

Revista Argentina de NEUROLOGÍA VETERINARIA

Órgano de difusión de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria
y de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria

Volumen 6 | Nº 5 | 2018



Nota del editor

Los objetivos de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria incluyen, entre otros, promover la difusión y actualización de los conocimientos de este campo del conocimiento; establecer un nexo de comunicación fluida y permanente para el intercambio de informaciones, conocimientos y experiencias entre los integrantes de la asociación; y asistir a los socios en su función educativa e intelectual.

Dentro de esta idea marco de conocimiento y transferencia, la Revista Argentina de Neurología Veterinaria es una herramienta que permite cumplir estos objetivos en todos los aspectos, y que no solamente nos abre la puerta para llegar a todos nuestros asociados del país, sino que también actúa como una llave para interactuar con toda la comunidad científica y profesional, nacional e internacional. Para poder proyectarnos hacia un crecimiento continuo hemos incluido entre nuestros destinatarios a todos los



colegas interesados en la Neurología Veterinaria, a través del acceso libre y gratuito a nuestra publicación. Además, nos hemos propuesto mantener una presencia permanente mediante la incorporación de nuevos artículos de interés de forma mensual o bimensual.

El esfuerzo es enorme, pero también son enormes la ilusión y las expectativas que nos genera este proyecto. Aspiramos a que la Revista Argentina de Neurolo-

gía Veterinaria se transforme en el futuro en una publicación de referencia en este campo del conocimiento. Para lograr este objetivo necesitamos la colaboración de todos nuestros lectores. Esperamos que todo aquel que tenga alguna información o experiencia para compartir, lo haga a través de nuestra revista. Debemos dejar de ser meros espectadores para comenzar a producir conocimientos; en nuestro medio contamos con profesionales y científicos con idoneidad y sapiencia como para realizar esta tarea.

Una vez más los invitamos a participar activamente en la tarea de crear y compartir información. Creemos que éste es el camino apropiado de la ciencia, que debe marcar el horizonte de nuestra asociación y de todas las asociaciones con las que nos vinculamos

.Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Editor Responsable

Vol. 6, Nº 5, 2018
Buenos Aires, Argentina
ISSN: 1853-1512

Revista de publicación anual de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria (NEUROVET Argentina). Órgano de difusión de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria (NEUROLATINVET).

Editor Responsable
Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial
Méd. Vet. Daniel Farfallini

Méd. Vet. Elizabeth L. Pacheco
Méd. Vet. María Laura Vazzoler
Méd. Vet. Adriana Paula Rosso

Comité Evaluador
Los árbitros externos son designados por el Comité Editorial en función de la temática de los trabajos recibidos.

Informes
Comité Editorial de la Revista Argentina de Neurología Veterinaria
Portela 929 - C1406FDS
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tel.: (54-11) 4611-7995
e-mail: neurovet@neurovetargentina.com.ar

Armado y diagramación
© 2018 – by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.
Junín 917 – Piso 1º "A" – C1113AAC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tels.: (54-11) 4961-7249 / 4961-9234 / 4962-3145
FAX: (54-11) 4961-5572
E-mail: info@inter-medica.com.ar
E-mail: ventas@inter-medica.com.ar
<http://www.inter-medica.com.ar>
Los artículos de la revista no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin la autorización expresa del Comité Editorial. La dirección no se responsabiliza por los conceptos vertidos en los artículos publicados, los que tienen sus respectivos autores responsables.

Miastenia gravis adquirida

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Introducción

La Miastenia gravis (MG) es un trastorno inmunomediado de la unión neuromuscular (UNM), considerada como la patología neuroinmunológica por excelencia (Drachman 1994; Lewis 2013). Resulta de la producción de anticuerpos contra distintas proteínas de la membrana pos sináptica en la UNM (Lewis 2013) que, de una forma u otra, terminan alterando la cantidad y/o la funcionalidad de los receptores colinérgicos nicotínicos de Acetilcolina (RACH).

El término Miastenia gravis hace referencia a una severa debilidad muscular y fue descrito inicialmente por Samuel Wilks en 1877 (Wilks 1877). En los perros se comunicó por primera vez en 1961 (Ormrod 1961) y en los gatos en 1970 (Dawson 1970). Desde su reporte inicial se han comunicado numerosos casos de MG espontánea, y en la actualidad parece ser la enfermedad neuromuscular más común que puede ser diagnosticada en los perros (Shelton 1998, 1999). La forma autoinmune de MG en esta especie fue descrita en 1978 (Lennon et al. 1978), y se relaciona con la producción de anticuerpos séricos contra RACH (Lindstrom et al. 1987). En consecuencia, la transmisión neuromuscular se encuentra parcialmente bloqueada, lo que produce una reducción de la fuerza contráctil de la totalidad del músculo.

En medicina humana, de acuerdo a su presentación clínica y las características asociadas, la MG se puede clasificar en diferentes subtipos basados en: a) la distribución de la debilidad (MG generalizada u ocular); b) la edad de inicio de los signos (MG de inicio temprano o de inicio tardío); c) las alteraciones del timo (MG asociada a hiperplasia tímica o timoma); y d) el perfil de los anticuerpos (MG con anticuerpos anti-RACH, anti-MuSK, anti-LRP4, anti-RACH de baja afinidad, o MG seronegativa doble) (Meriggioli y Sanders 2009).

En la actualidad se ha empezado a considerar que la MG no es una enfermedad única, sino más bien un síndrome que resulta de trastornos conectados en los que la característica común es la alteración de la UNM (Evoli et al. 2003; Sanders et al. 2003).

En medicina veterinaria, la MG adquirida es una de las enfermedades neuromusculares más comunes en perros (Shelton et al. 1997), pero se observa con menos frecuencia en gatos (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). En un estudio que incluyó los diagnósticos de perros con MG realizados por radioinmunoensayo-inmunoprecipitación (RIA) en el Laboratorio Comparativo Neuromuscular de la Universidad de San Diego (California) entre 1991 y 1995, el número de pacientes fue de 1154, con un promedio de 19 casos de MG por mes (Shelton et al. 1997).

Aproximadamente el 25% de todos los casos de megaesófago adquirido en perros son secundarios a MG (Washabau 2003). En gatos, sobre 615 muestras de suero de animales con diversas formas de debilidad muscular, procesadas en el mismo laboratorio entre 1986 y 1998, la prevalencia fue del 17% (Shelton et al. 2000).

Un estudio comunicó un alto riesgo relativo para MG en perros de raza Akita, varias razas terriers, Pointer alemán de pelo corto y Chihuahua, en comparación con un grupo de referencia de perros mestizos. Las razas que representan la mayor morbilidad total (casi el 50%) incluyen el Pastor alemán, Retriever dorado, mestizos, Labrador y Dachshund. Aunque el Pastor alemán y el Retriever dorado no presentan un alto riesgo relativo, representan razas con la mayor morbilidad absoluta, hecho que posiblemente tenga que ver con su popularidad. El riesgo relativo más bajo de tener MG lo presentan perros de raza Rottweiler, Dobermann pinscher, Dálmata y terrier de Jack Russel (Shelton et al. 1997). Se ha comunicado una predisposición hereditaria en el Terranova (Lipstiz et al. 1999) y el Gran Danés (Kent et al. 2008). En gatos, sobre 235 animales seropositivos, los mestizos representaron el 80.4% (Hague et al. 2015). El Abisinio y el Somalí presentan un riesgo relativo alto (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015).

De acuerdo a la experiencia del autor la MG en los perros constituye el 13% de los

trastornos neuromusculares y el 0,85% de todos los casos neurológicos (Pellegrino et al. 2011).

Etiología

Existen varias hipótesis que tratan de explicar el mecanismo por el que se desarrolla la MG. Las más estudiadas en la actualidad se encuentran relacionadas con las alteraciones de la respuesta inmune y los cambios genéticos que ocurren en las células que participan en ella (Thirupathi et al. 2012).

Respuesta inmune: autoanticuerpos

Desde que se demostró la existencia de anticuerpos anti-RACH en 1973 (Patrick y Lindstrom 1973), se pensó que la MG era una enfermedad causada por esos anticuerpos. Su papel patogénico ha quedado claramente demostrado (Patrick y Lindstrom 1973; Toyka et al. 1977; Lennon y Lambert 1980). Los anticuerpos anti-RACH se encuentran en la mayoría de los pacientes humanos con MG (Lindstrom et al. 1998). Los perros y gatos con MG adquirida presentan anticuerpos con una especificidad similar (Shelton 2010). Los anticuerpos anti-RACH son de los isotipos IgG1, Ig2 e IgG3, y por lo tanto son capaces de activar el complemento. Se unen al dominio extracelular de la molécula pero presentan una reactividad heterogénea contra diferentes regiones del RACH.

El receptor colinérgico nicotínico de acetilcolina (RACH) es la principal diana inmunológica (Patrick y Lindstrom 1973; Lindstrom et al. 1976; Lindstrom et al. 1987; Lindstrom et al. 1998). Los anticuerpos anti-RACH, que interfieren con la transmisión neuromuscular, se detectan en aproximadamente el 90-98% de los perros con MG generalizada (Shelton 2001; Vernau 2009). En medicina humana se encuentran en el 85-90% de las personas con MG generalizada y en el 50% de los pacientes con enfermedad restringida a los músculos oculares (miastenia ocular) (Patrick y Lindstrom 1973; Lindstrom et al. 1976; Shigemoto et al. 2006; Cavalcante et al. 2011; Mittal et al. 2011; Aviden et al. 2014). A este tipo de MG se la denomina seropositiva.

Se desconoce el origen de la respuesta autoinmune que provoca MG, pero las

alteraciones del timo (hiperplasia o neoplasia) (Berrih et al. 1984; Roxanis et al. 2001) y la predisposición genética (Giraud et al. 2008) pueden desempeñar un papel importante. La manifestación clínica más característica es la debilidad muscular fluctuante que empeora con el ejercicio.

Un receptor tirosina cinasa específico del músculo (MuSK) se ha identificado como otra diana antigénica en la MG anti-RACH negativa de los humanos (Hoch et al. 2001; Scuderi et al. 2002). La presencia de anticuerpos anti-MuSK identifica una entidad clínica que difiere en algunos aspectos de la MG con anticuerpos anti-RACH (Evoli y Lindstrom 2011). El porcentaje descrito de pacientes con MG seronegativos que son anti-MuSK positivos oscila entre el 35-49%, según series (Evoli et al. 2003; Díaz et al. 2005), e incluso llega hasta el 70%. Esta variabilidad parece estar sujeta a diferencias raciales (Blanco-Hernández et al. 2008). El 14% de los pacientes con MG seropositiva a anticuerpos anti-RACH también presenta anticuerpos anti-MuSK (Rostedt Punga et al. 2006).

El resto de los pacientes humanos con MG generalizada negativos para los anticuerpos solubles nativos anti-RACH y anti-MuSK utilizados en las pruebas estándar, son denominados MG seronegativos (Leite et al. 2008; Viegas et al. 2008) o doble seronegativos (Meriggioli y Sanders 2012).

En 2008 se describieron anticuerpos de baja afinidad contra el RACH, presentes en el 50-66% de los pacientes humanos con MG seronegativa a las pruebas convencionales (Leite et al. 2008; Jacob et al. 2012). Estos anticuerpos son del tipo IgG1 y tienen la capacidad de activar el complemento; su presencia se comprueba mediante inmunofluorescencia, que detecta su unión preferencial a subunidades de RACH recombinadas con la proteína de agrupamiento rapsina, para favorecer su agregación en la superficie de células de riñón embrionarias humanas transfectadas (Leite et al. 2008).

Recientemente se ha identificado un nuevo antígeno, la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (de su sigla en inglés, LRP4), que representa una nueva diana para autoanticuerpos en MG seronegativa (Higuchi et al. 2011); los anticuerpos anti-LRP4 fueron detectados en el suero de un rango de pacientes del 2-46% (Higuchi

et al. 2011; Pevzner et al. 2012; Zhang et al. 2012; Tsvigoulis et al. 2014). Esta gran diferencia de prevalencia puede deberse a los métodos usados, la fuente de LRP4, el estado conformacional del antígeno y/o diferencias étnicas.

Algunos pacientes humanos con MG tienen anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares concentrados en la UNM, que reconocen epítomos de proteínas del músculo esquelético como miosina, actina, actinina y filamina. Dos tipos de anticuerpos, dirigidos contra titina (Aarli et al. 1990) y receptor de rianodina (Mygland et al. 1992), se encuentran hasta en el 95% de pacientes con MG y timoma, y en el 50% de pacientes con MG de inicio tardío (Aarli 1999). Titina es una proteína que se extiende a lo largo del sarcómero, proporcionando un enlace directo entre la mecánica de la contracción muscular y la activación de genes musculares. El receptor de rianodina es el canal de calcio del retículo sarcoplasmático; se abre con la despolarización del sarcolema y participa en la contracción muscular mediante la liberación de calcio al citoplasma. La presencia de estos anticuerpos se asocia con una mayor gravedad del cuadro clínico (Romi et al. 2005). Cuando se detectan en pacientes de menos de 60 años sirven como indicadores de la presencia de timoma (Buckley et al. 2001). Los anticuerpos contra titina y receptor de rianodina también se han comunicado en perros con timoma y MG de inicio tardío (Shelton 2001).

Inmunogenética

La heterogeneidad biológica y clínica de la MG parece correlacionarse con marcadores genéticos, particularmente los genes del antígeno leucocitario humano (de su sigla en inglés, HLA) (Meriggioli y Sanders 2009). El HLA (o más comúnmente, Complejo Mayor de Histocompatibilidad -CMH) es un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario. Los antígenos HLA son glucoproteínas en la superficie celular de la mayoría de las células humanas nucleadas; los marcadores HLA de superficie imprimen de manera única características a las células de cada persona, que permiten al sistema inmune de un individuo reconocer si una célula

determinada pertenece a sí mismo. Está controlado por genes localizados en el cromosoma 6 (Manzanares Martín 2011). La sección correspondiente del genoma canino se denomina antígeno leucocitario de perro (de su sigla en inglés, DLA).

En los humanos, algunos trastornos están ligados a alelos HLA específicos. El hallazgo más consistente es la asociación entre los alelos HLA-D3 y B8 y la MG de inicio temprano con hiperplasia del timo (Compston et al. 1980; Janer et al. 1999; Giraud et al. 2001). La MG de inicio tardío está menos fuertemente asociada con los alelos HLA-DR2 y B7 (Giraud et al. 2001). HLA-DR3 y DR7 parecen tener efectos opuestos en el fenotipo de MG; el alelo HLA-DR3 tiene una asociación positiva con la MG de inicio temprano y una asociación negativa con la de inicio tardío (con anticuerpos anti-titina), mientras que el HLA-DR7 tiene el efecto opuesto (Giraud et al. 2001).

No se ha encontrado asociación genética clara entre la MG timomatososa, aunque los pacientes con timoma con un perfil genético específico tienen un mayor riesgo de desarrollar MG (Amdahl et al. 2007).

Se ha comunicado una asociación con el alelo DR14-DQ5 en pacientes con anticuerpos anti-MuSK (Niks et al. 2006). El número de este tipo de pacientes varía sustancialmente de acuerdo a la región geográfica, lo que sugiere posibles influencias ambientales además de la genéticas (Niks et al. 2007; Zhang et al. 2007;).

Un estudio utilizando polimorfismo de nucleótido único (de su sigla en inglés, SNP) en un grupo de pacientes con MG encontró que la asociación más fuerte es con el HLA-Cw7. El locus real de la enfermedad asociada podría ser incluso otro locus en el haplotipo A1 – B8 – Cw7 – DR17 – DQ2 (Rioux et al. 2009). Otro estudio ha identificado una región que se superpone a la clase de CMH III y clase I en las regiones de los haplotipos A1 – B8 – Cw7 – DR17 – DQ2, que llamaron MYAS1, y se asocia fuertemente a MG autoinmune con hiperplasia tímica (Vandiedonck et al. 2004).

