

Tratamiento con bromuro de piridogstimina en un canino con dificultad para vaciar la vejiga en canino positivo para miastenia gravis adquirida

Treatment with pyridostigmine bromide in a canine with difficulty emptying the bladder in a canine positive for acquired myasthenia gravis

Tratamento com brometo de piridostigmina em canino com dificuldade de esvaziar a bexiga em canino positivo para miastenia gravis adquirida

Silvia Mundo, DMV₁
Andrea Montoro, Esp₂
Angélica Kim, Esp₃
Viviana Ruidiaz, Esp_{4,5}
Adriana Suraniti, DMV_{5,6}

Recibido: 13 de octubre de 2020

Aprobado: 27 de octubre de 2020

Publicado: 30 de noviembre de 2020

Cómo citar este artículo:

Mundo S, Montoro A, Kim A, Ruidiaz V, Suraniti A. Tratamiento con bromuro de piridogstimina en un canino con dificultad para vaciar la vejiga en canino positivo para miastenia gravis adquirida. Spei Domus. 2020;16(2): 1-10.
doi: <https://doi.org/10.16925/2382-4247.2020.02.02>

Reporte de caso. <https://doi.org/10.16925/2382-4247.2020.02.02>

- ¹ Cátedra de Inmunología Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina
- ² Unidad de Cirugía, Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina. Av. Chorroarín 280. Buenos Aires, Argentina. C1427CWO. (+54 11) 5287.
Correo electrónico: amontoro@fvet.uba.ar
- ³ Cátedra de Patología General Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina
- ⁴ Unidad de Nefrourología, Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.
- ⁵ Cátedra de Clínica de Pequeños Animales, Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.
- ⁶ Unidad de Neurología, Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Resumen

Introducción: La miastenia gravis adquirida (MGA) es una enfermedad inmunomediada, que presenta disminución en el número o funcionalidad de receptores de la acetilcolina a nivel nicotínico. Esto conlleva que la contracción muscular sea menos efectiva. La manifestación clínica más común es la debilidad episódica que aumenta con el ejercicio y mejora con el reposo. Otros signos clínicos son regurgitaciones y cambios de voz. El propósito de este reporte es describir un canino hembra con disuria sin estranguria que fue llevado a consulta al Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de Buenos Aires.

Metodología: se realizaron análisis de sangre y orina, urocultivos, radiografías de columna, ecografía abdominal, electromiografía (EMG) de esfínter anal y de estimulación repetitiva, se midieron anticuerpos contra receptores de la acetilcolina (ACRA).

Resultados: fueron normales los análisis de sangre, urianálisis, radiografías de columna y ecografía de abdomen. Los urocultivos fueron negativos. La EMG del esfínter anal fue conservada. La EMG estimulación repetitiva fue compatible con MGA. El paciente resultó ACRA positivo y su respuesta al tratamiento con bromuro de piridostigmina (BRP) fue favorable.

Conclusiones: incluir dentro del diagnóstico diferencial a la MGA en pacientes caninos con disuria.

Palabras clave: disuria, miastenia gravis, canino, hembra.

Abstract

Introduction: Acquired myasthenia gravis (AGM) is an immune-mediated disease that presents a decrease in the number or functionality of acetylcholine receptors at the nicotinic level. This leads to less effective muscle contraction. The most common clinical manifestation is episodic weakness that increases with exercise and improves with rest. Other clinical signs are: regurgitation and voice changes. The purpose of this report is to describe a canine, female with dysuria without stranguria who was taken to the Hospital School of Veterinary Medicine of the University of Buenos Aires.

Methods: blood and urine tests, urine cultures, spinal radiographs, abdominal ultrasound, electromyography (EMG) of the anal sphincter and repetitive stimulation were performed. Antibodies against acetylcholine receptors (ACRA) were measured.

Results: blood tests, urinalysis, spinal radiographs and abdominal ultrasound were normal. Urine cultures were negative. Anal sphincter EMG was preserved. Repetitive stimulation EMG was compatible with MGA. The patient was ACRA positive and his response to treatment with pyridostigmine bromide (BRP) was favorable.

Conclusions: include MGA in canine patients with dysuria in the differential diagnosis

Keywords: dysuria, myasthenia gravis, canine, female

Resumo

Introdução: a miastenia grave adquirida (MGA) é uma doença imunomediada, que apresenta diminuição no número ou funcionalidade dos receptores da acetilcolina a nível nicotínico. Isto, produz uma contração muscular menos efetiva. A manifestação clínica mais comum é a debilidade motora que aumenta o exercício e melhora com o repouso. Outros estados clínicos são: regurgitação e mudança na voz. O propósito deste artigo é descrever um canino fêmea com disúria sem estrangúria que foi levado a consulta no Hospital da Escola de Medicina Veterinária da Universidade de Buenos Aires.

