Meningoencefalitis Granulomatosa en un Caniche Toy; primer reporte en el Uruguay

Granulomatous Meningoencephalitis in Poodle Toy; first report in Uruguay

Fumagalli F[1-4*], Rodríguez-Serpa C[1], Delucchi L[1], Feijóo G[1-2], Romero A[3], Quinteros C[3], Dutra F[3].

[1] Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales, Unidad de Neurología. Facultad de Veterinaria, Universidad de la República. Av. Alberto Lasplaces 1550, C.P 11600, Montevideo – Uruguay

[2] Departamento de Fisiología, Área Farmacología. Facultad de Veterinaria, Universidad de la República. Av. Alberto Lasplaces 1550, C.P 11600, Montevideo – Uruguay

[3] DILAVE Miguel C. Rubino, Laboratorio Regional Este, Treinta y Tres, Uruguay.

[4] Clínica Semiológica, Facultad de Veterinaria. Universidad de la República. Av. Alberto Lasplaces 1550, C.P 11600, Montevideo – Uruguay

[*]Autor para correspondencia: fumavet@adinet.com.uy

Veterinaria (Montevideo) Volumen 54 Nº 208 (2017) 10-14 DOI: https://doi.org/10.29155/VET.23.208.2 Recibido :02/08/2017 Aceptado: 25/10/2017

Resumen

Un canino, macho, Caniche Miniatura de 18 meses de edad, concurrió a consulta neurológica por presentar convulsiones, depresión del sensorio, problemas en la marcha y posible ceguera. Al examen clínico reveló adelgazamiento, bradisfigmia, ataxia además de un estado de estupor con poca respuesta a estímulos. Al examen neurológico presentó atrofia muscular generalizada, dismetría en miembros torácicos y marcha en círculos pequeños, propiocepción negativa en miembros pélvicos, reflejos espinales con signos de Neurona Motora Superior (NMS) en los cuatro miembros, y dolor de cuello. A la evaluación de los nervios craneanos se observó respuesta de amenaza negativa en ambos ojos, el resto de los pares craneanos no mostraron alteraciones. La radiografía de tórax y de columna cervical y la ecografía abdominal no mostraron ninguna alteración. De acuerdo a los signos neurológicos y a la reseña del paciente se realizó el diagnóstico presuntivo de Meningoencefalitis granulomatosa (MEG), confirmada luego por anatomía patológica.

Palabras Clave: Meningoencefalitis granulomatosa, Caniche Toy, anatomía patológica.

Abstract

A male, canine, miniature Poodle, 18-month-old, attends to neurological consultation as a result of seizures, depression state, gait problems, and possible blindness. Clinical examination revealed thinning, slow pulse, ataxia in addition to a state of stupor with little response to stimuli. The neurological examination showed generalized muscle atrophy, dysmetria in the thoracic limbs, walk in closed circles, negative proprioception in pelvic limbs, spinal reflexes with signs of Upper Motor Neuron (UMN) in the four limbs, and neck pain. Negative threat response was observed in both eyes, while the rest of the cranial nerves showed no alterations. Toracic and cervical spine x – ray and abdominal ultrasonography showed no alterations. According to the neurological signs and the patient's report, the presumptive diagnosis of granulomatous meningoencephalitis (GME) was performed. This was confirmed later through pathological anatomy.

