



**Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

## **ÍNDICE**

|  |    |
|--|----|
| 1. RESUMEN .....                             | 2  |
| 2. INTRODUCCIÓN .....                        | 3  |
| 2.1 DEFINICIÓN Y ENFERMEDAD EN CÁNIDOS ..... | 3  |
| 2.2 EPIDEMIOLOGÍA .....                      | 4  |
| 2.3 FISIOLOGÍA .....                         | 5  |
| 2.4 FISIOPATOLOGÍA .....                     | 5  |
| 2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....            | 8  |
| 2.6 DIAGNÓSTICO .....                        | 10 |
| 2.7 TRATAMIENTO .....                        | 13 |
| 2.8 PRONÓSTICO .....                         | 16 |
| 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....           | 17 |
| 4. METODOLOGÍA .....                         | 17 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....              | 17 |
| 5.1 CASO CLÍNICO I: JIMBO .....              | 18 |
| 5.2 CASO CLÍNICO II: LUNA .....              | 20 |
| 5.3 CASO CLÍNICO III: RAYO .....             | 23 |
| 6. CONCLUSIONES .....                        | 26 |
| 7. VALORACIÓN PERSONAL .....                 | 27 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA .....                        | 28 |

## 1. RESUMEN

### **Miastenia gravis en perros: A propósito de varios casos clínicos**

La miastenia gravis (MG) es una patología autoinmune en la que se producen autoanticuerpos contra los receptores postsinápticos de la acetilcolina (AChRs), impidiéndose así la contracción muscular y produciéndose una extrema debilidad que puede afectar a músculos de distintas localizaciones.

Según su etiología puede ser congénita o adquirida, este trabajo se centrará únicamente en la adquirida, cuyas posibles formas de presentación clínica son tres: la forma focal, la forma generalizada y la crisis miasténica; cada una con unos signos y evolución característicos.

El diagnóstico se obtiene mediante la determinación de niveles séricos elevados de anticuerpos circulantes contra receptores de acetilcolina y otros test de actividad neurológica.

La base del tratamiento es la administración de agentes anticolinesterásicos como el bromuro de piridostigmina o de neostigmina y el pronóstico es de reservado a malo, distinto en cada paciente, debido a la variación en la presentación de complicaciones asociadas a la enfermedad.

Se concluye de este trabajo que la MG es una enfermedad probablemente infradiagnosticada en la especie canina, debido a que puede confundirse y asociarse con otras patologías y a la dificultad que presenta en su diagnóstico confirmatorio.

Las palabras clave asociadas a la búsqueda son: Miastenia gravis, MG, perro, diagnóstico, tratamiento, caso clínico.

### **Myasthenia gravis in dogs: Concerning various clinical cases**

Myasthenia gravis is an autoimmune disease in which autoantibodies are produced against postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors (AChRs), resulting in the inability to contract muscles and causing an extreme muscle weakness that affects muscles of different body locations.

According to its ethiology it can be congenital or acquired. In this work we will only focus in the acquired form, which has three clinical presentations: focal form, generalized form and myasthenic crisis; each one with characteristic signs and evolution.

The diagnosis is obtained using blood tests searching for high levels of antibodies directed toward the acetylcholine receptors in serum and other neurological activity tests.

The treatment is based in anticholinesterase drugs like pyridostigmine bromide or neostigmine bromide. The prognosis is guarded to bad, different in each patient, due to the variation in appearance of complications associated with this pathology.

In conclusion, MG is probably an underdiagnosed disease in canine species, this is because it can be confused and associated with other pathologies and the difficulty of establishing a confirmatory diagnosis.

Key words: Myasthenia gravis, MG, diagnosis, treatment, clinical case.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 DEFINICIÓN Y ENFERMEDAD EN CÁNIDOS**

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular que puede ser de origen congénito o adquirido. La forma congénita se debe a una deficiencia hereditaria de los receptores de la acetilcolina (AchR), mientras que la adquirida, se trata de un trastorno inmunomedido en el que el organismo produce anticuerpos contra los AchR del músculo esquelético (Couto y Nelson, 2010). En ambos casos, resulta en una debilidad muscular clínica focal o generalizada (Shelton, 2002). Este trabajo se centrará únicamente en la forma adquirida de la enfermedad.

Aunque se ha caracterizado como un trastorno que produce debilidad exacerbada con el ejercicio y aliviada en reposo, esta presentación que podríamos denominar “clásica” no siempre se da (Shelton, 1998).

El primer caso en la especie canina fue descrito por Ormrod en 1961. Despues de éste, se fueron describiendo varios casos y ya en 1970, Fraser et al, viendo que éstos sugerían que la miastenia se podía dar en el perro además de en el hombre, estudiaron 5 casos compatibles con miastenia gravis y concluyeron que había suficiente evidencia para pensar que una enfermedad similar, y no sólo un síndrome miasténico, ocurría en la especie canina (Fraser et al., 1970).

## 2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La miastenia gravis podría tratarse de una enfermedad neuromuscular más común de lo que parece entre aquellas que se pueden diagnosticar en la especie canina (Shelton, 1999). Existen estudios en medicina humana (Vincent et al., 2003) en los que se ha demostrado que es una enfermedad infradiagnosticada, concretamente en personas mayores. Este infradiagnóstico podría ser fácilmente esperable también en la especie canina.

La forma adquirida afecta a perros de todas las razas y de ambos géneros, aunque algunos estudios ponen de manifiesto la existencia de una predisposición genética por parte de algunas razas en comparación con los perros mestizos (Couto y Nelson, 2010).

El Pastor alemán, el Golden retriever, el Labrador y el Daschund son las razas más afectadas, pero podría tratarse de un efecto de la popularidad de las mismas (Couto y Nelson, 2010).

Los Akitas, Terriers, Scottish Terriers, Pointers alemanes de pelo corto y Chihuahuas son los que presentan el riesgo más elevado, mientras que razas como los Rottweilers, los Dobermann Pinschers, los Dálmatas y los Jack Russell presentan un riesgo relativamente bajo (Shelton et al., 1997).

Se ha descrito una predisposición familiar y posiblemente genética en dos linajes de Newfoundlands y una camada de Gran Daneses, ambas razas consideradas con bajo riesgo de desarrollo de la enfermedad (Lipsitz et al., 1999; Kent et al., 2008).

La edad y el sexo son factores que contribuyen en su epidemiología, de manera que los machos enteros y los perros de menos de 1 año presentan algo de protección frente al riesgo de padecer la enfermedad (Shelton et al., 1997).

Se ha descrito una distribución bimodal de la edad de inicio de la debilidad clínica, en perros sin evidencia de timoma, con un grupo cuya edad es de < 5 años y otro de > 7 años, con picos aproximadamente a los 3 y a los 10 años de edad (Shelton et al., 1988). De modo que los adultos jóvenes (media de edad 2-3 años) y los perros viejos (media de 9-10 años) representan la mayoría de la población afectada (Couto y Nelson, 2010).

## 2.3 FISIOLOGÍA

Cuando un impulso nervioso alcanza el botón sináptico o axón terminal de una neurona presináptica, un descenso en el potencial de membrana conlleva a una apertura transitoria de sus canales de  $\text{Ca}^{++}$  voltaje sensibles. Los iones de Ca difunden rápidamente al interior del botón sináptico, aumentando así su concentración intracelular. Este aumento provocará el movimiento de las vesículas de acetilcolina hacia la membrana plasmática del botón sináptico y su liberación mediante exocitosis a la hendidura sináptica. Es entonces, cuando las moléculas de ACh entrarán en contacto con la membrana plasmática de la neurona postsináptica y se fijaran a sus receptores, canales iónicos permeables al  $\text{Na}^{+}$  y al  $\text{K}^{+}$ , que se abrirán de forma transitoria como resultado de su unión con la ACh. (Thibodeau y Patton, 2012).

