



Miastenia gravis canina: Um diagnóstico diferencial para doenças infecciosas de origem neurológica. Relato de Caso

Re
lat

Myasthenia gravis canine: A differential diagnosis for infectious diseases of origin neurological

Kamylla Moura Gadêlha¹, Ilanna Vanessa Prito de Medeiros Oliveira², Luã Barbalho de Macêdo², Muriel Magda Lustosa Pimentel², Eraldo Barbosa Calado³, Mirela Tinucci Costa⁴, Kilder Dantas Filgueira⁵

¹Médica Veterinária Autônoma, Natal, RN, Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró, RN, Brasil.

³Departamento de Ciências Animais, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil.

⁴Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal, SP, Brasil

⁵Hospital Veterinário, UFERSA, Mossoró, RN, Brasil. Autor para correspondência: Hospital Veterinário – UFERSA, BR 110, Km 47, Bairro Presidente Costa e Silva, CEP 59.625-900. Bairro Costa e Silva. Mossoró, RN, Brasil. E-mail: kilder@ufersa.edu.br

RESUMO: A Miastenia gravis (MG) é uma desordem neuromuscular causada por uma redução no número de receptores nicotínicos funcionais de acetilcolina na membrana pós-sináptica. Algumas doenças neurológicas infecciosas podem mimetizar o quadro. O trabalho objetivou descrever um caso de MG na espécie canina, explicitando a conduta no diagnóstico e terapia, além de realizar o discernimento para as principais doenças infecciosas, de repercussão neurológica, que possam apresentar sintomatologia similar. Um canino, macho, com oito meses de idade, sem raça definida, possuía histórico de ataxia e alterações de vocalização. Ao exame físico, o paciente apresentava ataxia, paresia e atrofia muscular dos membros, com tetraparesia flácida. O animal estava consciente, com movimento de cauda presente. Foram executados testes sorológicos para detecção de toxoplasmose e neosporose e ambos exibiram-se negativos. Em virtude da exclusão de possíveis diagnósticos infecciosos presuntivos, estabeleceu-se a suspeita clínica de MG adquirida. Realizou-se infusão endovenosa de 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de anticolinesterásico (metilsulfato de neostigmina). Após quatro minutos, houve melhora clínica e o cão retornou a deambulação, confirmando-se assim o diagnóstico terapêutico e definitivo de MG adquirida. Em seguida, o tratamento ambulatorial preconizado equivaleu à administração do brometo de piridostigmina, na dose de 2 mg.kg^{-1} , via oral, a cada oito horas, até novas recomendações. Torna-se fundamental considerar a MG dentro os diagnósticos diferenciais das neuropatias infecciosas caninas. Uma vez estabelecido um correto diagnóstico e instituindo-se um protocolo de tratamento, haverá um reflexo positivo sobre o prognóstico.

Palavras-chave: doença sináptica; moléstias infecto-contagiosas; distinção; cão.

ABSTRACT: Myasthenia gravis (MG) is a neuromuscular disorder caused by a reduction in the number of functional nicotinic acetylcholine receptors in the postsynaptic membrane. Some infectious neurological diseases can mimic this situation. The study describes a case of MG in dogs, showing the conduct in diagnosis and therapy, in addition to providing the

awareness to major infectious diseases of neurological repercussions that may have similar symptoms. A canine, male, eight months old without a definite breed, had ataxia history and vocalization changes. On physical examination, the patient presented ataxia, paresis and muscle atrophy of the limbs, with flaccid tetraparesis. The animal was conscious, and with his tail movement. Serological tests were performed for the detection of toxoplasmosis and neosporosis and both showed up negative. Due to the exclusion of possible infectious presumptive diagnosis, it was established the clinical suspicion of MG acquired. It was performed intravenous infusion of anticholinesterase (neostigmine), 20 ug.kg-1. After four minutes, there was clinical improvement and the dog returned to walking, confirming thus the therapeutic and definitive diagnosis of MG acquired. Then, the recommended outpatient treatment was equivalent to the administration of pyridostigmine bromide, 2 mg.kg-1, orally, every eight hours until new recommendations. It is essential to consider MG in differential diagnosis of canine infectious neuropathies. Once established the correct diagnosis and a treatment protocol, there will be a positive impact on prognosis.