En los perros se ha comprobado una asociación entre el DLA y algunas enfermedades autoinmunes como el hipotiroidismo, anemia hemolítica inmunomediada y diabetes mellitus. En relación a la MG se han comunicado asociaciones familiares y

predisposición racial, incluyendo al Terranova (Lipstiz et al. 1999) y al Gran Danés (Kent et al. 2008), lo que constituye una fuerte evidencia que un componente genético de esta enfermedad también podría existir en los perros.

Se ha comunicado la asociación de varios genes no-HLA (*PTPN22*, *FCGR2*, *CHRNA1*) con MG; algunos están asociados a otras enfermedades autoinmunes (Giraud et al. 2008) y pueden representar una susceptibilidad inespecífica a la autoinmunidad. Una excepción podría constituir la *CHRNA1*, que codifica la subunidad alfa del RACH, y puede proporcionar un indicio patogénico específico para MG (Meriglioli y Sanders 2009).

La naturaleza puramente autoinmune de la MG implica que complejos mecanismos patogénicos causan la desregulación de la función inmune normal, lo que resultan en el desarrollo de una respuesta inmune dirigida a los autoantígenos relacionados a MG. Numerosos estudios han comunicado fuertes asociaciones con varios alelos HLA. La mayoría de ellos han sido asociados repetidamente a muchas enfermedades autoinmunes, indicando la existencia de una patogénesis subyacente común en la autoinmunidad. En consecuencia, los alelos de riesgo asociados a MG ejercen su acción a través de la sobrerregulación de la respuesta inmune, la inhibición de los mecanismos inmunosupresivos, o el fracaso de los delicados procesos que regulan la discriminación entre conformaciones moleculares autólogas y heterólogas mediante procesos tales como la tolerancia inmunológica (Zagoriti et al. 2013).

Fisiopatología

El concepto de la UNM formada por la terminal motora presináptica (donde se sintetiza, acumula y libera ACh), el espacio sináptico y la membrana muscular sináptica (que contiene los RACH y la enzima acetilcolinesterasa) se ha ampliado para incluir una cantidad de componentes de membrana interactivos que influyen fuertemente la función de los RACH. Además, muchos de esos componentes se han identificado como objetivos de los trastornos inmunomediados que causan MG sintomática. La UNM contiene una gran densidad de RACH, típicamente agregados en las criptas pos sinápticas,

disposición que optimiza la transmisión de la señal. La agregación de los RACH requiere la unión de la proteína agrina, secretada desde el cono de crecimiento del axón de la motoneurona, con LRP4 en la membrana pos sináptica. El complejo agrina-LRP4 activa a los receptores extracelulares de MuSK. En adición a la agrina, la activación de MuSK requiere la fosforilación de su residuo Tir553, por vía del dominio de unión a la fosfotirosina (de su sigla en inglés PTB) que contiene a la proteína Dok-7 (Maselli et al. 2010). Esta activación dual resulta en la agregación de los RACH mediante interacción con otras proteínas como rapsina (Sanes y Lichtman 2001; Maselli et al. 2010). De este modo, el desarrollo y funcionalidad de los RACH es dependiente de receptores y moléculas excitatorias relacionadas (Zhang et al. 2008; Maselli et al. 2010).

En la MG se produce una pérdida de RACH funcionales y disminución secundaria de la amplitud del potencial de placa motora por debajo del umbral necesario para generar un potencial de acción muscular. Con el estímulo repetitivo y las despolarizaciones consecutivas del axón motor, se pone en evidencia el fallo en la transmisión neuromuscular causante de la debilidad del paciente. Los anticuerpos anti-RACH son la pieza clave patogénica en este proceso. Sin embargo, la MG es heterogénea en su fisiopatología dependiendo del antígeno que se altera y de los anticuerpos participantes. Según el subtipo de miastenia, distintos mecanismos fisiopatogénicos adquieren mayor o menor importancia, dependiendo de factores como especificidad del epítipo, subclase de anticuerpo o densidad de antígeno (Hernández 2013).

Anticuerpos anti-RACH

Los RACH son la principal diana antigénica en la MG. La respuesta de anticuerpos es dependiente de linfocitos Th2 (LT CD4+) que proveen la colaboración a los LB para que produzcan los anticuerpos anti-RACH (Reyes et al. 2003). En los pacientes con MG generalizada, los anticuerpos anti-RACH se distribuyen principalmente entre las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 (Vincent y Newsom-Davis 1982). El gran tamaño y la compleja estructura del RACH sugieren que los anticuerpos se unen a diferentes epítopos del recep-

tor (Vincent et al. 1978). Se ha comunicado que el principal sitio de unión para la mayoría de los anticuerpos es una región específica de la subunidad alfa en los RACH, conocida como región inmunogénica principal (de su sigla en inglés, MIR). MIR es independiente y distinta de los sitios de unión del RACH. Existe un MIR en cada subunidad alfa del RACH, y se localiza en su parte extracelular, lo que lo hace fácilmente accesible a los anticuerpos circulantes. MIR es importante porque la mayoría de los anticuerpos anti-RACH (aproximadamente el 60%) en la MG de muchas especies están dirigidos contra esta región, y esos anticuerpos contribuyen sustancialmente a la patología de la UNM (Tzartos et al. 1982; Tzartos et al. 1983; Tzartos et al. 1986; Lindstron et al. 1987; Shelton et al. 1988). Es interesante observar que los anticuerpos en la MG no agreden, en los receptores nicotínicos, a las subunidades beta, epsilon (gamma en el feto) ni delta, lo que explica la ausencia de signos autonómicos y neurológicos centrales (Vernino et al. 1998).

Los anticuerpos anti-RACH agregados (de baja afinidad) tienen el mismo mecanismo fisiopatogénico que los anti-RACH solubles. Sin embargo, se dirigen contra la forma adulta del receptor y no se unen a la forma fetal, al contrario de lo que ocurre en la mayoría de los pacientes anti-RACH positivos, que se unen a ambas formas (Yang et al. 2011).

La pérdida de RACH funcionales está determinada por 3 mecanismos: a) la lisis de la placa muscular mediada por complemento, que resulta en un daño morfológico de la membrana pos sináptica (Sahashi et al. 1978; Engel et al. 1977). La consecuencia es una distorsión y simplificación de su patrón normal en pliegues, que se traduce en un impacto funcional sobre los RACH, y en la reducción del número de canales de sodio dependientes de voltaje, aumentando el umbral del potencial de acción de la fibra muscular; b) La IgG sérica de los pacientes miasténicos induce un incremento de 2 a 3 veces en la tasa de degradación de los RACH. Se ha sugerido que este mecanismo se produce por la capacidad de los anticuerpos para enlazarse de forma cruzada con los receptores, que se agrupan en acúmulos en la membrana muscular, se internalizan por un proceso de endocitosis y se degradan (Heinemann

et al. 1978; Drachman et al. 1987); c) los anticuerpos pueden bloquear la fijación de Ach a sus receptores en forma directa, impidiendo la apertura del canal iónico (Burges et al. 1990).

Los títulos de IgG anti-RACH totales no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Newson-Davis et al. 1979, Newson-Davis y Vincent 1979). Esta disparidad puede deberse a la diferencia de actividad funcional de los anticuerpos, como por ejemplo la capacidad para acelerar la tasa de degradación de los RACH o de bloquear sus sitios de unión a la ACh. Otra explicación es la variación en la distribución de isotipos; la concentración de IgG1, pero no la de IgG2 e IgG3, se correlaciona positivamente con la gravedad de la MG (Rodgaard et al. 1987).

La reducción en el número de receptores propicia mecanismos homeostáticos sinápticos, incluyendo señalización sináptica retrógrada, que pueden aumentar los niveles de expresión de los RACH, y elevar la síntesis y liberación de ACh, atenuando la intensidad de los signos clínicos (Moleenaar et al. 1981; Plomp et al. 1995). Esta variabilidad también puede condicionar la gravedad de la enfermedad.

Papel del timo

Aunque la presencia de anticuerpos es una prueba del mecanismo autoinmunitario causante del trastorno funcional del músculo en la MG, aún no ha podido establecerse el origen de la reacción inmunitaria. La mayoría de los pacientes humanos miasténicos tienen anomalías tímicas y una reacción favorable a la timectomía, por lo que se ha implicado a esta glándula en la patogenia de la enfermedad (Ragheb y Lisak 2001; Younger y Raksadawan 2001; Levinson et al. 2004; Raica et al. 2008).

Los timomas se asocian frecuentemente a enfermedades autoinmunes, debido probablemente a la desregulación en la selección de los linfocitos, y a que presentan autoantígenos expresados por las células neoplásicas. Las células epiteliales del timo expresan diversos autoantígenos, incluyendo epitopos de RACH, titina y receptor de rianodina. La presencia simultánea de anticuerpos contra todos estos antígenos podría indicar que las proteínas diana presentan reacciones cruzadas e intervienen en la producción de la enfermedad (Hernández 2013).

La hipótesis de la patogénesis intratímica de la MG lleva aproximadamente 3 décadas en investigación (Ragheb y Lisak 2001; Levinson et al. 2004; Melms et al. 2006; Hohlfeld y Wekerle 2008; Raica et al. 2008). Los linfocitos T y B del timo miasténico reaccionan en particular a los RACH, más que las células análogas de la sangre periférica (Ragheb y Lisak 2001). Los pacientes con hiperplasia del timo presentan títulos de anticuerpos anti-RACH mayores que aquellos que no tienen hiperplasia (Ragheb y Lisak 2001). Los timomas asociados con MG son ricos en células T autorreactivas (Scarpino et al. 2007). Adicionalmente, el timo contiene células mioideas, semejantes a las del músculo estriado, que tienen RACH en su superficie (Hohlfeld y Wekerle 2008); se ha propuesto que estas células son la fuente del antígeno que inicia el proceso autoinmune (Ragheb y Lisak 2001; Levinson et al. 2004) porque en timos miasténicos hay una mayor concentración de células mioideas y una mayor relación con células presentadoras de antígenos (Younger y Raksadawan 2001; Levinson et al. 2004; Hohlfeld y Wekerle 2008; Raica et al. 2008). También se ha comunicado que los linfocitos tímicos de pacientes con MG pueden sintetizar anticuerpos contra los RACH, tanto en cultivo como de forma espontánea (Scadding et al. 1981). Todos estos hallazgos indican que el timo, en casos de MG, contiene los elementos necesarios y suficientes para montar una respuesta inmune dirigida contra el RACH (Ragheb y Lisak 2001). Según la teoría actual, las células T autorreactivas serían seleccionadas positivamente para su supervivencia y exportadas a la periferia, donde se activarían para colaborar con las células B mediante los CD4. Por lo tanto, el inicio de la producción de anticuerpos anti-RACH se iniciaría con el reconocimiento de los RACH de las células mioideas por parte de las células presentadoras de antígenos presentes en el timo, su posterior procesamiento y su expresión asociada a moléculas de CMH tipo II. Los linfocitos T reactivos reconocen estos fragmentos de péptidos y son activados, circulando por la periferia para colaborar con las células B productoras de anticuerpos (Younger y Raksadawan 2001; Levinson et al. 2004; Raica et al. 2008). En los timomas, la selección positiva y la regulación de las células T

autorreactivas están alteradas debido a una deficiencia de la expresión del gen regulador autoinmune (de su sigla en inglés, AIRE), y a una pérdida selectiva de células T reguladores (Leite et al. 2007; Scarpino et al. 2007). Sin embargo, esta teoría aún no se ha probado del todo.

Anticuerpos anti-MuSK

Los anticuerpos anti-MuSK son predominantemente IgG4 y, a diferencia de las IgG1 e IgG3 en la MG anti-RACH positiva, no activan la cascada del complemento. Si bien las IgG4 no son activadoras potentes de las células inmunes o de la citotoxicidad mediada por células, tienen la propiedad única de recombinar semianticuerpos con otras moléculas de IgG4, produciendo anticuerpos híbridos biespecíficos que no entrecruzan antígenos idénticos (Aalberse y Schuurman 2002; van der Neut Kofschoten 2007).

MuSK está implicado en las vías de señalización que mantienen la integridad de la UNM (Sanes y Lichtman 2001; Zhang et al. 2008). Posiblemente, los anticuerpos anti-MuSK alteran el mantenimiento de los agregados de RACH en la terminal muscular, lo que resulta en una disminución de los RACH funcionales (Shiraishi et al. 2005). También se ha demostrado que inhiben la proliferación de células musculares humanas y disminuyen la expresión de RACH y rapsina (Boneva et al. 2006). Adicionalmente se ha demostrado que las IgG4 anti-MuSK son directamente miasténogénicas, independientemente de los componentes adicionales del sistema inmune (Klooster et al. 2012).

Anticuerpos anti-LRP4

LRP4 es el receptor de agrina y, por lo tanto, activador de MuSK (Kim et al. 2008). Su función es fundamental para la formación de la UNM. Los anticuerpos anti-LRP4 inhiben la interacción entre agrina, LRP4 y MuSK, alterando la agregación de los RACH. La mayoría de los anticuerpos anti-LRP4 son del tipo IgG1, y en consecuencia podrían unir complemento y provocar la lisis de la terminal motora, de forma similar a los anticuerpos anti-RACH (Higuchi et al. 2011). Sin embargo, algunos pacientes tienen altas concentraciones de IgG4 anti-LRP4, como en el caso de la MG MuSK positiva, con un mecanismo fisiopatológico similar, alterando el

desarrollo y mantenimiento de la sinapsis (Kim et al. 2008). El papel patogénico de los anticuerpos anti-LRP4 aún está por ser demostrado.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica "clásica" de la MG adquirida en el perro es una debilidad muscular generalizada episódica que empeora con la actividad y mejora con el descanso (Shelton 1989a; Dewey et al. 1997). El examen neurológico es normal cuando el animal está en reposo; con el ejercicio la debilidad empeora rápidamente. Este signo es más evidente en los músculos apendiculares de los miembros pelvianos. Los animales afectados se fatigan, desarrollan una marcha hipométrica con pasos cortos y se acuestan a descansar (**video 1** y **video 2**). La fuerza muscular retorna después del reposo. Los reflejos espinales y los reflejos de los nervios craneales están intactos inicialmente, pero después de varias pruebas repetidas pueden mostrar signos de fatiga. El reflejo más sensible para evaluar la fatiga es el palpebral (Lorenz et al. 2011) (**video 3**).

El megaesófago es un hallazgo habitual en los perros debido a la gran proporción de músculo esquelético que presenta su esófago, y se presenta en el 85% de los casos (Shelton 1990; 1992). Puede presentarse asociado a la debilidad muscular o ser el único signo clínico (Shelton 1997). Desde que se demostró el compromiso selectivo de músculos faciales, faríngeos y laríngeos en animales afectados (Shelton 1990), se ha comunicado que la MG adquirida en los perros y gatos es un trastorno con un amplio espectro de formas clínicas, tal como sucede en las personas (Dewey et al. 1997).

En los perros, la MG puede presentarse de tres formas clínicas distintas: una forma localizada, una generalizada y una aguda fulminante (Shelton et al. 1990; Webb et al. 1997; Dewey et al. 1997; Taylor 2000).

La *forma localizada* se observa en el 36% de los perros con MG adquirida seropositiva a anticuerpos anti-RACH (Dewey et al. 1997). Los animales afectados no tienen antecedentes ni evidencia clínica de debilidad muscular apendicular. Pueden presentarse exclusivamente con megaesófago, o con debilidad muscular restringida a grupos específicos de músculos

laríngeos, faríngeos, esofágicos o faciales. Los signos clínicos incluyen ptosis del párpado superior, sialosis, alteraciones del ladrido, estridor inspiratorio o regurgitación, a causa de la debilidad muscular facial, faríngea, laríngea o esofágica (Shelton et al. 1990; Dewey et al. 1997). Teniendo en cuenta que el 30-50% de los pacientes humanos con MG focal son seronegativos para anticuerpos anti-RACH, y que esta situación también podría suceder en los perros (Shelton 1989b), la prevalencia de esta forma clínica en los perros podría ser mayor (Dewey et al. 1997). Por otra parte, en algunos perros con presunto megaesófago idiopático o parálisis laríngea sin debilidad generalizada se demuestra la presencia de MG con métodos diagnósticos adecuados (Shelton et al. 1990).