El flujo neto de  $\text{Na}^{+}$  provocará una despolarización (potencial de acción muscular) que se difundirá en todas las direcciones del sarcolema de la fibra muscular, finalmente resultando en la contracción muscular (Shelton, 2002).

## 2.4 FISIOPATOLOGÍA

La transmisión del impulso eléctrico desde el axón hasta el músculo puede verse alterada en distintas localizaciones. Los desórdenes de la unión neuromuscular, se clasifican en presinápticos y postsinápticos. En este último grupo es en el que se engloba la miastenia gravis. Las alteraciones postsinápticas se deben a una interferencia con el mecanismo de activación de los receptores de ACh (Platt y Olby, 2004).

Como ya se ha visto en el punto anterior, los AChR tienen un papel central en la transmisión neuromuscular en el músculo esquelético, así que cualquier alteración en su estructura o función puede interferir en el control general de la contracción muscular, con la consecuente debilidad muscular resultante (Shelton, 2002).

La MG adquirida es una enfermedad autoinmune T-linfocito dependiente con producción de autoanticuerpos (típicamente Ig G) específicos contra los AChRs del músculo u otras proteínas musculares (Khorzad et al., 2011).

Un factor importante en la patogenia de la MG es la activación de los linfocitos  $\text{CD4}^{+}\text{T}$  (helper) y su interacción con los linfocitos B conduciendo a la producción de autoanticuerpos. Aunque

la MG adquirida se ha ligado clásicamente a una disfunción en las células CD4+ T, el papel específico de las células B todavía necesita ser aclarado (Khorzad et al., 2011).

En condiciones fisiológicas, los linfocitos T reguladores inhiben a los linfocitos CD4+ T evitando el proceso autoinmune (Hrycek, 2009).

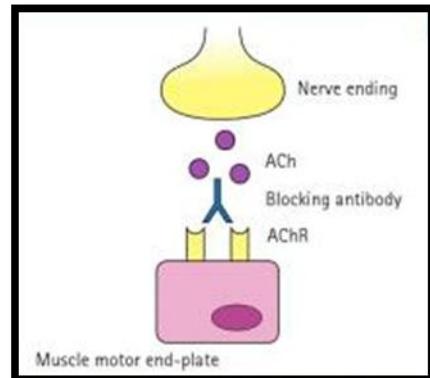
Se han planteado hipótesis acerca de posibles defectos en la actividad inmunitaria, reacciones cruzadas con antígenos exógenos o alteraciones de los componentes antigenicos propios del organismo que podrían ser el origen de los autoanticuerpos (Lorenzo y Bernardini, 2007).

Estos autoanticuerpos se unen con los AChRs produciendo la pérdida de este tipo de receptores debido a:

-Un incremento de la endocitosis a causa de esta unión.

-La activación del complemento, que conduce a la lisis focal de la membrana postsináptica.

-La inhibición directa de la función de los AChR por su unión con los anticuerpos (Shelton et al., 1988).



Autoanticuerpos específicos contra los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular. Extraído de: Day y Shultz,

En 1997, se identificaron las distintas formas de presentación clínica en perros. De manera que se subdividieron en 3 grupos: miastenia focal, generalizada y fulminante (también conocida como crisis miasténica) (Dewey et al., 1997).

Shelton (2006) especialista en enfermedades neuromusculares en pequeños animales y con numerosos artículos publicados sobre la MG, expuso esta misma clasificación más ampliada en su conferencia sobre enfermedades musculares inmunomediadas en el XIII congreso de la European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology (ESVOT) en Munich, proponiendo dividir la forma generalizada en leve y severa según la presencia o no de megaesófago y reconocer una forma paraneoplásica de MG.



Asimismo, aportó porcentajes aproximados de presentación de cada una de las formas que han sido representadas en el siguiente gráfico:

Los signos característicos de cada una de las formas son los siguientes:

**-Forma focal:** Incluye megaesófago asociado o no con debilidad facial, faríngea o laríngea, diversos grados de debilidad muscular facial, faríngea o laríngea. Debido a ello, el paciente puede presentar regurgitación, disfagia, reflejo palpebral disminuido, disminución de la abducción de aritenoides y cuerdas vocales, con la aparición, en consecuencia, de estridores inspiratorios, y disminución del reflejo de deglución (Suraniti et al., 2010; Otte et al., 2003).

**-Forma generalizada:** Debilidad en los miembros posteriores que puede evolucionar a debilidad en los cuatro miembros. Además, los animales afectados pueden presentar signos de la MG focalizada. Se puede dividir en leve o severa: será leve si existe debilidad generalizada en ausencia de megaesófago y severa si hay presencia de megaesófago (Suraniti et al., 2010; Shelton, 2006).

**-Fulminante o crisis miasténica:** Presenta un comienzo y una evolución aguda, tetraparesia y dificultad respiratoria, debilidad generalizada y puede presentar grados variables de MG focalizada (Suraniti et al., 2010).

**-Paraneoplásica:** Asociada con una masa en mediastino craneal u otras neoplasias (Shelton, 2006).

A la derecha, se presenta una tabla resumen elaborada en 2011 por Khorzad et al, en la que se ve que < 5% de las presentaciones generalizadas acaban evolucionando en forma fulminante y se hace hincapié en la relación entre el timoma y el desarrollo de MG.

La MG puede estar asociada con timoma, hipotiroidismo, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, miositis de los músculos masticatorios, carcinoma colangiocelular (Shelton, 2006). Además,

| Classifications | Clinical signs   | Percent affected                       |
|-----------------|--|--|
| Focal           | Weakness present in 1 or more muscle groups<br>Typically no clinical evidence of thoracic or pelvic muscle weakness            | 36–43                                  |
| Generalized     | Wide range of clinical signs: mild to severe weakness or megaesophagus<br>Pelvic limbs affected more often than thoracic limbs | 57–64                                  |
| Fulminant       | Acute onset and rapid development of clinical signs<br>Respiratory distress ± tetraparesis ± aspiration pneumonia              | <5 of all generalized forms            |
| Paraneoplastic  | May occur with thymoma   | 30–50 dogs with thymoma may develop MG |

Clasificaciones de la MG adquirida. Extraído de: Khorzad, 2011

los hallazgos realizados por Moore et al (1990) indicaron que la miastenia gravis u otras patologías de la transmisión neuromuscular podían estar asociadas con la debilidad muscular en perros con osteosarcoma.

## **SIGNOS CLÍNICOS**

De manera general, podemos sospechar de esta patología ante la presencia de los siguientes signos clínicos: debilidad focal o generalizada, que empeora tras el ejercicio y mejora en reposo, aunque como ya se ha mencionado antes, esta intolerancia al ejercicio no siempre se da. También puede haber presencia de ptosis en los párpados superiores, labios caídos, sialorrea, regurgitación, disfagia y megaesófago (Khorzad, 2011).

En el examen neurológico podemos encontrar el estado mental, las reacciones posturales y los reflejos normales, si bien éstos últimos pueden fatigarse tras una estimulación repetida (Couto y Nelson, 2010). Conforme avanza la enfermedad podemos encontrar los reflejos flexores disminuidos y déficits propioceptivos, en definitiva, signos de motoneurona inferior en las cuatro extremidades (Platt y Olby, 2004).

Algunos animales pueden presentar flexión ventral del cuello y déficits en los nervios craneales con dificultades de aprehensión, disfagia o regurgitación. Otros signos pueden ser debilidad de los músculos faciales, manifestada normalmente mediante la disminución del reflejo palpebral, falta de tono mandibular y parálisis laríngea (DeLaHunta, 1983 citado por Khorzad, 2011).