Keywords: synaptic disease; infectious diseases; distinction; dog.

Autor para correspondência: E-mail: * kilder@ufersa.edu.br

Recebido em 09/09/2015; Aceito em 21/12/2015

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20150060>

INTRODUÇÃO

Miastenia gravis (MG) é uma desordem neuromuscular causada por uma redução no número de receptores nicotínicos funcionais de acetilcolina na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular, que resulta numa súbita interrupção da comunicação natural entre nervos e músculos (GONZÁLEZ et al., 2000; PLATT & OLBY, 2004). A real incidência da afecção não é reconhecida em cães. Nesses animais foram descritas duas formas de MG, uma congênita e outra adquirida (KHORZAD et al., 2011; JERICÓ et al., 2015). Essa última trata-se do tipo mais usual, sendo um distúrbio imunomediado em que são direcionados anticorpos contra os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular, enquanto a primeira resulta da deficiência

hereditária de receptores de acetilcolina nas membranas pós-sinápticas da musculatura esquelética (SHELTON, 2006; ETTINGER E FELDMAN, 2010).

A principal anormalidade clínica na maioria dos animais é uma fadiga ou fraqueza que se agrava progressivamente com o exercício, com muitos animais passando a exibir ataxia antes de se deitar e recusar-se a movimentação. Após breve descanso, o animal é capaz de levantar e deambular novamente na maioria dos casos, exceto nas situações de maior gravidade. O estado mental, as reações posturais e os reflexos estão normais (NELSON & COUTO, 2010). A ataxia é definida como a incapacidade de o paciente coordenar a cabeça, tronco e membros no espaço. A paresia generalizada (ou fraqueza) equivale a uma paralisia

incompleta. Embora correspondam a umas das principais manifestações clínicas da MG, algumas doenças neurológicas infecciosas podem mimetizar o quadro, como as meningoencefalites e poliradiculoneurites protozoárias, hemoparasitoses e botulismo (LORENZ E KORNEGAY, 2006; ETTINGER E FELDMAN, 2010).

A MG no cão é uma doença por vezes despercebida pelo clínico veterinário, conduzindo a um diagnóstico e tratamento equivocado, e consequentemente com reflexo negativo sobre o prognóstico. Nesse sentido, o presente trabalho objetivou descrever um caso de MG na espécie canina, explicitando toda conduta adotada para o diagnóstico e terapia, além de realizar o discernimento para as principais doenças infecciosas, de repercussão neurológica, que possam apresentar sintomatologia similar.

RELATO DO CASO

Foi atendido um canino, macho, com oito meses de idade e sem raça definida. O cão era autóctone de zona rural animal, com atualização nos protocolos de vacinação, vermifugação e ectoparasiticidas. Havia contactantes interespecíficos, como animais de produção e felinos domésticos.

Possuía histórico de leve episódio de hematoquesia após ingestão de produtos

embutidos não cozidos, seguido de ataxia, acometendo principalmente os membros pélvicos. Houve tratamento prévio com sulfametoxazol e trimetoprim, em associação a nimesulida. Ocorreu melhora parcial do quadro. Todavia, três dias após, o cão apresentou fraqueza nos quatro membros, além de alterações de vocalização. Os proprietários ainda referiam perda de peso e atrofia da musculatura esquelética.