La *forma generalizada* se presenta en el 48% de los perros afectados (Dewey et al. 1997), y se caracteriza por la debilidad neuromuscular generalizada en los músculos apendiculares. Este grupo de pacientes presenta la particularidad de tener un aparente incremento de la susceptibilidad en los miembros pelvianos (Dewey et al. 1997), aunque se ha comunicado también la predominancia de debilidad muscular en los miembros torácicos (Palmer 1980), tal como ocurre en las personas (Drachman 1994). La historia de empeoramiento luego de ejercicios puede o no estar relacionada; sorprendentemente, menos del 40% de los perros con debilidad muscular apendicular tienen antecedentes o evidencia clínica que sugiera empeoramiento de los signos clínicos durante o después del ejercicio (Dewey et al. 1997). La mayoría de los animales afectados por la forma generalizada presentan además megaesófago y debilidad facial, faríngea o laríngea (Dewey et al. 1997; Lorenz et al. 2011).

La *forma aguda fulminante* (Dewey et al. 1997), también llamada crisis miasténica (King y Vite 1998), es una forma de presentación muy severa y de naturaleza inusual, que se presenta en el 16% de los perros afectados (Dewey et al. 1997). Los animales desarrollan signos de profunda debilidad muscular generalizada, dilatación esofágica, tetraparesia y severa dificultad respiratoria, que progresan rápidamente en un curso de 24 a 72 horas (Dewey et al. 1997; King y Vite 1998). Su gravedad radica en el compromiso de los músculos respiratorios, intercostales y

diafragma, que puede llegar a producir cuadros de hipoventilación de consecuencias letales (King y Vite 1998).

La MG adquirida en los perros presenta una distribución bimodal (<5 años y >7 años (Dewey et al. 1997; Shelton 2002; Tilley y Smith Jr 2015), afectando principalmente animales jóvenes (con un promedio de presentación a los 3 años de edad) o geriátricos (con un promedio de presentación a los 10 años de edad) (Dewey et al. 1997; Shelton et al. 1997). No se observa ninguna predisposición en relación al sexo en los animales afectados, aunque los animales esterilizados pueden tener un factor de riesgo mayor. Los perros de gran tamaño parecen tener una particular predisposición (Shelton et al. 1997, 2000).

En los gatos los signos clínicos de la MG adquirida son más variables. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en debilidad muscular generalizada (aproximadamente 50-60% de los gatos) y asociación con masas mediastínicas (aproximadamente el 26-52% de los gatos con MG) (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). Entre el 10-20% de los gatos con MG adquirida presentan solamente enfermedad focal, en oposición al 36% de los perros (Dewey et al. 1997; Ducoté et al. 1999; Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). La ocurrencia de megaesófago es infrecuente en los gatos debido a la gran proporción de músculo liso que tiene su esófago, a diferencia de lo que ocurre en los perros (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). Otros signos comunes incluyen vómitos/regurgitación, intolerancia al ejercicio, disfagia, cambios en el maullido y mandíbula caída (Ducoté et al. 1999). En un trabajo reciente se comunicó la presencia de debilidad generalizada sin regurgitación o disfagia en el 50% de los gatos afectados, regurgitación o disfagia sin debilidad generalizada (10%), y una combinación de ambos en el 40% de los casos (Hague et al. 2015). La MG adquirida en esta especie puede ocurrir después del tratamiento para hipertiroidismo con metimazole, a causa de las propiedades inmunomoduladoras de esta medicación (Trepanier 2006; Bell et al. 2012).

En los gatos, la incidencia es mayor en los animales de más de 3 años de edad, con una distribución bimodal; entre los 2 a 3 años, y entre los 9 a 10 años (Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). La edad

promedio al diagnóstico es de 8.6 años (rango 6 meses a 15.4 años) (Hague et al. 2015), con un riesgo incrementado a partir de los 3 años, que se mantiene hasta los 17 años (Shelton et al. 2000).

Al igual que sucede en las personas, en los perros y gatos también se observa una variedad de síndromes clínicos de MG adquirida, con gran variabilidad incluso dentro de cada una de las formas clínicas. En los perros no existen diferencias significativas entre la concentración de anticuerpos anti-RACH entre las distintas presentaciones clínicas, ni tampoco hay correlación entre la concentración de anticuerpos y la severidad de la enfermedad (Dewey et al. 1997). La gravedad y la distribución de los signos clínicos posiblemente estén influenciadas por las diferencias entre los determinantes antigénicos de los RACH y por los anticuerpos anti-RACH, heterotípicos en naturaleza (Lennon et al. 1981; Lindstrom et al. 1987; Drachman 1994). Las características individuales de la MG en un paciente dado, igual que sucede en las personas, pueden reflejar la especificidad antigénica de los anticuerpos anti-RACH de ese paciente en particular y la manera en que esos anticuerpos reaccionan con los tipos antigénicos particulares de los RACH. De esta forma, un paciente con mayoría de anticuerpos circulantes dirigidos específicamente contra los RACH de músculos faríngeos y menos afinidad por los RACH de músculos apendiculares, tenga mayor probabilidad de desarrollar MG focal (Dewey et al. 1997).

Conjuntamente con la MG pueden coexistir otras enfermedades inmunomediadas, como polimiositis, polirradiculoneuritis o endocrinopatías autoinmunes como hipotiroidismo (Dewey et al. 1995; Levine et al. 2005; Stanciu y Solcan 2016). Un bloqueo atrioventricular de tercer grado ha sido comunicado en perros con MG adquirida, aunque la relación causa-efecto no ha sido probada (Hackett et al. 1995). También se han comunicado 3 casos de MG asociados a leishmaniosis clínica en perros (Ródenas 2012). La neumonía por aspiración es una frecuente secuela del megaesófago; constituye una complicación en el manejo terapéutico de la MG, aún en pacientes sin evidencia de megaesófago, por la debilidad de los músculos faríngeos y esofágico (Dewey et al. 1997; Shelton 1997).

Como la MG puede desarrollarse como parte de un síndrome paraneoplásico, los animales afectados pueden mostrar signos relacionados a una neoplasia primaria. El timoma es la neoplasia más común asociada a MG en perros y gatos (Carpenter y Holzworth 1982; Klebanow 1992; Atwater et al. 1994; Moffet 2007). La incidencia de timoma asociada a MG es mayor en gatos (Shelton et al. 1997; Shelton et al. 2000; Hague et al. 2015). La presencia de masas mediastínicas, especialmente timoma, se asocia con MG en el 52% de los gatos (Hague et al. 2015). La MG también puede ser un efecto paraneoplásico de otros tumores como sarcoma osteogénico, carcinoma colangiocelular, adenocarcinoma de los sacos anales y linfoma (Krotje et al. 1990; Moore et al. 1990; Inzana 2004; Shelton 2002).

Diagnóstico

El diagnóstico de MG es un desafío para el clínico. Los animales afectados generalmente no desarrollan atrofia muscular severa (Shelton 1998), y la debilidad muscular relacionada al ejercicio está presente en menos de la mitad de los casos (Dewey et al. 1997). La fatiga del reflejo palpebral puede ser indicativo de MG focal (Lorenz et al. 2011). La historia de regurgitación es uno de los signos más importantes, y se encuentra presente en más del 80% de los casos de MG (Dewey et al. 1997; Shelton et al. 1997), aunque no sea específico de esta enfermedad.

El estándar de oro para el diagnóstico de MG se basa en la determinación de anticuerpos séricos anti-RACH por inmunoprecipitación y radioinmunoensayo (Lindstrom y Shelton 1998; Shelton 1998; Shelton 2002). Un título superior a 0.6 nmol/L en perros (Shelton et al. 1997) y superior a 0.3 nmol/L en gatos (Shelton et al. 2000) es compatible con un diagnóstico de MG adquirida. Esta prueba debe ser realizada previamente a la administración de corticosteroides. Pueden ocurrir falsos negativos en los estadios precoces de la enfermedad, o debido a la terapia con corticosteroides por períodos superiores a 7 días. A los animales seronegativos con una historia de MG aguda se los debe monitorear para seroconversión 1 a 2 meses después de la primera prueba (Shelton 1998). La prueba es especie-espe-

cífica. Aunque puede ocurrir una reacción cruzada cuando se utilizan RACH de otras especies (por ejemplo, humana) (Shelton 1998), los títulos de Ac en los perros y gatos son inferiores que en los humanos y, en consecuencia, si se envían muestras a laboratorios de medicina humana pueden ocurrir falsos negativos, lo que dificulta y encarece el costo del examen (Shelton 2010; Ródenas 2012). Aproximadamente el 90% de los perros con MG adquirida tienen anticuerpos anti-RACH, y aproximadamente el 2% de los perros con MG generalizada son seronegativos; se desconoce el porcentaje de perros seronegativos con MG focal (Shelton et al. 1997; Shelton 2002). Los perros seronegativos pueden tener anticuerpos contra otros componentes de la UNM (por ej. titina, receptor de rianodina), ausencia de producción de anticuerpos, o pérdida de anticuerpos durante el procesamiento de la muestra (Shelton 2002). Aunque la MG seronegativa probablemente ocurra también en los gatos, aún no ha sido documentado, y la incidencia de los individuos seronegativos en esta especie es desconocida (Dickinson y LeCouteur 2004).

Los criterios para diagnosticar a un perro con MG seronegativa incluyen: a) signos clínicos consistentes con MG; b) respuesta farmacológica positiva (prueba de desafío con cloruro de edrofonio) y hallazgos electrofisiológicos (prueba de estimulación repetitiva) consistentes con MG; c) normalización de los signos clínicos en respuesta a la terapia anticolinesterásica con piridostigmina o neostigmina; d) mínimo de 2 determinaciones de anticuerpos anti-RACH negativas (Shelton 2010).

La prueba de desafío con cloruro de edrofonio IV (test de Tensilon®) puede contribuir a establecer el diagnóstico presuntivo de MG adquirida con signos de debilidad muscular en los músculos apendiculares (Shelton 2002). El cloruro de edrofonio es un agente anticolinesterásico de acción ultra corta. En teoría, la droga permite que mayor cantidad de moléculas de Ach se encuentren disponibles e interactúen con los RACH que permanecen funcionales. Se establece un diagnóstico presuntivo de MG adquirida si se evidencia una respuesta positiva a la inyección vía IV de edrofonio

en dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg en perros (Dewey 1997; Taylor 2000) y 0.25 a 0.5 mg/kg en gatos (Indrieri et al. 1983; Joseph et al. 1988; Cuddon 1989; O'Dair et al. 1991), posteriormente a inducir debilidad muscular con ejercicio. Se considera que un paciente tiene una respuesta positiva cuando demuestra una mejoría evidente en la fuerza muscular rápidamente después de la administración de edrofonio (Indrieri et al. 1983; Joseph et al. 1988; Cuddon 1989b; O'Dair et al. 1991; Dewey 1997; Taylor 2000). Debido a la corta vida media, la mejoría solamente dura unos pocos minutos. Cerca del 75% de los animales con debilidad generalizada debida a MG responden a la prueba del Tensilon (Dewey et al. 1997). Sin embargo, se debe tener precaución tanto en la realización como en la interpretación del resultado de esta prueba, porque no es sensible ni específica (Oh y Cho 1990). La ausencia de mejoría en la fuerza muscular no elimina el diagnóstico de MG (Shelton 2002) y, como contrapartida, los perros y gatos con otras enfermedades neuromusculares, como miopatías o neuropatías, pueden presentar una respuesta parcial al cloruro de edrofonio (Dewey 1997; Shelton 1998; Dickinson y LeCouteur 2004). Se debe tener en cuenta que las drogas anticolinesterásicas son colinérgicas de acción inespecífica y estimulan tanto a los receptores nicotínicos como a los muscarínicos, ocasionando broncoconstricción, bradicardia y sialorrea; estos efectos pueden ser limitados con la aplicación previa de atropina en dosis de 0.02-0.05 mg/kg, vía SC o IM. Los receptores nicotínicos no son afectados por la atropina y, en consecuencia, los animales afectados pueden demostrar una respuesta positiva (Lorenz et al. 2011). Además, la sobreestimulación de dichos receptores puede producir un bloqueo despolarizante e inducir una crisis colinérgica, caracterizada por severa debilidad muscular, vómitos, salivación, defecación y parálisis respiratoria (Dewey 1997; Taylor 2000).

En los pacientes humanos el diagnóstico clínico se apoya también en la mejoría clínica luego de la administración de un anticolinesterásico. Además del edrofonio se utiliza la prueba de neostigmina vía IV o IM (Tether 1948); esta prueba, al igual que con el edrofonio, es negativa en casi el 30% de los pacientes (Evoli et al. 2003).

En perros se ha comunicado la prueba de neostigmina vía oral como alternativa, utilizando dosis de 0.25 mg/kg vía oral. El diagnóstico se establece en base al retorno de la fuerza muscular dentro de las 4 horas posteriores a la administración (Dissanayake et al. 2016). La respuesta al bromuro de piridostigmina también puede orientar el diagnóstico presuntivo de MG (**video 4** –gata con debilidad generalizada- y **video 5** –la misma gata luego de la administración oral de bromuro de piridostigmina).

El diagnóstico se apoya además en la exclusión de enfermedades cardiovasculares y metabólicas mediante las pruebas de laboratorio o electrofisiológicas adecuadas. La debilidad muscular inducida por el ejercicio, una disminución de la respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva y una respuesta positiva a las drogas anticolinesterásicas sostienen un diagnóstico presuntivo de MG (Lorenz et al. 2011).