## **2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Aquellas otras condiciones resultantes en debilidad de la musculatura craneal y somática deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de miastenia gravis, particularmente aquellas que resultan en una combinación de dilatación esofágica y debilidad muscular apendicular (Shelton, 1998).

El diferencial debe incluir otros desórdenes de la unión neuromuscular, incluyendo la MG congénita, la intoxicación por organofosfatos, la polimiositis, el hipoadrenocorticismo, el hipotiroidismo, y otras miopatías y neuropatías periféricas. En base a las anteriores afirmaciones de Shelton, las distintas causas neuromusculares causantes de debilidad (Suárez Rey, 2007) (Olby y Platt, 2004) y de condiciones ortopédicas que puedan mimetizar los síntomas de la miastenia gravis (Cauzinille, 2003), se ha elaborado la siguiente tabla.

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>1. Neuropatías</b>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Polirradiculoneuritis: idiopática</li> <li>protozoarias (toxoplasma, neospora)</li> <li>-Paraneoplásicas</li> <li>-Asociadas a enfermedades endocrinas: Hipoglicemia (insulinoma)</li> <li>Hipotiroidismo</li> <li>Diabetes mellitus</li> <li>-Inducidas por fármacos: penicilamina, cimetidina, monensina.</li> </ul> |  |
|  | <b>No inflamatorias</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Endocrinas: Por esteroides</li> <li>Hipoadrenocorticismo</li> <li>Hiperadrenocorticismo</li> <li>Hipotiroidismo</li> </ul>   |
| <b>2. Miopatías</b>                                    | <b>Inflamatorias</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Miositis músculos masticatorios</li> <li>-Polimiositis idiopática</li> <li>-Polimiositis: Protozoarias → Neospora canis</li> <li>Toxoplasma canis</li> <li>Leishmania infantum</li> <li>Rickettsiales → Ehrlichia canis</li> </ul> |
|  | <b>Presinápticos</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Botulismo</li> <li>-Fármacos : aminoglucósidos</li> </ul>  |
| <b>3. Otras alteraciones de la unión neuromuscular</b> | <b>Postsinápticos</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Toxicidad por organofosforados y carbamatos</li> <li>-MG congénita/adquirida</li> </ul>  |
|  | <b>4. Condiciones ortopédicas</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Displasia de cadera</li> <li>- Rotura de ligamentos cruzados</li> <li>- Panosteitis</li> </ul>  |

No se han incluido en el cuadro aquellas causas cuya aparición existe de forma muy esporádica, tienen síntomas muy específicos que no permiten su confusión con la MG, se dan en edades incompatibles o no están presentes en nuestro entorno.

De las patologías no incluidas, es preciso destacar la parálisis por garrapatas, un desorden de la unión neuromuscular de tipo presináptico, causado por neurotoxinas asociadas con la

alimentación de las garrafas de las hembras de principalmente *Dermacentor andersonii* o *variabilis* en EEUU e *Ixodes holocyclus* en Australia. Esta toxina, liberada en la saliva, interfiere en la liberación de acetilcolina, provocando una transmisión neuromuscular disminuida (Cuddon, 2009; Wheeler, 2005). La ausencia de estas especies de garrafas en España descarta esta opción pero si estuviéramos en uno de los países citados tendría un papel destacado en nuestro diagnóstico diferencial.

La expresión clínica de la miastenia gravis es tan diversa que puede mimetizar condiciones ortopédicas en jóvenes adultos como las citadas en el cuadro (Cauzinille, 2003).

El botulismo, las polimiopatías y la enfermedad de Addison son etiologías de megaesófago (Platt y Olby 2004), lo cual es de interés ya que estos pacientes podrán presentar debilidad muscular y megaesófago, pudiendo llevar a fácil confusión en el diferencial.

## 2.6 DIAGNÓSTICO

Existen distintas pruebas diagnósticas, de mayor o menor facilidad de realización y disponibilidad, así como distintos aspectos a favor y en contra. Sin embargo, solo una de ellas va a permitir emitir un diagnóstico definitivo de miastenia gravis. A continuación, se realiza una breve descripción de las mismas.

**-Prueba de edrofonio (Test de Tensilón):** El cloruro de edrofonio es un agente anticolinesterásico de acción ultracorta que se administra intravenoso a una dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg. La respuesta se basa en una rápida mejora en la fuerza muscular, de forma breve después de la administración del fármaco. Una respuesta positiva a este test no es patognomónica de MG aunque es altamente indicativa. Sin embargo, pueden existir falsos positivos con otras miopatías o polineuropatías, así como falsos negativos, debido a un número insuficiente de AChR (Otte et al., 2003; Cauzinille, 2004; Suraniti et al., 2009).

**-El metilsulfato de neostigmina** puede ser empleado como alternativa a la prueba del edrofonio como ayuda diagnóstica para la MG (Shelton, 2002), así como el bromuro de neostigmina (Lama y Tavera, 2000).

**-La administración de bromuro de piridostigmina** puede ser una alternativa en el plan diagnóstico de la MG canina en aquellos países que no pueden contar con otros métodos convencionales descritos en este apartado (Suraniti et al., 2010).

Un diagnóstico presuntivo puede realizarse mediante una de estas pruebas farmacológicas, y la observación posterior de una mejora de la fuerza muscular (Shelton, 1998).

**-Test de estimulación nerviosa repetida:** Los estudios electromiográficos y electroneurográficos son normales, a excepción del test de estimulación nerviosa repetida, el cual muestra una respuesta anormalmente disminuida. 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. Esta disminución desaparece tras una inyección anti-colinesterasa. Sin embargo, esta prueba tiene la desventaja de tener que ser realizada por personal entrenado en centros especializados y bajo anestesia. Además, algunos pacientes miasténicos, no mostraran disminución de la respuesta y además otras alteraciones de la transmisión neuromuscular también pueden causar esta disminución (Shelton, 2006; Cauzinille, 2004; Suraniti et al., 2010).

**-Electromiograma de fibra única o aislada (EMG FU):** Realizable en pacientes con MG generalizada y focal y solo disponible en centros muy especializados. Se basa en el concepto de interferencia, es decir, la variabilidad del tiempo de transmisión neuromuscular de las fibras musculares individuales en la misma unidad motora (Suraniti et al., 2010).

**-Determinación de autoanticuerpos en sangre mediante la técnica de Radioinmunoprecipitación (RIA):** Es la prueba “gold standard” para el diagnóstico de MG adquirida. Se trata de la demostración de la existencia de autoanticuerpos circulantes contra los receptores nicotínicos de la acetilcolina (Shelton, 2002, 2006).

Ventajas: Es muy sensible y específica.

Desventajas: Puede dar resultados negativos en los inicios de la enfermedad, se recomienda retestar si los signos clínicos han empezado recientemente. Además, terapias inmunosupresivas de más de 10 días pueden disminuir los títulos de anticuerpos, así que se debe asegurar la toma de sangre antes de instaurar este tipo de terapia (Shelton, 2002).

Esta prueba está disponible en el Comparative Neuromuscular Laboratory en la Universidad de California, San Diego. En su página web se especifica que el tipo de muestra requerida de 1-2 ml de suero en un tubo de tapa roja y que éste se debe recoger antes de empezar con cualquier terapia inmunosupresora, el coste es de 90 dólares y tardan entre 5 y 7 días.

## Interpretación de resultados:

Un título de anticuerpos de  $>0,6$  nmol/l es diagnóstico de MG adquirida. No existe buena correlación entre la severidad de los signos clínicos y el grado de elevación del título de anticuerpos. Sin embargo, sí que hay una buena correlación en un animal individual entre el título de anticuerpos y el curso clínico de la enfermedad. En un perro que se encuentre en remisión el título de anticuerpos volverá al rango normal (Shelton, 2006).