Metodologia: realizaram análises de sangue e urina, urocultura, radiografia da coluna, ecografia abdominal, eletromiografia (EMG) e esfínter anal e de estimulação repetitiva, mediram anticorpos contra receptores de acetilcolina (ACRA).

Resultados: análises de sangue, urinálise, radiografias de coluna e ecografia de abdômen foram normais. As uroculturas foram negativas, A EMG de esfíncter anal foi conservada. A EMG estimulação repetitiva foram compatíveis com MGA. O paciente resultou ACRA positivo e sua resposta ao tratamento com bromuro de piridostigma (BRP) foi favorável.

Conclusão: incluir dentro do diagnóstico diferencial a MGA em pacientes com disúria.

Palavras chave: miastenia gravis, canino, fêmea.

Introducción

La miastenia gravis adquirida (MGA) es una enfermedad que perturba a los músculos estriados voluntarios. El paciente presenta una disminución del número de colinoceptores funcionales. Esto debido a su destrucción por parte de los anticuerpos dirigidos contra los colinoceptores nicotínicos receptores de la acetilcolina (ACRA). Como consecuencia de una menor amplitud de los potenciales eléctricos se desencadena una contracción muscular ineficiente. El resultado final es la debilidad o fatiga muscular. Los signos clínicos más comunes en caninos son la debilidad episódica que aumenta con el ejercicio y mejora con en el reposo, cambio en la fonación, reflejo palpebral disminuido, regurgitación y tos [1].

En medicina humana, también se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra receptores muscarínicos [2], [3], que explicaría la disfunción del músculo liso de la vejiga. La disfunción de la vejiga en pacientes con MGA es extremadamente rara en humanos; la literatura reporta muy pocos casos de pacientes en los que se encuentra afectado el detrusor [4],[5],[6],[7] y [8].

En medicina experimental con cerdos se describe la acción de la piridostigmina a nivel del detrusor [9]. En medicina veterinaria no existe a la fecha ningún reporte de MGA que afecte la micción.

Este trabajo presenta el análisis de un canino hembra, ACRA positivo, con dificultad para orinar y que respondió favorablemente al tratamiento con bromuro de piridostigmina (BRP) [10].

Materiales y métodos

Se presenta a la Unidad de Nefrología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de Buenos Aires, un canino hembra de raza pincher (7 años y un peso de 2,5 kg), por un cuadro de disuria con evolución de un año, según informaron los tenedores responsables, quienes solicitaban una segunda opinión. Poseía antecedentes de haber sido internada durante 10 días por la disuria, hacía 7 meses, además se le había colocado una sonda uretral fija durante 7 meses y realizado antibioticoterapia

(ampicilina, amoxicilina clavulámico y quinolonas). El tratamiento realizado con nicergolina (antagonista alfa adrenérgico) 5 mg cada 8 horas, vía oral y durante 7 meses, no logró resultados favorables que permitieran la extracción de la sonda. Según los tutores se colocaba una nueva sonda periódicamente (7-10 días). Los tenedores no saben si se realizaba cultivo de la sonda extraída por parte de los profesionales particulares intervinientes.

En la anamnesis reciente, durante el último mes, se describía la presencia de regurgitaciones diarias y dificultad para defecar. Estos últimos hallazgos permitieron sospechar un cuadro compatible con miastenia gravis, por lo cual se deriva a la Unidad de Neurología del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de Buenos Aires. En virtud del cuadro presentado por el paciente, se realizaron: examen objetivo general, examen particular (genito-urinario y neurológico), análisis de sangre y orina, urocultivos, radiografías de columna, electromiografía de esfínter anal y estimulación repetitiva, test de ACRA.

Resultados

En el examen objetivo general la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tipo de respiración, mucosas, tiempo de llenado capilar y linfonódulos se encontraron dentro de los valores o características consideradas fisiológicas.

Al palpar se evidenció la vejiga pletórica no tensa, con vaciado parcial a la compresión manual. Los genitales externos no mostraron lesiones ni alteraciones. En el examen neurológico la paciente estaba alerta y la marcha fue normal (tabla1).