Las pruebas electrofisiológicas también pueden contribuir al diagnóstico presuntivo de MG. El EMG es habitualmente normal en esta enfermedad, aunque ocasionalmente pueden observarse variabilidad en la amplitud de las unidades motoras y potenciales de fibrilación (Lorenz et al. 2011). En humanos, el diagnóstico neurofisiológico de la MG se establece en base a la asociación de los signos clínicos con alteración en la transmisión neuromuscular, demostrada con una disminución mayor que el 11% en la amplitud del potencial de acción muscular en la estimulación nerviosa repetitiva a bajas frecuencias, y/o por un *jitter* aumentado mediante EMG de fibra simple (Farrugia et al. 2006). De manera análoga a la observación de la fatiga del reflejo palpebral con las pruebas repetidas, la estimulación nerviosa repetitiva es una prueba electrofisiológica en la que se realiza la estimulación reiterada de un nervio y la medición de la amplitud del potencial de acción muscular resultante. En animales normales, la estimulación nerviosa repetitiva a 5 Hz no provoca cambios en la amplitud o en el área del potencial de acción muscular evocado (Malik et al. 1989; Sims y Mclean 1990). En animales afectados por MG las amplitudes de la estimulación del nervio evocado disminuyen al menos 10-20% en las primeras 10 respuestas (**fig. 1**). Sin embargo, no se han comunicado estudios en

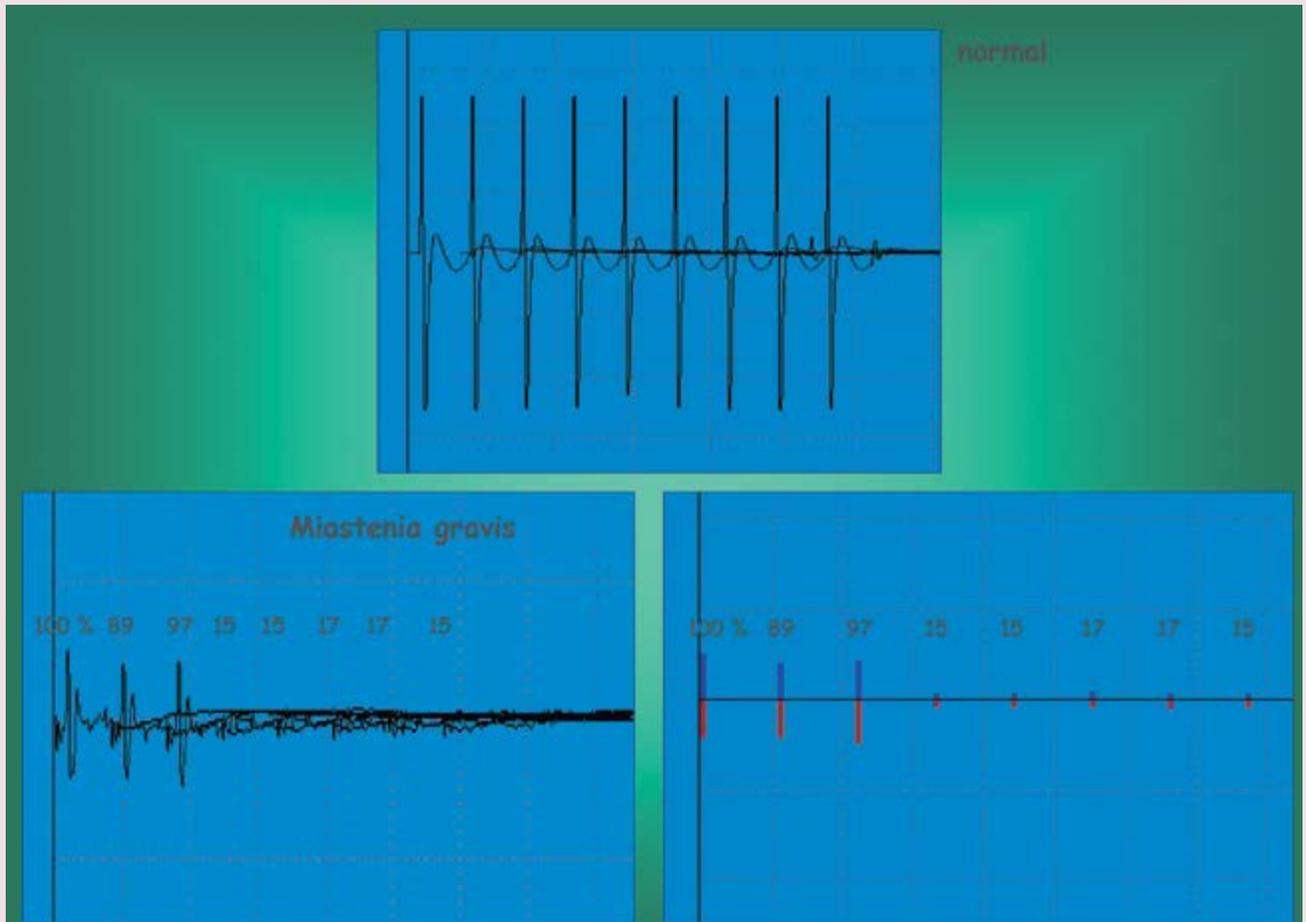


Figura 1. Potenciales musculares obtenidos luego de la estimulación repetitiva del nervio tibial en un perro normal (trazado de arriba) y en un perro con miastenia gravis (trazado de abajo a la izquierda). Nótese la disminución de amplitud de los potenciales musculares en relación al primero. A bajo a la derecha se observa la representación del trazado en forma de histograma.

un gran número de perros miasténicos, y la prueba de estimulación nerviosa repetitiva no es específica para MG, por lo que cualquier alteración es sospechosa para enfermedad de la UNM (Sims y Mclean 1990; Dewey et al. 1997). Aunque la respuesta disminuida es anormal en la mayoría de los animales miasténicos, pueden ocurrir tanto falsos positivos como falsos negativos. Si se demuestra una disminución en la respuesta, la administración de cloruro de edrofonio IV podría contribuir a esclarecer el diagnóstico, causando una respuesta normal por unos pocos minutos (Lorenz et al. 2011).

Se ha comunicado que el análisis EMG de fibra simple es la mejor prueba electrofisiológica para establecer el diagnóstico de MG en humanos (Stickler et al. 2005; Farrugia et al. 2006), y ha sido estudiado en perros normales (Hopkins et al. 1993). Mediante un electrodo especialmente diseñado se registran los potenciales de acción de una fibra muscular activada voluntariamente. Cuando se estimula una fibra única es común que el estímulo también alcance a una segunda fibra de la misma unidad motora. Esta, normalmente responde con un potencial similar al registrado en la primera fibra, aunque suele

presentar menor amplitud. El tiempo que transcurre entre los dos potenciales es el intervalo interpotencial y puede alcanzar varios milisegundos. Una propiedad de este intervalo es que normalmente es muy estable entre descargas sucesivas. El *Jitter* es uno de los elementos que caracterizan la fibra única; valora la variabilidad existente entre los intervalos interpotenciales en las sucesivas descargas, medido como la media de las diferencias consecutivas. Esta variación reflejará fundamentalmente el tiempo que se requiere para que los potenciales de placa motora en la UNM alcancen el umbral para generar

el potencial de acción. La variabilidad del intervalo interpotencial se incrementa en la MG. El estudio del *jitter* también valora el número de casos en los que la segunda respuesta no se produce debido al bloqueo de la sinapsis neuromuscular. En músculos normales nunca ocurre el bloqueo (Stålberg y Ekstedt 1973). La gravedad de la afectación clínica se correlaciona estrechamente con el *jitter* (Howard y Sanders 1994). A menudo estos estudios requieren anestesia ligera, lo que debe ser evitado en perros y gatos con MG, especialmente si hay regurgitación o neumonía, y limita el estudio en esta especie (Dickinson y LeCouteur 2004; Lorenz et al. 2011).

La biopsia muscular generalmente no muestra alteraciones cuando se realiza la histopatología de rutina. La demostración de inmunoglobulinas en la UNM mediante técnicas inmunohistoquímicas de inmunocomplejos utiliza una tinción de proteína A estafilocócica-peroxidasa del rábano o de esterasa en biopsias musculares. Aunque esta técnica no es específica para MG adquirida, un resultado negativo la descarta, excepto cuando se hayan utilizado tratamientos previos con corticosteroides (Dickinson y LeCouteur 2004; Ródenas 2012).

Otros diagnósticos de soporte incluyen radiografía torácica para evaluar la neumonía por aspiración, presencia de megaesófago, evaluación de masas mediastínicas craneales o presencia de metástasis. La ecografía abdominal se realiza para detectar neoplasias abdominales (Lorenz et al. 2011).

Diagnóstico diferencial

Son varias las enfermedades que pueden producir trastornos de la UNM. Algunas de ellas son características de regiones geográficas determinadas, y por lo tanto se debe indagar en la anamnesis sobre la posibilidad de haber estado en contacto previo con los factores de riesgo.

Los principales diagnósticos diferenciales para la MG en su forma aguda fulminante son las polirradiculoneuropatías inmunomediadas o infecciosas, la parálisis por garrapatas, el envenenamiento por mordeduras de serpiente, y botulismo (Cuddon 2002; Gerritsen et al. 1996;

Coleman 1998; Añor 2014; Shahrizaila et al. 2011; Rupp et al. 2013). Otras enfermedades que deben ser diferenciadas de la MG incluyen la intoxicación subaguda por carbamatos y organofosforados, el colapso inducido por el ejercicio (Patterson et al. 2008; Taylor et al. 2008; Taylor et al. 2009; Minor et al. 2011) y la acción de ciertos medicamentos que inhiben la transmisión en la UNM (Dickinson y LeCouteur 2004).

Tratamiento

En la MG adquirida existen 3 modalidades principales de intervención terapéutica: terapia anticolinesterásica, terapia inmunomoduladora, y timentomía (Lorenz et al. 2011). Una vez que se ha confirmado el diagnóstico, la terapia inicial debería incluir agentes anticolinesterásicos (bromuro de piridostigmina, 0,5 a 3 mg/kg, 2 a 3 veces por día vía oral (Shelton 1990; 1998; 2002; Dewey et al. 1997). Las drogas anticolinesterásicas de larga duración prolongan la acción de la ACh en la UNM mediante la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa. Se observa una mejoría de la fuerza muscular en los primeros días de la terapia. Para evitar la sobreestimulación de los RACH se comienza con la dosis más baja y se va incrementando gradualmente según efecto (Lorenz et al. 2011). Las drogas anticolinesterásicas han demostrado una buena respuesta clínica en los gatos (Dawson 1970; Mason 1976; Indrieri et al. 1983; Joseph et al. 1988; Cuddon 1989b; Scott-Moncrieff et al. 1990; Ducoté et al. 1999); la formulación en jarabe es óptima en esta especie a causa de las bajas dosis requeridas. Algunos pacientes no toleran la forma oral de la medicación a causa de la frecuente regurgitación, provocada por el megaesófago. En esos casos puede administrarse bromuro de neostigmina vía IM a una dosis de 0,4 mg/kg (Dewey 1998; Taylor 2000). Es importante que la dosis sea titulada a un nivel óptimo en base a los cambios en la fuerza muscular. Cantidades excesivas de inhibidores de la acetilcolinesterasa resultan en la acumulación de acetilcolina y provocan fibrilación de las fibras musculares. Como resultado de este bloqueo neuromuscular de la placa motora, puede ocurrir debilidad muscular paradójica. Adicionalmen-

te, la estimulación excesiva de los receptores muscarínicos puede provocar una crisis colinérgica (Dewey 1997; Taylor 2000). Esta puede ser difícil de distinguir de un agravamiento de la MG (crisis miasténica), que también es reflejo de una severa debilidad muscular. El edrofonio puede ser usado para diferenciar entre ambas condiciones. Si el paciente no mejora o empeora con el edrofonio, lo más probable es que el exceso del inhibidor de la acetilcolinesterasa sea la causa. En ese caso, la medicación debe ser discontinuada, o bien disminuir la dosis y la frecuencia de administración (Lorenz et al. 2011).

La fisiopatología de la MG adquirida como trastorno inmunomediado implica que la inmunosupresión es necesaria para resolver la causa subyacente (Dewey et al. 1997). Sin embargo, el uso de terapia inmunosupresora ha sido controversial (Lorenz et al. 2011). La inmunosupresión puede estar contraindicada en pacientes con riesgo de desarrollar neumonía por aspiración. La administración de corticosteroides también ha sido asociada a debilidad muscular en muchas especies, y podría acentuar esa condición en el paciente con MG. No debe iniciarse la terapia a niveles inmunosupresivos porque podría conducir al paciente a una crisis miasténica (Lorenz et al. 2011). La prednisona/prednisolona debería usarse inicialmente a dosis antiinflamatorias bajas de 0,25 mg/kg una vez al día, e incrementarse gradualmente hacia una dosis inmunosupresora, de 1 a 2 mg/kg 2 veces al día durante 2 a 4 semanas (Taylor 2000). En ese momento es conveniente reevaluar los títulos de anticuerpos anti-RACH. Si la titulación se encuentra dentro del rango normal de referencia, la dosis se reduce gradualmente, muy lentamente cada 4 semanas. El objetivo es una terapia en días alternos a la dosis más baja que establezca los signos clínicos (Lorenz et al. 2011). Las dosis altas de corticoides pueden provocar efectos indeseables como ulceración gástrica, disfunción hepática o hiperadrenocorticismio iatrogénico.

Se han utilizado también otros agentes inmunosupresores (ciclosporina, mofetil micofenolato, azatioprina) que modulan la función de las células T, solos o en combinación con corticoides, con éxito

variable (Dewey et al. 1999; Ducoté et al. 1999; Bexfield et al. 2006; Abelson et al. 2009). De forma análoga a lo que se utiliza en medicina humana se ha intentado usar plasmaféresis en los perros, pero en asociación con corticosteroides (Bartges et al. 1990); la experiencia es limitada debido al costo económico y a la necesidad de un equipo especializado.

La timentomía debería ser considerada para los perros con timoma, o para aquellos que presentan una pobre respuesta a la terapia médica (Klebanow 1992; Lainesse et al. 1996; Rusbridge et al. 1996). Los niveles de anticuerpos anti-RACH pueden persistir a pesar de la mejoría clínica posteriormente a la timentomía. Se recomienda considerar cuidadosamente la cirugía debido al estrés de la anestesia y los riesgos asociados a la toracotomía (Lorenz et al. 2011). En los gatos no hay evidencia que confirme que la resección de la patología tímica sea beneficiosa, porque los datos documentados son escasos e incompletos (Indrieri et al. 1983; Scott-Moncrieff et al. 1990; O'Dair et al. 1991; Ducoté et al. 1999; Hague et al. 2015).

En un número reducido de perros se ha descrito el empleo de vacunas especiales (péptidos que mimetizan receptores antigénicos de células T y B), con resultados prometedores (Galín 2007).

Para los gatos no existe un protocolo específico de tratamiento basado en ensayos clínicos controlados, y la mayoría de las recomendaciones se apoyan en experiencias anecdóticas. La falta de información se debe al escaso conocimiento del curso natural de la MG en esta especie, lo que dificulta la interpretación de los protocolos de tratamiento, particularmente en ausencia de una población de control (Dickinson y LeCouteur 2004). En un estudio sobre 235 gatos (Hague et al. 2015), el tratamiento fue solamente médico en 82 animales, solamente quirúrgico en 5 animales, y médico-quirúrgico en los 35 restantes. El tratamiento médico (117 gatos) incluyó esteroides solamente (prednisona, prednisolona o triamcinolona) en 20 gatos, piridostigmina exclusivamente en 17 gatos, combinación de esteroides y piridostigmina en 65 gatos, o combinación de esos tratamientos con otros inmunomoduladores (ciclosporina, clorambucilo o ambos).

Los resultados clínicos estuvieron disponibles en 92 gatos. Solamente el 38% estaba vivo en el tiempo del estudio, con un rango de 11 días a 115 meses desde el diagnóstico. El 4% de los gatos murió y el 58% fue eutanasiado (rango 1 día a 97 meses desde el diagnóstico). Después del tratamiento, solamente 5 de los gatos sobrevivientes mostraron remisión espontánea con normalización de los títulos de anticuerpos anti-RACH. Otro gato adicional presentó remisión clínica por 1 año, y luego recidivó; fue eutanasiado 507 días luego del diagnóstico. El resultado clínico no estuvo asociado a la presencia o ausencia de masas medias-tínicas craneales. Los gatos con timoma no mostraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento médico; en estos animales hubo una correlación negativa significativa entre el valor de los títulos de anticuerpos y el tiempo de sobrevida (Hague et al. 2015).

Los títulos de los anticuerpos anti-RACH deben ser monitoreados hasta que se alcance la remisión. La dosis de drogas anticolinesterásicas y corticoides se van disminuyendo gradualmente hasta discontinuarla, si es posible. Deben evitarse los cambios drásticos en la terapia. Hay una excelente correlación entre la resolución de los signos clínicos y el retorno de los anticuerpos anti-RACH a niveles inferiores a 0,6 nmol/L (Shelton 2002). Es importante implementar terapia de soporte cuando ocurren complicaciones: manejo del megaesófago, tratamiento de la neumonía por aspiración, fluidoterapia, soporte nutricional (alimentación con la cabeza elevada, tubo de gastrotomía), soporte respiratorio, modificadores de la motilidad gastrointestinal, y aumentar el tono del esfínter esofágico inferior. Deben evitarse las drogas que alteren la transmisión en la UNM.

