

PERROS CON MIASTENIA GRAVIS ADQUIRIDA E HIPOTIROIDISMO ASOCIADO

Dogs with Myasthenia gravis acquired and associated hypothyroidism

**Andrea Montoro¹; Lilitiana Rosa Gilardoni^{2,5}; Maria Clara Lopez³; Ana Mierowski⁴; Silvia Leonor Mundo⁵;
Claudia Espina⁶; Laura Marina⁶, Natalia Aiello⁶ y Adriana Patricia Suraniti⁶**

¹Unidad de Cirugía, ²Cátedra de Semiología ³Cátedra de Epidemiología, ⁴Unidad de Endocrinología, ⁵ Cátedra de Inmunología, ⁶Unidad de Neurología. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Hospital Escuela de Medicina Veterinaria Chorroarín 280, C1427CWO. CABA. Argentina. Correspondencia: asuraniti@fvvet.uba.ar

RESUMEN

El presente trabajo aporta datos novedosos acerca del diagnóstico (toque medicamentoso), de la aplicación de la determinación de los anticuerpos anti receptores nicotínicos postsinápticos (ACRA), la asociación de Miastenia gravis (MG) con hipotiroidismo y la evolución de los pacientes. El número de casos identificados durante el periodo de desarrollo limita (en algunos casos) el tratamiento estadístico de los datos obtenidos, pero constituye el primer estudio sistemático en Argentina de los casos de MG canina. Estos conocimientos podrían aportar datos útiles que permiten mejorar el bienestar de estos pacientes así como el avance en el estudio de esta enfermedad. En el presente trabajo se planteó ampliar el conocimiento de la MG en la especie canina con el objetivo de mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados. Para ello, se evaluó la utilización de Bromuro de piridostigmina para el diagnóstico y tratamiento, la presencia de los ACRA, así como la asociación con otras patologías. Se realizaron las pruebas complementarias: radiografías de tórax, ecografía de abdomen, hemograma y bioquímica sanguínea, determinación de las hormonas tiroideas y electromiografía. Los resultados demostraron que i) el Bromuro de piridostigmina es útil en el diagnóstico y tratamiento en la especie canina con síntomas de MG y ii) los valores de ACRA superiores a 0,5 nmol/L son confirmatorios de MG en perros.

Palabras clave: Miastenia gravis; hipotiroidismo; canino; bromuro de piridostigmina; acetilcolina; anticuerpos.

ABSTRACT

In the present work it was proposed to expand the knowledge of myasthenia gravis (MG) in the canine species with the aim of improving the diagnosis and treatment of the affected patients. The use of pyridostigmine bromide as a diagnosis and treatment, presence of postsynaptic nicotinic receptor antibodies (ACRA), as well as the association with other pathologies were evaluated. Complementary tests were performed: chest x-rays, abdominal ultrasound, blood count and blood biochemistry, determination of thyroid hormones and electromyography. The results showed that i) pyridostigmine bromide is useful in the diagnosis and treatment of canine species with signs of MG and ii) ACRA values higher than 0.5 nmol / L are confirmatory of MG in dogs. The present work provides new information about the diagnosis (touch of medication), the application of the ACRA determination, the association of MG with hypothyroidism and the evolution of the patients. The number of cases identified during the development period, limits (in some cases) the statistical treatment of the obtained data, but it is the first systematic study in Argentina of cases of canine MG. This knowledge could provide useful knowledge data that allow to improve the well-being of these patients as well as progress in the study of this disease.

Key words: Myasthenia gravis; hypothyroidism; canine; pyridostigmine bromide; acetylcholine; antibodies

INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis (MG) adquirida es una enfermedad autoinmune neuromuscular representada por la producción de anticuerpos anti receptores nicotínicos postsinápticos (ACRA) en la membrana muscular post sináptica, que ocasiona disminución de la respuesta muscular a la acetilcolina (ACh) liberada en la unión sináptica [4]. Este desorden causa alteraciones en la unión neuromuscular (UNM) con manifestaciones clínicas, tales como debilidad episódica motora exacerbada por la actividad (forma generalizada), regurgitación, tos, cambio de voz, estridor inspiratorio (forma focalizada) y disnea [2, 3]. También, puede estar asociada a otros desórdenes orgánicos, por lo cual se puede presentar con signos clínicos variados [4, 8]. La presentación de MG adquirida es bimodal en años (a) (de 1 a 3 a y mayores de 9 a) y preferentemente en perros de raza *Fox terriers* [4], *Pastor alemán* y *Labrador retriever*.