Tabla 1. Examen neurológico del paciente de pares craneanos, miembros torácicos y pélvicos, esfínter anal y de la cola

EN	PC	MT	MP	Esfínter anal	COLA
Reflejos	++	++	++	+	++
Propiocepción	NC	++	++	NC	NC
Motricidad	++	++	++	++	++
Sensibilidad Superficial	++	++	++	++	++
Tono	NC	++	++	+	NC

Referencias:

EN: examen neurológico

PC: pares craneanos

MT: miembros torácicos

MP: miembros pélvicos

++: Normal

+: Disminuido

NC: no corresponde

Fuente: elaboración propia.

Métodos complementarios

- El hemograma y la bioquímica sanguínea se encontraron dentro de los parámetros de referencia.
- Se realizaron dos análisis de orina y dos urocultivos con intervalo de 60 días. Los análisis de orina se encontraron dentro de los parámetros de referencia y ambos urocultivos fueron negativos.

Estudios por imágenes

Las radiografías (RX) laterolaterales (LL) de columna toraco-lumbar, RX lumbar y la ecografía de abdomen no mostraron particularidades significativas. Ver fotos 1 y 2

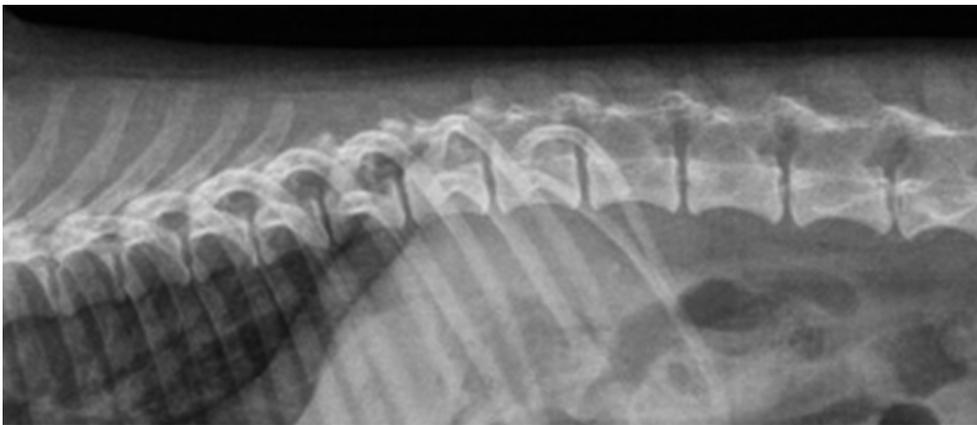


Figura 1. RX LL de columna toraco-lumbar

Fuente: elaboración propia.

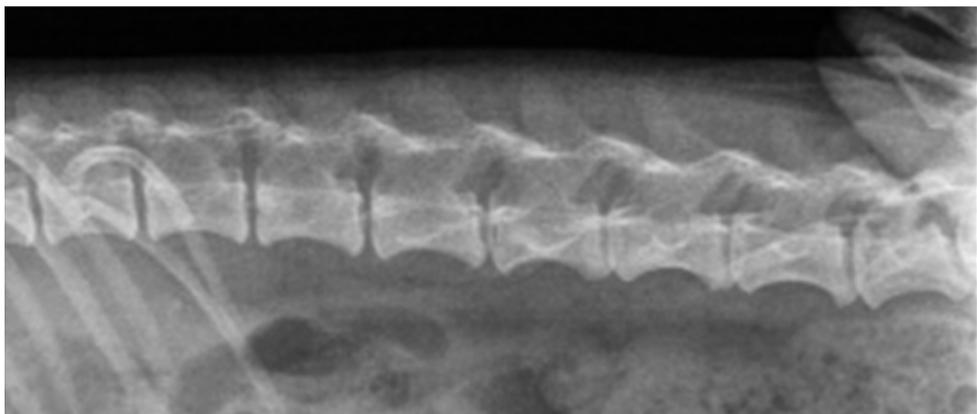


Figura 2. RX LL columna lumbar

Fuente: elaboración propia.

Electromiografía (EMG) esfínter anal

Para el estudio del esfínter anal externo por EMG se utilizó un equipo ATI Nautilus, que permite evaluar la inervación del nervio pudendo.

Los tres electrodos aguja fueron insertados en posición 3 y 6 alternativamente (de la esfera del reloj) en el esfínter y en la región perineal (el electrodo tierra). El examinador con la mano libre cerrada introduce el dedo índice dentro del ano del paciente con el pulpejo dirigido hacia el hemiesfínter que se desea evaluar (figura 3). Los resultados de la EMG resultados dentro de los parámetros conservados o considerados normales (tabla 2).

