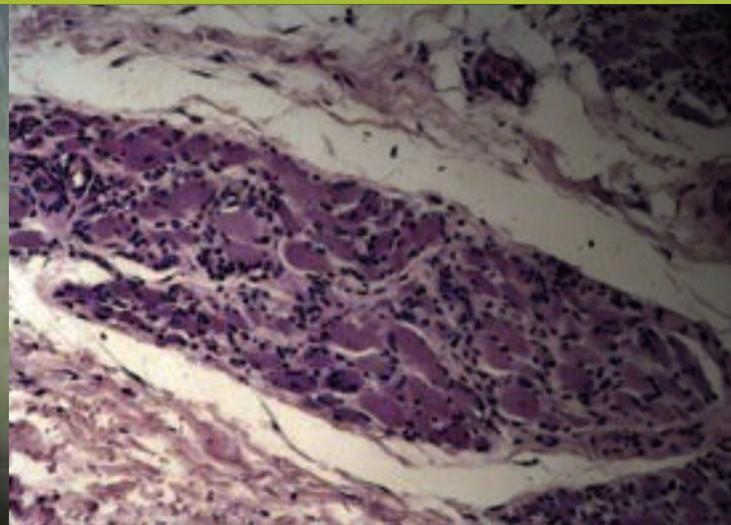


Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

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

Volumen 6 | Nº 4 | 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 4, 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 Pacheco
Vet. María Laura Vazzoler
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.

Miopatías inflamatorias inmunomediadas

Pellegrino, Fernando C*

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

En los desórdenes miopáticos, la alteración de la membrana muscular afecta su función reduciendo la cantidad de unidades motoras funcionales. De este modo, las unidades que aún conservan su capacidad intacta recargan su trabajo para mantener la contracción muscular, lo que provoca su rápida fatiga al iniciar el ejercicio, con la debilidad episódica subsecuente. Uno de los grupos de enfermedades que con más frecuencia afectan a los músculos son las enfermedades inflamatorias, que resultan de la infiltración de células inflamatorias en el interior del músculo estriado, asociada o no con una causa subyacente (Pellegrino 2014).

Las miopatías inflamatorias (MIs) son relativamente comunes en perros (Evans et al. 2004). Los patrones histológicos de infiltración celular son similares a los de los humanos, y se reconocen distintos tipos de MIs en base a la distribución de los músculos afectados, la presencia o ausencia de lesiones cutáneas, la presencia o ausencia de autoanticuerpos específicos musculares, y las causas subyacentes.

Las MIs se dividen primariamente en 2 grandes grupos, las MI inmunomediadas y las MI infecciosas. En este artículo nos referiremos solamente a las MI inmunomediadas.

Las **miopatías inflamatorias inmunomediadas** (MIs) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la infiltración aspurativa del músculo es-

quelético (Engel et al. 1994). En humanos, las MIs se dividen en 3 grandes grupos: Dermatomiositis, Polimiositis y Miositis por Cuerpos de Inclusión (Engel y Hohlfeld 2004).

En los perros se han descrito los siguientes grupos de MIs: (a) **Focales**, que incluyen la Miositis de Músculos Masticatorios Canina (MMMM), y la Miositis Extraocular (MEO); y (b) **Generalizadas**, que incluyen la Polimiositis Canina Inmunomediada (PMC), la Dermatomiositis Canina Familiar (DCF), la DCF-símil y la Paraneoplásica (Evans et al. 2004). También se ha descrito una Miositis Vacuolar semejante a la miositis por cuerpos de inclusión de los humanos en un Pointer alemán de pelo corto de 11 años (King et al. 2009). En una comunicación se ha sugerido que, en algunos gatos, la causa del síndrome de hiperestesia felina (o síndrome de contracción de la piel) podría ser una miopatía con cambios vacuolares semejantes a las que se observan en la miositis por cuerpos de inclusión de los humanos (March et al. 1999).

Miositis inflamatorias inmunomediadas focales

Miositis de músculos masticatorios canina

La **Miositis de Músculos Masticatorios Canina** (MMMM) es una MI Focal

(MIF) que afecta selectivamente a los músculos inervados por el nervio mandibular del trigémino, incluyendo los maseteros, temporales, pterigoideos, tensor del tímpano, tensor del velo del paladar y porción rostral del digástrico. Es la forma clínica más común y es la más estudiada de las MIs en los perros (Orvis y Cardinet 1981; Shelton 1987).

Históricamente ha sido denominada miositis eosinofílica o miositis atrófica y, aunque los términos sugieren una patogénesis diferente, probablemente representan la fase aguda y crónica de la MMMC (Shelton 1989).

Alguna vez se pensó que la MMMC era una forma de polimiositis, pero investigaciones posteriores demostraron que esta enfermedad representa una miopatía única (Melmed et al. 2004). Esta particularidad está relacionada a las propiedades bioquímicas e histológicas distintivas de los músculos masticatorios, que las diferencia de las de los músculos de los miembros. Mientras que estos últimos contienen las clásicas fibras tipo 1 y tipo 2A, el grupo de los músculos masticatorios contiene fibras tipo 2M y una variante de las fibras tipo 1. El patrón de tinción histoquímica de las fibras 2M difiere de las fibras tipo 2 de los músculos apendiculares cuando se emplea la reacción de ATPasa miofibrilar. Las isoformas de la miosina de los músculos masticatorios, y la composición de las cadenas livianas

y pesadas de la miosina también difieren en ambos grupos musculares (Pumarola et al. 2004). Esta composición distintiva probablemente esté relacionada a la innervación diferencial que se produce durante el desarrollo embrionario a partir del mesodermo del primer par de arcos banquiales (Shelton et al. 1988).

Etiología

En perros con MMMC se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos dirigidos específicamente contra la isoforma de miosina de las fibras tipo 2M que se une a la proteína C (de su sigla en inglés, MyBP-C) (Wu et al. 2007). Estos anticuerpos no se encuentran en perros con PMC, aun cuando la infiltración celular y el daño en las miofibras están claramente presentes en los músculos masticatorios de estos pacientes (Shelton et al. 1987; Evans et al. 2004; Melmed et al. 2004). Las fibras tipo 2M son selectivamente destruidas por la respuesta autoinmune. Sin embargo, el estímulo antigénico que la desencadena es desconocido, al igual que el motivo por el cual se dirige específicamente contra este tipo de fibras (Melmed et al. 2004).

Prevalencia

En un trabajo se comunicó que la MMMC se encontró en el 22.5% de las miopatías inflamatorias de los perros y, combinada con PMC, en el 1.5% de los casos (Evans et al. 2004). Las razas grandes parecen estar más predispuestas, con una sobre-representación de perros de raza Pastor alemán, Labrador, Dobermann pinscher y Retriever dorado (Melmed et al. 2004). Parece haber una predisposición genética para la MMMC en Cavalier King Charles spaniel (Shelton 2004). En el estudio de Evans et al. (2004), si bien no se encontraron diferencias significativas, el Retriever dorado, el Labrador, los mestizos y el Rottweiler fueron las razas más frecuentemente afectadas (Evans et al. 2004).

Fisiopatología

En la MMMC se encuentran consistentemente anticuerpos contra las fibras tipo 2M de los músculos masticatorios, aunque se desconoce cuál es el estímulo que desencadena la respuesta autoinmune. Algunas teorías sugieren que el mimetismo molecular podría desempeñar algún papel, con células T o anticuerpos gene-

rados en respuesta a un agente infeccioso que reacciona en forma cruzada con autoantígenos. En este escenario, los antígenos bacterianos podrían tener una conformación estructural semejante a algunos componentes de las miofibras tipo 2M, y los anticuerpos que generan podrían reaccionar en forma cruzada con estas miofibras (Shelton 1987). En medicina humana este fenómeno se ha documentado para anticuerpos contra *Streptococcus pyogenes* redirigidos hacia el músculo cardíaco o esquelético (Kresher 1985).

Un estudio reciente sugirió que también puede existir un microambiente inmunológicamente diferente en los músculos masticatorios, en comparación a los de los músculos apendiculares, que refuerza la teoría del mimetismo molecular. El estudio de los linajes de los infiltrados celulares ha demostrado prominente infiltración de células B, linfocitos T CD3⁺, células CD4⁺ en mayor número que células CD8⁺, células dendríticas y macrófagos en mayor cantidad que células T. Los linfocitos T presentes se unen tanto a receptores $\alpha\beta$ como $\gamma\delta$. La adventicia vascular, las células endoteliales y los infiltrados celulares se tiñen intensamente para el Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (CMH II), lo que sugiere una presentación antigénica local (Pumarola et al. 2004). Los receptores $\gamma\delta$ se expresan en una población minoritaria de linfocitos T periféricos que carecen de las moléculas de superficie CD4 y CD8 (también se encuentran en una pequeña proporción de timocitos, en linfocitos de epitelio intestinal y en algunas células dendríticas epidérmicas). La función de este tipo celular no está bien caracterizada, aunque se cree que juegan un importante papel en las enfermedades autoinmunes. Las funciones atribuidas a los linfocitos T $\gamma\delta$ incluyen actividad citotóxica, secreción de múltiples citocinas y actividad colaboradora para la producción de inmunoglobulinas. La mayoría de estas células reconoce antígenos, independientemente de las moléculas del CMH o en asociación con moléculas no clásicamente ligadas al CMH. Las células $\gamma\delta$ proliferan frente a algunos microorganismos como el *Mycobacterium tuberculosis*, y han sido relacionadas a fenómenos autoinmunes debido a su activación por las proteínas de choque térmico o proteínas de respuesta al estrés, moléculas implicadas

en mecanismos de mimetismo molecular entre agentes infecciosos y el huésped (Pumarola et al. 2004).

Es interesante destacar que, aunque los signos clínicos son diferentes, el fenotipo de las células infiltradas y la distribución perivascular de los infiltrados celulares son similares a lo que se observa en la dermatomiositis humana. La MMMC puede proveer un modelo animal adecuado para el estudio de las características de las MIs mediadas por células B.

Signos clínicos

Los signos clínicos están bien descritos e incluyen restricción severa de la movilidad de la mandíbula con intenso dolor, y atrofia o inflamación restringida a este grupo muscular. La presentación clásica de la MMMC consiste en la incapacidad de abrir la boca (trismus), dolor mandibular, e inflamación o atrofia de los músculos masticatorios (Melmed et al. 2004) (**fig. 1**). El promedio de edad de inicio de los signos clínicos es de 3 años, aunque se han comunicado casos en los que comienzan a partir de los 4 meses (Gilmour et al. 1992). No se ha encontrado predilección sexual (Shelton et al. 1987).