## Otras pruebas

Existen otras pruebas que pueden orientarnos hacia el diagnóstico de MG, descartando mediante ellas otras patologías.

-Análisis y bioquímica sanguínea: Nos permitirá descartar causas metabólicas de debilidad episódica como desequilibrios electrolíticos e hipoglucemias (Lorenz et al, 2012). La valoración de la creatinin kinasa puede ser útil en casos sospechosos de miositis y miopatías (Platt y Olby, 2004), lo cual nos facilitará orientar el diagnóstico.

-Radiografías torácicas: Detección de megaesófago y masas mediastínicas (Shelton, 2006).

-Ecografía: Una revisión ecográfica del animal permitirá descartar otras causas de enfermedad y será útil, por ejemplo, en la detección de tumores.

-Electrocardiograma: Para la detección de arritmias, alteraciones en la conducción e insuficiencia cardíaca congestiva fuente de debilidad provocadas por una causa subyacente (Lorenz et al., 2012). Si está a nuestra disposición, podemos realizar también una ecocardiografía.

-Pruebas endocrinas: Valoración de hormonas tiroideas y prueba de estimulación con ACTH para descartar hipotiroidismo y enfermedad de Addison.

-Pruebas para el descarte de causas bacterianas y parasitarias: *Ehrlichia canis*, *Neospora canis*, *Toxoplasma canis* y *Leishmania infantum*.

## 2.7 TRATAMIENTO

### Terapia específica

-Agentes anticolinesterásicos: Bromuro de piridostigmina y bromuro de neostigmina.

Constituyen la piedra angular del tratamiento contra la MG, actúan prolongando la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular y mejorando la transmisión neuromuscular. Se utilizan en todos los grupos de pacientes con MG y si se obtiene una buena respuesta con ellos y se recupera la fuerza muscular normal, pueden ser el único tratamiento requerido aparte del de soporte (Shelton, 2002).

La dosis debe ser ajustada para cada paciente según su tolerancia individual a los efectos adversos y de su respuesta al tratamiento (LeCouteur, 2011). Se ha descrito el primer caso en 2011 de crisis colinérgica en un perro tratado con neostigmina (Foy et al., 2011).

Los efectos adversos de los fármacos anticolinesterásicos incluyen signos gastrointestinales (naúseas, cólico, diarrea), salivación y lágrima excesiva. Éstos pueden reducirse administrando pequeñas dosis de atropina o dándoles la medicación después de las comidas siempre que sea posible (Shelton, 2002).

El bromuro de piridostigmina se suele preferir en la mayoría de situaciones clínicas debido a que su acción es más duradera y tiene menos efectos adversos (Khorzad et al., 2011).

-Terapia inmunosupresora: Glucocorticoides y otros agentes inmunosupresores. El uso de terapia inmunosupresora es controvertido, sobretodo como “primera línea” de tratamiento, debido a la alta incidencia de neumonía por aspiración y el potencial de los glucocorticoides para exacerbar la debilidad muscular (LeCouteur, 2011).

Si no se obtiene una respuesta óptima a la terapia con los agentes anticolinesterásicos y el tratamiento de soporte, se pueden añadir los corticoesteroides (Shelton, 2002).

Como regla general: “A mayor grado de debilidad, más baja debe ser la dosis de glucocorticoides”. Los pacientes con terapia inmunosupresora deberán monitorizarse cuidadosamente para observar posibles signos de neumonía por aspiración.

Dosis bajas de prednisona (0,5 mg/kg día si/día no) pueden emplearse en pacientes afectados de MG leve a moderada. La dosis puede ser incrementada cada dos semanas hasta llegar a una dosis inmunosupresora diaria si es necesario. Una vez alcanzado el estado de remisión, la dosis

se reduce al 50% cada 2-4 semanas aunque debe monitorizarse de forma cuidadosa por si hay recaídas. En el caso de no haber respuesta al tratamiento inmunosupresor con dosis de corticoesteroides, se puede añadir la azatioprina (2 mg/kg cada 24 h por vía oral) (Platt y Olby, 2004; Otte et al., 2003).

### **Terapia de soporte**

-Procedimientos especiales de alimentación: Elevación de la comida y del agua o colocación de un tubo de gastrotomía percutánea, indicado cuando la regurgitación es persistente. Este último facilita la administración de medicaciones orales. En algunos casos debe considerarse la nutrición parenteral.

Algunos perros pueden ser alimentados con la comida presentada en forma de pequeñas bolas; el animal es entonces mantenido en posición vertical durante 10 minutos para facilitar el paso de la comida al estómago. El agua también debe ser ofrecida, en pequeñas cantidades, de forma más frecuente y desde una posición elevada. La fluidoterapia intravenosa puede ser necesaria en aquellos animales que regurgiten líquido (Platt y Olby, 2004; Otte et al., 2003; LeCouteur, 2011).



Silla de alimentación diseñada especialmente para un perro con esta patología. Extraído de: Khorzad et al., 2011.

-Soporte respiratorio: Cuidados intensivos y soporte ventilatorio pueden ser requeridos en animales con neumonía por aspiración severa y debilidad generalizada severa (Le Couteur, 2011).

-Tratamiento de la neumonía por aspiración: Deben administrarse antibióticos de amplio espectro. La selección del antibiótico debe hacerse en base a un cultivo y la sensibilidad, evitando aquellos antibióticos que interfieran con la transmisión neuromuscular. Otras medidas a tener en cuenta son el volteo de los animales tumbados, la nebulización y el coupage, es decir, la percusión del tórax para ayudar a la eliminación de secreciones (Otte et al., 2003; LeCouteur, 2011).

-Plasmaféresis: Es una técnica rápida para una retirada masiva y rápida de anticuerpos y su papel beneficioso está bien establecido en el manejo de la MG adquirida. Consiste en la

eliminación del plasma de la sangre entera y en la devolución al paciente de los eritrocitos junto con plasma de un donante sano (LeCouteur, 2011; Otte et al., 2003).

-Tratamiento quirúrgico: Ante la presencia de una masa tímica o de otro tipo de neoplasia se deben considerar su extirpación, con o sin radioterapia. Debido a que la mayoría de animales con timoma y MG presentan también megaesófago y neumonía por aspiración y a que la timectomía tiene una alta tasa de mortalidad en estos perros, se recomienda retrasar la timectomía hasta que los signos clínicos se hayan controlado a través del tratamiento médico (LeCouteur, 2011).

- El manejo de la disfagia y el megaesófago con sus complicaciones asociadas de neumonía por aspiración, regurgitación y esofagitis es una consideración esencial (LeCouteur, 2011).

-Antagonistas de los receptores de histamina y protectores gástricos para el tratamiento de la esofagitis y gastritis secundaria. Se pueden emplear ranitidina, famotidina y sucralfato (Otte et al., 2003).

-También se han empleado fármacos que aumentan la motilidad gástrica como la metoclopramida y la cisaprida. Hay que tener en cuenta que en determinadas ocasiones, estos fármacos pueden empeorar los signos clínicos (Otte et al., 2003).

### **Tratamiento de la MG fulminante**

Este tipo de pacientes se debe referir a un centro en que las instalaciones de cuidados intensivos sean óptimas. La base terapéutica es el tratamiento con anticolinesterásicos y el soporte respiratorio. En estos pacientes la nutrición parenteral puede ser la única opción, así que debe instaurarse lo antes posible (LeCouteur, 2011).