Los animales con MG generalizada pueden no presentar anomalías en el examen neurológico en reposo, aunque post al ejercicio manifiestan debilidad muscular, inicialmente en miembros pélvicos para extenderse a los cefálicos.

El diagnóstico específico para la MG adquirida generalizada es obtenido por la detección sérica ACRA, la estimulación repetitiva de un nervio periférico y la respuesta a la terapia anticolinesterásica (Bromuro de piridostigmina-BP-), por su acción inhibitoria de los ACRA. Esta acción, permite la presencia de más ACh en la UNM, mejorando de manera temporal la neurotransmisión [5]. Al igual que en medicina humana, la MG generalizada ha sido asociada con hipotiroidismo, observando una favorable evolución con terapia combinada con hormona tiroidea [9, 10, 13].

El objetivo de este estudio fue describir y analizar una serie de casos clínicos con signos compatibles con MG e hipotiroidismo en perros.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron exámenes clínicos y neurológicos en 22 perros, 12 machos (54,4%) y 10 hembras (45,6%), con signos de MG. El 36% (n=8) eran mestizos, el 64% (n=14) restante se distribuía entre razas *Labrador retriever*, *Doberman*, *Fox terriers* y *Cocker*. La totalidad de los perros presentaban signos de postración, disfonía, parálisis laríngea, regurgitación y crisis respiratoria en grados variables. Se solicitó hemograma completo, bioquímica sanguínea (urea, creatinina, glucemia, proteínas totales, albúmina, hepatograma, colesterol, triglicéridos, calcemia), evaluación del medio interno (Na, K) y hormonas tiroidea (T4 libre). Se realizó la dosificación de ACRA por Radioinmuno precipitación (RIA).

El valor de referencia (VR) de T4 libre para perros adultos eutiroideos (-) es entre 0,60-1,60 ng%. Perros con valores < a 0,60 son considerados hipotiroideos (+). El VR de ACRA es hasta 0,5 nmol/L, valores superiores son considerados positivos para MG.

Además se efectuaron radiografías (RX) de tórax latero-lateral y de frente, a fin de evaluar la presencia de megaesófago, neumonía por aspiración o de masas intratorácicas. En los perros que presentaron la forma generalizada se realizó estimulación repetitiva de nervio peroneo. Debido a la gravedad de los signos clínicos y la demora en obtener los resultados de ACRA (30 días), los 22 perros recibieron BP (0,5 mg/kg/12 h vía oral).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La bioquímica sanguínea y medio interno no mostraron alteraciones significativas en ninguno de los casos. El 2,2% (n=10) perros presentaron incremento del recuento de glóbulos blancos y signos radiológicos de megaesófago con neumonía.

El 77 % (17/22) de los perros fueron ACRA positivos, determinando su condición de MG generalizada. Mientras que el 23% restante (5/22) tuvieron resultados negativos a ACRA, sugerente de probable presentación focalizada de la MG, ya que en esta presentación, los valores de ACRA no suelen ser diagnósticos. El 45,45% (10/22) de los perros ACRA positivos presentaron hipotiroidismo (TABLA I).

TABLA I
VALORES DE ACRA Y T4L
EN LOS 22 PERROS EVALUADOS

CASO	ACRA (nmol/L)	T4L (ng%)
1	+0,89	+ 0,44
2	- 0,01	- 0,99
3	+ 0,67	+ 0,48
4	- 0,02	-0,74
5	+ 0,91	-0,86
6	+ 2,10	-1,50
7	+ 1,22	+0,37
8	+ 0,79	-0,79
9	+ 3,10	-1,10
10	- 0,016	-0,91
11	+ 0,98	+0,22
12	+ 0,99	-0,92
13	- 0,01	-0,87
14	+ 5,10	+0,50
15	- 0,002	-0,89
16	+ 0,89	+0,54
17	+ 1,8	+0,58
18	+ 0,99	+0,35
19	+1,22	-1,78
20	+1,10	+0,35
21	+1,16	+0,22
22	+2,10	-1,27

+: ACRA positivo, -: ACRA negativo +: hipotiroidismo, -: eutiroideo.

La estimulación repetitiva realizada en los 17 perros con MG generalizada evidenció disminución de los potenciales mayor del 10% respecto de la primera respuesta y del registro de la amplitud más baja en el cuarto o quinto potenciales de unidad motora (PAM). Esto se observó en 12 pacientes con MG generalizada (12/17).