La MMMC presenta una fase aguda y una fase crónica. Los perros que se presentan en la fase aguda muestran trismus, inflamación y dolor en los músculos masticatorios. Los perros reaccionan con grados variables de resistencia a la palpación de los músculos de la cabeza y a los intentos por abrir la boca, a causa del intenso dolor (Taylor 2000; Podell 2002; Braund 2003). Los signos son usualmente bilaterales, pero pueden parecer unilaterales cuando el compromiso es asimétrico y uno de los lados está más comprometido. Los signos clínicos pueden variar en el ritmo de progresión y en la gravedad. Los signos oculares se observan en casi el 50% de los perros, con exoftalmos en la fase aguda a causa de la inflamación de los músculos pterigoideos detrás de los ojos (Gilmour et al. 1992). Si la inflamación es lo suficientemente severa, el exoftalmos puede producir estiramiento del nervio óptico y ceguera subsecuente. Este tipo de pacientes debe ser diferenciado de aquellos con miositis extraocular (Carpenter et al. 1989; Melmed et al. 2004). Durante la fase inicial (1 a 3 semanas) se han comunicado casos de hipertermia y linfadenopatía



Figura 1. Perro macho, de raza indefinida de 4 años de edad con miositis de músculos masticatorios en fase crónica. Nótese la atrofia bilateral de la musculatura inervada por el nervio trigémino.

Los niveles de CPK frecuentemente están aumentados en la fase aguda, pero retornan a valores normales en la fase crónica. El grado de incremento suele ser menor que en la PMC, debido al menor volumen de masa muscular afectada (Podell 2002). Si entre los procedimientos diagnósticos se contempla la realización de EMG, la medición de CPK debe realizarse previamente porque la inserción de las agujas de exploración puede elevar sus valores en forma transitoria (Kimura 2011).

La detección de autoanticuerpos dirigidos contra las fibras tipo 2M mediante inmunohistoquímica y ELISA es de gran utilidad para el diagnóstico clínico de MMMC; ambas pruebas tienen una especificidad del 100% y una sensibilidad de 85-90% (Shelton et al. 1987). Los signos clínicos compatibles con MMMC y una prueba positiva para anticuerpos anti-2M confirman el diagnóstico. Sin embargo, pueden ocurrir falsos negativos si se han administrado dosis inmunosupresoras de corticosteroides durante los 7 a 10 días previos a realizar la prueba, o si se hace en los estadios finales de la enfermedad, momento en el que existe una cuantiosa pérdida de miofibras y fibrosis. En este tipo de pacientes seronegativos a los anticuerpos anti-2M es necesaria la biopsia muscular para confirmar el diagnóstico (Melmed et al. 2004).

El EMG puede ser un procedimiento diagnóstico útil, especialmente para diferenciar MMMC de una polimiositis, teniendo en cuenta la cantidad de músculos involucrados. En MMMC se verifican anomalías limitadas exclusivamente a los músculos masticatorios, que incluyen potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y descargas complejas repetitivas (Shelton et al. 1987). En la forma crónica de la enfermedad el EMG puede ser normal, o el único cambio evidente puede ser una disminución en la actividad insercional debido a la pérdida de fibras musculares. Es importante recordar que las alteraciones en el EMG son inespecíficas y no deberían emplearse para diferenciar entre miopatías y neuropatías (Kimura 2011).

La biopsia muscular confirma el diagnóstico y provee información adicional acerca del pronóstico, particularmente cuando la atrofia muscular es severa y se sospecha una fibrosis significativa. En este caso, la biopsia documenta la severidad de la pérdida de miofibras y el

mandibular y preescapular (Taylor 2000); en estos casos es importante descartar enfermedades infecciosas. La identificación de los signos de MMMC es fundamental, porque el tratamiento es más exitoso cuando se implementa en esta fase.

Desafortunadamente, la mayoría de los propietarios no reconoce el problema hasta la fase crónica, caracterizada por marcada atrofia muscular, con o sin trismus persistente. En esta fase puede haber exoftalmos por atrofia de los músculos pterigoideos (Melmed et al. 2004).

En un estudio, los signos clínicos más comunes en perros con MMMC fueron incapacidad de abrir la boca, atrofia de músculos masticatorios, o exoftalmos. Como signos clínicos únicos, la incapacidad para abrir la boca se identificó en el 40% de los perros, la atrofia de músculos masticatorios en casi el 18%, y el exoftalmos bilateral en casi el 7%. Una combinación de incapacidad para abrir la boca

y atrofia de músculos masticatorios se observó en el 31% de los perros. La incapacidad para abrir la boca y el exoftalmos bilateral, por separado, también se presentaron en el 33% de los perros que tenían una superposición de MMMC y PMC (Evans et al. 2004).

Diagnóstico

Es importante realizar un exhaustivo examen físico y neurológico para confirmar que los signos clínicos están restringidos a los músculos masticatorios. Los métodos complementarios iniciales incluyen hemograma completo y perfil bioquímico sérico, incluyendo creatinfosfocinasa (CPK), y urianálisis. Los cambios bioquímicos documentados en perros con MMMC consisten en ligera anemia, hiperglobulinemia y proteinuria (Gilmour et al. 1992); también se ha comunicado la presencia de eosinofilia periférica, pero no es un hallazgo consistente (Melmed et al. 2004).

grado de fibrosis, variables importantes para establecer el pronóstico a largo plazo y el posible éxito terapéutico. La biopsia es un procedimiento quirúrgico sencillo, pero el muestreo del músculo equivocado es uno de los errores más comunes. Se deben tomar muestras del músculo temporal sin confundirlo con el músculo frontal, que lo cubre, y no está afectado en MMMC. Si la biopsia muestra fibrosis solamente, sin miofibras remanentes ni evidencias de inflamación, debe cuestionarse la terapia inmunosupresora. Como los infiltrados celulares pueden tener una distribución irregular, los hallazgos pueden no ser concluyentes a partir de una muestra única (Mastaglia y Ojeda 1984; Shelton 1989; Podell 2002).

La biopsia muscular obtenida en la fase aguda usualmente muestra una población celular inflamatoria mixta, con infiltración de linfocitos y células plasmáticas en las fibras no necróticas, mionecrosis y fagocitosis. A pesar de la antigua denominación de miositis eosinofílica, los eosinófilos no son el tipo celular predominante, e incluso pueden no estar presentes. En la fase crónica, el cambio patológico predominante es el reemplazo de las miofibras por tejido conectivo fibroso, escasas fibras musculares remanentes y mínima infiltración celular (Shelton 1989) (fig. 2).

Diagnóstico diferencial

Existen muchas causas que pueden producir dolor mandibular y trismus, como PMC, traumatismos de la articulación temporomandibular, fusión por enfermedad articular crónica, tétanos, osteopatía craneomandibular, abscesos retrobulbares, miositis extraocular, enfermedades musculares congénitas (como distrofias), o cuerpos extraños. El empleo de corticosteroides puede resultar en atrofia de los músculos masticatorios, por lo que debe ser considerado en la evaluación inicial.

Se debe hacer un completo examen físico en busca de evidencia de traumas que pudieran provocar fractura o luxación de la articulación; ante esta sospecha es conveniente realizar diagnóstico por imágenes (radiografía de cráneo o tomografía computada). En ocasiones, para hacer una revisión completa es necesaria la sedación o anestesia del animal; típicamente, en la MMMC se mantiene la incapacidad de abrir la boca durante la anestesia (Taylor 2000).

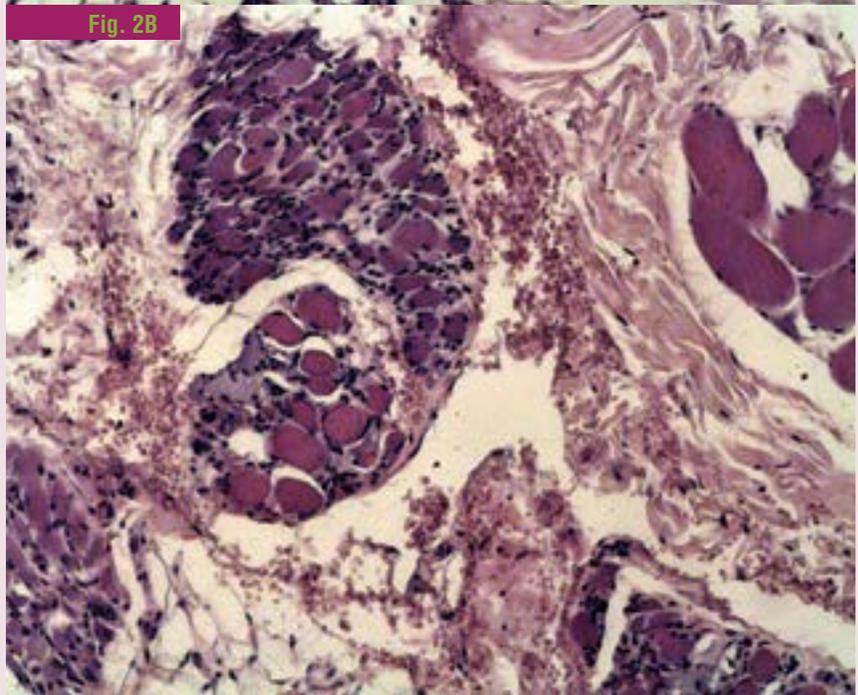
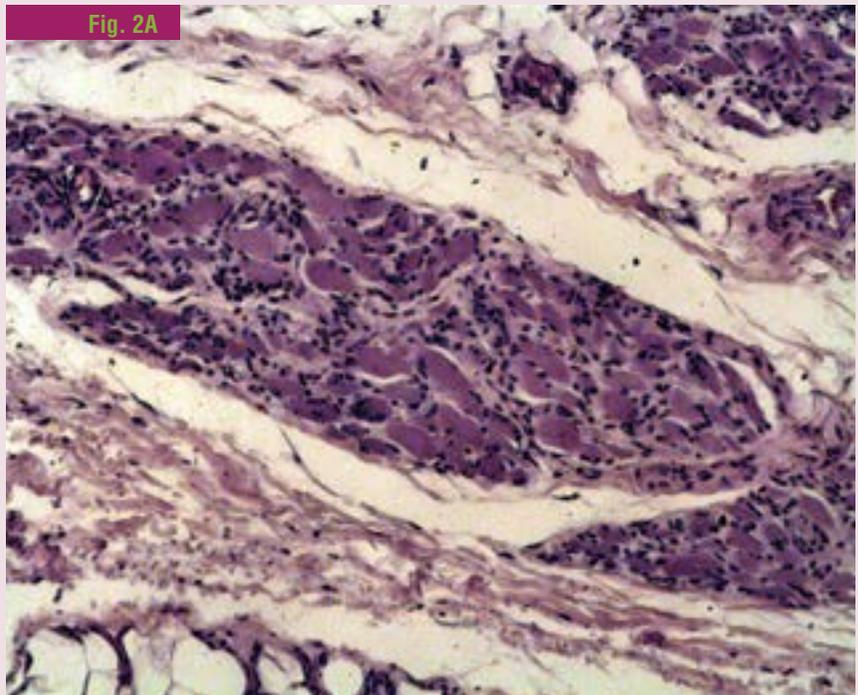


Figura 2. A) Imagen microscópica de una biopsia muscular (25 X) correspondiente a un perro con una miositis de músculos masticatorios en fase crónica. Obsérvese la atrofia muscular, el reemplazo de las miofibras por tejido conectivo fibroso, escasas fibras musculares remanentes y mínima infiltración celular. B) Imagen ampliada (100 X).