No exame físico, constataram-se parâmetros vitais normais. O paciente apresentava ataxia, paresia e atrofia muscular dos membros, principalmente pélvicos, com tetraparesia flácida e ventroflexão de cabeça. O animal estava consciente, em decúbito lateral, com movimento de cauda presente (Figura 1). Foi realizado hemograma completo, bioquímica sérica (hepática e renal), além de urinálise. A única alteração laboratorial foi constatada no eritrograma, verificando-se um quadro de anemia normocítica normocrômica, levando a suspeita clínica de anemia hemolítica por hemoparasitas. Realizou-se teste de Coombs direto, apresentando resultado não reagente, descartando a hipótese acima citada. Foram executados testes sorológicos para detecção de toxoplasmose e neosporose e ambos exibiram-se negativos.



Figura 1. Canino em tetraparesia, porém com movimento de cauda presente.

Em virtude do quadro clínico do animal e da exclusão de possíveis diagnósticos infecciosos presuntivos, estabeleceu-se a suspeita clínica de MG adquirida. Como forma de obtenção de diagnóstico conclusivo para tal enfermidade neuromuscular, realizou-se (de modo nosocomial) a administração de sulfato de atropina ($0,022 \text{ mg.kg}^{-1}$, via subcutânea) e após 10 minutos, efetuou-se a infusão endovenosa de $20 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ de anticolinesterásico (metilsulfato de neostigmina). Após quatro minutos, houve melhora clínica e o cão retornou a deambulação (Figura 2). Nesse sentido, em decorrência à resposta positiva ao teste

com o anticolinesterásico, foi confirmado o diagnóstico terapêutico e definitivo de MG adquirida. Realizou-se exame radiográfico da cavidade torácica, com resultados dentro da normalidade e assim excluindo a associação com megaesôfago, pneumonia por aspiração ou timoma.

Em seguida, o tratamento ambulatorial preconizado equivaleu à administração do brometo de piridostigmina, na dose de 2 mg.kg^{-1} , via oral, a cada oito horas, até novas recomendações. Após a instalação do protocolo, verificou-se evidente remissão do quadro clínico, com ausência das alterações anteriormente observadas. O

paciente demonstrou uma adequada recuperação.



Figura 2. Sequência de imagens (A - D) evidenciando o retorno dos movimentos voluntários do animal, após administração de metilsulfato de neostigmina.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento da MG adquirida em cães está relacionado à idade. A apresentação da doença acontece de forma bimodal, entre quatro meses e quatro anos de idade e entre nove a 13 anos, sem aparente predileção de sexo (SHELTON, 2006). Esses dados estariam de acordo com o relato deste trabalho, visto que o animal acometido possuía apenas oito meses de idade, sendo ainda bastante jovem.

Em relação à predisposição racial, as raças reconhecidas com a forma congênita de MG incluem a Jack Russell Terrier, Springer Spaniel, Fox Terrier liso

e Gammel Dansk Honsehund (SHELTON, 2002). Os dados diferem do ocorrido na presente descrição, uma vez que o cão acometido não revelava padrão racial definido.

De acordo com DICKINSON et al. (2005), caninos acometidos pela MG adquirida podem refletir fraqueza muscular focal ou generalizada, embora essa sintomatologia geralmente piore com a atividade e melhore com o repouso. A maioria dos pacientes não exibe a apresentação clássica de intolerância ao exercício e em vez disso só desenvolvem extenuação muscular. A apresentação clínica do indivíduo descrito

corroborou com os dados da literatura. Em 60% dos casos a apresentação clínica da MG corresponde à fraqueza generalizada (NELSON & COUTO, 2010).

Na abordagem de um canino com suspeita de MG, devem ser executadas radiografias torácicas para detectar a possível presença de megaesôfago e pneumonia por aspiração (observados em 80% das situações), além de timoma, pois a MG pode ocorrer como uma síndrome paraneoplásica associada a tal neoplasia mediastinal (TAMS, 2005; MOREIRA et al., 2006; JERICÓ et al., 2015). Todavia, essas anormalidades não foram verificadas no caso em questão, com ao auxílio da imagiologia torácica, o que conduziu a um bom prognóstico.