Si hay neumonía por aspiración si es posible se debe hacer un cultivo y un test de sensibilidad del material obtenido por lavado traqueal e instaurarse terapia antibiótica intravenosa de amplio espectro. Se deberá evitar el uso de aminoglucósidos y ampicilina debido a sus posibles efectos adversos en la transmisión neuromuscular (LeCouteur, 2011; Shelton, 2002).

En pacientes con neumonía por aspiración los fármacos inmunosupresores deben emplearse de forma cuidadosa. La plasmaféresis y administración de inmunoglobulinas por vía

intravenosa podrían ser una opción a contemplar dado que se han usado en el tratamiento en medicina humana de esta patología (Shelton, 2002; LeCouteur, 2011).

### **Vacunas terapeúticas**

El potencial tratamiento con vacunación terapéutica puede ser una posibilidad algún día para perros con MG y otras enfermedades autoinmunes espontáneas (Khorzad et al., 2011).

Galin et al. (2007) elaboraron vacunas con dos péptidos que mimetizaban receptores antigenicos de ciertas células T y B autorreactivas involucradas en la MG e hicieron un estudio en que evaluaron la eficacia de estas dos vacunas en MG adquirida de forma espontánea en perros. Cuando compararon los casos control con los vacunados vieron que las vacunas incrementaban la remisión en perros desde un 17% a un 75% y que las vacunas aceleraban la tasa de disminución del título de anticuerpos.

Sin embargo, este estudio no fue adecuadamente controlado y, aunque es prometedor, presenta limitaciones como el tamaño de la muestra y los grupos control. Por lo tanto, se necesitan realizar más estudios para llegar a una conclusión sobre la verdadera eficacia de estas vacunas (Khorzad et al., 2011).

### **Monitorización de la respuesta al tratamiento**

En ausencia de inmunosupresión, la determinación de títulos de anticuerpos contra AchR de forma seriada puede ayudar a la determinación tanto del estado de la enfermedad como de la duración del tratamiento. El tratamiento debe continuarse en presencia de un título de anticuerpos contra AchR positivo (LeCouteur, 2011).

## **2.8 PRONÓSTICO**

Con un diagnóstico temprano y preciso, la aplicación de un tratamiento adecuado y unos dueños implicados, es de esperar un pronóstico favorable (Shelton, 1998).

En un estudio realizado por Shelton en 2001, se estudió el curso de la enfermedad de 53 perros con MG adquirida. Los resultados fueron que 47 de los 53 perros participantes en el estudio presentaron remisión espontánea tanto clínica como inmunológica. Esto representa un

88,7 % de remisión que se dio en un tiempo medio de 6,4 meses desde su diagnóstico. En los 6 casos restantes en los que no se dio la remisión, se identificó la presencia de neoplasia.

Un pronóstico desfavorable se da en aquellos pacientes que presentan neumonía por aspiración severa, si hay debilidad faríngea concurrente, en casos MG aguda y fulminante y en pacientes críticos con timoma (Shelton, 1998).

### **3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

La MG es una de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la especie canina, a pesar de ello su prevalencia es baja, lo que unido a las dificultades diagnósticas hace que sea un proceso poco conocido en la clínica diaria y motive la realización de este trabajo.

Este trabajo tiene tres objetivos:

- 1) Realizar una revisión bibliográfica profunda de esta patología, analizando su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución.
- 2) Estudiar, analizar y discutir varios casos clínicos con síntomas compatibles con miastenia gravis.
- 3) Elaborar un protocolo de actuación clínica ante casos sospechosos de esta patología.

### **4. METODOLOGÍA**

Para realizar este trabajo se llevará a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases científicas veterinarias y se recogerá información de casos clínicos del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ) y otras clínicas.

### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

A continuación, se presentan y discuten 3 casos clínicos con signos compatibles con una MG adquirida.

## 5.1 CASO CLÍNICO I: JIMBO

### Historia



Se recibe en el servicio de urgencias del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ) un perro macho, Golden Retriever, de 10 años de edad y 40 kg con un cuadro de apatía, decaimiento, debilidad generalizada, vómitos, fatiga e intolerancia al ejercicio. En el historial se recoge que presenta artrosis, displasia bilateral de cadera y sobrepeso (ICC 4/5).

El veterinario remitente, tras realizar el examen físico le prescribió Sulfamida-trimetropim (Septrrim® 1comp/12h), Prednisona 30 mg (Dacortin®1comp/24h) y un complejo vitamínico.

En el servicio de urgencias del HVUZ, se le realiza una analítica general, ecografía y radiografía torácica así como una exploración traumatológica y neurológica las cuales son normales.

Ante la sintomatología de debilidad generalizada, disnea y babeo se elabora una lista de posibles diagnósticos diferenciales:

-Enfermedad sistémica (anemia, hipoglucemia, alteraciones electrolíticas, hepatopatía...): Se descarta una posible enfermedad sistémica ya que las analíticas son normales exceptuando los enzimas marcadores hepáticos de lesión (ALT) y de excreción (ALKP y GGT), sin embargo, estas alteraciones no parecen justificar suficientemente la debilidad y están relacionadas con el desarrollo de una hepatopatía esteroidea, posiblemente originada por el tratamiento con corticoides unido a una susceptibilidad individual por parte de este individuo.

-Hipoadrenocorticismo: Poco probable ya que no se observó mejoría tras la aplicación del tratamiento con corticoides.

-Hipotiroidismo: Es difícil de valorar con pruebas convencionales, ya que el tratamiento con sulfamidas y corticoides disminuye las concentraciones de T4 libre pudiendo obtenerse falsos negativos. Se solicita TSH por quimioluminiscencia y T4 libre por diálisis de equilibrio.

-Polirradiculoneuritis: En la exploración neurológica esperaríamos signos de MNI (neurología periférica) sin embargo, no hay.

-Miastenia gravis: Es necesaria una prueba de estimulación con neostigmina, que si diera negativo, no sería suficiente para descartar esta patología.

-Neoplasia: A incluir en el diferencial por ser un paciente geriátrico. El estadiaje es negativo. No se observan tumores, ni metástasis en linfonodos o a distancia con las pruebas realizadas.

### Resultado de las pruebas diagnósticas

-Analítica y bioquímica sanguínea (En anexo 1): Ligero aumento de ALT (218 U/L-Normalidad:10-100) ALKP (533 U/L-Normalidad:23-212 y GGT (13 U/L-Normalidad: 0-7). Cloro algo bajo (105 mmol /L-Normalidad: 109-122) y eosinófilos en el límite inferior (0,1 K/μl-Normalidad: 0,1-1,49).

-Ecografía abdominal: Marcada hepatomegalia con aumento de la ecogenicidad. Microlitiasis renal. Mielolipoma esplénico. En el resto del abdomen la ecografía es normal. Valoración: Hepatopatía esteroidea / enfermedad hepatocelular.

-Radiografía torácica: Se observa el cayado aórtico bastante protruido y calcificaciones en las paredes bronquiales.

-Hormonas tiroideas: TSH (Tirotropina) por quimioluminiscencia: 0,23 ng/ml (Valor de referencia: 0,03-0,6). T4 libre por diálisis de equilibrio: <5,1pmol/l (Valor de referencia: 6-40). Este resultado no es indicativo de hipotiroidismo y puede ser resultado del tratamiento.

-Prueba de estimulación con neostigmina: Se realiza con el paciente monitorizado, se administra previamente atropina 0,02 mg/kg y posteriormente, bromuro de neostigmina a 0,04 mg/kg. El resultado de la prueba fue negativo, sin embargo, esto no es concluyente ya que una falta de mejora en la fuerza muscular no elimina el diagnóstico de MG (Shelton, 2002) por ese motivo, se decide aplicar igualmente tratamiento frente a la MG.