Las masas retrobulbares pueden causar inflamación o fístulas detrás del cuarto premolar. La atrofia de los músculos masticatorios de rápida progresión también puede producirse a partir de cualquier enfermedad que afecte al nervio trigémino, particularmente la neuritis del trigémino y los tumores periféricos de vaina nerviosa. Los pacientes con neuritis del trigémino generalmente no presentan dolor y el tono mandibular se encuentra normal a flácido, mientras que los perros con MMMC tienen un tono mandibular rígido y no pueden abrir la boca (Melmed et al. 2004).

Tratamiento

La base del tratamiento exitoso consiste en una terapia inmunosupresora, instaurada lo más rápidamente posible. Se recomienda administrar prednisona o prednisolona 2 mg/kg cada 12 horas vía oral durante la fase aguda, manteniendo esta dosis hasta que la función mandibular se normalice. Posteriormente se va reduciendo gradualmente hasta lograr la dosis mínima efectiva que impida el retorno de los signos clínicos (Mastaglia y Ojeda 1984). Este proceso es lento y gradual, y puede llevar varios meses, con una disminución no mayor al 50% cada mes hasta lograr la menor dosis de mantenimiento posible. Un problema habitual es utilizar dosis bajas de corticosteroides, o hacerlo por poco tiempo. Generalmente la MMMC responde inicialmente a la terapia esteroidea, pero si el tratamiento se discontinúa prematuramente la recidiva es rápida y violenta. Algunos pacientes logran discontinuar la terapia, pero algunos requieren tratamiento de por vida (Melmed et al. 2004).

Debido a los efectos adversos de los corticosteroides (polifagia, poliuria, polidipsia, predisposición a infecciones, gastroenteritis), y al hecho que su uso prolongado puede producir atrofia de los músculos masticatorios, se debe considerar el empleo de otros agentes inmunosupresores alternativos. La azatioprina, aunque generalmente no se incluye en la terapia inicial para MMMC, puede ser usada en conjunto con la prednisona o prednisolona. Se utiliza en dosis de 2 mg/kg cada 24-48 horas hasta que se estabilice el corticosteroide en las dosis de mantenimiento. Entonces se comienza a reducir la azatioprina. Su utilización requiere hemogramas completos periódicos

(por el riesgo de supresión de la médula ósea), y hepatogramas (por el riesgo de hepatotoxicidad).

Si no se trata en la fase aguda, o se lo hace en forma inapropiada (dosis bajas, retiro prematuro del corticosteroide o ambas), el paciente afectado por MMMC progresa a la fase crónica. Si bien la prednisona o prednisolona han probado ser útiles en esta fase reduciendo la fibrosis, se deben utilizar en dosis más bajas (Carpenter et al. 1989).

Los perros con trismus mandibular pueden requerir dietas de avena para mantener una nutrición adecuada. Una forma de fisioterapia consiste en alentarlos a masticar juguetes o huesos para promover el ejercicio de los músculos masticatorios. La retracción manual de la mandíbula está absolutamente contraindicada por el daño traumático que puede producir sobre la articulación (Gilmour et al. 1992).

Pronóstico

El pronóstico está determinado por el grado de fibrosis y por la respuesta a la terapia inmunosupresora. El tratamiento agresivo durante la fase aguda generalmente resulta en un buen pronóstico. Si bien los pacientes pueden desarrollar atrofia muscular, la remisión llega a ser completa con retorno a la normal función mandibular. Se debe tener en cuenta que el fracaso del tratamiento o las recidivas resultan de una inadecuada inmunosupresión y de una apresurada discontinuación de los corticosteroides. Los pacientes que se tratan en la fase crónica tienen un pronóstico más incierto, aunque si la fibrosis extensiva no alcanza a producir una disfunción mandibular la terapia puede tener un éxito razonable. Los propietarios deben ser informados acerca del hecho que la función mandibular puede mejorar pero no normalizarse por completo, y acerca de la persistencia de la atrofia muscular (Melmed et al. 2004).

Miositis extraocular

La **Miositis Extraocular** (MEO) es una MIF de rara presentación, con signos clínicos restringidos exclusivamente a los músculos extraoculares. Afecta a los perros, y el único signo clínico que se observa en la MEO es una exoftalmia bilateral sin protrusión de la membrana nictitante que se produce a partir de la inflamación

de los músculos extraoculares, estrabismo divergente y dificultad para el cierre palpebral (Ramsey et al. 1995; Williams 2008).

La primera descripción corresponde a 2 perros sin relación entre ellos en el año 1989 (Carpenter et al. 1989); desde entonces, los reportes en medicina veterinaria han sido limitados. En 1995 se comunicaron las características de la MEO en una serie de 35 perros (Ramsey et al. 1995), y en 2008 se publicó una serie de 37 casos provenientes de distintos centros de atención (Williams 2008). En el año 2000 se comunicaron 10 perros con MEO y estrabismo restrictivo (Allgoewer et al. 2000) con una presentación clínica diferente, que podría representar un estadio crónico de MEO, o bien podría ser un síndrome distinto.

No se han comunicado otras especies distintas al perro con esta misma condición.

Etiología

La respuesta a la terapia esteroidea sugiere una base inmunomediada para la MEO. Al igual que sucede en la MMMC, en los músculos extraoculares se han descrito tipos de fibras que difieren de las que se encuentran en los músculos apendiculares y en los músculos masticatorios (Ramsey et al. 1995). Aunque no se han caracterizado completamente, estas fibras únicas podrían explicar el compromiso selectivo y la destrucción de músculos extraoculares específicos (Allgoewer et al. 2000). La respuesta inmune podría estar dirigida contra antígenos únicos asociados a este grupo muscular.

Prevalencia

La MEO es de rara presentación. Las publicaciones que documentan esta condición pueden contarse con los dedos de una mano (Williams 2008). En una revisión clínico-patológica de 200 casos de miopatías inflamatorias, solamente 2 perros presentaron MEO, uno de los cuales era un Retriever dorado (Evans et al. 2004). La mayoría de los casos se han comunicado en América y Europa, y el mayor porcentaje de perros afectados son Retriever dorado, Labrador o sus cruces, generalmente jóvenes y hembras en su mayoría (Ramsey et al. 1995; Evans et al. 2004; Williams 2008). En Argentina se

comunicaron 3 casos, uno de los cuales era un Retriever dorado (Herrera et al. 2011). En África se describió un caso en un mestizo de menos de 1 año de edad (Adegboye 2015).

Fisiopatología

La etiopatogenia de la MEO es desconocida en la actualidad, pero la condición histopatológica dominante de infiltración celular mononuclear (linfocitos CD3⁺ e histiocitos) sugiere que probablemente se deba a un mecanismo inmunomediado (Carpenter et al. 1989; Ramsey et al. 1995; Evans et al. 2004). En los estudios histológicos se observó que los músculos extraoculares más afectados fueron los rectos y los oblicuos, con aspecto normal del retractor del globo ocular (Ramsey et al. 1995).

En los humanos, las oftalmopatías asociadas a la tiroides son una manifestación común de enfermedad tiroidea autoinmune (Bartalena et al. 2004), presentándose en el 25-50% de los pacientes con tiroiditis de Graves y en una pequeña proporción de los que padecen tiroiditis de Hashimoto (Mizokami et al. 2004). En estos pacientes puede ocurrir una oftalmopatía congestiva o una miopatía oftálmica. Esta última resulta de un ataque inmunomediado dirigido contra los músculos extraoculares. Se ha propuesto que este último síndrome podría ser la clara contraparte de la MEO canina (Williams 2008). Antígenos compartidos entre la tiroides y los músculos extraoculares podrían ser la explicación para la fisiopatogenia de la oftalmopatía asociada a la tiroides (Mizokami et al. 2004; Tani y Wall 2006). Se ha comunicado la presencia de un receptor tirotrópico en la grasa orbitaria y en los músculos extraoculares (Tani y Wall 2006), hacia el que estaría dirigida la reacción inmune inicial. Otra hipótesis sostiene que los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intrínsecos de los músculos extraoculares son claves en la oftalmopatía asociada a la tiroides. El origen embriológico único de este grupo muscular como condensaciones individuales de tejido con una inervación específica les otorgaría una expresión antigénica diferente a la del resto de los músculos (Porter et al. 2001). La calsequestrina es una proteína que se expresa casi 5 veces más en los músculos ex-

traoculares en relación a otros músculos esqueléticos (Gopinath et al. 2006), que se observa en el suero del 75% de los pacientes humanos que tiene enfermedad de Graves con oftalmopatía, comparado con el 5% de aquellos que no presenta oftalmopatía (Tani y Wall 2006). En ese grupo de pacientes se han encontrado autoanticuerpos, pero se desconoce si su presencia es la causa de la miopatía o es el resultado de la liberación de antígenos producida por la lesión de los músculos extraoculares (Mizokami et al. 2004). A pesar de las diferencias en la presentación clínica, en la respuesta al tratamiento y en la etiopatogenia inicial, la MEO se presenta potencialmente como un valioso modelo para los cambios que ocurren en la oftalmopatía asociada a la enfermedad de Graves (Williams 2008).

Signos clínicos

La MEO suele afectar a perros jóvenes de algunas razas, muy especialmente Retriever dorado, Labrador y cruza de estas razas. Un porcentaje considerable (43%) se presenta en hembras de Retriever dorado sometidas a algún factor estresante unos días antes de establecerse el cuadro ocular. En general, la edad media de presentación es de 2 años, con un rango de 6 meses a 11 años. En el Retriever dorado la edad media de presentación es de 17 meses, con una mediana de 12 meses. Las hembras se afectan mucho más que los machos, con una probabilidad 4 veces mayor de padecer MEO, y las hembras enteras parecen tener una mayor predisposición (Williams 2008).