Keywords: Granulomatous meningoencephalitis, Toy poodle, pathological anatomy

Introducción

El diagnóstico diferencial de las afecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) en caninos con signos de inicio agudo multifocal o difuso, incluyen, anormalidades genéticas, alteraciones metabólicas, inflamatorias infecciosas e idiopáticas, neoplasias, y la exposición a tóxicos (Schatzberg, 2010). Las enfermedades inflamatorias idiopáticas, no infecciosas son enfermedades bastante comunes del SNC en caninos, dentro de las cuales se destacan tres: la Meningoencefalomielitis granulomatosa (MEMG), la Meningoencefalitis necrotizante (MEN) y la Leucoencefalitis necrotizante (LEN). Cada una tiene características histopatológicas propias y se deben a respuestas aberrantes del sistema inmune contra el SNC (Schatzberg, 2010). Las enfermedades inflamatorias idiopáticas son clasificadas histopatológicamente como es el caso de la MEMG (Granger y col., 2009). Para lograr el diagnóstico de MEMG y diferenciarla de otras patologías, se requiere de varios estudios, incluyendo hemograma completo, bioquímica sanguínea, análisis de orina, radiografía de tórax, ecografía abdominal, resonancia magnética, tomografía axial computarizada y análisis de fluido cerebroespinal (FCE) (Thomas, 1998; O'Neill y col., 2005; Schatzberg, 2010). Para varios autores, a pesar de todos estos estudios, el diagnóstico definitivo antemortem es imposible sin una biopsia del SNC con histopatología (Summers y col., 1995; O'Neill y col., 2005; Schatzberg, 2010). El diagnóstico definitivo se realiza siempre postmortem mediante los hallazgos característicos de la histopatología permiten diferenciarlos de los casos de LEN y MEM (Cordy, 1979; Summers, 1995; O'Neill y col., 2005; Schatzberg, 2010). La MEMG es una enfermedad inflamatoria del SNC de los caninos, la cual afecta el cerebro y/o médula, provoca una meningitis no supurativa con presencia de células mononucleares histiocíticas, linfocíticas y plasmocíticas de distribución perivascular y típicamente caracterizada por manguitos inflamatorios muy densos (meningoencefalitis angiocéntrica) (O'Neill y col., 2005; Schatzberg, 2010). Fue descrita por primera vez por Braund y col., 1978, en seis animales adultos de diferentes razas. Actualmente existen reportes de la enfermedad en todo el mundo, afectando varias razas de caninos (Demierre y col., 2001; O'Neill y col., 2005; Schatzberg, 2010). Se reporta una incidencia relativa de 0,5 a 25% de las todas las enfermedades del SNC de los caninos (Cuddon y Smith-Maxie, 1984; Schatzberg, 2010), ocurriendo con mayor incidencia en hembras de las razas Toys y Terriers (O'Neill y col., 2005; Coates, 2007; Schatzberg, 2010). La edad media de presentación son los 55 meses (rango 5 a 144 meses). La MEGM se caracteriza por presentar tres formas diferentes de síntomas neurológicos, una ocular, focal o diseminada (Fisher, 2002, Coates y col., 2007). La forma ocular es poco frecuente y se caracteriza por pérdida de visión de forma aguda, pupilas dilatadas que no responden al estímulo lumínico y presencia de neuritis del nervio óptico (Fisher, 2002; Schatzberg, 2010). El curso de esta presentación es lento, dura semana o meses y se puede ver asociada también a la forma focal o diseminada de la enfermedad. La forma focal, se caracteriza por presentar convulsiones y es el resultado del efecto de un granuloma en la corteza cerebral (Schatzberg, 2010). La lesión se puede ubicar en cualquier parte del SNC, pero son más frecuentes en encéfalo y tronco encefálico (O'Neill y col., 2005). Es la manifestación más común de las MEMG hasta el 50% de los casos, con un inicio lento y una evolución de tres a seis meses (O'Neill y col., 2005). La forma diseminada tiene un inicio rápido, progresivo de los síntomas nerviosos y con lesiones en todo el encéfalo y raras o ausentes en médula espinal. Los signos clínicos incluyen dolor de cuello, estado mental alterado, disfunción vestibular, parálisis, ataxia y convulsiones (O'Neill y col., 2005; Schatzberg, 2010).

Una vez realizado el diagnóstico de forma presuntiva de la enfermedad, se pueden instaurar diferentes tratamientos con drogas inmunosupresoras, esto podría mejorar los síntomas ya existentes y aumentar el tiempo de sobrevida del paciente, que según diferentes autores va de 2 a 24 meses (Coates, 2007; Schatzberg, 2010). El tratamiento de elección se basa en la administración en una primera etapa de prednisolona a dosis inmunosupresoras, 2mg/k dos veces al día, disminuyendo la dosis de forma gradual dependiendo de la evolución de la sintomatología. La respuesta se ha visto que es mejor si se combina la prednisolona con otras drogas inmunosupresoras (Coates, 2007; Schatzberg, 2010). Otras drogas a ser utilizadas son: Azatioprina, Ciclosporina A, Citosina Arabinósido (Schatzberg, 2010). El pronóstico de recuperación o sobrevida de los casos de MEGM diseminada es muy pobre. Se recomienda en caso de progresión de los síntomas, la valoración de la eutanasia del paciente (Schatzberg, 2010).

El presente reporte describe un caso de MEMG en un Caniche Miniatura, atendido en la Unidad de Neurología perteneciente al Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales del Hospital de la Facultad de Veterinaria (UdelaR). El paciente presentaba síntomas de depresión grave, ataxia y convulsiones, y debido a su evolución desfavorable se decidió la eutanasia y posterior anatomía patológica. Los resultados del estudio patológico confirmaron el diagnóstico de MEGM.

