

## CLÍNICA MÉDICA Y QUIRÚRGICA DE PEQUEÑOS ANIMALES

### MIASTENIA GRAVIS ADQUIRIDA COMO SÍNDROME PARANEOPLÁSICO NEUROMUSCULAR EN CANINOS

ONTIVEROS Laura<sup>1</sup>; GILARDONI, Liliana<sup>2</sup>; FIDANZA, Mercedes<sup>3</sup>, MUNDO, Silvia<sup>4</sup>, MARINA Laura<sup>5</sup>, MONTORO, Andrea<sup>1</sup>, SURANITI, Adriana<sup>5</sup>

1: JTP Cátedra de Cirugía de Pequeños Animales. 2: JTP Cátedra de Semiología. 3: JTP Unidad de Laboratorio. 4: Prof. Adjunta Cátedra de Inmunología. 5: AY y 1° JTP Unidad de Neurología. Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias-UBA. Av. Chorroarín 280 - C1427CWO - Buenos Aires - Argentina.

Email: lauraont@yahoo.com.ar

Trabajo subsidiado por Proyecto UBACYT 2016 CV 20720150200002BA

#### INTRODUCCION

El síndrome paraneoplásico (SPN) es un conjunto de signos heterogéneos probablemente debidos a la producción de sustancias tumorales con efectos nocivos en sistemas u órganos distantes e independientes de las manifestaciones directas del tumor o sus metástasis. Esto provoca mayor discapacidad que el propio tumor. Los desórdenes del SPN frecuentemente son la primera evidencia del proceso tumoral, precediéndolo en semanas, meses e incluso años. Usualmente se resuelven con el tratamiento exitoso del tumor subyacente, su reaparición es señal de recidiva tumoral.

Los carcinomas mamarios, linfomas y timomas suelen causar SPN autoinmunes asociados particularmente con Miastenia gravis adquirida (MGA). En este caso, los anticuerpos contra los receptores nicotínicos post-sinápticos de la acetilcolina (ACRA) son producidos por el tumor, provocando alteración de la transmisión neuromuscular. La consiguiente debilidad muscular se caracteriza por empeorar con el ejercicio, aún moderado y disminuir con el reposo. A diferencia de otros SPN, la MGA secundaria a proceso tumoral, no se resuelve a pesar de la eliminación del tumor

En el presente trabajo se describen tres casos de pacientes caninos del Hospital Escuela de la FCV-UBA con confirmación diagnóstica de MGA generalizada dos años antes de diagnóstico tumoral, considerándose por tal un SPN neuromuscular.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

En noviembre de 2015 se presentaron a consulta tres caninos mestizos, dos hembras y un macho, entre 6 y 8 años de edad, con debilidad generalizada, marcha inefectiva e hiporreflexia. Por electromiografía (EMG) de músculos gastrocnemios, cuádriceps y bíceps y determinación de ACRA por radioinmunoensayo (RIA), entre otros estudios, se diagnosticó MGA generalizada. Se les implementó tratamiento con Bromuro de piridostigmina, 0,5 mg/kg/12 h vía oral. Al mes de tratamiento, la evolución fue favorable: marcha efectiva y normorreflexia. En consulta de seguimiento de MGA (enero de 2017) se hallaron tumores mamarios, anorexia parcial y taquipnea en las hembras; signos de enfermedad sistémica y neurológica inespecífica, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía generalizada leve en el macho. Se reiteraron los siguientes estudios: hemograma, perfil bioquímico (urea, creatinina, glucemia, GPT; GOT; FAS, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, calcemia), serología de toxoplasmosis, neosporosis y perfil tiroideo (TSH y T4L). Radiografías de tórax (RX) y ecografía de abdomen; EMG de músculos gastrocnemios, cuádriceps y bíceps, RIA para ACRA y evaluación quirúrgica de las hembras.

