPA) que participan en la respuesta inmune contra los colinoceptores. El obstáculo más grande es la extrema heterogeneidad de la respuesta inmune en la Miastenia Gravis Adquirida.

Una de las claves para la recuperación exitosa es la prevención y tratamiento agresivo de la neumonía por aspiración, además el tratamiento quirúrgico para el megaesófago no ha sido muy profundizado en medicina veterinaria, pero hay experiencias donde se consiguió disminuir el fenómeno de aspiración, aunque las regurgitaciones continuaron.

Las disfunciones de cualquier porción del reflejo peristáltico unión neuromuscular, músculo estriado, nervio periférico o SNC, pueden ocasionar debilidad esofágica megaesófago, que dependiendo de la cronicidad y manejo terapéutico quirúrgico el pronóstico será de reservado a grave.



A



B



C

Fig. 1: Fotografías mostrando el estado general del animal (A), neumonía por aspiración luego de la necropsia (B) y ulcera esofágica producto del megaesófago (C).

BIBLIOGRAFÍA

1. Birchard y Sherding. Manual clínico de pequeñas especies. Interamericana, México, p 1996.
2. Bojrab, M. Fisiopatología y clínica quirúrgica en animales pequeños. 2° Ed. Intermédica, Buenos Aires. p 214-19, p 646-47. 1996.
3. Chrisman, S. Problemas neurológicos en pequeñas especies. CECSA. México. p 245-63. 1987.
4. Dewey, C. 1998. Miastenia Gravis Adquirida. Selecciones Veterinaria. Intermédica. Vol 6, 5:370-79.
5. Ettinger, S. Tratado de medicina interna veterinaria, enfermedades del perro y del gato. 3°Ed. Intermédica. Buenos Aires. p 1328-33. 1992.
6. Ford, R. Signos clínicos y diagnósticos en pequeños animales. Panamericana. Buenos Aires. p 349-59. 1992.
7. Gaynor, A.; Shofer, F.; Washabau, R. 1997. Risk factors for acquired megaesophagus in dog. *Jam Vet Med Assoc.* 1;211 (11):1406-12.
8. Hackett, T.; Van Pelt, D.; Willard, M.; Martin, L.; Shelton, G.; Wingfield, W. 1995.
9. Third degree atrioventricular block and acquired myasthenia gravis in four dogs. 15; 206 (8):1173-6.
10. Nelson, R.; Couto, G. Pilares de medicina interna en animales pequeños. Intermédica. Buenos Aires. p 306-7. 1995
11. Tams, T. Manual de Gastroenterología en animales pequeños. Intermédica. Buenos Aires. p 121-39. 1998
12. Yam, P.; Shelton, G.; Simpson, J. 1996. Meghaesophagus secondary to acquired myasthenia gravis. *Jsmall Anim Pract.* 37 (4):179-83.
13. Yoxall, A.; Hird, J. Fundamentos fisiológicos de la medicina de los pequeños animales. Acribia. Zaragoza. p 325-31, p 369-73. 1979.