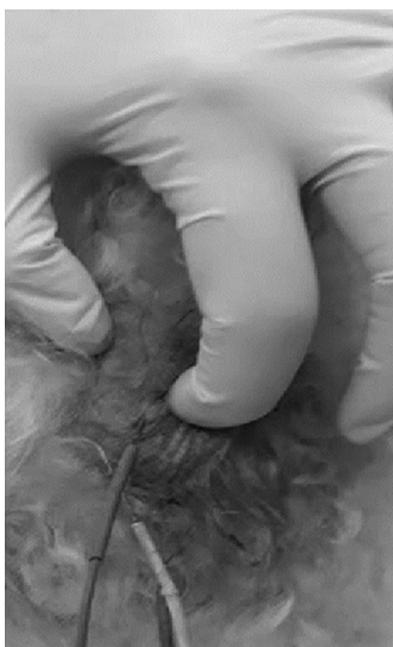


Foto 3. Colocación de electrodos en la EMG del esfínter anal

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Electromiografía (EMG) de hemiesfínter anal derecho e izquierdo

CANINO	EMG Derecho Reposo	EMG Izquierdo Reposo	EMG Derecho Actividad voluntaria	EMG Izquierdo Actividad voluntaria
Pincher hembra	Silencio	Silencio	Trazado intermedio	Trazado intermedio interferencial

Referencias:

En reposo el silencio es indicativo de EMG conservada

En actividad voluntaria el trazado intermedio–interferencial indican EMG conservada

Fuente: elaboración propia.

Electromiografía estimulación repetitiva

Se utilizó estimulación supramáxima a una frecuencia de 2 o 3 Hz sobre un nervio periférico y se registró el potencial de acción muscular (PAM) evocado en el músculo [12]. La estimulación se realizó en reposo muscular, inmediatamente después del esfuerzo y en los cinco minutos siguientes. Los músculos utilizados fueron: deltoides, bíceps y músculos faciales.

Se pudo identificar 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. Este registro (en forma de "U") es característico de la MG.

Determinación anticuerpo antireceptor de acetilcolina (ACRA)

Se realizó mediante la técnica de radioinmunoensayo (RIA), a partir del suero del animal obtenido en la primera consulta, luego de lo cual se obtuvo un valor de 0,57 nmol/L considerado como positivo. El valor de referencia de ACRA en caninos hasta 0,5 nmol/L es considerado negativo, valores superiores son positivos [10].

Tratamiento

Se implementó terapéutica con Bromuro de pridostigmina a una dosis de 0,5 mg/kg, cada 12 horas y vía oral. Luego de 40 días se evaluó la respuesta al tratamiento, considerándola como favorable, dado que la paciente orinaba con una leve compresión manual y normalizó su defecación. El caso fue controlado durante dos años de tratamiento; durante este periodo no fue necesaria la utilización de sondaje vesical y la micción fue normal (espontánea). La paciente defecó sin dificultad. No repitió cuadros de regurgitaciones y continúa alimentándose normalmente con la indicación de elevar el alimento.

Las electromiografías no se repitieron, ya que estos son estudios que pueden ocasionar dolor (se deben realizar sin sedación). Los controles fueron clínicos durante los dos años. También se solicitaron análisis de sangre y orina arrojando valores dentro de los parámetros de referencia.

Discusión

Antoniou [11] describe en la especie humana la existencia de MGA como forma focalizada a nivel urinario, esta presentación no está descrita en medicina veterinaria.

Por otro lado, Christmas [6] propone como mecanismo fisiopatológico que la MGA puede afectar al detrusor debido a los anticuerpos contra acetilcolina en este músculo o en el ganglio pelviano. Cabe aclarar que en medicina veterinaria no hay reportes de esta hipótesis.

Dakalas [13] interpreta la incontinencia urinaria como secundario a hipotonía de los músculos del piso pelviano y el esfínter urinario externo. En nuestro paciente se detectó el reflejo anal disminuido. Si bien es solo un signo de déficit neurológico, este hallazgo podría estar relacionada con la teoría de Dakalas.

Según Sandler [5], el defecto básico de la MGA por ataque autoinmune contra receptores colinérgicos nicotínicos que ejercen su influencia en la placa final del motor de transmisión neuromuscular dando por resultado debilidad muscular a nivel estriado. Sin embargo, los anticuerpos también se han demostrado contra los receptores muscarínicos [3]. Esta hipótesis explicaría la disfunción del músculo detrusor en la MGA en el caso reportado.

Kaya [4] describe pruebas urodinámicas en pacientes humanos con MGA. En medicina veterinaria, estas pruebas no se realizan en la actualidad en nuestro país. La respuesta positiva al tratamiento con BRP es considerada como prueba diagnóstica de MGA por Nogués [12] en medicina humana y Suraniti en caninos [10].