Descripción del Caso

Reseña y motivo de consulta

En noviembre de 2015 se recibió en el Hospital de la Facultad de Veterinaria (UdelaR) la consulta de un Caniche Toy, macho, 10 meses de edad, con 2,900 kg de peso, habiendo presentando varias convulsiones generalizadas tónico-clónicas, depresión grave y ataxia.

Anamnesis Patológica Próxima

El propietario relata que, una semana atrás el paciente presentó una primera convulsión y 24 horas más tarde la vuelve a repetir, pero en cluster (6 episodios convulsivos). Posteriormente a estos episodios, el animal presentó cambios en su conducta, volviéndose apático y en ocasiones mostrando agresividad hacia sus dueños. Se le indican estudios de parámetros hemáticos y bioquímica sanguínea (hemograma, funcional hepático, uremia

y cretininemia, orina completa) y es derivado para la consulta Neurológica.

Examen Objetivo General

Al examen físico el animal fue normotermo y su frecuencia respiratoria normal, bradisfigmia (69 pulsos por minuto). Existía una gran depresión del sensorio, dolor a la palpación de la columna, sobre todo a nivel cervical y ataxia en la marcha.

Examen Neurológico

En la primera consulta neurológica, el paciente concurre en decúbito lateral y en estado de estupor. El animal no presenta respuesta de amenaza, hay estrabismo ventral del ojo derecho, atrofia de los músculos masticatorios y del resto del rostro, pérdida de propiocepción en los cuatro miembros, hiperreflexia en los cuatro miembros. Se indicaron estudios de imágenes (radiografía de tórax, columna cervical, ecografía abdominal), estudios sanguíneos (serología para detectar anticuerpos contra *Toxoplasma gondii y Neospora caninum.* y PCR en búsqueda de Distemper canino). A las 72 horas, el paciente vuelve a consulta neurológica con empeoramiento de los signos neurológicos, por lo cual, los propietarios decidieron realizar su eutanasia.

Necropsia

La necropsia se realizó en la Facultad de Veterinaria el mismo día de la eutanasia, procediéndose a la extracción del encéfalo entero y de muestras de varios órganos para histopatología (riñones, adrenales, hígado, páncreas, corazón, pulmón, y bazo), las cuales fueron enviadas en formol al 10% a DILAVE, Treinta Tres. Para el estudio histopatológico, en DILAVE el encéfalo se cortó transversalmente en láminas de 0.5 cm de espesor y muestras de las distintas regiones y del resto de los órganos se deshidrataron en alcohol, se incluyeron en parafina, se cortaron a 5-7 µm de espesor y se colorearon con Hematoxilina y Eosina (H&E). Muestras seleccionadas del sistema nervioso central se colorearon con el método de Gram para bacterias, y los métodos de coloración del ácido periódico de Schiff (P.A.S) y de plata de Grocott para hongos.

Resultados

De acuerdo a la evolución del cuadro clínico, al examen neurológico, a los resultados de los estudios realizados, los cuales no presentaron alteración ninguna, se llegó al diagnóstico presuntivo de un proceso inflamatorio idiopático del SNC, posiblemente

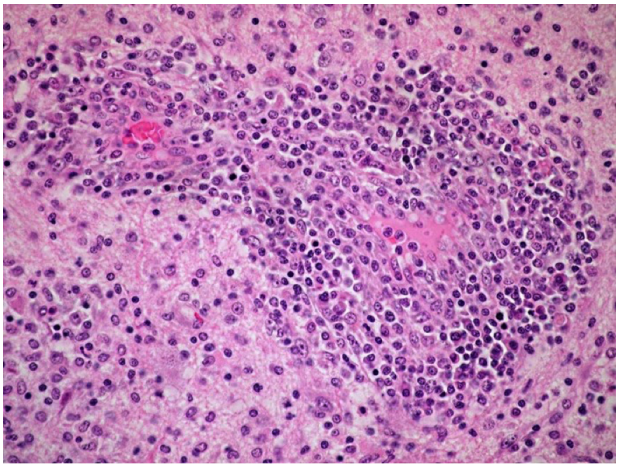

Figura 1. Canino. Corteza occipital. Encefalitis granulomatosa angiocéntrica en sustancia blanca subcortical. Notar macrófagos histiocíticos excéntricos que tienden a invadir el parénquima adyacente (flecha) H&E 400x.