Los signos clínicos característicos consisten en marcada exoftalmia bilateral sin dolor, no necesariamente simétrica, y dificultad para cerrar los párpados (Ramsey et al. 1995) (**fig. 3**). Es importante destacar la ausencia de protrusión de la membrana nictitante (Ramsey et al. 1995; Williams 2008). El exoftalmos se caracteriza por un incremento en la exposición de la esclerótica, predominantemente dorsal o ventral, acompañada a veces por estrabismo lateral (exotropía). La exoftalmia también puede observarse en la MMMC pero, cuando está presente, es el resultado de la inflamación de los músculos pterigoideos y no de los extraoculares (Carpenter et al. 1989; Melmed et al. 2004). Algunos animales presentan edema de la conjuntiva

bulbar (quemosis) (Williams 2008). Se ha comunicado la presencia de exoftalmos unilateral y deficiencias visuales por aumento de la presión intraocular, aunque no son signos frecuentes (Ramsey et al. 1995). En un perro se han descrito alteraciones de la visión (Adegboye 2015), atribuidas a la compresión del nervio óptico debido al estiramiento de los músculos extraoculares en la fosa posterior, tal como puede ocurrir en la MMMC (Carpenter et al. 1989; Melmed et al. 2004). En el mismo animal, hacia el final del tratamiento, se comunicó una leve ptosis bilateral del párpado inferior; fue atribuida a la excesiva distensión previa debido a la exoftalmia y a la rápida reducción en respuesta al tratamiento, que provocó un ritmo desigual de retracción entre el globo ocular y el tejido elástico del párpado inferior; este signo resolvió espontáneamente (Adegboye 2015).

En una serie de 10 perros con MEO se describió un cuadro clínico que puede ser una enfermedad diferente (Allgoewer et al. 2000). Los perros afectados tenían una edad media de 21.9 meses, pero las razas eran significativamente distintas; solamente había un Retriever dorado, 3 Lobero irlandés, 3 Akita inu, 2 Shar pei y 1 Dálmata. Los signos clínicos consistieron en enoftalmos y estrabismo ventral, ventromedial o medial. La biopsia mostró atrofia miofibrilar, mionecrosis, infiltración celular y fibrosis. Se sugirió que estos signos correspondían a una secuela fibrótica crónica de lo que podríamos denominar "MEO clásica". Sin embargo, estos perros no tenían una historia de fase exoftálmica aguda, y todos los casos fueron unilaterales. La terapia médica no fue efectiva, y se requirió cirugía para normalizar la posición del globo ocular. Aunque ese trabajo describió una MEO, muy probablemente se trataba de un síndrome diferente (Williams 2008).

Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se basa en la sola apariencia del animal (Williams 2008). Se puede visualizar la inflamación mediante métodos de diagnóstico por imágenes. La ultrasonografía orbitaria de alta resolución (10 Hz) puede ser muy útil, pero en algunos casos no se puede evidenciar al aumento de volumen de los músculos extraoculares porque el aumento generalizado de la ecogenicidad

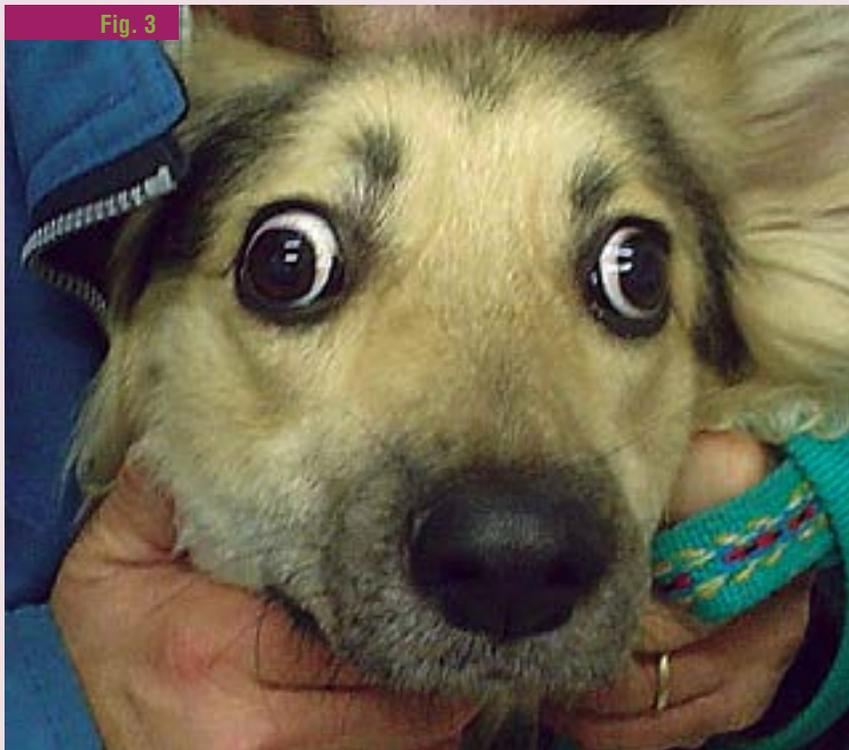


Figura 3. Perra de raza indefinida, de 8 meses de edad, con exoftalmía bilateral. El diagnóstico fue mositis de músculos extraoculares. Tomado con autorización de Selecciones Veterinarias 2011;19(3):47. Gentileza del Dr. Andrés Patricelli.

de MEO es desconocida, pero la escasa literatura publicada no sugiere que sea particularmente alta (Williams 2008).

En los casos de enfermedad orbitaria asociada a la presencia de masas o tejidos con deformación en más, como celulitis, abscesos o neoplasias, la exoftalmia es un signo constante, junto a la protrusión de la membrana nictitante; pero en estos casos los signos son unilaterales. La ultrasonografía orbitaria o la IRM contribuyen a esclarecer el diagnóstico (Williams 2008).

Tratamiento

El tratamiento con prednisolona sistémica es exitoso cuando se utiliza a dosis de 1-2 mg/kg cada 12 horas. La recidiva de los signos ocurre cuando la dosis inicial se reduce en menos de 21 días o cuando el intervalo entre dosis se incrementa; en estos casos el 80% de los perros tienen recidivas, y el 10% tiene más de una recidiva (Williams 2008). La duración total del tratamiento oscila entre 2 y 3 meses en función de cada caso particular (Ródenas 2012). Algunos oftalmólogos utilizan azatioprina de preferencia, aunque en general este fármaco se usa cuando no se toleran los efectos adversos de los corticoesteroides (Williams 2008).

Pronóstico

El pronóstico generalmente es favorable, aunque las recidivas son posibles.

Miositis inflamatorias inmunomediadas generalizadas

Polimiositis canina inmunomediada

La Polimiositis Canina Inmunomediada (PMC) es una MI Generalizada (MIG) que afecta un extenso grupo de músculos, principalmente los apendiculares, pero también los masticatorios, faríngeos y esofágico, y se caracteriza por la infiltración de células en el músculo esquelético, generalmente mononucleares, para la que no se identifica una causa subyacente (Evans et al. 2004).

Etiología

En medicina humana la Polimiositis es considerada una enfermedad autoinmune

orbitaria disminuye la resolución de las estructuras orbitarias individuales (Boydell 2001). Las imágenes por resonancia magnética (IRM) son particularmente valiosas para observar los cambios inflamatorios en los vientres musculares (Williams 2008). La biopsia muscular no se realiza rutinariamente porque el diagnóstico clínico es lo suficientemente evidente como para requerir confirmación histológica. De realizarse, se observa un infiltrado inflamatorio a predominio de linfocitos T e histiocitos (Evans et al. 2004; Pumarola et al. 2004; Williams 2008). La aspiración con aguja fina es menos agresiva que la biopsia y puede orientar la sospecha diagnóstica mostrando un infiltrado inflamatorio (Dewey 2008). Los títulos séricos de anticuerpos contra las fibras 2M de los músculos masticatorios son negativos en la MEO (Williams 2008).

Diagnóstico diferencial

Una condición similar que puede provocar exoftalmia bilateral es la MMMC (Evans et al. 2004). Aunque ambas son miositis focales, MMMC involucra solamente a los músculos inervados por el nervio trigémino, y la exoftalmia resulta del desplazamiento hacia rostral del globo ocular por los músculos masticatorios inflamados y no por la afección primaria de los músculos extraoculares (Carpenter et al. 1989; Melmed et al. 2004). Por otra parte, el dolor y la protrusión de la membrana nictitante caracterizan la exoftalmia en la MMMC, y están ausentes en la MOE (Ramsey et al. 1995; Williams 2008).

La infección por *Neospora* puede provocar MEO bilateral, menos frecuentemente unilateral (Dubey et al. 1990). La prevalencia de esta infección como causa

debido a su relación con otros trastornos inmunomediados, la existencia de autoanticuerpos, genes de histocompatibilidad, la presencia de células T en el tejido muscular y la respuesta a la inmunoterapia. Sin embargo, aún no se han identificado antígenos diana específicos (Milisenda et al. 2013).

La PMC es una enfermedad inflamatoria de los músculos esqueléticos no relacionada a otra enfermedad sistémica o infecciosa, y de causa desconocida (Podell 2002; Braund 1986), aunque la respuesta a la terapia inmunosupresora sugiere fuertemente, al igual que en los humanos, un componente inmunomediado (Braund 1986; Smith 1989). Los factores desencadenantes se desconocen, aunque en algunos casos se ha visto asociada a otros trastornos inmunomediados como lupus eritematoso sistémico (Krum et al. 1977), a la administración de fármacos como penicilamina, cimetidina o sulfonamidas en perros (Podell 2002; Cerda-Gonzalez 2010; Vite 2006) o a neoplasias como el timoma en gatos (Carpenter y Holzworth 1977).

En los gatos se ha descrito la presencia simultánea de polimiositis y polineuritis (Ginman et al. 2009).

Prevalencia

En un trabajo se comunicó que la PMC se encontró en el 63% de las miopatías inflamatorias de los perros y, combinada con MMMC, en el 1.5% de los casos. El Boxer y el Terranova estuvieron sobrerrepresentados en este estudio, y el Airedale terrier, Akita inu, Pastor de Brie, Spaniel británico, Chihuahua, Bull dog inglés, Fox terrier, Alaskan malamute, Mastín inglés, Terranova, Pit bull terrier y Weimaraner fueron razas que mostraron signos clínicos a edades significativamente menores que las demás, particularmente el Terranova, raza en la que el inicio puede empezar a partir de los 6 meses (Evans et al. 2004). En otro estudio, el Bóxer representó el 28.5% de los perros afectados por PMC (Pumarola et al. 2004). Otros autores han comunicado una aparente susceptibilidad en el Pastor alemán (Taylor 2000). De acuerdo a la experiencia del autor, la PMC en los perros constituye el 36% de los casos neuromusculares, y el 2% de todos los casos neurológicos, sin observar una raza con mayor prevalencia (Pellegrino et al. 2011).

La ocurrencia en gatos es considerada más rara (Taboada 2001), y su prevalencia real es desconocida (Dickinson y LeCouteur 2004). Un estudio mostró que, de 624 biopsias musculares felinas, casi 3% presentaron evidencia de miopatía inflamatoria (Ginman et al. 2009).