El pronóstico en los estadios iniciales es reservado. En los perros no hay correlación entre la concentración de anticuerpos y la severidad de la enfermedad (Dewey et al. 1997). En un estudio, más del 50% de los perros diagnosticados con MG fueron eutanasiados dentro de las 2 semanas (Dewey et al. 1997). La tasa de mortalidad en el primer año posterior al diagnóstico fue de 40%. Un estudio reciente documentó el curso

natural de la enfermedad en perros con MG tratados solamente con drogas anticolinesterásicas (Shelton y Lindstrom 2001). Casi el 89% de los animales presentaron remisión espontánea (47 de 53) en un promedio de 6,4 meses. Los perros que no remitieron tenían neoplasias diagnosticadas posteriormente al inicio de la MG (4 timomas, cistoadenocarcinoma papilar del conducto tirogloso y melanosarcoma). La rápida y sostenida remisión de la MG canina puede resultar de una exposición transitoria al inmunógeno (por ejemplo, resolución de una infección que provocó la presentación del RACH en un contexto inmunogénico). En estos casos, la estimulación inmune a partir de los RACH liberados de la UNM sería insuficiente como para mantener una respuesta autoinmune crónica (Lindstrom 2000). Estos datos indican que hay que tener precaución con el uso de la inmunosupresión, por sus altos riesgos de mortalidad. En los gatos, la incidencia de remisión espontánea inmune y clínica es desconocida (Dickinson y LeCouteur 2004).

Los gatos parecen tener un mejor pronóstico para la MG focal o generalizada que lo que ha sido comunicado en perros (Ducoté et al. 1999) y, además, pueden responder mejor a la terapia inmunosupresora que a la terapia con anticolinesterásicos (Shelton 2002).

Teniendo en cuenta que el factor pronóstico más severo es la presencia de megaesófago, y que el curso natural de la enfermedad indica una remisión en la mayoría de los animales (Shelton y Lindstrom 2001), está claro que los manejos de soporte son críticos para la sobrevida del paciente. La MG requiere el compromiso y la colaboración absoluta por parte del propietario, particularmente cuando el megaesófago está presente. La silla de Bailey es un desarrollo ingenioso que permite al animal afectado comer en una postura vertical, de modo que la comida alcance el estómago por gravedad (**fig. 2**). Este tipo de elemento es simplemente una terapia de apoyo, pero contribuye a evitar una de las complicaciones fatales, que es la neumonía por aspiración. Requiere un período de adaptación, en el que las acciones del propietario son fundamentales.



Figura 2. La foto muestra un perro colocado en la silla de Bailey (fuente: <https://slate.adobe.com/a/9vm4n/images/5678CF1F-2DA3-41BD-EC35753F8F530D8.jpg>).

Referencias bibliograficas

1. Aalberse R, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunol* 2002;105(1):9-19.
2. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollman RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990;82(2):284-288
3. Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999;56(1):25-27.
4. Abelson AL, Shelton GD, Whelan MF, et al. Use of mycophenolate mofetil as a rescue agent in the treatment of severe generalized myasthenia gravis in three dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2009;19(4):369-374.
5. Amdahl C, Alseth EH, Gilhus NE, Nakkestad HL, Skeie GO. Polygenic disease associations in thymomatous myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2007;64:1729-33
6. Añor S. Acute lower motor neuron tetraparesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:1201-22.
7. Atwater SW, Powers BE, Park RD, et al. Thymoma in dogs: 23 cases (1980-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1994;205(7):1007-1013.
8. Aviden N, Panse RL, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis – a comprehensive review” *J Autoimmun* 2014;52:146-153.
9. Bartges JW, Klausner JS, Bostwick EF, et al. Clinical remission following plasmapheresis and corticosteroid treatment in a dog with acquired myasthenia gravis. *J Am Vet Med Assoc* 1990;196(8):1276-1278.
10. Bell ET, Mansfield CS, James FE. Immune-mediated myasthenia gravis in a methimazole-treated cat. *J Small Anim Pract* 2012;53:661-663.
11. Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, Le Brigand H, Bach JF. Anti AchR antibodies, thymic histology, and T cells subsets in myasthenia gravis. *Neurol* 1984;34(1):66-71
12. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis 2014 *J Autoimmun*;48-49:143-148.
13. Bexfield NH, Watson PJ, Herrtage ME. Management of myasthenia gravis using cyclosporine in 2 dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20(6):1487-1490.
14. Blanco-Hernández T, Navarré-Gimeno A, Brocalero-Camacho A, Cervelló-Donderis A, López-Trigo J, Ortiz-Sánchez P, Sancho-Rieger J. Métodos diagnósticos de la miastenia grave seronegativa. *Rev Neurol* 2008;46(6) 360-364
15. Boneva N, Frenkian-Cuvelier M, Bidault J, Brenner T, Berrih-Aknin S. Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2006;177(1-2):119-13
16. Buckley C, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Do titin and citokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence? *Neurol* 2001;57(9):1579-1582
17. Burges J, Wray DW, Pizzighella S, Hall Z, Vincent A. A myasthenia gravis plasma immunoglobulin reduces miniature endplate potentials at human endplates in vitro. *Muscle Nerve* 1990;13:407-413.
18. Carpenter JL, Holzworth J. Thymoma in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc* 1982;181(3):248-251.
19. Cavalcante P, le Panse R, Berrih-Aknin S, Maggi L, Antozzi C, Baggi F, et al. The thymus in myasthenia gravis: site of “innate autoimmunity”? *Muscle Nerve* 2011;44:467-87
20. Coleman ES. Clostridial neurotoxins: Tetanus and botulism. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1998;20:1089- 1096.
21. Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579-601.
22. Cuddon PA. Acquired immune-mediated myasthenia gravis in a cat. *J Small Anim Pract* 1989b;30:511-516.
23. Cuddon PA. Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet Clinics North Am Small Anim Pract* 2002;32:207-49.
24. Dawson JR. Myasthenia gravis in a cat. *Vet Rec* 1970;86:562-563
25. Dewey CW, Shelton GD, Bailey CS, et al. Neuromuscular dysfunction in five dogs with acquired myasthenia gravis and presumptive hypothyroidism. *Prog Vet Neurol* 1995;6(4):117-123.
26. Dewey CW. Acquired Myasthenia Gravis in Dogs-Part I. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 1997; 19(12):1340-1353.

27. Dewey CW, Bailey CS, Shelton GD, et al: Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995), *J Vet Intern Med* 1997;11(2):50-57.
28. Dewey CW. Acquired Myasthenia Gravis in Dogs-Part II. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 1998;20(1):47-57.
29. Dewey CW, Coates JR, Ducote JM, et al. Azathioprine therapy for acquired myasthenia gravis in five dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35(5):396-402.
30. Díaz A, Pradas J, Illa I, Juárez C, Molina L, Aleu A, et al. Miasternia grave seronegativa y anticuerpos anti-MuSK positivos: descripción de una serie española. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 100-2.
31. Dickinson PJ, LeCouteur RA. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clinics North Am Small Anim Pract* 2000;34:1307-1359
32. Dissanayake DRA, Silva ID, de Silva Senapathi YU, de Silva DDN, Mallikarachchi MDHS, Gunathilaka WGDA, Kumara WRB, Rajapaksha E, Fernando WCR. The diagnosis and treatment of acquired myasthenia gravis in two adult dogs using oral neostigmine bromide. *S L Vet J* 2016;63(1):27-31
33. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994;330(25):1797-1810
34. Drachman DB, De Silva S, Ramsay D et al. Humoral pathogenesis of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:90-105
35. Ducoté JM, Dewey CW, Coates JR. Clinical forms of myasthenia gravis in cats, *Compend Contin Educ Pract Vet* 1999;21(5):440-448.
36. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysical correlations. *Mayo Clin Proc* 1977;52:267-280.
37. Evoli A, Lindstrom J. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK *Neurology* 2011;77:1783-1784
38. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; 126: 2304-11.
39. Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Hilton-Jones D, Vincent A. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33:568-70.
40. Galin ES, Chrisman CL, Cook JR Jr, Xu L, Jackson PL, Noerager BD, Weathington NM, Blalock JE. Possible therapeutic vaccines for canine myasthenia gravis: implications for the human disease and associated fatigue. *Brain Behav Immun* 2007;21:323-331.
41. Gerritsen RJ, van Nes JJ, van Niel MH, van den Ingh TS, Wijnberg ID. Acute idiopathic polyneuropathy in nine cats. *Vet Q*;1996;18:63-5.
42. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM et al. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies 2001 *Neurology*;57(9):1555-1560
43. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:180-192
44. Glass EN, Kent M. The clinical examination for neuromuscular disease. *Vet Clin North Am Small An Pract* 2002;32(1):1-29.
45. Ha JC, Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:651-657
46. Hackett TB, Van Pelt DR, Willard MD, et al. Third degree atrioventricular block and acquired myasthenia gravis in four dogs, *J Am Vet Med Assoc* 1995;206(8):1173-1176.
47. Hague DH, Humphries HD, Mitchell MA, Shelton GD. Risk Factors and Outcomes in Cats with Acquired Myasthenia Gravis (2001-2012). *J Vet Intern Med* 2015;29:1307-1312
48. Heinemann S, Merlie J, Lindstrom J. Modulation of acetylcholine receptor in rat diaphragm by anti-receptor sera. *Nature* 1978;27: 65-68.
49. Hernández EM. Biomarcadores en el diagnóstico y tratamiento de la miastenia. Tesis doctoral 2013. Universidad Autónoma de Barcelona.
50. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422
51. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Helms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-8.
52. Hohlfeld R, Wekerle H. Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:21-7.
53. Hopkins AL, Howard JF, Wheeler SJ, et al. Stimulated single fibre electromyography in normal dogs, *J Small Anim Pract* 1993;34:271-276.
54. Howard JY, Sanders DB. Serial single fiber EMG studies in myasthenic patients treated with corticosteroids and plasma Exchange therapy. *Muscle Nerve* 1981;4:254.
55. Indrieri RJ, Creighton SR, Lambert EH, et al. Myasthenia gravis in two cats. *J AmVet Med Assoc* 1983;182(1):57-60.
56. Inzana KD: Paraneoplastic neuromuscular disorders, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34:1453-1467.
57. Jacob S, Viegas S, Leite MI, Webster R, Cossins J, Kennett R, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:994-1001.
58. Janer M, Cowland A, Picard J, et al. A susceptibility region for myasthenia gravis extending into the HLA-class I sector telomeric to HLA-C. *Hum Immunol* 1999;60:909-17.
59. Joseph RJ, Carrillo JM, Lennon VA. Myasthenia gravis in the cat. *J Vet Intern Med* 1988;2:75-79.
60. Kent M, Glass EN, Acierio M, Shelton GD. Adult onset acquired myasthenia gravis in three great dane littermates. *J Small Anim Pract* 2008;49(12):647-650.
61. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008;135(2):334-342
62. King LG, Vite CH. Acute fulminating myasthenia gravis in five dogs, *J Am Vet Med Assoc* 1998;212(6):830-834.
63. Klebanow ER. Thymoma and acquired myasthenia gravis in the dog: a case report and review of 13 additional cases, *J Am Anim Hosp Assoc* 1992;28(1):63-69.
64. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers MJ et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in ice. *Brain* 2012;135(Pt 4):1081-1101.

65. Krotje LJ, Fix AS, Potthoff AD. Acquired myasthenia gravis and cholangiocellular carcinoma in a dog, *J Am Vet Med Assoc* 1990;197(4):488-490.
66. Laines MF, Taylor SM, Myers SL, et al. Focal myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of canine thymoma: improvement following thymectomy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32(2):111-117.
67. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, Beeson D, Willcox N, Vincent A. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-1952
68. Leite MI, Jones M, Strobel P, Marx A, Gold R, Niks E et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attacks on them, and correlation with autoantibody status. *Am J Pathol* 2007;171(3):893-905
69. Lennon VA, Palmer AC, Pflugfelder C, Indrieri RJ. Myasthenia gravis in dogs: Acetylcholine receptor deficiency with and without anti-receptor autoantibodies. 1978. In: Rose NR, Bigazzi PG, Warner NL (Eds.). *Genetic Control of Autoimmune Disease*. Elsevier, Amsterdam. pp 295-306.
70. Lennon VA, Lambert EH. Myasthenia gravis induced by monoclonal antibodies to acetylcholine receptors. *Nature* 1980;285 (5762):238-240.
71. Lennon VA, Lambert E, Palmer AC, et al. Acquired and congenital myasthenia gravis in dogs: A study of 20 cases. In: Satoyoshi E, ed. *Myasthenia Gravis: Pathogenesis and Treatment*. Tokyo: University of Tokyo Press; 1981:41-54.
72. Levine JM, Bergman RL, Coates JR, et al. Myasthenia gravis and hypothyroidism in a dog with meningomyelitis, *J Am Anim Hosp Assoc* 2005;41(4):247-251.
73. Levinson AI, Song D, Gaulton G, Zheng Y. The intrathymic pathogenesis of myasthenia gravis. *Clin Dev Immunol* 2004;11:215-20.
74. Lewis RA. Myasthenia gravis: New therapeutic approaches based on pathophysiology. *J Neurol Sc* 2013;333:93-98
75. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurol* 1976;26:1054-1059
76. Lindstrom JM, Shelton GD, Fujii Y. Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 1987;42:233-284
77. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurol* 1998;51:933.
78. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 2000;23:453-477.
79. Lipstiz D, Berry JL, Shelton D. Inherited predisposition to myasthenia gravis in Newfoundlands 1999. *JAVMA*;215(7):956-958
80. Lorenz MD, Coates JR, Kent M. Chapter 7: Tetraparesis, hemiparesis and ataxia. In: *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th. ed 2011; Elsevier Saunders, Missouri, pp 215-217.
81. Machens A, Löliger C, Pichlmeier U, Emskötter T, Busch C, Izbicki J. Correlation of thymic pathology with HLA in myasthenia gravis 1999. *Clin Immunol*:91 (3):296-301.
82. Malik R, Ho S, Church DB. The normal response to repetitive motor nerve stimulation in dogs, *J Small Anim Pract* 1989;30:20-26.
83. Manzanares Martín B. Indicación de búsqueda de donante emparentado para trasplante de médula ósea. Tesis doctoral 2011. Universidad de Córdoba
84. Maselli RA, Arredondo J, Cagney O, Ng JJ, Anderson JA, Williams C, Gerke BJ, Soliven B, Wollman R. Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok-7 interaction. *Human Molecular Genetics* 2010;19(12):2370-2379
85. Mason KV. A case of myasthenia gravis in a cat. *J Small Anim Pract* 1976;17:467-472.
86. Melms A, Luther C, Stoeckle C, Pöschel S., Schroth P, Varga M et al. Thymus and myasthenia gravis: antigen processing in the human thymus and the consequences for the generation of autoreactive T cells. *Acta Neurol Scand* 2006;183(Suppl.):12-3
87. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8(5):475-490.
88. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):427-38.
89. Migland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli JA, Gilhus NE. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol* 1992;32(4):589-591.
90. Minor KM, Patterson EE, Keating MK, Gross SD, Ekenstedt KJ, Taylor SM, Mickelson JR. Presence and impact of the exercise-induced collapse associated DNM1 mutation in Labrador retrievers and other breeds. *Vet J*;189(2):214-219.
91. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, McVey A, Herbelin L, Whittaker T, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:46-52.
92. Moffet, A.C. Metastatic thymoma and acquired generalized myasthenia gravis in a beagle. *Canadian Vet J* 2007;48:91-93.
93. Molenaar PC, Newsom-Davis J, Polak RL, Vincent A. Choline acetyltransferase in skeletal muscle from patients with myasthenia gravis. *J Neurochem* 1987; 37:1081-1088.
94. Moore AS, Madewell BR, Cardinet GH, et al. Osteogenic sarcoma and myasthenia gravis in a dog, *J Am Vet Med Assoc* 1990;197(2):226-227.
95. Newsom-Davis J, Vincent A. Combined plasma exchanged and immunosuppression in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;2(8144):688
96. Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A, Ward CD. Long-term effects of repeated plasma Exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;1(8114):464-468
97. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:417-18.
98. Niks EH, Kuks JBM, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurol* 2006;66:1772-74.
99. O'Dair HA, Holt PE, Pearson GR, et al. Acquired immunomediated myasthenia gravis in a cat associated with a cystic thymus. *J Small Anim Pract* 1991;32:198-202.
100. Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of

- myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 1990;13:187-191.
101. Ormrod AN. Myasthenia gravis in a cocker spaniel. *Vet Rec* 1961;73:489-490.
 102. Palmer AC. Myasthenia gravis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1980;10:213-221.
 103. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-2.
 104. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, Taylor SM, Shelton GD, Ekenstedt KJ, Mickelson JR. A canine DNM1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nature Gen* 2008;40:1235-1239
 105. Pellegrino F, Pacheco E, Vazzoler ML. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (Marzo 2008-Junio 2010). Parte I. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria* 2011;(2)1:78-96.
 106. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:427-435
 107. Plomp JJ, van Kempen GT, de Baets M, Graus YM, Kuks JB, Molenaar PC. Acetylcholine release in myasthenia gravis: Regulation at single end-plate level. *Ann Neurol* 1995;37:627-636.
 108. Ragheb S, Lisak RP. The thymus and myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:311-27.
 109. Raica M, Cimpean AM, Ribatti D. Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin Exp Med* 2008;8:61-4.
 110. Reyes E, Olivares H, Espíritu S. Manejo anestésico del paciente con miastenia gravis. *Anales médicos* 2003; 48:156-161.
 111. Rioux JD, Goyette P, Vyse TJ et al. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immunemediated diseases 2009. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*;106(44):18680-18685.
 112. Rodgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltuft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol* 1987;67(1):82-88
 113. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striation antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol* 2005;62(3):442-446.
 114. Rostedt Punga A, Ahlqvist K, Bartoccioni E, Scuderi F, Marino M, Suomalainen A, et al. Neurophysiological and mitochondrial abnormalities in MuSK antibody seropositive myasthenia gravis compared to other immunological subtypes. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1434-43.
 115. Roxanis I, Micklem K, Willcox N. True epithelial hiperplasia in the thymus on early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol* 2001;112(1-2):163-173.
 116. Rupp A, Galban-Horcajo F, Bianchi E, et al. Anti-GM2 ganglioside antibodies are a biomarker for acute canine polyradiculoneuritis. *J Peripher Nerv Syst* ;2013;18:75-88.
 117. Rusbridge C, White RN, Elwood CM, et al. Treatment of acquired myasthenia gravis associated with thymoma in two dogs. *J Small Anim Pract* 1996;37(8):376-380.
 118. Sahashi K, Engel AG, Lindstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the endplate of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978;37:212-223.
 119. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978-80.
 120. Sanes JR, Lichtman JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosc* 2001;2(11):791-805
 121. Scadding GK, Vincent A, Newsom-Davis J, Henry K. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: Correlation with thymic histology. *Neurol* 1981;31:935
 122. Scarpino S, Di Napoli A, Stoppacciaro A, Antonelli M, Pilozzi E, Chiarle R et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol* 2007;149(3):504-512
 123. Scott-Moncrieff JC, Cook JR Jr, Lantz GC. Acquired myasthenia gravis in a cat with thymoma. *J Am Vet Med Assoc* 1990;196:1291-1293.
 124. Scuderi F, Marino M, Colonna L, Manneffa F, Evoli A, Provenzano C, et al. Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of 'seronegative' myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement. *Lab Invest* 2002; 82:1139-46
 125. Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-Barré Syndrome Animal Model: The First Proof of Molecular Mimicry in Human Autoimmune Disorder. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2011, Article ID 829129, 5 pages, 2011. doi:10.1155/2011/829129
 126. Shelton GD, Cardinet GH, Lindstrom JM. Canine and human myasthenia gravis autoantibodies recognize similar regions on the acetylcholine receptor. *Neurol* 1988;38:1417-1423.
 127. Shelton GD. Disorders of neuromuscular transmission. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1989a;4:126-132.
 128. Shelton GD. Canine seronegative acquired myasthenia gravis. *Proceedings of the 7th ACVIM Forum*, May 1989b:999-1002.
 129. Shelton GD, Willard MD, Cardinet GH, et al: Acquired myasthenia gravis. Selective involvement of esophageal, pharyngeal, and facial muscles, *J Vet Intern Med* 1990;4(6):281-284.
 130. Shelton GD, Schule A, Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:1428-1431.
 131. Shelton GD. Myasthenia gravis: lessons from the past 10 years. *J Small Anim Pract* 1998;39:368-372.
 132. Shelton GD. Acquired myasthenia gravis: what we have learned from experimental and spontaneous animal models. *Vet Immunol Immunopathol* 1999;69:239-249.
 133. Shelton GD, Ho M, Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in cats: 105 cases (1986-1998). *JAVMA* 2000;216(1):55-57.
 134. Shelton GD, Skeie GO, Kass PH, Aarli JA. Titin and ryanodine receptor autoantibodies in dogs with thymoma and late-onset myasthenia gravis. *Vet Immunol Immunopathol*. 2001;78(1):97-105.
 135. Shelton GD, Lindstrom JM. Spontaneous remission in canine myasthenia gravis: Implications for assessing human MG therapies. *Neurol* 2001;57:2139-2141.
 136. Shelton GD. Routine and specialized laboratory testing for the diagnosis of neuromuscular diseases in dogs and cat. *Vet Clin Pathol* 2010;39:278-295.
 137. Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N,

- Hato N, Yamada H, Jie C, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 2006;116:1016-24
138. Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005;57(2):289-293.
 139. Sims MH, McLean RA. Use of repetitive nerve stimulation to assess neuromuscular function in dogs. A test protocol for suspected myasthenia gravis. *Prog Vet Neurol* 1990;1(3):311-319.
 140. Stålberg, E Ekstedt. J. Single fibre electromyography and microphysiology of the motor unit in normal and diseased muscle. En: Desmedt, J.E. (ed). *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Karger, Basel 1973;1:113-179.
 141. Stanciu GD, Solcan G. Acute idiopathic polyradiculoneuritis concurrent with acquired myasthenia gravis in a West Highland white terrier dog. *BMC Veterinary Research* 2016;12:111 DOI: 10.1186/s12917-016-0729-1.
 142. Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2065-2068.
 143. Taylor SM. Selected disorders of muscle and the neuromuscular junction. *Vet Clin North Am Small An Pract* 2000;30(1):59-75.
 144. Taylor SM, Shmon CL, Shelton GD, Patterson EE, Minor K, Mickelson JR. Exercise-Induced Collapse of Labrador Retrievers: Survey Results and Preliminary Investigation of Heritability. *J Amer Anim Hosp Assoc* 2008;44(6):295-301.
 145. Taylor SM, Shmon CL, Adams VJ, Mickelson JR, Patterson EE, Shelton GD. Evaluations of Labrador Retrievers With Exercise-Induced Collapse, Including Response to a Standardized Strenuous Exercise Protocol. *J Amer Anim Hosp Assoc* 2009;45(1):3-13.
 146. Tether J. Intravenous neostigmine in diagnosis of myasthenia gravis. *Ann Int Med* 1948;29:1132-1138.
 147. Thiruppathi M, Rowin J, Li Jiang Q, Sheng JR, Prabhakar BS, Meriggioli MN. Functional defect in regulatory T cells in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1274:68-76.
 148. Tilley LP, Smith Jr, FW. *Blackwell's five-minute Veterinary consult: canine and feline* 2015. John Wiley & Sons.
 149. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, Pestronk A, Winkelstein JA, Fishbeck KH, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977;296(3):125-131.
 150. Trepanier LA. Medical management of hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21:22-28.
 151. Tsigoulis G, Dervenoulas G, Tzartos SJ, Zompola C, Papageorgiou SG, Voumvourakis K. Double seropositive myasthenia gravis with acetylcholine receptor and lipoprotein receptor-related protein 4 antibodies. *Muscle Nerve* 2014;49:930-931
 152. Tzartos S, Langeberg L, Hochschwender S, Lindstrom J. Demonstration of a main immunogenic region on acetylcholine receptors from human muscle using monoclonal antibodies to human receptor. *FEBS Lett* 1983;158:116-118.
 153. Tzartos SJ, Langeberg L, Hochschwender S, Swanson LW, Linstrom J. Characteristics of monoclonal antibodies to denatured Torpedo and to native calf acetylcholine receptor: species, subunit and region specificities. *J Neuroimmunol* 1986;10:235-253.
 154. Tzartos SJ, Seybold ME, Lindstrom JM. Specificities of antibodies to acetylcholine receptors in sera from myasthenia gravis patients measured by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:188-192.
 155. van der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007;317(5844):1554-1557
 156. Vandiedonck C, Beaurain G, Giraud M et al. Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia 2004. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*;101(43):15464-15469
 157. Vernau KM. Beyond Tensilon and Titers: Myasthenia Gravis - Veterinary neurology symposium 2009. VIN Foundation.
 158. Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ et al. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology* 1998;50:1806-1813.
 159. Viegas S, Jacobson L, Waters P, Cosins J, Jacob S, Leite MI, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-52.
 160. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in Myasthenia Gravis. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin Exp Immunol* 1982;49:257-265
 161. Vincent A, Whiting PJ, Schleup M et al. Antibody heterogeneity and specificity in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1978;505:326-32
 162. Washabau RJ. Gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal prokinetic therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33(5):1007-1028
 163. Webb AA, Taylor SM, McPhee L. Focal myasthenia gravis in a dog. *Canadian Vet J* 1997;38:493-495.
 164. Wilks, S. On cerebritis, hysteria, and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebro-spinal centres. *Guy's Hosp Rep.* 1877;22:7-55
 165. Yang L, Maxwell S, Leite MI, Waters P, Clover L, Fan X et al. Non-radioactive serological diagnosis of myasthenia gravis and clinical features of patients from Tianjin, China. *J Neurol Sci* 2011;301(1-2):71-76
 166. Younger DS, Raksadawan N. Medical therapies in myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:329-36
 167. Zagoriti Z, Kambouris ME, Patrinos GP, Tzartos SJ, Poulas K. Recent Advances in Genetic Predisposition of Myasthenia Gravis. *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 404053, 12 pages, 2013. doi:10.1155/2013/404053
 168. Zhang B, Luo S, Wang Q, Suzuki T, Xiong WC, Mei L. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron* 2008;60:285-97
 169. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:445-51.
 170. Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:386-90.

Polirradiculoneuritis aguda canina y felina (polirradiculoneuropatía inmunomediada)

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Introducción

La Polirradiculoneuritis Aguda Canina (PAC) es un trastorno inflamatorio inmunomediado de curso agudo que afecta normalmente a los axones y la mielina de las raíces espinales y los nervios periféricos, con mayor compromiso de las raíces ventrales (Ródenas 2012). Debido a la similitud de los signos clínicos se considera el equivalente al síndrome de Guillain-Barré de los humanos (SGB) (Ródenas 2012; Gross et al. 2016).

Las primeras analogías entre casos de veterinaria y SGB fueron reconocidas en la enfermedad conocida como parálisis del perro mapachero, un síndrome paralítico provocado por la inoculación de saliva de mapache (Cuddon 2002; Cummings y Haas 1972; Cummings et al. 1982). Posteriormente, estas similitudes fueron observadas en otras polirradiculoneuritis caninas inmunomediadas sin que mediara contacto con saliva de mapache y con respuesta exitosa a un tratamiento similar al que se aplica en los humanos (Hirschvogel et al. 2012), y el cuadro clínico fue denominado PAC (Cuddon 2002; Hirschvogel et al. 2012; Chetboul 1989).

Las neuropatías disímunes de causa desconocida, con una presentación clínica menos estereotípica, también se han comunicado en gatos (Gerritsen et al. 1996; Gutiérrez-Quintana et al. 2015; Henke et al. 2009; Granger et al. 2008; Bensfield et al. 2011;

Jeandel et al. 2015). La escasa literatura acerca de las neuropatías inmunomediadas en felinos establece características similares a la PAC (Gerritsen et al. 1996; Granger et al. 2008; Malik et al. 1991; Lane y de Lahunta 1984), aunque no se ha determinado aún su semejanza con el SGB.

En la actualidad, y para evitar confusión debido a los diferentes términos y acrónimos utilizados en las diferentes especies, se ha propuesto la denominación de Polirradiculoneuropatía Inmunomediada (PNIM) para referirse al grupo de las neuropatías disímunes (Gross et al. 2016).

La PNIM es una de las polineuropatías más comunes en los perros y en los gatos (Braund 1996; Chrisman 2001; Duncan 1991; Gross et al. 2016; Herrtage y McKerrel 1995). En un trabajo reciente se comunicó que el 23% de las biopsias de nervio caninas y el 59% de las felinas remitidas a un centro de histopatología de referencia por neurólogos veterinarios fueron consistentes con PNIM (Gross et al. 2016). De acuerdo a la experiencia del autor, esta patología representa el 6% de las enfermedades neuromusculares y el 0,35% del total de los trastornos neurológicos en los perros (Pellegrino et al. 2011).

Probablemente, las PNIM son subdiagnosticadas en la práctica clínica, por varios motivos: procedimientos diagnósticos inadecuados, remisión espontánea, o eutanasia prematura ante un cuadro de tetraplejía de presentación aguda (Gross et al. 2016).

Etiología

Se ha propuesto que las PNIM en los humanos (Shahrizaila y Yuki 2011), perros (Cuddon 2002; Rupp et al. 2013) y gatos (Gross et al. 2016) se originan en una respuesta inmune redirigida contra los componentes de la mielina o los antígenos de la membrana axonal (Zhang et al. 2013). En base al hallazgo de una disminución transitoria de las corrientes de sodio neuronal en el LCR y a la recuperación rápida de los pacientes, se ha sugerido que el SGB de los humanos podría ser explicado como una canalopatía transitoria inmunomediada de los canales de sodio (Brinkmeier et al. 1992).

Mientras que la parálisis del perro mapachero puede reproducirse por inoculación de saliva de mapache, el mimetismo molecular responsable de la PNIM en perros, gatos y humanos resulta de la exposición previa a antígenos en el curso de una infección o vacunación, y a patógenos ambientales (Cuddon 2002; Sejvar et al. 2011), aunque en la forma idiopática la PNIM puede ocurrir sin ningún antecedente (Braund 1995; Northing et al. 1981; Ushikoshi 2003).

Fisiopatología

La fisiopatología de la PNIM no está totalmente comprendida, aunque se sospecha de una alteración inmunomediada que provoca desmielinización y degeneración

axonal, principalmente en las raíces ventrales de los nervios espinales (Chrisman 1994; Duncan 1991; Steiss et al. 1985, Zhang et al. 2013), de forma equivalente al SGB de los humanos (Ródenas 2012, Gross et al. 2016).

Clásicamente, el SGB se consideraba una polirradiculoneuropatía desmielinizante e inflamatoria aguda, de curso monofásico y predominio motor, con pronóstico benigno en la mayoría de los casos (Berciano 2003). Este concepto fue variando a lo largo del tiempo con la descripción de un creciente número de síndromes polineuropáticos de rápida evolución, que han sido divididos en 4 categorías clínicas principales: Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Aguda (de su sigla en inglés, AIDP), Polineuropatía Axonal Motora Aguda (de su sigla en inglés, AMAN), Polineuropatía Axonal Motora/Sensitiva Aguda (de su sigla en inglés, AMSAN), y síndrome de Miller-Fisher (Griffin et al. 1996; Hahn 1998). Existe un quinto tipo de SGB, de rara presentación y mecanismo desconocido, denominado Neuropatía Aguda Autonómica (Walling y Dickson 2013).