O diagnóstico geralmente é baseado em uma combinação de histórico, sinais clínicos e diagnóstico por imagem (Shelton, 2002). O teste mais específico para se confirmar a MG adquirida é a imunoprecipitação por radioensaio para detecção de anticorpos circulantes contra o receptor de acetilcolina (DEWEY, 2005; Moreira et al., 2006). Em animais cujos resultados do teste sorológico não estejam disponíveis, o diagnóstico pode ser confirmado por uma resposta positiva à administração de anticolinesterásico, como o brometo de neostigmina, nas doses de $0,05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (via intramuscular) ou $20\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (via endovenosa) (ANDRADE,

2008; CUDDON, 2008; NELSON & COUTO, 2010). Um paciente com MG deverá apresentar melhora óbvia nos sinais clínicos 30 a 60 segundos após a infusão do fármaco, cujo efeito se mantém por cerca de cinco minutos. Em geral, faz-se um diagnóstico empírico com base na resposta positiva ao agente anticolinesterásico (NELSON & COUTO, 2010). A remissão das anormalidades físicas foi observada quase que imediatamente no cão em discussão, após a administração de tal medicamento, confirmando a forma adquirida da MG.

Há de ter-se cuidado com a administração dos fármacos anticolinesterásicos, visando evitar possível existência de uma crise de excesso colinérgico caracterizada por despolarização muscular excessiva, fraqueza, insuficiência respiratória, vômito e diarreia (NELSON & COUTO, 2010). Uma forma de prevenir tal crise é fazendo a administração de atropina na dose de $0,05$ a $0,2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (via intramuscular) antes do teste diagnóstico (Andrade, 2008). Tal recomendação foi adotada no presente estudo.

Segundo SHELTON (2002), o tratamento em longo prazo para a MG adquirida consiste na administração de anticolinesterásicos de ação prolongada, como o brometo de piridostigmina. Este protocolo foi devidamente seguido para no

relato em discussão. Não há evidência que cite resposta positiva do animal à MG adquirida com o uso de associação de antimicrobiano de sulfametoxazol e trimetoprim. Este fato foi comprovado no cão descrito, ocorrendo recidiva dos sinais clínicos após o término da administração do fármaco citado.

Outras possíveis causas de paralisia flácida, ataxia e desordens neuromusculares, (como a ação de hemoparasitas, toxoplasmose, neosporose e botulismo) foram descartadas, em virtude de o animal em questão não apresentar evidências clínicas ou laboratoriais compatíveis.

Vários agentes parasitários sanguíneos, oriundos de artrópodes, foram associados como causadores de anemia hemolítica imunomediada em cães incluindo *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia canis*, *B. gibsoni*, *B. conradae*, *Bartonella henselae*, *B. vinsonii ssp berkhoffi*, e *Mycoplasma* (KIDD et al., 2014). Além disso, algumas espécies de hemoparasitas podem ocasionar desordens do sistema nervoso, como meningite, degeneração medular e neuropatias periféricas, ocasionando ataxia, convulsões, tremor intencional e hiperestesia (JÄDERLUN et al., 2007; Greene, 2015). No entanto, no canino estudado excluiu-se a relação dos distúrbios neurológicos e hematológicos

verificados com tais agentes infecciosos em virtude da ausência de ixodidiose e do teste de Coombs não reagente.