Fisiopatología

La heterogeneidad clínica e histopatológica de las MIG sugiere que podrían existir diferentes mecanismos patogénicos moleculares que predominan en los distintos subgrupos de miositis. Los subgrupos también podrían diferenciarse en base a su patrón de anticuerpos (Love et al. 1991). La respuesta a la terapia también es variable, lo que sustenta la hipótesis que la fisiopatología es distinta en los diferentes subgrupos de enfermedad (Lundberg et al. 2014).

En medicina humana, se comunicó que la prevalencia de autoanticuerpos específicos de miositis en 222 pacientes fue de 34.4%, mientras que los autoanticuerpos asociados a las miositis se hallaron en el 41.4% de los pacientes. Los autoanticuerpos encontrados con más frecuencia fueron anti-Ro-52 (36.9%), anti-Jo-1 (18.9%) y anti-Mi-2 (8.1%). La distribución de estos anticuerpos fue comparable entre las polimiositis y dermatomiositis, excepto por la mayor prevalencia de anti-Jo-1 en polimiositis y anti-Mi-2 en dermatomiositis. Los autoanticuerpos anti-Ro-52 estuvieron fuertemente asociados a anti-Jo-1 en ambas enfermedades (Cruellas et al. 2013). En un estudio se observaron anticuerpos contra un antígeno no identificado en el sarcolema de casi el 50% de perros Terranova con PMC, pero en ninguno de los casos se encontraron autoanticuerpos para las fibras tipo 2M, como ocurre en la MMMC (Evans et al. 2004; Hankel et al. 2006).

De forma similar a la Polimiositis de los humanos, el análisis del linaje de los infiltrados celulares en la PMC ha demostrado la infiltración de fibras musculares aparentemente no necróticas con mayoría de linfocitos T CD⁸⁺, en los que predomina la expresión de receptores tipo TCR $\alpha\beta$, así como también ausencia de linfocitos B (Pumarola et al. 2004). También se halló una intensa expresión del CMH II en los infiltrados leucocitarios y en las células es-

tromales. La PMC podría proveer un modelo animal espontáneo para la miopatía inflamatoria mediada por células T.

Aunque hay características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas que distinguen la PMC de otras miositis focales, como la MMMC, se requieren otras metodologías para identificar nuevos aspectos de la patogénesis de estas MIs. El análisis de la expresión génica se ha utilizado para distinguir varias miopatías incluyendo distrofias y otros grupos de MIs humanas y para evaluar el efecto de la terapia en MIs y Dermatomiositis juvenil. Este tipo de estudios puede identificar una expresión génica diferencial, marcadores genéticos para el análisis de la respuesta al tratamiento y posibles dianas para las intervenciones terapéuticas en este tipo de trastornos, a veces tan difíciles de tratar (Shelton et al. 2006). En un trabajo se utilizaron perfiles de expresión génica para esclarecer la inmunopatogénesis de las MIs inmunomediadas en perros. Se encontró que varios genes involucrados en la inmunidad innata y adaptativa estaban altamente sobrerregulados, incluyendo aquellos que participan en la activación y migración de macrófagos y células dendríticas, y la presentación y el procesamiento antigénico. Otros genes también estaban sobrerregulados, incluyendo los que participan en el crecimiento, desarrollo, migración y activación de células B, genes inmunoglobulina, genes que participan en vías proinflamatorias y antiinflamatorias, y genes involucrados con la remodelación tisular. Esta activación génica es similar a la que se ha descrito en la respuesta inmune en miositis humanas y otras enfermedades inmunomediadas (Shelton et al. 2006).

Signos clínicos

La edad promedio de inicio de los signos clínicos en la PMC es de 5.09 ± 2.6 años, aunque puede aparecer en cualquier momento. No parece haber predilección sexual (Evans et al. 2004). Los signos son variables y pueden ser intermitentes al principio. Puede observarse una progresiva intolerancia al ejercicio, con una exacerbación aguda de la debilidad. La marcha se caracteriza por una marcada rigidez e hipometría, como si el perro "caminara sobre cáscara de huevo" (Podell 2002). La palpación muscular genera

un dolor evidente en algunos individuos, aunque en otros se observa una marcada atrofia muscular sin dolor aparente. También puede ocurrir regurgitación secundaria a megaesófago, disfagia, salivación excesiva, alteraciones del ladrido e hipertermia (Braund 1986; Kornegay et al. 1980; Smith 1989; Herrtage y McKerrell 1995; Taylor 2000). En los gatos los signos pueden iniciarse entre los 6 meses y los 14 años, e incluyen una presentación generalmente aguda de debilidad muscular, ventroflexión cervical, dificultad para marchar y tendencia a detenerse luego de caminar cortas distancia (Taylor 2000; Dickinson y LeCouteur 2004).

En un estudio, los signos clínicos más comunes en perros con PMC fueron debilidad muscular, marcha rígida, disfagia, megaesófago y atrofia muscular generalizada (fig. 4); otros menos frecuentes fueron signos generalizados de motoneurona inferior, disfonía, hipertermia e incapacidad para abrir la boca. Los reflejos espinales estuvieron deprimidos o ausentes en casi el 18% de los perros afectados. Sorprendentemente, la mialgia solamente estuvo presente en aproximadamente el 3% de los individuos. En el 11% de los perros la atrofia muscular fue más pronunciada en los músculos masticatorios al inicio del cuadro clínico, para generalizarse posteriormente. En Terranova los signos predominantes de la PMC estuvieron generalmente asociados a disfunción laríngea, faríngea y esofágica (Evans et al. 2004).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los signos clínicos, los análisis de sangre, los estudios electrofisiológicos y los resultados de la biopsia muscular.

Los criterios para el diagnóstico de PMC están bien definidos y han sido extrapolados de aquellos utilizados en medicina humana (Kornegay et al. 1980); incluyen la presencia de al menos 3 de los siguientes signos, incluyendo una biopsia muscular positiva: (a) los signos clínicos de debilidad muscular, rigidez en la marcha y atrofia muscular; (b) concentraciones séricas elevadas de creatincinasa (CK); (c) alteraciones en el EMG (fig. 5); (d) serología negativa para las enfermedades infecciosas; y (e) confirmación histológica de infiltrados



Figura 4. A) Perro macho, Bóxer, de 4 años de edad, con una polimiositis inmunomediada. Nótese la severa atrofia muscular generalizada. B) Perro macho, raza indefinida, de 7 años de edad, con una polimiositis inmunomediada. En este caso no predominaba la mialgia sino la debilidad generalizada, manifestada por largas horas de estar echado.

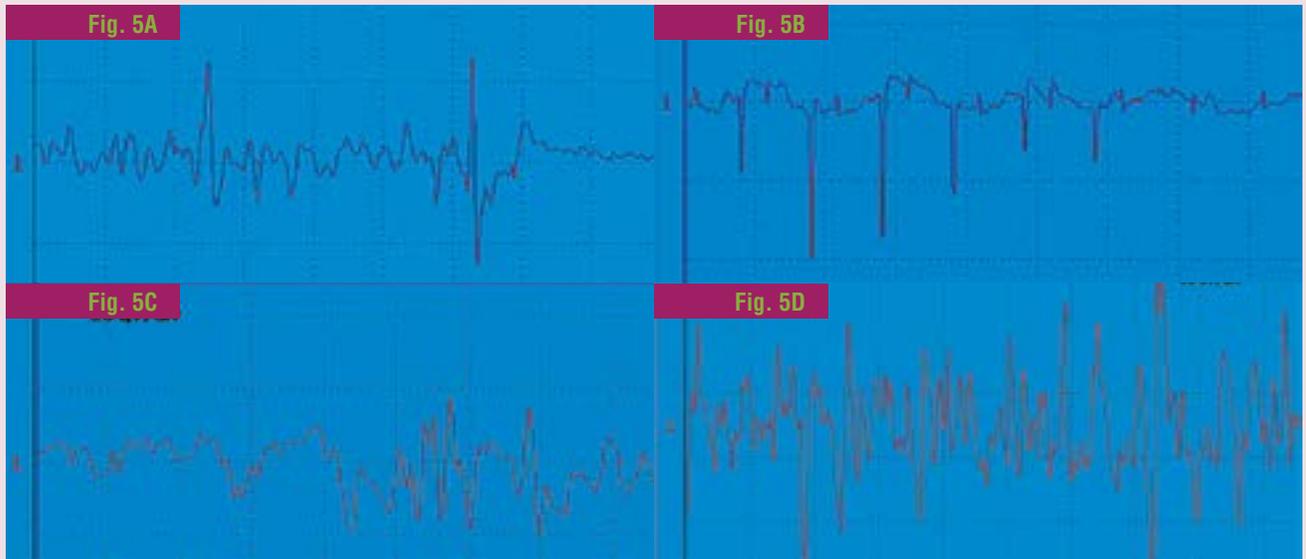


Figura 5. A) Potenciales de fibrilación en el EMG de un perro con polimiositis inmunomediada. B) Ondas agudas positivas en el EMG de un perro con polimiositis inmunomediada. Tanto los potenciales de fibrilación como las ondas agudas positivas resultan de la excitación de fibras musculares individuales y están asociadas a neuropatías periféricas o enfermedades musculares inflamatorias agudas. Su presencia sugiere denervación. C) Potenciales de unidad motora (PUM) miopáticos, caracterizados por la reducción de la amplitud y la duración. En procesos miopáticos se produce una pérdida de fibras musculares funcionales en cada UM, a la vez que se altera la membrana de las fibras que quedan, enlenteciendo la conducción. El primer fenómeno origina PUM de corta duración y escasa amplitud y el segundo, PUM polifásicos, también de baja amplitud. D) Patrón de reclutamiento completo con amplitud notoriamente disminuida en una polimiositis autoinmune. En las miopatías, la pérdida de fibras musculares funcionales produce la disminución de la fuerza de contracción de cada UM. La ineficiencia de la unidad de descarga tiene una relación inversa con la cantidad de unidades requeridas para mantener una fuerza de contracción determinada. De este modo, la contracción muscular voluntaria recluta en forma instantánea mayor cantidad de UM, provocando un patrón de reclutamiento normal, al menos durante un corto período de tiempo. Su amplitud, sin embargo, estará reducida debido a que la densidad de las fibras está disminuida en cada una de las UM. El patrón de reclutamiento será entonces completo, pero con una amplitud reducida. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Intermédica 2014.

linfocitarios en el músculo esquelético (Podell 2002; Evans et al. 2004) (fig. 6).

La actividad sérica de CPK puede estar incrementada entre 5 a 10 veces sus valores de referencia, principalmente al inicio de la afección (Platt y Garosi 2004). Niveles elevados de AST, ALT y LDH también son compatibles con enfermedad muscular pero son inespecíficas y pueden tener valores normales (Cardinet 1997). Sin embargo, la CPK puede ser normal en presencia de enfermedad muscular, y

este hecho no descarta el diagnóstico de PMC. Por otra parte, la CPK puede estar levemente aumentada en ausencia de enfermedad muscular relacionada a factores como el ejercicio, el decúbito prolongado o el trauma (por ejemplo, inyecciones), y también puede estar notoriamente elevada en gatos anoréxicos (Blot 1995; Cardinet 1997).