### Tratamiento

El paciente fue tratado con bromuro de piridostigmina (Mestinon®60mg) (0'5 a 3 mg/kg cada 8-12 horas), se inició con dosis bajas que se fueron aumentando progresivamente. Se realizó un control a la semana y no se encontró ningún beneficio clínico, por lo que se retira el



Monitorización de Jimbo durante la prueba de estimulación con neostigmina

tratamiento. La debilidad y deterioro progresivo del animal, el cual permanecía cada vez más tiempo postrado, llegando a ser no ambulatorio y con inicio de signos centrales como de disminución del nivel de conciencia, llevaron finalmente a decidir la eutanasia.

### Diagnóstico anatomo-patológico

Los resultados de la necropsia revelaron la presencia de un osteosarcoma a nivel craneal, congestión pulmonar generalizada y hemorragias por anoxia en páncreas.

### Discusión



Osteosarcoma craneal

En este perro destaca la falta de alteraciones neurológicas en la exploración, que no aparecen hasta el último momento, así como un estadiaje negativo, que llevó a pensar en un diagnóstico de neoplasia como poco probable.

Jimbo fue diagnosticado postmortem de una neoplasia con una localización rara y poco frecuente, ya que, solo el 25% de los osteosarcomas se localizan en el esqueleto axial (Dobson y Duncan, 2011) y, de éstos, según un estudio realizado en 116 perros con osteosarcoma, solo el 12% de los tumores presentaban localización craneal (Heyman et al., 1992).

Aunque el estudio anatomo-patológico convencional no permite determinar la existencia de una miastenia, la valoración clínica del paciente hace pensar que era altamente probable la existencia de una miastenia gravis responsable de los síntomas clínicos, que difícilmente podrían explicarse por otra causa diferente a un signo paraneoplásico consecuencia del osteosarcoma. En el protocolo diagnóstico es importante ir descartando de forma paulatina las distintas causas de debilidad, dejando en último lugar la miastenia gravis, dada la dificultad existente de llegar a su diagnóstico definitivo.

## 5.2 CASO CLÍNICO II: LUNA

### Historia

Se recibe en el servicio de urgencias del Hospital Veterinario Ars de Barcelona, un perro hembra, Dobermann, de 9 años de edad y con un cuadro agudo de tetraparesia no ambulatoria, tos de vías altas y sialorrea. En el historial se recoge una operación hace pocos años de Síndrome de Wobbler.

Se le realizan radiografías cervicales, mielografía y extracción de L.C.R. Las radiografías no muestran ninguna alteración, la placa de titanio que se le colocó está bien y el L.C.R presenta unas 6 células (límite máximo). Se descarta la antigua operación de síndrome de Wobbler como origen del problema.

A los pocos días de su ingreso, su condición se agrava y se produce una neumonía por aspiración, debido a eso, se decide colocarle una sonda de alimentación por gastrotomía y realizarle una endoscopia y una broncoscopia aprovechando la intervención. Se le diagnostica megaesófago y parálisis laríngea.

Se barajan básicamente cuatro diagnósticos diferenciales:

- Hipotiroidismo: Realización de análisis de hormonas tiroideas (T4 y TSH).
- Leishmania: Realización serología de Leishmania.
- Hipoadrenocorticismo: Medición del cortisol basal.
- Miastenia gravis: Se manda muestra a EEUU para realización de la prueba de radioinmunoprecipitación.

### **Resultado de las pruebas diagnósticas**

- Radiografías cervicales, mielografía, extracción de L.C.R.: Sin alteraciones. Se descarta una posible relación con la colocación que se le hizo de la placa de titanio.
- Radioinmunoprecipitación (RIA): Se manda realizar la prueba a EEUU. El resultado es negativo, con un 98% de fiabilidad.
- Hormonas tiroideas: T4 baja y TSH alta. Al no estar tomando ninguna medicación en el momento de la extracción, los valores obtenidos confirmarían el diagnóstico de hipotiroidismo.
- TAC y resonancia: Nada reseñable. Solo hallazgos de perro viejo.
- Endoscopia y broncoscopia: Megaesófago y parálisis laríngea.
- Hemograma y bioquímica sanguínea: Todo dentro de los parámetros normales.
- Ecografía y radiografía: Se ven los pulmones consolidados, con patrón broncointersticial. Neumonía por aspiración.

-Serología de Leishmania: Negativa

-Pruebas para descartar causas infecciosas (Neospora canis, Toxoplasma canis y Ehrlichia canis): Negativas

-Cortisol basal: Normal. Se descarta hipoadrenocorticismo.

### **Tratamiento**

Inicialmente ante la sospecha de un hipoadrenocorticismo agudo, después de la extracción de sangre, se administra fosfato disódico de dexametasona (1mg/Kg). Cuando se produce una neumonía por aspiración, se le coloca un tubo de alimentación por gastrotomía y se le da terapia antibiótica. Se pasa posteriormente a una alimentación oral, que se da siempre en alto para evitar una posible deglución desviada a causa del megaesófago.

Con la aparición del megaesófago se plantea la sospecha de una posible miastenia gravis y a la espera de la obtención de los resultados de las pruebas tiroideas y de los anticuerpos, dado el estado crítico de Luna, se decide empezar con el tratamiento de hipotiroidismo y de miastenia gravis, con levotiroxina sódica (Canitroid®) (10 µg/kg cada 12 h) y bromuro de neostigmina (Prostigmin®)(0,5 mg totales IM/8 horas).

Una vez confirmado el hipotiroidismo, se retira el bromuro de neostigmina y se deja el tratamiento para el hipotiroidismo, levotiroxina sódica (Canitroid®). Luna mejora sus signos clínicos, a excepción de una importante ataxia al andar, que sus dueños identifican como normal en ella.

### **Discusión**

Hay que destacar que la realización de la prueba de detección de autoanticuerpos descarta en gran medida una posible presentación generalizada de miastenia gravis, cuyos síntomas eran compatibles. Según el Comparative Neuromuscular Laboratory de San Diego, de los más de 100.000 perros y gatos sometidos a esta prueba, no se ha demostrado ninguno falso positivo y aunque el 98% de los perros con MG generalizada son seropositivos, aproximadamente un 2% son seronegativos. De este modo, podemos casi descartar completamente que se trate de una MG.

El hipotiroidismo puede estar asociado a debilidad generalizada como resultado de una neuropatía periférica. Además, neuropatías idiopáticas como la parálisis facial o laríngea, el

síndrome vestibular periférico y el megaesófago se han relacionado con el hipotiroidismo pero la relación exacta todavía se desconoce (Jaggy et al, 1994 citado por Platt, 2004). La suplementación con tiroxina (levotiroxina sódica en este caso) puede revertir los signos de la neuropatía periférica generalizada, sin embargo, tanto las anormalidades laringeas como las esofágicas pueden persistir (Platt y Olby, 2004). Eso explicaría la mejora de los síntomas de Luna con el tratamiento.

### **5.3 CASO CLÍNICO III: RAYO**

#### **Historia**

Se recibe en el servicio de urgencias del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, un perro macho, cruce de podenco, de 2 años y 23 kg con un cuadro de debilidad del tercio posterior y postración, mostrando marcada dificultad para levantarse. Sus propietarios informan de que a menudo le han observado temblores cuando está descansando.