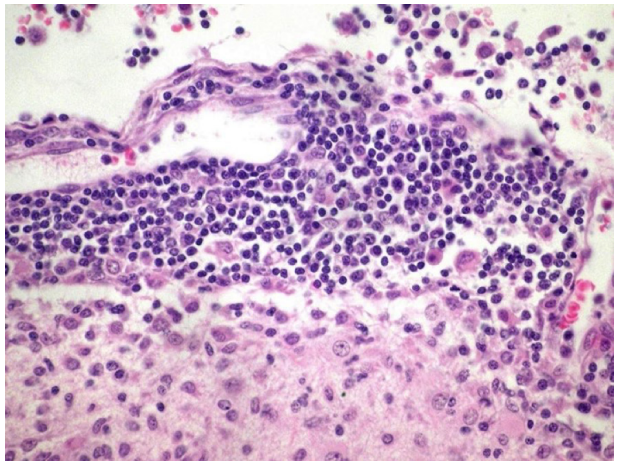

Figura 2. Severa meningitis angiocéntrica con un denso agregado de linfocitos y macrófagos histiocíticos que se extienden al espacio subaracnoideo. H&E 400x.

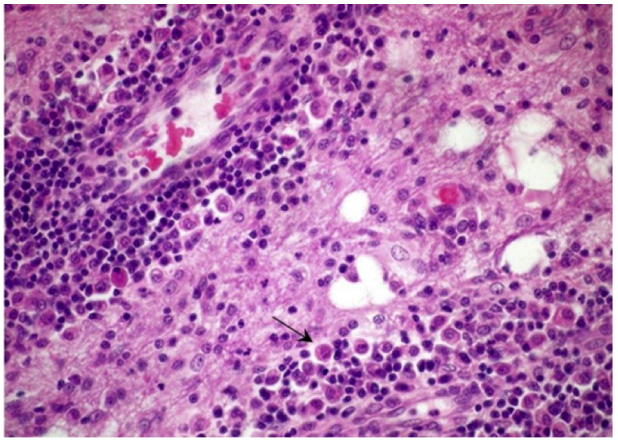

Figura 3. Canino. Sustancia blanca subcortical. Encefalitis angiocéntrica con edema y vacuolización de sustancia blanca periférica. Notar histiocitos excéntricos (flecha). H&E 400x.

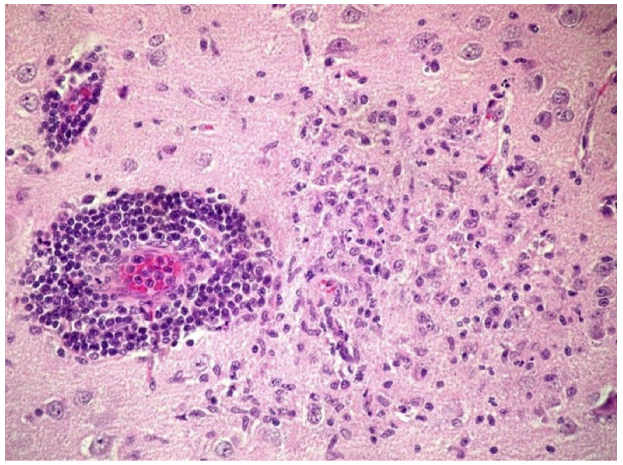

Figura 4. Canino. Corteza gris occipital. Encefalitis angiocéntrica con nódulo inflamatorio y glial adyacente. H&E 400x.

una MEMG. Durante la necropsia no se evidenció ninguna alteración macroscópica de órganos cavitarios, excepto el hallazgo de un estado muy magro de la carcasa. Los hallazgos en el SNC fueron, hemorragias subdurales, y una consistencia blanda de los hemisferios cerebrales, así como de la médula espinal.