Cuando sea posible debe realizarse EMG para documentar anomalía en varios músculos e identificar a los grupos

musculares más comprometidos previamente a la biopsia. Cuando se localiza un músculo severamente afectado se recomienda que la biopsia se realiza en el mismo grupo muscular del otro lado para evitar artefactos provocados por la aguja de EMG. Las alteraciones en el EMG pueden incluir actividad insercional prolongada, ondas agudas positivas, potenciales de fibrilación y descargas bizarras de alta frecuencia (Cuddon 2002; Taylor 2000) (ver fig. 5).

Si el EMG no estuviera disponible, los músculos que manifiesten más dolor aparente a la revisión deben ser biopsiados antes de iniciar una terapia. Los cambios típicos incluyen infiltrado inflamatorio mononuclear muchas veces perivascular, con o sin eosinófilos, invasión de fibras no necróticas por los infiltrados celulares y mionecrosis con evidencia de regeneración y fibrosis (Kornegay et al. 1980; Braund 1986; Smith 1989; Herrtage y McKerral 1995; Taylor 2000; Podell 2002) (ver fig. 6).

Se recomienda la realización de radiografías torácicas para evaluar la presencia de megaesófago, si no es clínicamente evidente (Taylor 2000).

La inflamación muscular también puede detectarse mediante imágenes por resonancia magnética (IRM). Este método es un indicador sensible para la localización de la lesión muscular y es de gran ayuda para planificar una biopsia (Platt et al. 2006) (fig. 7).

Diagnóstico diferencial

El primer paso en el diagnóstico diferencial de PMC es determinar si realmente es un trastorno neurológico. En un cuadro de debilidad neuromuscular es importante un examen de sangre completo que incluya ionograma, evaluación cardiorrespiratoria, radiografía de tórax y ecografía abdominal. De acuerdo a la enfermedad sospechada se solicitarán estudios más específicos. Muchas enfermedades sistémicas, metabólicas, cardiorrespiratorias, ortopédicas o incluso neurológicas de origen central pueden provocar debilidad generalizada, que es el signo cardinal de las miopatías. Es imprescindible realizar un exhaustivo examen físico y neurológico buscando hallazgos positivos que permitan identificar alguna alteración sistémica. La presencia de ascites, esplenomegalia o signos gastrointestinales pueden hacer sospechar de trastornos metabólicos/sistémicos; el hallazgo de mucosas pálidas o cianóticas con pulso anormal, sonidos cardíacos anormales e historia de síncope orientan hacia un trastorno cardiorrespiratorio. Las alteraciones cardiorrespiratorias que provocan debilidad son muchas: enfermedad cardíaca (arritmias, cardiopatías congénitas o adquiridas, dirofilariasis, síncope vagal, vasodilatación, tromboembolismo), enfermedades

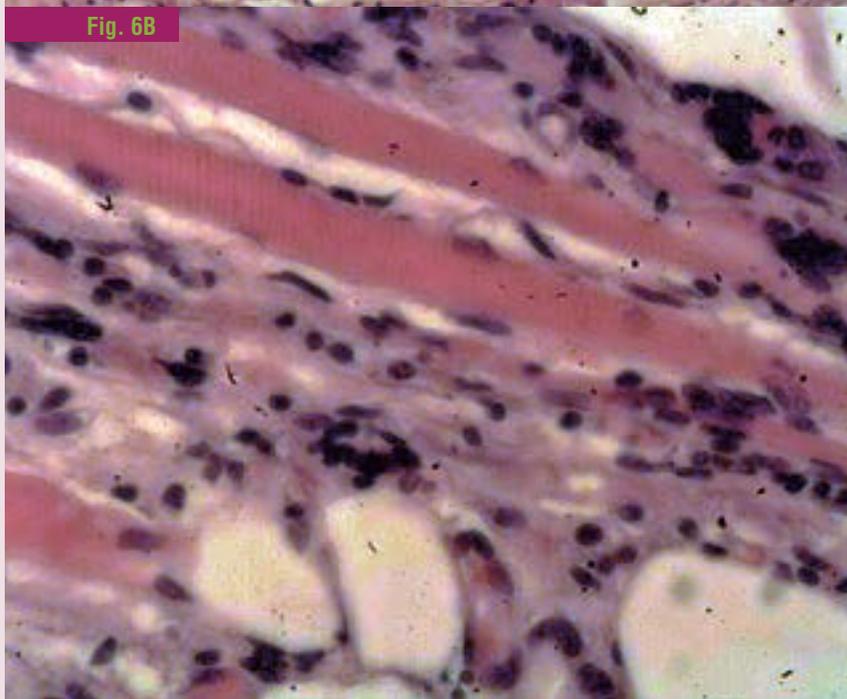
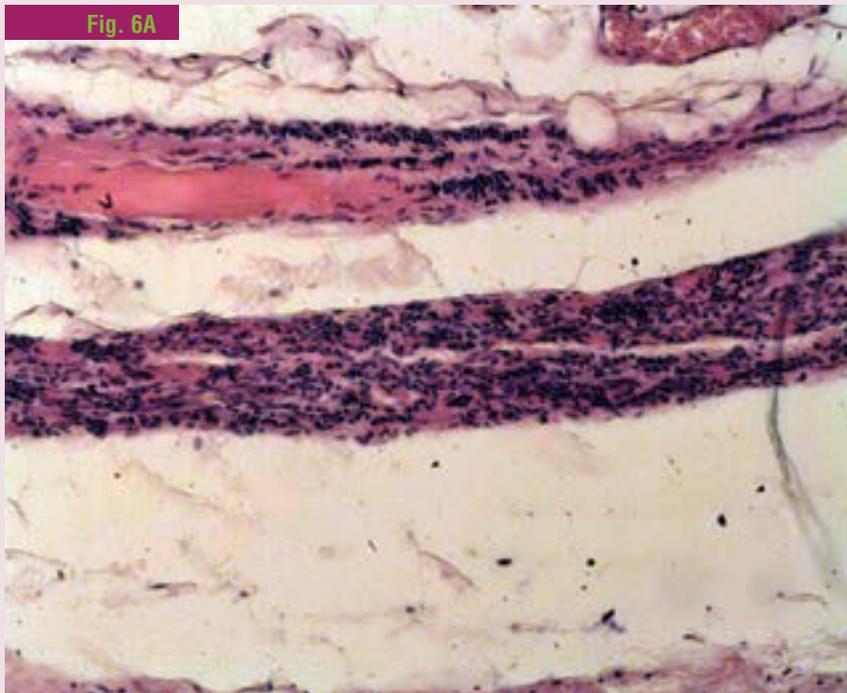


Figura 6. A) Imagen microscópica de una biopsia muscular (25 X) correspondiente a un perro con una polimiositis generalizada inmunomediada. Obsérvese la atrofia muscular, con mionecrosis e infiltrado inflamatorio. B) Imagen ampliada (100 X) que muestra el infiltrado de tipo linfocítico.

Fig. 7A

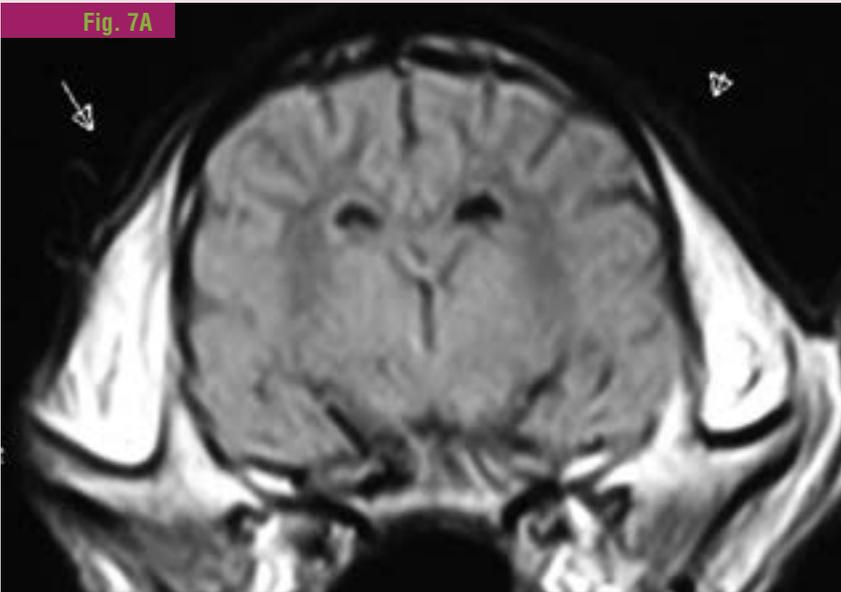


Fig. 7B

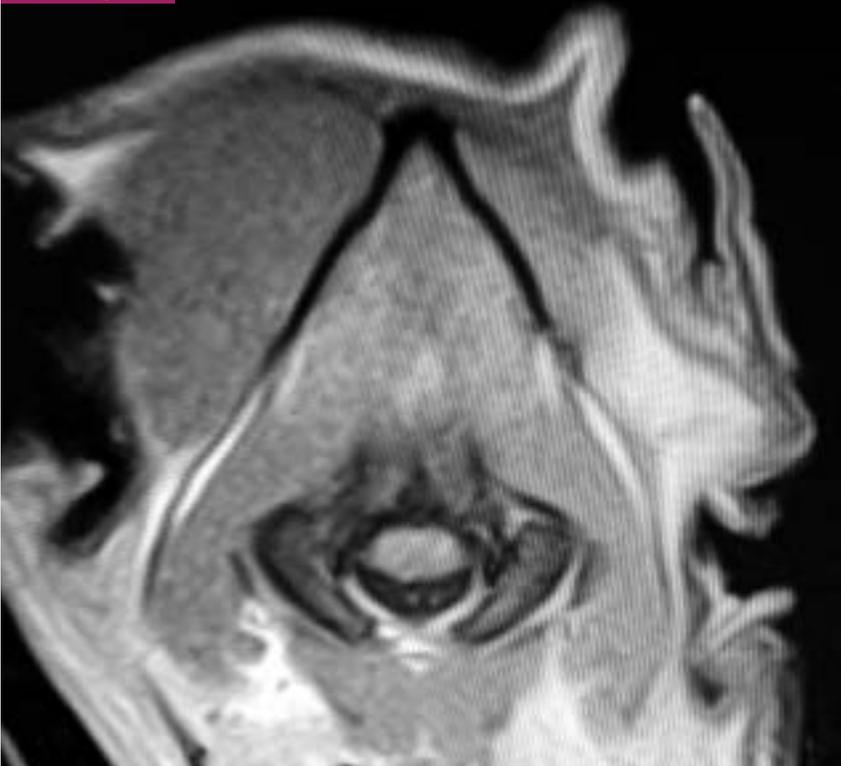


Figura 7. A) IRM potenciada en secuencia T1 con contraste. Nótese la atrofia bilateral de músculos temporales, que muestran una señal hiperintensa luego de la aplicación de la sustancia de contraste. B) IRM potenciada en secuencia T1 con contraste. Nótese la atrofia unilateral del músculo temporal derecho, que muestra una señal hiperintensa luego de la aplicación de la sustancia de contraste.