El cuadro había empezado hacia aproximadamente 2 meses, una semana después de haber sido sometido a una orquidectomía. Los propietarios relacionaron la debilidad con la cirugía. El primer signo fue una caída en las escaleras por debilidad del tercio posterior. Tras la primera caída, en su veterinario le hicieron radiografías y descartaron lesiones traumatológicas. Lo trataron con prednisona a dosis antiinflamatoria y ranitidina pero después de una semana de tratamiento seguía presentando debilidad e intolerancia al ejercicio, incluso parecía que el cuadro progresaba presentando también debilidad en las extremidades anteriores. Entonces realizaron analítica de Leishmania que resultó ser negativo y Anaplasma y Ehrlichia canis con resultado positivo en ambas. Se trató con doxiciclina durante 4 semanas pero aunque al inicio del tratamiento se observó cierta mejoría, el cuadro siguió progresando presentando también algo de disnea y disfagia. Se realizó una placa de tórax y se observó megaesófago. Desde entonces se instaura un protocolo para facilitar la deglución, repartiendo la comida en 3 veces al día y elevando del comedero.

#### **Nuevo planteamiento diagnóstico**

Una vez recogida la historia clínica y con los resultados de la exploración general y neurológica que se indican a continuación, se plantea un nuevo diagnóstico diferencial.

-Exploración general: Todo OK, excepto ganglios submandibulares algo aumentados de tamaño.

-Exploración neurológica: Déficit propioceptivo leve en las 4 extremidades con reflejos flexores disminuidos en las 4 extremidades y patelares normales o ligeramente aumentados. Además presenta marcada atrofia de los músculos temporales y déficit de respuesta del reflejo palpebral y de amenaza en ambos ojos. Por lo demás, el animal está alerta y la sensibilidad es normal sin encontrarse puntos de dolor localizado.

La exploración neurológica indica una localización difusa con implicación del sistema nervioso periférico en las extremidades y parálisis facial bilateral.

Con todos los datos recogidos, unidos a una presentación aguda y progresiva se plantea una posible causa inflamatoria de origen infeccioso o inmunomediado o metabólico (hipotiroidismo).

Cuando acude al HVUZ, lleva dos semanas solo con tratamiento de soporte por el megaesófago y se realizan las siguientes pruebas:

- TSH y T4 total: Normales
- Ehrlichia: Se repite la serología y ahora la prueba es negativa.
- Toxoplasma: Negativo
- Neospora positivo, título 1/200 (IFI, dintel-cut off 1/50).

Ante el resultado positivo a Neospora, se inicia tratamiento con trimetropin-sulfa a 15 mg/kg cada 12 horas durante 8 semanas. Con el tratamiento la mejoría es solo parcial inicialmente y a corto plazo sigue progresando la sintomatología a pesar de haberse instaurado el tratamiento frente a Neospora. Una vez finalizado el tratamiento, el perro sigue con intolerancia al ejercicio y disfagia como consecuencia del megaesófago. En la exploración neurológica, se mantienen los signos de MNI para extremidades posteriores. Los signos neurológicos podrían ser una secuela de la Neospora pero la progresión de la debilidad pese al tratamiento hace sospechar de la posibilidad de un componente inmunomediado, derivado a los cuadros infecciosos o independientes siendo las posibles causas:

-Poliradiculoneuritis idiopática

-Miastenia gravis

Se propone la determinación de anticuerpos para el diagnóstico de MG o iniciar el tratamiento con bromuro de neostigmina para valorar la respuesta. Se opta por esta segunda opción pero a las 24 horas de iniciado el tratamiento el cuadro se complica con una neumonía por aspiración. Se propone colocar un tubo de alimentación pero ante la falta de respuesta a los tratamientos y el compromiso de la calidad de vida del animal los propietarios optan por la eutanasia.

### **Diagnóstico anatomo-patológico**

Tiroiditis crónica, displasia muscular de las fibras del esófago y neumonía subaguda.

### **Discusión**

La principal dificultad de este caso radica en su diagnóstico diferencial, en el cual tenemos:

- Una posible polirradiculoneuritis causada por *Neospora caninum*. Los signos de una polirradiculoneuritis empiezan inicialmente en las extremidades posteriores y progresan unos 2-4 días después a tetraparesia o con signos de NMI (Platt y Olby, 2004).
- Un cuadro neurológico causado por *Ehrlichia canis*. Se han descrito casos que incluyen síndromes convulsivos, síndromes de neurona motora superior o inferior, ataxia, etc (Miró, 2012). Una vez tratada y negativizado el resultado, no podría explicarse la progresión del cuadro por este patógeno.

Ante la falta de respuesta al tratamiento de estas dos causas, es lógico sospechar de una causa subyacente, como una forma de MG de tipo generalizado. Los signos y la evolución de Rayo cuadran con este tipo de presentación. La debilidad del tercio posterior que evoluciona a debilidad en los cuatro miembros, junto con la aparición de signos de la forma focal, como el megaesófago, la debilidad muscular facial, el reflejo palpebral disminuido y la disfagia, respaldan esta hipótesis. Probablemente, nos encontramos ante un cuadro de origen mixto.

Llegados a este punto, podemos plantear la siguiente hipótesis, la aparición de una Miastenia gravis consecuencia de una alteración del sistema inmune derivada de los dos procesos infecciosos previos (*Ehrlichia* y *Neospora*), unido a una sensibilidad específica del propio animal.

Para concluir, mencionar que aunque las hormonas tiroideas estaban normales, debido a la tiroiditis crónica o autoinmune, con el tiempo Rayo podría haber desarrollado un

hipotiroidismo. Es un hallazgo interesante el hecho de que en humanos haya una relación entre la tiroiditis autoinmune y la MG gravis adquirida. Presumiblemente una anormalidad en la función inmune permite el desarrollo de autoinmunidad hacia la glándula tiroides y los receptores de acetilcolina (Feldman y Nelson, 2004).

## **DISCUSIÓN GLOBAL**

Se han presentado 3 casos sospechosos de Miastenia gravis en los que destaca la dificultad en el establecimiento del diagnóstico. Finalmente, en el caso de Jimbo se encuentra una posible MG asociada a osteosarcoma, en el caso de Rayo, una posible MG derivada de procesos infecciosos diagnosticados previamente y tal vez una implicación del tiroides visto en anatomía patológica a pesar de que las pruebas realizadas en vivo fueran normales. En el caso de Luna sin embargo, la causa confirmada del cuadro fue el hipotiroidismo y con todas las pruebas realizadas es poco probable la MG en este caso.

Dos de los casos presentaban megaesófago, un signo altamente asociado con MG, y aunque en uno de los casos no lo tuvo, es correcto plantear la MG en el diferencial. El pronóstico de los dos casos altamente sospechosos aunque no confirmados fue bastante malo, terminando en eutanasia en ambos. La evolución sin embargo fue bien en el caso en el que se descartó la MG por una prueba diagnóstica confirmatoria.

## **6. CONCLUSIONES**

La realización de la prueba confirmatoria de Miastenia gravis resulta difícil dada su reducida disponibilidad (solo en EEUU) y su coste económico. Esto, junto con la gran cantidad de patologías que presentan signos similares, puede resultar en un posible infradiagnóstico de la enfermedad.

Por otro lado, las pruebas diagnósticas disponibles a nuestro alcance solo nos permiten emitir un diagnóstico de forma presuntiva que muchas veces puede llevar a error, al existir otras patologías que pueden dar positivo a los test o una posible falta de respuesta ante ellos.

La Miastenia gravis debería estar presente siempre en el diagnóstico diferencial de aquellos casos con presencia de debilidad episódica, intolerancia al ejercicio y megaesófago. Además, debería ser conocida al menos de forma general por los veterinarios clínicos, tanto su sintomatología como sus pruebas diagnósticas.

La mayor parte de las aportaciones al estudio de la MG y otras miopatías se deben al equipo de Shelton y colaboradores, sin embargo, aún existen muchas incógnitas por resolver, de modo que es necesaria la realización de más estudios en torno a esta patología.