El SGB se considera un ejemplo típico de enfermedad pos infecciosa (Berciano 2003); se ha demostrado que el 75% de los casos están precedidos de ciertas infecciones o de inmunizaciones. Los agentes infecciosos más frecuentes son virales (citomegalovirus, Epstein-Barr o varicela zoster) o bacterianos (*Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae* o *Mycoplasma pneumoniae*) (Hughes 1990; Hahn 1998; Ho et al. 1998). La respuesta inmunológica frente a los antígenos bacterianos o virales ha sido implicada en la patogenia del SGB. Dicha respuesta induce la producción de anticuerpos que tienen reacción cruzada con epítomos neurales, debido al mimetismo molecular existente entre ciertos epítomos infecciosos y ciertos componentes gangliosídicos del SNC (Hahn 1998; Ho et al. 1998; Torricelli 2009; Walling y Dickson 2013). Sin embargo, solamente se encontró una fuerte asociación entre SGB y anticuerpos gluco-lipídicos en el síndrome de Miller-Fisher, en el que anticuerpos dirigidos contra GQ1b, GD3 y GT1a están presentes en el 96% de los casos (Berciano 2003; Walling y Dickson 2013). Dichos anticuerpos reconocen epítomos expresados en la región nodal de los sistemas neurales responsables del desarrollo del síndrome (O'Leary y Willison 2000; Gallardo et al. 2001). Los epítomos neurales

de AMAN/AMSAN podrían ser los gangliosídicos GM1, GD1a, GalNAc-GD1a y GD1b (Walling y Dickson 2013), aunque la asociación entre formas axonales del SGB y anticuerpos antigluco-lipídicos no es constante. La identificación de anticuerpos frente a galactocerebrósido (LM1 o SGPG) en AIDP ha sido detectada en un pequeño número de casos (O'Leary y Willison 2000). En un trabajo se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-GM2 en el 52% (14/25) de los perros con PAC (Rupp et al. 2013).

En un trabajo en el que se intentó establecer una relación entre PAC y evidencia serológica de exposición a diversos agentes infecciosos (*Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*; *Neospora caninum*, *Campylobacter jejuni* y virus de Distemper canino), se comunicó que los perros con PAC tenían mayor probabilidad de presentar títulos de anticuerpos séricos de IgG contra *T. gondii* (pero no de IgM) que los perros control (55.8% vs 11.4%). Debido a la complejidad de *Toxoplasma*, se encontraron varios patrones de reconocimiento antigénico comunes en los perros afectados y en los perros control. Un antígeno con una masa molecular aparente de 36 kDa fue hallado en 2 perros con PAC, y en ninguno de los perros controles. Este antígeno fue comunicado como diana específica de las IgG en gatos experimentalmente infectados con *T. gondii*, en mujeres embarazadas con signos clínicos de toxoplasmosis, y en ganado vacuno, ovino y caprino con enfermedad clínica. En vista de los resultados, se postuló que el antígeno 36 kDa podría poseer un epítomo antigénico similar a los gangliosídicos del tejido nervioso canino, responsable del mimetismo molecular que desencadena la respuesta inmune en algunos casos de PAC (Holt et al. 2011). Sin embargo, en un estudio posterior, solamente el 7% de los perros con PAC fueron positivos para *T. gondii* (Rupp et al. 2013).

En lo que se refiere a los cambios histopatológicos, la PNIM se caracteriza por una neuritis de tipo linfo-histiocítica dirigida a las fibras nerviosas (Gross et al. 2016). Se observa desmielinización segmentaria que afecta principalmente a las raíces espinales, diferentes grados de degeneración axonal e infiltración de células inflamatorias, cuyo tipo varía según el curso de la enfermedad. Las lesiones de mayor gravedad se observan en las raíces ventrales (Cummings y Haas 1972).

En las PNIM de perros y gatos se ha comunicado que la respuesta inmune se encuentra dirigida hacia las hendiduras de Schmidt-Lantermann (HSL), el complejo nodo-paranodo (CNP), o hacia ambas estructuras (Gross et al. 2016). En base a las características de los cambios infiltrativos e inflamatorios se han descrito 4 subtipos, algunos de los cuales indican la localización de los antígenos blanco primarios, mientras que otros representan la convergencia de lesiones en una etapa más tardía, a consecuencia de la propagación de epítomos (Gross et al. 2016). El subtipo 1 presenta células inflamatorias diseminadas a lo largo del segmento internodal; la mayoría de ellas se encuentra en el borde de la célula de Schwann sobre la HSL, o invadiendo esta estructura. El subtipo 2 se caracteriza por la presencia de células inflamatorias dirigidas al CNP; la respuesta inmune comienza en el espacio nodal y, en estadios más avanzados, se adhiere a los paranodos retraídos, que a menudo se encuentran dismórficos. En base al estadio clínico y a los grados de infiltración celular se distinguen un subtipo temprano 2a y un subtipo tardío 2b, más celular. El subtipo 3 presenta una afección de similar intensidad en la HSL y del CNP en el interior de las mismas fibras. En el subtipo 4 se observa una severa invasión del CNP, acompañada por un moderado compromiso de la HSL (Gross et al. 2016).

En los perros, la mayoría de los pacientes presentan el subtipo 2 (47%) con distribución similar de los estadios 2a y 2b, seguidos por los subtipos 1 (37%) y 3 (16%). El subtipo 4 no se evidenció en esta especie. En cambio, dicho subtipo fue el más frecuente en los gatos (47%), seguido de los subtipos 3 (33%) y 1 (13%), con un solo caso de PNIM del subtipo 2, de estadio 2b (Gross et al. 2016).

Manifestaciones clínicas

En las PMNI los signos clínicos varían desde debilidad muscular intensa con signos de motoneurona inferior (MNI) a tetraplejía flácida. El cuadro más frecuente consiste en una paraparesia con hiporreflexia en los miembros pelvianos y disfonía, que progresa rápidamente, en 24 a 48 horas, a una tetraplejía flácida con hipo o arreflexia en los 4 miembros (**video 1**, **video 2** y **video 3**); el reflejo perineal suele ser normal (Lunn y

Willison 2009; Cuddon 2002; Hirschvogel et al. 2012; Volk et al. 2011). Debido a las diferencias entre especies en lo que se refiere a la locomoción y la postura, los casos de PMNI en gatos pueden presentarse a la consulta en forma mucho más tardía que los perros (Volk et al. 2011).

Al ser una lesión que afecta fundamentalmente las raíces ventrales, la sensibilidad está preservada (ver **video 3**) (Cuddon 2002; Chrisman 2001; Duncan 1991; Ushikoshi 2003). Es frecuente observar áreas de hiperestesia en el tronco y las extremidades (Ródenas 2012). En algunos casos puede ocurrir compromiso de los nervios craneanos con atrofia de los músculos faciales o disfagia. Algunos animales pueden mantener la movilidad voluntaria de la cola (Chrisman 2001). Si hubiera compromiso de los nervios intercostales y frénicos puede ocurrir el desarrollo de una parálisis respiratoria (Chrisman 1985). Los pacientes afectados mantienen la micción y defecación voluntaria y su estado mental es normal. Pueden comer y beber si se los ayuda (Ródenas 2012). Muy raramente los signos pueden iniciarse y desarrollar mayor gravedad en los miembros torácicos, simulando una lesión en la intumescencia cervicotorácica o una neuritis del plexo braquial (Granger 2011). La propiocepción en algunos casos es normal, siempre y cuando se sujete al individuo afectado en forma adecuada, excepto cuando la alteración motora es tan severa que no les permita reposicionar el miembro evaluado (seudodeficiencia de la acomodación propioceptiva) (Dewey y Cerda-Gonzalez 2008).

En un trabajo reciente se describieron las características clínicas de la PNIM en una serie de 34 casos (19 perros y 15 gatos) (Gross et al. 2016). En los perros, el inicio del cuadro clínico fue principalmente agudo (79%), y ocasionalmente insidioso (21%). El 26% de los animales se presentó a la consulta con paraparesia no ambulatoria, y el 11% con tetraplejía. Los perros restantes eran ambulatorios; ese grupo presentaba signos variables como tetraparesia (42%), paresia uni o bilateral de los miembros torácicos (5%), paraparesia (5%) o claudicación de los miembros pelvianos (5%). Los reflejos espinales no pudieron ser obtenidos en uno de los animales; en los 18 restantes se encontraron reducidos; el 47% presentaba reducción del reflejo flexor, el 11% del reflejo patelar,

el 5% del reflejo tibial craneal y el 5% del reflejo extensor carporradial. Tres perros presentaron deficiencias de la acomodación propioceptiva. Se observaron deficiencias de los nervios craneanos en el 44% de los animales en términos de respuesta de amenaza anormal (11%), reducción del reflejo palpebral (5%), paresia facial (5%) y parálisis laríngea (5%) (**video 4, video 5, video 6, video 7 y video 8**). Un perro presentó hiperestesia (Gross et al. 2016).

De forma similar a los perros, el inicio de la enfermedad fue agudo en la mayoría de los gatos afectados (73%). En un 20% se observó un inicio insidioso consistente en renuencia a caminar y anormalidades en la marcha y/o postura. En uno de los animales afectados no se pudieron obtener datos confiables acerca del inicio del cuadro. En relación a los signos clínicos, el 40% de los gatos estaban tetraparésicos no ambulatorios (**video 9**). Los restantes, ambulatorios, presentaban tetraparesia (27%), paraparesia (27%) o se mostraban fácilmente fatigables (7%) (**video 10**) (Gross et al. 2016). Se documentó una disminución de los reflejos espinales en todos los gatos; la mayoría presentaba disminución del reflejo flexor (67%), depresión del reflejo patelar (53%), del reflejo tibial craneal (27%) y ausencia del reflejo flexor en los miembros torácicos (7%) o en los miembros pelvianos (7%). En un 27% de los casos se observó deficiencia en la acomodación propioceptiva. Uno de los gatos presentaba disestesia e hiperestesia en los miembros pelvianos y en la cola, mientras otro gato mostraba reducción de la sensibilidad cutánea. En 4 de los gatos se halló compromiso de los nervios craneanos, manifestados como nistagmo (7%), paresia facial (7%), disminución de la respuesta de amenaza (7%) y reducción del reflejo palpebral (7%) (Gross et al. 2016).

Diagnóstico

El diagnóstico de PNIM se realiza en base a la historia de parálisis flácida ascendente, y a los signos clínicos prevalentes. Hay que sospechar de este tipo de trastorno en cualquier paciente con signos de MNI en los 4 miembros de inicio agudo y rápida progresión. El examen neurológico habitualmente muestra tetraparesia/plejía flácida con hipo/arrexia generalizada excepto en la región perineal (Ródenas 2012; Ushikoshi 2003).

En los humanos, los signos obligatorios requeridos para el diagnóstico del SGB incluyen: (a) debilidad motora progresiva que compromete más de una extremidad con una duración máxima de 4 semanas; (b) arreflexia o marcada hiporreflexia en al menos un reflejo miotático; (c) exclusión de otras etiologías mediante métodos apropiados (Torricelli 2009). Los criterios adicionales que apoyan fuertemente el diagnóstico consisten en ausencia inicial de fiebre; progresión en días a pocas semanas; comienzo de la recuperación 2 a 4 semanas después de cesar la progresión; debilidad relativamente simétrica; signos y síntomas sensitivos leves; compromiso de nervios craneanos; elevación de la proteína en el LCR después de la primera semana de comenzados los signos clínicos; enlentecimiento de la conducción nerviosa o prolongación de la onda F; disfunción autonómica; seropositividad para anticuerpos específicos (Torricelli 2009).

Los determinantes diagnósticos en perros y gatos están menos definidos (Gross et al. 2016). Las recomendaciones enfatizan los hallazgos del examen neurológico (la rapidez del inicio y la progresión a tetraplejía), de los métodos electrodiagnósticos y del análisis de LCR (Cuddon 2002; Granger 2008; Volk et al. 2011).

La electroneuromiografía, que incluye estudios de electromiografía (EMG) y velocidad de conducción nerviosa (VCN) puede contribuir a caracterizar la lesión. El hallazgo más constante en el EMG es la presencia de actividad espontánea que sugiere denervación (ondas agudas positivas, potenciales de fibrilación), que se observa a partir de los 4 o 5 días (Cuddon 1998). La VCN puede estar normal o ligeramente disminuida. Los potenciales de acción muscular, dispersos y de amplitudes menores a lo normal, sugieren lesión axonal (Chrisman 1975; Cuddon 1998; Northing et al. 1981). La valoración de la onda F (retrasada o ausente) sugiere desmielinización de las raíces ventrales y de la porción proximal del nervio (Cuddon 2002). Todas estas características contribuyen a reducir los diagnósticos diferenciales (Añor 2014; Cuddon 1998; Hirschvogel et al. 2012). Sin embargo, los signos electroneurográficos pueden ser muy variables, y los resultados de los estudios son controvertidos (Gross et al. 2016). Un estudio de 15 casos de PAC incluyó

entre los hallazgos cambios compatibles con desmielinización, lesión axonal motora o lesiones mixtas (Melis et al. 2010).

Diagnóstico diferencial

Los trastornos que presentan signos similares a las PNIM en perros y gatos, y que se constituyen en los principales diagnósticos diferenciales son las polirradiculoneuritis infecciosas, la parálisis por garrapatas, la miastenia gravis en su forma fulminante, el envenenamiento por mordeduras de serpiente, el botulismo (Cuddon 2002; Gerritsen et al. 1996; Coleman 1998; Añor 2014; Shahrizaila et al. 2011; Rupp et al. 2013), y la enfermedad por denervación distal (Griffiths y Duncan 1979; Duncan 1991; Braund 2003).

Tratamiento

Si bien no existe un tratamiento específico para esta enfermedad, el uso de inmunoglobulinas por vía IV parece acelerar el tiempo de recuperación. En un estudio se comunicó que la mediana del tiempo de recuperación para la ambulación sin asistencia en los perros con PAC tratados con inmunoglobulinas por vía IV fue de 27.5 días, contra 75.5 días en los perros sin tratamiento (Hirschvogel et al. 2012). El mecanismo de acción de las inmunoglobulinas IV en las enfermedades autoinmunes no está suficientemente aclarado. Es muy probable, sin embargo, que dependa fundamentalmente del bloqueo funcional de los receptores Fc de los macrófagos, la supresión de los anticuerpos antiidiotipo y la modulación en la producción y liberación de citocinas, principalmente la interleucina (IL) 1, IL 6 y el FNT α (Gómez-Puerta et al. 2003).

El tratamiento de la PNIM se basa en el manejo del animal en decúbito y la ventilación asistida en los casos de animales con disnea y parálisis respiratoria. El uso de corticosteroides es controvertido debido a los relatos de remisión espontánea o a la poca eficacia en la respuesta clínica inmediata a la aplicación del tratamiento (Cuddon 2002; Northing et al. 1981; Yates 2000). Puede intentarse la terapia con dosis inmunosupresoras de corticosteroides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para impedir la evolución de la enfermedad, aunque normalmente no se observa una buena respuesta, o después de una mejoría inicial se

observa una recaída (Gross et al. 2016). En gatos con severa tetraplejía también ha sido recomendada la utilización de corticosteroides en dosis inmunosupresoras (Chrisman 2001; Shores et al. 1987) o AINEs (Gross et al. 2016); con corticosteroides la mejoría generalmente se observa en la primera semana pos tratamiento con posibilidad de recidiva (Chrisman 1994; Gross et al. 2016; Shores et al. 1987); en un gato se comunicó la resolución permanente del cuadro clínico con el uso de AINEs (Gross et al. 2016). El uso de analgésicos también ha sido indicado para los animales debido a la probable hiperestesia que puede ocurrir (Yates 2000).

El pronóstico es bueno para los animales que no desarrollan complicaciones (por ejemplo, respiratorias). Los animales con parálisis del mapachero o PAC pueden demorar semanas a meses para recuperarse y en algunos casos pueden permanecer algunas deficiencias neurológicas residuales. Esporádicamente algunos pacientes pueden recidivar y presentar un cuadro de polirradiculoneuritis crónica.