respiratorias del tracto superior (parálisis laríngea, síndrome braquiocefálico, colapso traqueal) o del tracto inferior (enfermedad pulmonar, efusión pleural, masas torácicas intracavitarias o de la caja torácica). Algunas de las enfermedades sistémicas que pueden provocar debilidad son los trastornos hidroelectrolíticos (hiper/hiponatremia, hiper/hipocalcemia, hiper/hipocalcemia, hiper/hipomagnesemia), enfermedades endocrinas (insulinoma, hiper/hipoadrenocorticismo, hiper/hipotiroidismo, hiper/hipoparatiroidismo, cetoacidosis diabética, feocromocitoma), desórdenes hematológicos (anemia, policitemia, enfermedad mieloproliferativa, síndrome de hiperviscosidad), y otras alteraciones tales como choque, hipertermia, acidosis metabólica, sepsis o neoplasias (Braund 1986; Herrtage y McKerrel 1995; Platt y Garosi 2004; Cerda-Gonzalez 2010).

La detección de anomalías neurológicas entre las crisis, como por ejemplo alteraciones cognitivas o conductas anormales, orientan la sospecha de enfermedad neurológica de origen central. Muchos animales medicados con drogas antiepilépticas tienen un cuadro de debilidad generalizada de origen medicamentoso. Si las crisis episódicas de debilidad fueran desencadenadas por estímulos particulares como la comida o la presencia de otro animal debe considerarse la narcolepsia/cataplexia. La presencia de dolor o efusión articular indica la posibilidad de una enfermedad ortopédica (Braund 1986; Herrtage y McKerrel 1995; Platt y Garosi 2004; Cerda-Gonzalez 2010).

En caso de una fuerte sospecha clínica de enfermedad muscular, deben descartarse las enfermedades infecciosas, principalmente las polimiositis protozoarias debido a toxoplasmosis y neosporosis (fig. 8), y los síndromes paraneoplásicos (Evans et al. 2004). Las polimiositis protozoarias se diagnostican en base a la demostración de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* y contra *Neospora caninum*. Para la detección de anticuerpos contra toxoplasmosis en los animales se utilizan más comúnmente las pruebas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y de enzoinmunoensayo (ELISA), en las que el antígeno consiste en taquizoítos de *T. gondii* de la cepa

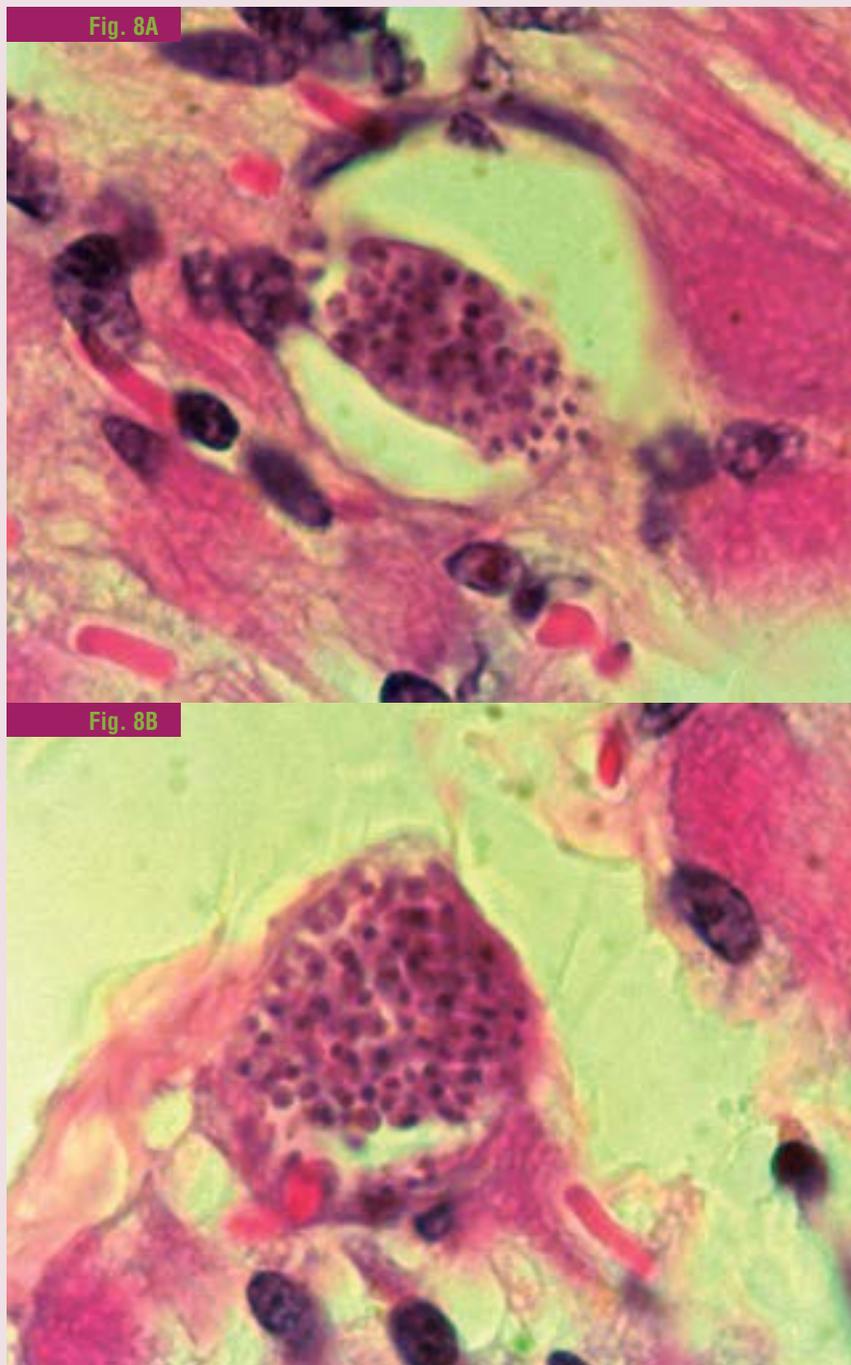


Figura 8. Corte histológico de una muestra de músculo de una hembra Bóxer de 7 años con polimiositis. Pueden observarse quistes de protozoos con numerosos taquizoítos en su interior. La serología positiva indicó que los quistes eran de *Neospora caninum*. A) Aumento 25X. B) Aumento 50X. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Intermédica 2014.

RH (tipo I), que exponen los epitopes de superficie. Ambas técnicas permiten diferenciar IgM e IgG. Debido a que la prevalencia de *T. gondii* en perros sanos es alta, una prueba única de anticuerpos positiva no es suficiente para el diagnóstico de toxoplasmosis. En un estudio realizado en Argentina entre 1997 y 2007, la prevalencia para toxoplasmosis en sueros de perros con signos clínicos compatibles fue del 30,3%. El número de animales seropositivos con signos clínicos aumentó de acuerdo a la edad (Basso y Venturini 2008). Los resultados de IgM en los animales deben considerarse con prudencia especialmente en los gatos, que pueden presentar niveles basales de IgM durante mucho tiempo. Por este motivo, para determinar toxoplasmosis aguda en caninos y felinos es aconsejable determinar seroconversión de IgG con un intervalo no menor a 3 semanas ante la presencia de signos clínicos, aún ante un resultado negativo en la primera determinación. Un título positivo de IgM a *T. gondii* ($>1/128$ en perros y $>1/256$ en gatos) o un incremento de 3 o 4 veces en el título de IgG luego de la seroconversión es sugestivo de infección. La detección de antígenos específicos de *T. gondii* o anticuerpos en el LCR puede ser más adecuado (Gaitero et al. 2006; Pellegrino 2014b). La biopsia muscular puede contribuir a la identificación de bradizoítos o taquizoítos; para diferenciar entre *Neospora* y *Toxoplasma* son necesarias pruebas inmunohistoquímicas (Gaitero et al. 2006). Las técnicas de PCR en suero, LCR o músculo han demostrado una gran sensibilidad para demostrar la presencia de *Toxoplasma* (Nghiem y Schatzberg 2010).

Al igual que sucede en toxoplasmosis, la prevalencia de *N. caninum* en perros sanos es alta, por lo que una prueba única de anticuerpos positiva no es suficiente para el diagnóstico de neosporosis. En un estudio realizado en Argentina entre 1997 y 2007, la prevalencia para neosporosis en sueros de perros con signos clínicos compatibles fue del 25,6%. El número de animales seropositivos con signos clínicos aumentó de acuerdo a la edad (Basso y Venturini 2008; Gos 2016). Las pruebas por IFI están disponibles para la detección sérica de anticuerpos contra *N. caninum*. Un título

positivo es evidencia de infección, pero no de enfermedad. Un título alto (>1/800) acompañado de signos clínicos compatibles es suficiente para el diagnóstico de neosporosis (Pellegrino 2014b). La detección de antígenos específicos de *N. caninum* o anticuerpos en el LCR puede ser más adecuado (Gaitero et al. 2006). Al igual que en toxoplasmosis, la biopsia muscular puede contribuir a la identificación de bradizoítos o taquizoítos (fig. 8), pero la diferenciación entre ambos protozoos requiere pruebas inmunohistoquímicas (Gaitero et al. 2006). Las técnicas de PCR en suero, LCR o músculo han demostrado una gran sensibilidad para demostrar la presencia de *Neospora* (Nghiem y Schatzberg 2010).