Finalmente, dada su dificultad diagnóstica, se recomienda en los casos de debilidad generalizada o focal seguir un protocolo diagnóstico ordenado para al menos llegar a valorar la MG como diagnóstico probable (Anexo 2).

## **CONCLUSIONS**

It is difficult to carry out the myasthenia gravis confirmatory tests due to its limited availability (only in EEUU) and its high economic cost. This, along with the great amount of pathologies which present similar signs, it can result in a possible underdiagnosis of the disease.

On the other hand, the available diagnostic test only let us make a presumptive diagnosis that so many times can mislead because other pathologies can be positive to the test or they can have a lack of response.

Myasthenia Gravis should be always considered in the differential diagnosis of clinical cases of patients with episodic weakness, exercise intolerance and megaesophagus. Besides, this disease should be known, at least in a general way by veterinary clinicians, both its symptomatology and its diagnostic tests.

Most of the contributions to the study of MG and other miopathies come from the Shelton team and his collaborators. However, there are a lot of unknown questions yet to solve, so it is necessary the performance of more studies in relation to this pathology.

Finally, due to the difficulty in the diagnosis, it is recommended to apply in the cases of generalized weakness an organized diagnostic protocol in order to consider MG as a probable diagnosis.

## **7. VALORACIÓN PERSONAL**

Para mí, este trabajo ha supuesto la adquisición de conocimientos en profundidad sobre esta patología, así como la posibilidad de integrar los distintos conocimientos adquiridos durante la carrera. Quiero expresar mi agradecimiento a mis tutoras de TFG: Sylvia García-Belenguer Laita y Ainara Villegas Corrales, el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza y el Hospital Ars de Veterinaria de Barcelona.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

Cauzinille L. Can you recognize Myasthenia Gravis? En: 12th ESVOT Congress Proceedings: 12th ESVOT Congress. Munich; Ludwig Universitat.2004.38-39

Comparative Neuromuscular Laboratory [internet]. California: Universidad de San Diego. Disponible en: <http://vetneuromuscular.ucsd.edu/index.html>

Couto C.G, Nelson R. Medicina interna de pequeños animales.4<sup>a</sup> edición. España:Elsevier; 2010

Cuddon A. P. Acute generalized flaccid tetraparesis to tetraplegia. En: International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. 59º Congreso Internacional Multisala SCIVAC. Rimini (Italia): SCIVAC; 2008.91-92

Day J.M., Schultz D.R. Veterinary inmunology. Principles and practice.2<sup>a</sup> edición. Florida: Taylor & Francis; 2014

DeLahunta A. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 2<sup>a</sup> edición. Londres:Saunders; 1983

Dewey C.W., Bailey C.S., Shelton G.D., Kass P.H., Cardinet G.H. 3rd.Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995). J Vet Intern Med.1997; 11(2):50-7

Dobson J.M., Lascelles B.D.X.BSAVA manual of canine and feline oncology. 3<sup>a</sup> edición. Gloucester: Woodrow house; 2011

Feldman E.C., Nelson R.W. Canine and feline endocrinology and reproduction. 4<sup>a</sup> edición. USA: Saunders; 2004.

Foy D.S., Trepanier L.A., Shelton G.D. Cholinergic crisis after neostigmine administration in a dog with acquired focal myasthenia gravis. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).2011;21(5):547-51

Fraser D.C., Palmer A.C., Senir J.E., Parkes J.D., Yealland M.F. Myasthenia gravis in the dog. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1970;33(4):431-7

Galina S.F., Chrismas L.C., Cook R.J, Xua L., Jackson L.P., Noeragera D.B., Weathington M.N., Blalock E.J. Possible Therapeutic Vaccines for Canine Myasthenia Gravis: Implications for the Human Disease and Associated Fatigue. Brain Behav Immun. 2007 March ; 21(3): 323–331

Heyman S.J., Diefenderfer D.L., Goldschmidt M.H., Newton C.D. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986-1989). *Vet Surg.* 1992 Jul-Aug;21(4):304-10

Jeggy A., Oliver J.E., Ferguson D.C., Mahaffey E.A., Glaus jun T. Neurological manifestations of hypothyroidism: A retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 1994;8: 328-336

Kent M., Glass E.N., Acierno M, Shelton G.D. Adult onset acquired myasthenia gravis in three Great Dane littermates. *J Small Anim Pract.* 2008;49(12):647-650

Khorzad R., Whelan M., Sisson A., Shelton G.D. Myasthenia gravis in dogs with an emphasis on treatment and critical care management. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2011; 21(3):193-208

LeCouteur R.A. Myasthenia gravis. En: Proceedings of the 36th World Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA. 36th World Small Veterinary Congress. Jeju (Korea): WSAVA-FASAVA; 2011.635-638

Lipsitz D., Berry J.L., Shelton G.D. Inherited predisposition to myasthenia in Newfoundlands. *J Am Vet Med Assoc.* 1999; 215(7): 956-8, 946

Lorenz M.D, Mark Neer T., DeMars P.L. Diagnóstico diferencial en pequeños animales. 3<sup>a</sup> edición. España:Multimédica Ediciones Veterinarias; 2012

Miró Corrales G., Solano Gallego L. Enfermedades vectoriales del perro y el gato.1<sup>a</sup> edición. España:Editorial Acalanthis;2011

Ormrod A.N. Myasthenia gravis in a cocker spaniel.1961; *Vet Rec.* 73:489-490

Otte A.M., Graves K.T, Marks L.S. Canine acquired myasthenia gravis. Standards of Care: Emergency and critical care medicine. 2003; Vol 5.7: 6-10

Platt S.R, Olby N.J.BSAVA manual of canine and feline neurology.3<sup>a</sup> edición.Gloucester: Woodrow house; 2004

Ru G., Terracini B., Glicman L.T. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet J.* 1998 Jul; 156(1):31-9

Shelton G.D. Myasthenia gravis: lessons from past 10 years. *J Small Anim Pract.* 1998;39,368-372

Shelton G.D. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2002;32(1): 189-206

Shelton G.D, Lindstrom JM. Spontaneous remission in canine myasthenia gravis: implications for assessing human MG therapies. *Neurology.* 2001; 57 (11):2139-41

Shelton G.D, Schule A., Kass P.H. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1.154 cases (1991-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1997; 211(11):1428-31

Shelton G.D, Cardinet G.H, Lindstrom JM. Canine and human myasthenia gravis autoantibodies recognize similar regions on the acetylcholine receptor. *Neurology.* 1988; 38(9):1417-23

Shelton G.D. Immune-mediated muscle diseases: myasthenia gravis and inflammatory myopathies. En: 13th ESVOT Congress Proceedings. 13th ESVOT Congress. Munich: Ludwig-Maximilians-Universitat; 2006.136-140

Suárez Rey M.L., Giné J., Menes I. Aproximación diagnóstica al paciente con debilidad. Avepa formación continuada 2007-2012.31-33

Suraniti, A.P., Gilardoni L.R., Mira G., Fidanza, M., Mundo, S., Bertotti A.C. Diagnóstico de Miastenia gravis adquirida, mediante Bromuro de Piridostigmina. *Vet Arg.* 2009 Jul; Vol.nºXXVI-nº255

Suraniti P.A., Mundo S., Bertotti C.A., Terruzzi P., Domingo L., Fenili A.C. Diagnóstico de miastenia gravis en perros. *Rev Med Vet.* 2010; nº20

Thibodeau A.G.,Patton T.K. *Anatomía y fisiología.* 4<sup>a</sup> edición. España: Elsevier; 1999

Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2003 Aug;74(8):1105-8

Wheeler J.S. The weak dog: is it medical or surgical? En: Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. The North American Veterinary Conference. Orlando (Florida): NAVC;2005.587-590