A toxoplasmose, nos cães, é reconhecida como uma doença oportunista e apresenta como deficiências neurológicas mais comuns a ataxia, alterações de comportamento, andar em círculo, convulsões, paralisia, paraplegia, espasmos e tremores (LANGONI et al., 2012). A encefalomielite pelo protozoário *Toxoplasma gondii* é a mais estudada e reconhecida e o sistema nervoso central é o principal órgão acometido em pacientes imunocomprometidos (JERICÓ et al., 2015). Diante disso e do fato que o animal apresentou, em seu histórico, contato com fezes de gatos, tal doença foi considerada como possível diagnóstico. Porém, o exame sorológico solicitado para confirmar a suspeita apresentou-se negativo. O mesmo ocorreu para o exame sorológico de neosporose. Em cães, essa última enfermidade geralmente apresenta sinais clínicos similares aos da toxoplasmose, porém com predominância de déficits neurológicos e anormalidades musculares (LANGONI et al., 2012). O protozoário *Neospora caninum* tem um predileção pelas raízes dos nervos espinhais lombossacrais em cães jovens, e, conseqüentemente promove atrofia muscular do membro pélvico e desenvolvimento de artrogripose. Os sinais

clínicos incluem paralisia ascendente dos membros posteriores, atrofia muscular, hiperextensão rígida do membro pélvico, fraqueza cervical, e disfagia. Em cães adultos é caracterizada por um quadro clínico mais variável que abrange desde sinais no sistema nervoso central (malácia com muito infiltrado inflamatório até lesões mínimas) a sintomatologia generalizada como paresia ou paralisia dos membros pélvicos, inclinação da cabeça, convulsões, ataxia, disfagia, incontinência urinária, convulsões, entre outros (DONAHOE et al., 2015; JERICÓ et al., 2015). Também é importante ressaltar que os cães são os hospedeiros definitivos do *N. caninum* e desempenham um papel crucial na sua transmissão para outros animais (LANGONI et al., 2012). Atrelado a isso, a informação de que o paciente em questão frequentava fazenda e tinha contato com bovinos, tornou-se imprescindível incluir esta doença como de diagnósticos diferenciais.

A polirradiculoneurite aguda é a mais comumente reconhecida neuropatia periférica em cães. O *T. gondii* e o *N. caninum* são protozoários que podem causar inflamação neuronal, com as raízes nervosas espinhais gravemente acometidas (LORENZ & KORNEGAY, 2006). Os animais frequentemente apresentam uma tetraparesia ascendente aguda de gravidade variável, disфонia, ocasionalmente fraqueza

do nervo facial, e em casos graves, comprometimento respiratório (HOLT et al., 2011). Porém, a hiporreflexia condizente com a polirradiculoneurite não foi observada ao exame neurológico do paciente em discussão, e o hemograma deste também não refletiu leucocitose característica no quadro da enfermidade citada.

A suspeita de botulismo (causada pela exotoxina da bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*) foi embasada no histórico de o animal ter ingerido alimento embutido. Os sinais clínicos de botulismo podem ser semelhantes aos da polirradiculoneurite, com tetraparesia ou tetraplegia rapidamente progressiva, fraqueza facial, disфонia e comprometimento respiratório. No entanto, quando acometidos pelo botulismo, não respondem positivamente ao teste ambulatorial do metilsulfato de neostigmina (URIARTE et al., 2010). Logo, o diagnóstico terapêutico obtido para a MG no caso em evidência descartou a possibilidade de tal doença infecciosa.

O prognóstico para animais sem dilatação esofágica é bom com remissão espontânea em quase 90% dos casos em um período de seis a sete meses (JERICÓ et al., 2015). Tal situação foi condizente com o relato em discussão, justificando a evolução clínica favorável do paciente embora não tenha aguardado a

possibilidade de regressão da afecção, e assim logo se instituindo a terapia após a confirmação do diagnóstico.