Los perros tratados con BP respondieron en forma favorable al tratamiento, con recuperación de la marcha en los pacientes postrados y disminución de la regurgitación en los que presentaron megaesófago. Los perros hipotiroideos además se suplementaron con Levotiroxina con dosis en el rango de 11 a 20 mcg/kg 1 vez por día, vía oral y lograron una deambulación normal.

La detección sérica de los ACRA constituye un método específico de diagnóstico para la MG adquirida generalizada y según Shelton [11], esta determinación puede identificar el 98% de los perros con dicha patología. La manifestación de debilidad neuromuscular es un signo característico de la MG pero no patognomónico, por lo cual deben ser solicitados exámenes complementarios para realizar el diagnóstico diferencial con otras alteraciones que presentan el mismo signo plurívoco [6, 7, 12]. Entre ellos se incluyen la evaluación de la calcemia, estudios radiológicos torácicos para comprobar la presencia o no de timomas [1] o de neumonía por aspiración, de frecuente presentación en estos pacientes.

Una de las asociaciones frecuentes de MG en veterinaria es el hipotiroidismo, al igual que en medicina humana, la cual es una de la endocrinopatía más común en perros [14]. Por tal motivo es necesaria la evaluación de la funcionalidad tiroidea.

CONCLUSIONES

Al desarrollar el conocimiento de la Miastenia gravis en la especie canina, en este trabajo se pueden plantear algunas conclusiones:

La MG es una enfermedad autoinmune que puede estar asociada a otros desórdenes orgánicos. Por ello, corresponde realizar exámenes complementarios para detectar dichas asociaciones e implementar una terapia conjunta. La asociación frecuente de MG es el hipotiroidismo.

La coexistencia de ambas patologías, MG e hipotiroidismo impone una terapia conjunta, con resultados significativamente superadores.

AGRADECIMIENTO

Trabajo subsidiado por Proyecto UBACYT Investigación clínica 20720150200002BA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AVNI, I.; SHARABI, Y.; SADEH, M.; BUCHMAN, A.S. Eosinophilia, myositis, and myasthenia gravis associated with a thymoma. **Muscle Nerve**. 34(2):242-5. 2006.
- [2] BALZER, W. Approaches to the physical rehabilitation of dogs and cats with chronic neurologic and musculoskeletal disorders. **Proceedings Congress of Chronic Neurological San Diego EUA**. 1-3. 2008.
- [3] BOYAS, S.; GUÉVEL, A. Neuromuscular fatigue in healthy muscle: underlying factors and adaptation mechanisms. **Ann. Physic. Rehab. Med.** 54:88-108. 2011.
- [4] FELDMAN, S.; STEIN, T.J. Paraneoplastic Syndromes. En: Ettinger, S.J., E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of The Dog and The Cat**. Elsevier, 8th. Ed. Pp 5167-517. 2017.
- [5] FINSTERER, J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. **BMC Musculoskeletal Disord**. 13:218:2-13. 2012.
- [6] FUNDACIÓN MIASTENIA GRAVIS. Manual para médicos. Finochietto 863. Buenos Aires. Pp 1-24. 2010.
- [7] JENNIFER, K.; CLOOTEN, J. P.; WOODS, L ; L SMITH-MAXIE, LL. Myasthenia gravis and masticatory muscle myositis in a dog. **The Canad. Vet. J.** 44(6): 480–483. 2003.
- [8] MICHELI, F. Neurología, **Síndromes paraneoplásicos**. Panamericana. Pp 443-446. 2003.
- [9] PANCIERA, D.L. Conditions associated with canine hypothyroidism. **The Clin. North Amer.: Small Anim Pract.** 31(5): 935-950. 2001.
- [10] RIVERO, A.; NOGUÉS, M.; MICHELI, F.; ASCONAPÉ, J.; PARDAL, M.F.M.; BILLER, J. Miastenia gravis. **Tratado de Neurología Clínica**. Panamericana. Pp 302-321. 2002.
- [11] SHELTON, G.D. Acquired Myasthenia gravis. **J. Vet. Intern. Med.** Pp 281-284. 1990.
- [12] SHELTON, G.D. Routine and Specialized Laboratory Testing for the Diagnosis of Neuromuscular Diseases in Dogs and Cats. **Vet. Clin .Pathol**. 39(3): 278-295. 2010.
- [13] STEIN, B. Treatment of MuSK Antibody-Positive Myasthenia Gravis. **J. Clin. Neuromusc. Dis**. 12(3): 163-4. 2011.
- [14] TRÁPALA-ARIAS P. Hipotiroidismo canino. Virbac al Día- Publicación Trimestral Actualización Científica y Tecnológica. Ed Virbac México S.A. de C.V. 16:(1-6) 2011.