#### RESULTADOS

En las hembras, los valores de hemograma, bioquímica sanguínea y perfiles tiroideos se hallaron dentro de los parámetros normales, a excepción de una de ellas que presentó calcemia: 16 mg/dl (VN: 8-12 mg/dl). En el macho el hemograma evidenció leucocitosis, neutrofilia y desvío a la izquierda regenerativo, anemia normocítica,

normocrómica arregenerativa. La serología fue negativa para ambas determinaciones. Las RX de tórax de ambas hembras presentaron imágenes compatibles con metástasis pulmonar. Las ecografías no mostraron alteraciones significativas. La EMG de músculos mencionados mostraron una disminución mayor del 10% en la estimulación repetitiva de los Potenciales de Unidad Motora (PAM) respecto de la primera respuesta y del registro de la amplitud más baja en el cuarto o quinto PAM, signo característico de MG. El RIA para ACRA fue positivo en los 3 caninos: 0,90 nmol/l; 0,91 nmol/l y 1,3 nmol/l (VN hasta 0,6 nmol/l). Las hembras fueron mastectomizadas, el resultado histopatológico fue de adenocarcinoma mamario. El canino macho fue diagnosticado con leucemia mieloide aguda.

### **DISCUSIÓN**

Los SPN pueden causar trastornos neuromusculares en pacientes oncológicos previos a sus manifestaciones clínicas e independientes de metástasis. Las teorías de la patogenia del SPN son variadas: i) producción de ciertas sustancias tumorales activas eliminadas a la circulación general, causales de los efectos clínicos nocivos; ii) factores inmunológicos, por hallar en algunos pacientes con SPN la presencia de Ac séricos específicos de determinados síndromes. El sistema inmunitario reconocería como extraños antígenos expresados por el tumor, normalmente restringidos al sistema nervioso, provocando una reacción controladora del crecimiento tumoral pero que ataca las partes del sistema nervioso que expresan esos antígenos. Hay evidencias que en tumores asociados con SPN participarían la inmunidad celular y humoral. La incidencia de estos desórdenes es difícil de determinar, pues son precedentes al diagnóstico oncológico en meses o años. Cualquier tumor puede ser potencialmente generador del SPN, pero no todos los tumores lo desarrollan. La Miastenia gravis adquirida (MGA) es uno de los SPN neuromuscular que frecuentemente se presentan en pacientes caninos con tumores diversos. Por los resultados del RIA y EMG se concluyó que los 3 caninos eran enfermos oncológicos que desarrollaron MGA casi dos años antes de las manifestaciones clínicas tumorales: adenocarcinoma mamario en las hembras y leucemia mieloide en el macho

### **CONCLUSIONES**

Si bien la frecuencia de presentación de SPN neuromusculares en caninos es baja, su importancia clínica radica en ser un signo de diagnóstico precoz de una probable enfermedad tumoral. Aunque la mayoría de los SPN revierten con el tratamiento del tumor, en ocasiones su evolución es independiente. La MGA es un ejemplo de ello, pues puede presentar una mejoría temporal, pero reaparece, al manifestarse clínicamente el tumor de base que la ocasionaba, por metástasis o tratamiento ineficaz. La presencia de signos neurológicos puede ser sólo la parte visible de una patología oncológica de base. Por esto es necesario incluirlo dentro del diagnóstico diferencial en pacientes que presenten los signos clínicos y neurológicos descriptos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Dalmau J. Síndromes neurológicos paraneoplásicos: desde el diagnóstico de exclusión a la utilización de marcadores inmunológicos y moleculares. *Neurología*. 2000. Págs. 114-26.
- Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disorders. Windows into neuronal function and tumor immunity. *Arch Neurol*. 2004. Págs.30-2
- Pereira ME.; Maubecin EG.; Fidanza MM.; Mira GA. Protocolos terapéuticos para el tratamiento del linfoma canino. *Rev. Medicina Veterinaria*. 2004. Págs. 163-165.
- Rodigheri SM.; Dalecki CR. Neuropatía paraneoplásica asociada ao mastocitoma canino. *Ciência Rural*, Santa Maria. 2008. 38:3, Págs. 819-822.
- Silvestri NG.; Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2012; 32. Págs. 215-226.
- Suraniti A. Caninos con síntomas de Miastenia gravis: diagnóstico, terapéutica y evolución. [Tesis doctoral]. Buenos Aires; Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad de Buenos Aires; 2015.
- Stepanuik K., Legendre L., Watson S. Acquired myasthenia gravis associated with oral sarcoma in a dog. *J Vet Dent*. 2011. Págs.242-249