CONCLUSÕES

Torna-se fundamental considerar a MG dentro os diagnósticos diferenciais das neuropatias infecciosas caninas. Uma vez estabelecido um correto diagnóstico, descartando possíveis complicações e instituindo-se um protocolo de tratamento, haverá um reflexo positivo sobre o prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, S.F. Manual de terapêutica veterinária. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008, 508-511 p.
- ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Textbook of veterinary internal medicine. 7 ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010, 2218 p.
- CUDDON, P.A. Acute generalized flaccid tetraparesis to tetraplegia. In: 59° CONGRESSO INTERNAZIONALE MULTISALA, SCIVAC. 2008. Anais... Rimini, Itália, SCIVAC, 2008.
- DEWEY, C.W. Disorders of the peripheral nervous system. In: 50° CONGRESSO INTERNAZIONALE MULTISALA SCIVAC. 2005. Anais....Rimini, Itália, SCIVAC, 2005.
- DICKINSON, P.J.; STURGES, B.K.; SHELTON, G.D.; LECOUTEUR, R.A. Congenital myasthenia gravis in smooth-haired miniature dachshund dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, n.6, p.920–923, 2005.
- DONAHOE, S.L.; LINDSAY, S.A.; KROCKENBERGER, M.; PHALEN, D.; ŠLAPETA, J. A review of neosporosis and pathologic findings of *Neospora caninum* infection in wildlife. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**, v.4, n.2 p, 216–238, 2015.
- GONZÁLEZ, L.M.; TAVERA, F.J.T. Miastenia gravis adquirida en caninos domésticos. **Veterinaria México**, v.31, n.3, p.231-238, 2000.
- GREENE, C. E. Doenças infecciosas em cães e gatos. 4 ed. Rio de Janeiro: Gen, 2015, 1387 p.
- HOLT, N.; MURRAY, M.; CUDDON, P. A.; LAPPIN, M.R. Seroprevalence of Various Infectious Agents in Dogs with Suspected Acute Canine Polyradiculoneuritis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, n.2 p.261–266, 2011.
- JÄDERLUN, K.H.; EGENVALL, A.; BERGSTRÖM, K.; HEDHAMMAR, A. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs with neurological signs. **Veterinary Records**, v. 169, n.24, p. 825–831, 2007.
- JERICÓ, M.M.; KOGIKA, M.M.; ANDRADE NETO, J.P. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2394 p.

KHORZAD, R.; WHELAN, M.; SISSON, A.; SHELTON, G.D. Myasthenia gravis in dogs with an emphasis on treatment and critical care management. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.21, n.3, p.193–208, 2011.

KIDD, L.; RASMUSSEN, R.; CHAPLOW, E.; RICHTER, K.; HILL, S.; SLUSSER, P.G. Seasonality of immune-mediated hemolytic anemia in dogs from southern California. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.24, n.3, p. 311–315, 2014.

LANGONI, H.; MATTEUCCI, G.; MEDICI, B.; CAMOSSO, L.G.; RICHINI-PEREIRA, V.B.; SILVA, R.C.D. Detection and molecular analysis of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* from dogs with neurological disorders. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.45, n.3, p.365-368, 2012.

LORENZ, M.D.; KORNEGAY, J.N. **Neurologia veterinária**. 4 ed. Barueri: Manole, 2006, 467p.

MOREIRA, C.F.; MARTINS, C.S.; SALGADO, D. Miastenia Grave em cães e gatos – revisão. **Revista Clínica Veterinária**, v.11, n. 62, p. 46-54, 2006.

NELSON, R.W.; COUTO, C.C. Medicina interna de pequenos animais. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 1468 p.

PLATT, S.R.; OLBY, N.J. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**. 3 ed. Gloucester: **British Small Animal Veterinary Association**, 2004, 350 p.

SHELTON, G.D. Immune-mediated muscle diseases: myasthenia gravis and inflammatory myopathies. In: 13^o **EUROPEAN SOCIETY OF VETERINARY ORTHOPAEDICS AND TRAUMATOLOGY CONGRESS, ESVOT**. 2006. Anais... Munich, 2006.

SHELTON, G.D. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practices**, v.32, n.1 p.189–206, 2002.

TAMS, T.R. Doenças do esôfago. In: TAMS, T.R. **Gastroenterologia de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2005. 115-153 p.

URIARTE, A.; THIBAUD, J.L.; BLOT, S. Botulism in 2 urban dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.51, n.10, p.1139–1142, 2010.