Referencias bibliográficas

1. Añor S. Acute lower motor neuron tetraparesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:1201-22.
2. Bensfield AC, Evans J, Pesayco JP, Mizisin AP, Shelton GD. Recurrent demyelination and remyelination in 37 young Bengal cats with polyneuropathy. *J Vet Intern Med*; 2011;25:882-9.
3. Berciano J. Patología axonal en el síndrome de Guillain-Barré: una fisiopatología compleja. *Neurología*; 2003; 18(3):121-131.
4. Braund KG. Localizing lesions by recognizing neuropathic, myopathic, multifocal, and paroxysmal syndromes. *Veterinary Medicine*, 1995; 90(2):168-179.
5. Braund KG. Endogenous causes of neuropathies in dog and cats. *Veterinary Medicine*, 1996; 91(8):740-754.
6. Braund KG. Neuropathic disorders. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment, Vite C.H. (Ed.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.avis.org), 2003; A3222.0203.
7. Brinkmeier H, Wollinsky KH, Hulser PJ, Seewala MJ, Mehrkens HH, Rudel R. The acute paralysis in Guillain Barré syndrome is related to a Na⁺ channel blocking factor in the cerebrospinal fluid. *Pflugers Arch*, 1992;421:5527.
8. Chetboul V. Cas clinique: polyradiculonévrite post-vaccinale. *POINT Vet*; 1989;21:83-85.
9. Chrisman CL. Differentiation of Tick Paralysis and Acute Idiopathic Polyradiculoneuritis in the Dog Using Electromyography. *J Am Anim Hosp Assoc* 1975;11(4):455-458
10. Chrisman CL. Clinical Manifestation of Multifocal Peripheral Nerve and Muscle Disorders of Dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1985;7(4):355-359
11. Chrisman CL. Diffuse neuromuscular disorders. *The Veterinary Quarterly*, 1994; 16(1):25S-27S
12. Chrisman CL. Flaccid felines – polyneuropathies of cats. *Proceeding 19th American College of Veterinary Internal Medicine*, 2001, Denver-CO, 386-389
13. Coleman ES. Clostridial neurotoxins: Tetanus and botulism. *Comp Cont Educ Pract Vet*. 1998;20:1089- 1096.
14. Cuddon PA. Electrophysiologic assessment of acute polyradiculoneuropathy in dogs: comparison with Guillain-Barre syndrome in people. *J Vet Int Med* 1998;12:294-303.
15. Cuddon PA. Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet Clinics North Am Small Anim Pract*; 2002;32:207-49.
16. Cummings JF, Haas DC. Animal model for human disease: Idiopathic polyneuritis, Guillain-Barré Syndrome. Animal model: Coonhound paralysis, idiopathic polyradiculoneuritis of coonhounds. *Am J Pathol.*; 1972;66:189-192
17. Cummings JF, de Lahunta A, Holmes DF, Schultz RD. Coonhound paralysis. Further clinical studies and electron microscopic observations. *Acta neuropathologica*; 1982;56:167-78.
18. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S. Disorders of the peripheral nervous system: mononeuropathies and polyneuropathies. En Dewey CW (ed.) 2nd ed. *A practical guide to Canine and Feline Neurology*. Wiley-Blackwell, 2008;427-467.
19. Duncan ID. Peripheral Neuropathy in the Dog and Cat. *Prog Vet Neurol* 1991; 2(2):111-128
20. Gallardo E, Rojas-García R, Belvis R, Serrano-Munuera C, Ortiz E, Grau JM et al. Anticuerpos antigangliósido: cuándo, cuál y para qué. *Neurología* 2001;16:293-297.
21. Gerritsen RJ, van Nes JJ, van Niel MH,

- van den Ingh TS, Wijnberg ID. Acute idiopathic polyneuropathy in nine cats. *Vet Q*; 1996;18:63-5.
22. Gómez-Puerta JA, Cucho Venegas M, Cervera Segura R, Font Franco J. Inmunoglobulinas endovenosas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Clin Esp* 2003;303(11):548-554.
 23. Granger N, Stalin CE, Brown TB, Jeffery ND. Idiopathic polyradiculoneuropathy in a Bengal cat: electrophysiological findings and 1 year follow-up. *J Feline Med Surg* 2008;10:603-7.
 24. Granger N. Canine inherited motor and sensitive neuropathies: An updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease. *Vet J*; 2011;188:274-285.
 25. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao Cy, Xue P et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:17-28.
 26. Griffiths IR, Duncan I. Distal denervating disease: a degenerative neuropathy of the distal motor axon in dogs. *J Small Anim Pract* 1979; 20:579-592.
 27. Gross S, Fischer A, Rosati M, Matiasek L, Corlazzoli D, Cappello R, Porcarelli L, Harcourt-Brown T, Jurina K, Garosi L, Flegel T, Quitt P, Molin J, Huelsmeyer V-I, Schenk H, Gandini G, Gnirs K, Blot S, Jeandel A, Baroni M, Loderstedt S, Abbiati G, Leithaeuser C, Schulze S, Kornberg M, Lowrie M, Matiasek K. Nodoparanopathy, internodopathy and cleftopathy: target-based reclassification of Guillain-Barré-like immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Neuromuscular Disorders* (2016), <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.nmd.2016.08.015>.
 28. Gutierrez-Quintana R, Cuesta-Garcia N, Wessmann A, Johnston P, Penderis J. Acute motor and sensory polyganglioradiculoneuritis in a cat: clinical and histopathological findings. *J Feline Med Surg* 2015;17:191-4.
 29. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998;352:635-641
 30. Henke D, Vandeveld M, Oevermann A. Polyganglioradiculoneuritis in a young cat: clinical and histopathological findings. *J Small Anim Pract*; 2009;50:246-50.
 31. Herrtage ME, McKerrel RE. Episodic weakness and collapse. In Wheeler SJ, ed. "Manual of Small Animal Neurology", 2da. ed. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association. 1995, 189-207
 32. Hirschvogel K, Jurina K, Steinberg TA, Matiasek LA, Matiasek K, Beltrán E, Fischer A. Clinical course of acute canine polyradiculoneuritis following treatment with human IV immunoglobulin. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2012 Sep-Oct;48(5):299-309. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5651. Epub 2012 Jul 27.
 33. Ho TW, McKhann CM, Griffin JW. Human autoimmune neuropathies. *Ann Rev Neurosci* 1998;21:187-226.
 34. Holt N, Murray M, Cuddon PA, Lappin MR. Seroprevalence of various infectious agents in dogs with suspected acute canine polyradiculoneuritis. *J Vet Intern Med* 2011;25:261-266
 35. Hughes RAC. The Guillain-Barré syndrome. London: Springer-Verlag, 1990.
 36. Jeandel A, Matiasek K, Blot S. Acute idiopathic polyneuritis with spontaneous remission in an Abyssinian cat. *Can Vet J*; 2015;56:1279-82.
 37. Lane JR, de Lahunta A. Polyneuritis in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc*; 1984;20:1006-1008.
 38. Lunn MPT, Willison HJ. Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies. *Postgrad Med J* 2009;85:437-446.
 39. Malik R, France MP, Churcher R, McDonald B. Prednisolone responsive neuropathy in a cat. *J Small Anim Pract*; 1991;32:529-532.
 40. Melis G, Ravera M, Dondi M, Bianchi E. Neurophysiological classification of acute polyradiculoneuropathy in dogs: retrospective study of 15 cases. *Proceedings ESVN/ECVN*. 2010.
 41. Northing JM, Brown MD, Farnbach GC, Steinberg SA. Acute Idiopathic Polyneuropathy in the Dog. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 179:375-379
 42. O'Leary CP, Willison HL. The role of antiglycolipid antibodies in peripheral neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2000;13:583-588.
 43. Pellegrino F, Pacheco E, Vazzoler ML. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (Marzo 2008-Junio 2010). Parte I. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria* 2011;(2):178-96.
 44. Ródenas S. Enfermedades de sistema nervioso periférico, músculo y unión neuromuscular, pp 323-394. En: Morales C, Montoliu P (eds.). *Neurología canina y felina*. Multimédisca Ediciones Veterinarias. Barcelona, España. 2012.
 45. Rupp A, Galban-Horcajo F, Bianchi E, et al. Anti-GM2 ganglioside antibodies are a biomarker for acute canine polyradiculoneuritis. *J Peripher Nerv Syst*. ;2013;18:75-88.
 46. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123-33. doi: 10.1159/000324710. Epub 2011 Mar 21.
 47. Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-Barré Syndrome Animal Model: The First Proof of Molecular Mimicry in Human Autoimmune Disorder. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2011, Article ID 829129, 5 pages, 2011. doi:10.1155/2011/829129
 48. Shores A, Braund KG, McDonald RK. Chronic Relapsing Polyneuropathy in a Cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1987; 23:569-573.
 49. Steiss JE, Braund KG, Clark EG. Inability to Experimentally Produce a Polyneuropathy in Dogs Given Chronic Oral Low Level Lead. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1985; 49(4):401-404
 50. Torricelli RE. Síndrome de Guillain-Barré en pediatría. *MEDICINA* 2009; 69: 84-91.
 51. Ushikoshi WS. Síndromes neuropáticos. En Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L (eds.). *El libro de Neurología para la práctica clínica*. Buenos Aires: Intermédica, 2003; 203-216
 52. Volk HA, Shihab N, Matiasek K. Neuromuscular disorders in the cat: clinical approach to weakness. *J Feline Med Surg* 2011;13:837-49.
 53. Walling AD, Dickson G. Guillain-Barré syndrome. *Am Fam Physician*. 2013;87:191-197.
 54. Yates RM. Acute Idiopathic Polyradiculoneuritis: Recent Developments in Guillain-Barré Syndrome with Possible Application to Coonhound Paralysis in Dogs. *Austral Vet Pract*, 2000; 30(4):168-174
 55. Zhang HL, Zheng XY, Zhu J. Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in Guillain-Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013 Oct;24(5):443-53. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.005. Epub 2013 Jun 21.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES/AS

La **Revista Argentina de Neurología Veterinaria** es una revista científica con evaluación por pares, que publica artículos de investigación originales e inéditos dentro de la materia de Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas y quirúrgicas. Además, publica revisiones de temas científicos, experimentales, clínicos o tecnológicos relevantes y de actualidad, a invitación del Comité Editorial.

Envío y aceptación de publicación de los manuscritos

El envío electrónico de artículos que se deseen publicar se hará a la siguiente dirección de correo electrónico: neurovet@neurovetargentina.com.ar. Junto al manuscrito, se enviará por correo ordinario una copia firmada de la "licencia de exclusividad" que permitirá a la Revista de Neurología Veterinaria publicar el artículo en caso de aceptación. En ella se declara que el manuscrito es original y no se ha remitido a otra revista ni ha sido publicado con antelación, y se especifica la/s persona/s a quien/es pertenece/n los derechos de autor del artículo.

Tras la evaluación, el editor responsable se pondrá en contacto con el correo electrónico de correspondencia para comunicarle la decisión del Comité Editorial sobre la publicación del trabajo, en función de los comentarios de los evaluadores, y en su caso le hará llegar los informes elaborados por los mismos. Los trabajos que vayan a ser publicados y precisen revisión, dispondrán de un plazo razonable antes de volver a enviar la versión corregida a la revista empleando el mismo sistema. Una vez que el Comité Editorial reciba y evalúe la adecuación de los cambios realizados, se pondrá en contacto con el autor de correspondencia para comunicarle la decisión final de publicación del artículo.

Como parte del proceso de envío, se requiere a los autores que sus artículos cumplan con los siguientes requisitos, y que acepten la devolución del material remitido cuando éste no cumpla con tales indicaciones.

Requisitos de los manuscritos

Idioma y longitud

Los artículos tendrán una extensión máxima de 25 páginas o 10.000 palabras y se redactarán en castellano, con un estilo conciso e impersonal. El resumen deberá tener una extensión máxima de 350 palabras.

Formato

Los artículos irán estructurados en los siguientes apartados: título, título abreviado, autor(es), resumen según la norma descrita anteriormente, palabras clave (máximo de seis), introducción, materiales y método, resultados, discusión, agradecimientos, bibliografía, tablas y figuras. Se podrán incluir pies de página, que irán redactados en la página correspondiente e irán numerados consecutivamente.

El artículo se presentará escrito a doble espacio, con las páginas numeradas al igual que las filas que irán numeradas independientemente en cada página. En la primera página se incluirá el título en mayúsculas, el título abreviado, los autores, y el nombre, teléfono, fax y correo electrónico del autor de referencia.

Unidades, nomenclatura y abreviaturas

Las unidades de medida se ajustarán al Sistema Internacional (SI), a excepción de casos en los que otra unidad sea internacionalmente utilizada de forma común. Los nombres científicos de microorganismos y de especies zoológicas o botánicas deberán estar actualizados y escritos en cursiva, y siempre que aparezcan en el título y/o resumen habrá que incluirlos junto a su nombre común. En el resto del manuscrito, el nombre científico se incluirá la primera vez que se cite.

Las abreviaturas de términos biológicos, químicos o de cualquier otro ámbito científico sólo serán empleadas cuando sean internacionalmente reconocidas. El empleo de abreviaturas presupone la incorporación entre paréntesis del término al que sustituyen, la primera vez que se utilicen.

Tablas y figuras

Se empleará la palabra **tabla** para referirse a tablas y cuadros que se relacionarán en el texto como tablas. Se compondrán sin líneas verticales y estarán numerados arábigamente. Toda tabla llevará un breve texto, tan explicativo como sea posible, evitando, no obstante, redundancias con el texto.

Figuras, ilustraciones y gráficos. Se mencionarán en el texto como *Figuras*, llevando numeración arábica. Se podrán utilizar fotografías, diapositivas, o archivos en soporte informático para imágenes. Se admitirán imágenes tanto en blanco y negro como en color cuando sea estrictamente necesario para la correcta visualización de detalles concretos. La revista correrá con los gastos de las imágenes en color.

Cada figura y tabla irá en una página independiente junto a su leyenda, al final del artículo.

Citas bibliográficas

Las referencias a las diversas fuentes y citas utilizadas en el texto se harán de las siguientes maneras: (Dewey 2008), (Tyler 1990a; Bunch 2000), Olby (en prensa); para dos autores (Dickinson y LeCouteur 2004); para tres autores o más: (Belerenian et al. 2007).

Las formas de mencionar autores sin fechas concretas serán (com.pers. = comunicación personal), (fide Salazar = dando crédito a Salazar), etc.

Las citas en la Bibliografía incluirán solamente las obras escritas o en prensa citadas en el texto, relacionadas alfabéticamente según el apellido del primer autor. Las citas de un mismo autor se ordenarán cronológicamente, y las de un mismo año se distinguirán mediante letras (1985 a, 1985 b, etc.).

Ejemplos:

a. Artículos en revistas:

Olby N., Blot S., Thibaud J.L., Phillips J., O'Brien D.P., Burr J., Berg J., Brown T., Breen M., 2004. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *J. Vet. Int. Med.* 18:201-208.

Las abreviaturas de las publicaciones periódicas deberán ajustarse a las normas internacionales. Un listado amplio de abreviaturas se encuentra en el "Serial Sources for the Biosis Data Base" del Biological Abstracts.

b. Artículos de contribución en libros:

Dewey C.W., Fletcher D.J. 2008. Head Trauma Mangement, En: Dewey C.R. (ed.), *A practical! guide to canine and feline neurology* (2nd ed.), pp 221-236. Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

c. Libros, tesis y otras publicaciones periódicas:

Dewey C.R. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.). Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

Pellegrino F.C. 2003. Estandarización de los patrones electroencefalográficos de los caninos. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires.

Schermerhorn T., Center S.A., Rowland P.J. et al. 1993. Characterization of inherited portovascular dysplasia in Cairn terriers. *Proceedings of the 11th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Washington DC, p 949.

Empleo de animales de experimentación y otros estudios in vivo

En los trabajos en los que se utilicen animales experimentales se deberá adjuntar su origen, raza, condiciones de manejo, estado sanitario y, en caso necesario, la aprobación para la realización de la experiencia del "Comité de Ética y Bienestar Animal" u organismo equivalente de la Institución donde se haya realizado la experiencia, que garantice que el trabajo se ha realizado de acuerdo a la legislación vigente.

Pruebas de imprenta

El autor de referencia de cada trabajo recibirá antes de la publicación de su artículo, una prueba de imprenta paginada para su supervisión y aprobación definitiva. El plazo de devolución de la misma será inferior a 2 semanas desde su recepción. Con el objeto de evitar retrasos en la publicación, no se permitirá en esta fase la introducción de modificaciones importantes a la versión del manuscrito aceptada por el Comité Editorial.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo incluidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por ella y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.