Anatomía Patológica / Histopatología

Las lesiones neurológicas macroscópicas eran muy escasas y sutiles, solo se observaron pequeñas áreas focales friables, amarillentas, en la sustancia blanca subcortical a nivel de la región occipital derecha. Microscópicamente, las lesiones consistían en una severa encefalitis y meningoencefalitis, típicamente angiocéntrica, caracterizada por un exudado inflamatorio granulomatoso compuesto predominantemente por histiocitos, linfocitos y menos plasmocitos dispuesto alrededor y a lo largo de los pequeños vasos sanguíneos de la sustancia blanca subcortical (Figura 1), corteza gris, y leptomeninges (Figura 2), principalmente en el lóbulo occipital. La severidad de las lesiones en la corteza gris estaban aparentemente relacionadas a la extensión de inflamación desde las meninges y la sustancia blanca subyacente. Típicamente, los macrófagos histiociticos se disponían excéntricamente a lo largo de los agregados perivasculares (Figura 1 y 3) y tendían a invadir y formar granulomas discretos en el parénquima circundante (Figura 4). La sustancia blanca adyacente presentaba edema, vacuolización y gliosis en las zonas más severamente afectadas (Figura 3). Lesiones similares, pero de menor severidad se encontraron en los núcleos grises de la base, eran más leves en el tálamo, y mínimas o ausentes en el mesencéfalo, puente, médula oblonga, cerebelo y médula espinal. No se encontraron microrganismos, hongos o formas parasitarias con las distintas coloraciones realizadas, ni lesiones de significación patológica en ninguno de los órganos investigados. Las consultas externas realizadas con neuropatólogos expertos de EE.UU fueron todas coincidentes en las lesiones eran características de la forma diseminada de la meningoencefalitis granulomatosa canina o reticulosis canina.

Discusión

Debido a la rápida progresión de los síntomas neurológicos, al deterioro general del paciente, lo cual determinó su eutanasia fue imposible realizar más análisis clínicos, de imágenes, como ser el estudio del líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética. Este tipo de evolución es la reportada en casos diseminados de MEGM (Fisher, 2002; O'Neill y col., 2005; Schatzberg, 2010), en la que los pacientes presentan una sobrevida muy corta (días a semanas). La sintomatología que presentó el paciente en este caso de MEGM (bradicardia, depresión grave, ataxia y convulsiones), coincide con lo reportado por otros autores (Dzyman y col., 1996; Fisher, 2002), y los hallazgos histopatológicos concuerdan con los descriptos para la forma diseminada de la enfermedad en reportes previos en otros países. (Cordy, 1979; Granger y col., 2010).

En conclusión, según nuestro conocimiento, este es el primer diagnóstico de meningoencefalitis granulomatosa en caninos en Uruguay. La enfermedad debe tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales de cuadros nerviosos en caninos.

Agradecimientos

Al Dr. Francisco Uzal y el equipo de neuropatólogos del California Animal Health and Food Safety Laborator, University of California San Bernardino, California, USA, por la colaboración y el intercambio de opiniones sobre la histopatología de la enfermedad.

Bibliografía

1. Braund KG, Vandevelde M, Walker TL. (1978). Granulomatous Meningoencephalomyelitis in six dogs. J Am Vet Med Assoc 172:1195–200.

2.Coates JR. (2007). Emerging Treatments for Granulomatous Meningoencephalomyelitis (GME). Adv Small Anim Med Surg 11: 1-3.

3. Coates JR, Barone G, Dewey CW, Vitale CL, Holloway-Azene NM, and Sessions JK. (2007). Procarbazine as Adjunctive Therapy for Treatment of Dogs with Presumptive Antemortem Diagnosis of Granulomatous Meningoencephalomyelitis: 21 Cases (1998–2004). J Vet Intern Med 21:100-106.

4. Cordy DR. (1979). Canine Granulomatous Meningoencephalomyelitis. Vet Pathol 16: 325-333

5. Cuddon PA, Smith-Maxie L. (1984). Reticulosis of the central nervous system in the dog. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian 6: 23-32.

6. Demierre S, Tipold A, Griot-Wenk ME, Welle M, Vandevelde M and Jaggy A. (2001). Correlation between the clinical course of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs and the extent of mast cell infiltration. Veterinary Record 148: 467-472.

7.Dzyman LA, Tidwell AS. (1996). Imaging diagnosis: Granulomatous meningoencephalitis in a dog. Vet Radiol Ultrasound 37: 428-430.

8. Fisher M. (2002). Disseminated Granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog. Can Vet J 43:49-51.

9. Granger N, Smith PM, Jeffery ND. (2010). Clinical findings and treatment of non-infectious Meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. Vet J 184: 290-297.

10. O'Neill1 EJ, Merrett D, Jones B. (2005). Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. Irish Vet J 58: 86-92.

11. Schatzberg SJ. (2010). Idiopathic Granulomatous and Necrotizing Inflammatory Disorders of the Canine Central Nervous System. Vet Clin Small Anim 40: 101-120.

12. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A. (1995). Inflammatory diseases of the central nervous system. En: Veterinary Neuropathology, St. Louis, Mosby, pp 95-188.

13. Thomas WB. (1998). Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. Clin Tech Small An P 3: 167-178.