Conclusiones

La MGA en caninos resulta una patología difícil de diagnosticar, puesto que la signología es variada y afecta múltiples órganos. Nuestro estudio de aplicación de EMG del esfínter anal, EMG estimulación repetitiva, test de ACRA y respuesta al tratamiento con BRP permitió identificar alteraciones a nivel urinario como forma focalizada de la MGA.

La MGA es una enfermedad subdiagnosticada en medicina veterinaria. Por este motivo, debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial en los caninos con cuadro de debilidad episódica, regurgitación o cambio de voz. Asimismo, es importante considerar esta enfermedad en pacientes con disuria y/o dificultad defecatoria, luego de descartar las etiologías que se presentan con mayor frecuencia en la clínica veterinaria.

Agradecimientos

Al doctor Claudio Mazia y a la doctora Cecilia Fenili del CADIMI, Centro de Asistencia, docencia e Investigación en Miastenia gravis por su colaboración en el desarrollo de este trabajo.

Este trabajo se efectuó dentro del marco de Proyectos UBACYT 2011-2013, 2013-2015, 2016-2018 y 2018-2021. Todos los proyectos mencionados fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CICUAL).

Los autores de este trabajo no presentan conflicto de intereses.

Referencias

- [1] Shelton D. Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes in dogs and cats: A history and mini-review. *Neuromuscular Disorders* 2016; 26 (6): p. 331-334. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.03.002
- [2] Kobylecki C, Lee L, Kellet M. Cerebral palsy, cerebellar ataxia, AIDS, phacomatosis, neuro-muscular disorders, and epilepsy. *Textbook of the neurogenic bladder*. Tercera edición. Editor CRC PRes2016. p 311-328.
- [3] Michaelson D, Korczyn A, Sokolovsky M. Antibodies to muscarinic acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Biochemical and biophysical research communications*.1982; 15 (1): p. 52-57.
- [4] Kaya C, Karaman I. Case report: a case of bladder dysfunction due to myasthenia gravis. *International Urology and Nephrology*. 2005; 37: p. 253-255. DOI: 10.1007/s11255-004-4702-8
- [5] Sandler P, Avillo C, Kaplan S. Detrusor areflexia in a patient with myasthenia gravis. *Int J Urol* 1998; 5: p. 188-190.
- [6] Christmas P, Dixon J, Milroy J. Detrusor failure in myasthenia gravis. *Br J Urol*. 1990; 65 (4): p. 422.
- [7] Matsui M, Masashi E, Matsui Y, Oono S, Mitsuhiro O, Akihito S, Kuroda Y. Short report. seronegative myasthenia gravis associated with atonic urinary bladder and accommodative insufficiency. *J. Neurol. Sci*. 1995; 133 (1-2): p. 197-199.

- 10 Tratamiento con bromuro de piridogstimina en un canino con dificultad para vaciar la vejiga en canino positivo para miastenia gravis adquirida
- [8] Obara K, Tanaka Y. Sustainable effects of distigmine bromide on urinary bladder contractile function. *Pharmacology*. 2019; 105: p. 135-144. DOI: 10.1159/000503453
- [9] Keisuke O, Yoshio T. Sustainable effects of distigmine bromide on urinary bladder contractile function. *Review article. Pharmacology*. 2020; 105: p. 135-144. DOI: 10.1159/000503453
- [10] Suraniti A, Montoro A, Gilardoni L, López CM, Mieroski A, Mundo S. Perros con miastenia gravis adquirida e hipotiroidismo. *Revista Científica Facultad de Ciencias Veterinarias*. 2018; 23 (2): p.136-138.
- [11] Antoniou A, Mendez Rodrigues J, Comi N. Successful treatment of urodynamic detrusor over-activity in a young patient with myasthenia gravis using pretibial nerve stimulation with follow-up to two years. *JRSM Open* 2016; 7 (8): 1-3. DOI: 10.1177/2054270416653684.
- [12] Nogués M. Enfermedades neuromusculares. En: *Tratado de Neurología Clínica*. Micheli, F, Nogués M, Asconapé, J, Fernandez, Pardal M, Biller J. (Edits). Panamericana. Buenos Aires Argentina. 2002. p.1205-1213.
- [13] Dakalas, M. Perspectivas futuras para el tratamiento de la miastenia gravis. En: *Mazia, C. Miastenia gravis y problemas relacionados*. Intermédica, Ciudad de Buenos Aires, 2017. p. 315-324.