Los **síndromes paraneoplásicos** representan una constelación de signos que resultan de efectos distantes al tumor. Estos efectos se pueden dar en varios órganos y sistemas y son independientes de las manifestaciones dadas por el tumor en sí mismo o por sus metástasis. Los mejor caracterizados son los producidos por tumores secretantes de alguna hormona polipeptídica, por ejemplo ACTH o PTH, que se distribuyen por la circulación y actúan en el órgano diana, lejos del cáncer que las produjo. También pueden deberse al desarrollo de autoinmunidad o a otros mecanismos hasta el momento desconocidos. A pesar de su baja frecuencia, su importancia radica en que su aparición puede ser el primer signo de un proceso maligno, ya que frecuentemente preceden en meses o años al diagnóstico del tumor (Dalmau y Posner 1999). Evidencias recientes han confirmado una asociación entre malignidad y miopatías inflamatorias en humanos. En perros, unas pocas comunicaciones han asociado a las miopatías inflamatorias con neoplasias tales como carcinoma broncogénico, leucemia mielóide, carcinoma tonsilar y otras neoplasias malignas (Evans et al. 2004) (fig. 9); el timoma ha sido asociado a polimiositis inmunomediada en gatos (Carpenter y Holzworth 1977). En un trabajo se comunicó que los síndrome paraneoplásicos que provocan miopatías generalizadas en los perros constituyen el 8.5% de las MI inmunomediadas. En este grupo, el 25% de los Bóxer diagnosticados con polimiositis idiopática desarrollaron dis-

tintas neoplasias en el tiempo (linfoma en la mayoría de ellos), lo que indicaría una susceptibilidad incrementada en esta raza. Curiosamente, las células tumorales no se hallaron en las biopsias originales, sino en muestras repetidas de tejido muscular más de 12 meses después de realizado el diagnóstico de MI (Evans et al. 2004). En la experiencia del autor, la polimiositis paraneoplásica representa el 6% de las enfermedades neuromusculares y el 0,4% de todos los casos neurológicos (Pellegrino et al. 2011).

Tratamiento

La terapia se focaliza en la inmunosupresión, el alivio del dolor y los cuidados de soporte. Los glucocorticoides se han utilizado para tratar las miopatías inflamatorias por más de 50 años (Reeves et al. 2012). Se recomienda iniciar el tratamiento con prednisona o prednisolona a dosis de 2 mg/kg 2 veces por día hasta la remisión de los signos, para ir disminuyendo la dosis progresivamente (Podell 2002; Ródenas 2012). La eficacia clínica de los glucocorticoides se debe a la transrepresión de genes proinflamatorios a través de la inhibición de factores de transcripción inflamatorios como NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) o AP-1 (proteína activadora); sus efectos adversos son atribuidos a la transcripción de los genes diana mediados por el receptor de glucocorticoides (RG) (transactivación). La terapia con corticosteroides debe ser prolongada, y a veces de por vida, para evitar las recaídas.

En la actualidad los glucocorticoides son motivo de controversia debido a los significativos efectos adversos asociados a un tratamiento crónico. Por ese motivo se han empleado muchos otros agentes inmunosupresores alternativos para disminuir sus dosis y aliviar los efectos adversos, tanto en medicina humana (Reeves et al. 2012) como en medicina veterinaria (Podell 2002). Sin embargo, no hay acuerdo acerca del mejor protocolo de drogas inmunosupresoras para usar en pacientes miopáticos (Reeves et al. 2012). Los medicamentos antiinflamatorios específicos que se han utilizado en polimiositis y dermatomiositis autoinmunes en los humanos, y

que han mostrado cierta eficacia son el metotrexato, que inhibe la quimiotaxis y la liberación de mediadores proinflamatorios (Weinblatt 1995; Callen 2000); la azatioprina, un inmunosupresor con efecto adicional en la transmisión neuromuscular (Griggs et al. 1993; Mastaglia y Zilko 2003); la ciclosporina, que inhibe la activación de la células T y la subsecuente producción de citocinas (Griggs et al. 1993; Kirschner et al. 2010); el infliximab (Dalakas et al. 1993), que inhibe el NF-κB; y el rituximab, que inhibe las células B (Majmudar et al. 2009). Este último parece ser el tratamiento más prometedor. Otras nuevas posibilidades son la inhibición de las células T con abatacept; el bloqueo de la interleucina-1 con anakinra; la interleucina-6 con tocilizumab y el interferón tipo I con sifalimumab, aunque se necesita una mayor cantidad de estudios (Lundberg et al. 2014).

En los perros, en los casos de intolerancia a los glucocorticoides, cuando no se obtiene una respuesta adecuada a la terapia, o hay recaídas de los signos clínicos se ha empleado azatioprina (2 mg/kg/día) hasta la remisión para disminuir luego a 0.5-2 mg/kg cada 48 horas (Podell 2002). En un perro se comunicó la asociación de ciclofosfamida con prednisona, sin resultados satisfactorios (Smith 1989).

Durante la década pasada se incrementó el interés en el desarrollo de los moduladores del RG, que mantienen las propiedades antiinflamatorias pero carecen de la respuesta transcripcional dependiente del RG, brindando una alternativa segura a los glucocorticoides tradicionales. Muchos de estos compuestos análogos o "disociativos" (por ejemplo, AL-438, Compuesto ZK, LGD-5552, compuesto A, compuesto RU, lazaroides) se muestran como muy promisorios en estudios *in vitro*, pero fracasan en los ensayos clínicos en seres humanos (Reeves et al. 2012).

Se ha comunicado que la incorporación de un programa de ejercicio al tratamiento inmunosupresor conduce a una mejoría en la fuerza y en el rendimiento muscular. Cada vez hay más evidencias acerca de la seguridad del ejercicio físico en las miopatías inmunomediadas. El ejercicio demostró una mejoría en la

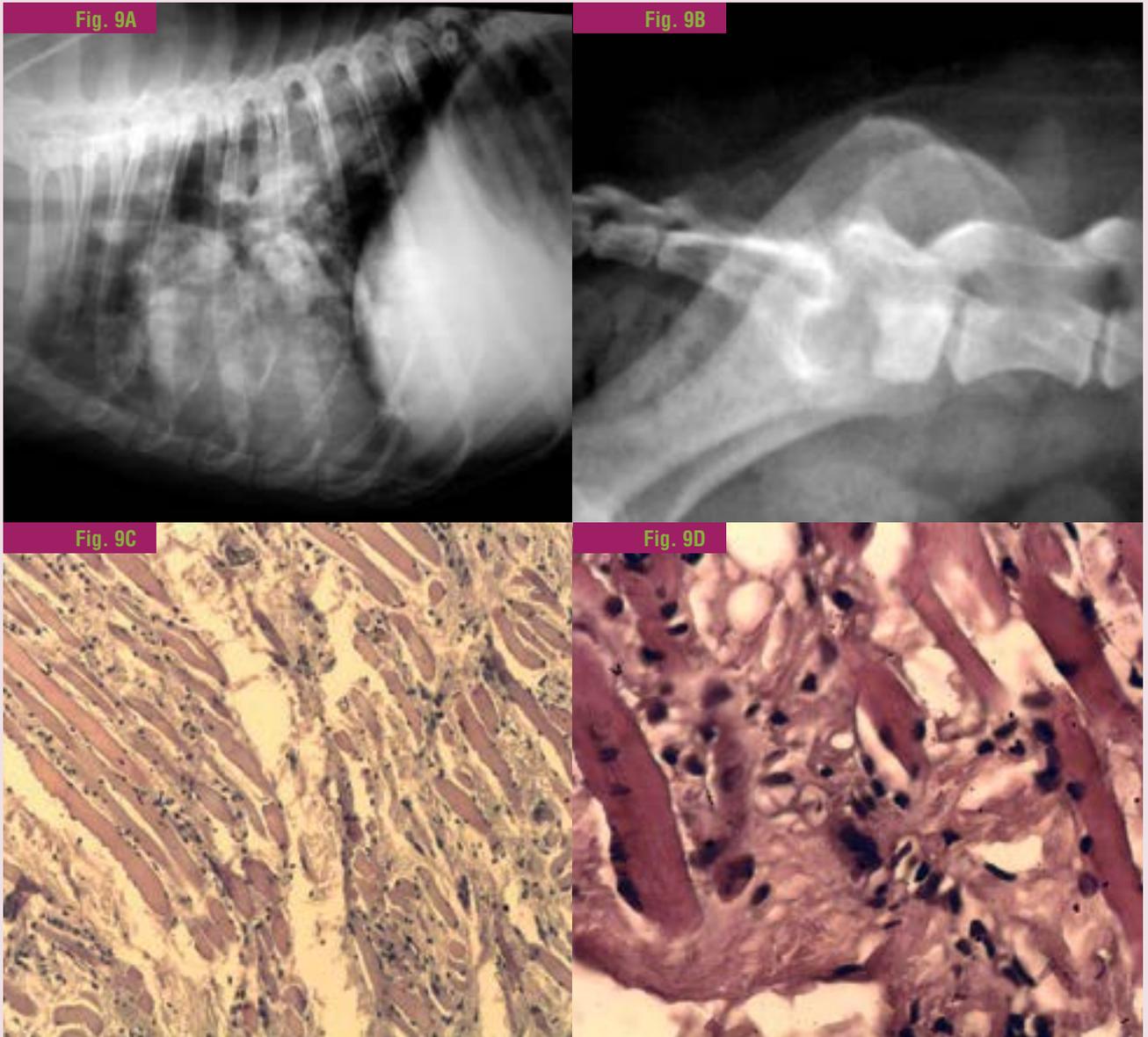


Figura 9. A) Rx simple L-L del tórax de un Pit bull terrier macho con una polimiositis inmunomediada de varios meses de evolución. Se observan imágenes múltiples de masas intratorácicas. Estas imágenes fueron visualizadas después de 4 meses de realizar Rx de tórax sucesivas mensuales. Tomado con autorización de Pellegrino F.: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. Buenos Aires; Intermédica 2014. B) Rx simple L-L de la columna lumbosacra de un perro de raza indefinida, con una polimiositis inmunomediada. La imagen muestra una imagen en sacabocado que compromete el sacro y la vértebra L-7. Los signos de cauda equina comenzaron 3 meses después del diagnóstico de polimiositis. C) Imagen microscópica de una biopsia muscular (25 X) correspondiente a un perro con una polimiositis debido a un síndrome paraneoplásico. D) Imagen ampliada (100 X) que muestra el infiltrado de tipo linfocítico. Obsérvese la similitud morfológica con la imagen de la figura 6.

capacidad aeróbica del músculo y una reducción en su discapacidad (Lundberg et al. 2014).

Se recomienda la utilización de analgésicos (por ejemplo, parches de fentanilo) durante 72 horas para el alivio del dolor (Podell 2002; Ródenas 2012).

Pronóstico

El pronóstico para la PMC es generalmente bueno en perros y gatos; sin embargo, la presencia de megaesófago y/o disfagia es un factor desfavorable (Cerdá-Gonzalez 2010). Si existiera megaesófago deben implementarse cambios apropiados en la alimentación para impedir la neumonía por aspiración. En caso que la neumonía por aspiración ya estuviera presente deben tomarse precauciones cuando se implementa la terapia inmunosupresora; es aconsejable comenzar con antibióticos bactericidas apropiados 24 horas antes del tratamiento con corticosteroides cuando existe esta complicación.

Dermatomiositis canina familiar

La Dermatomiositis Canina Familiar (DCF) es una enfermedad inflamatoria generalizada, de naturaleza autoinmune, que afecta la piel, el músculo esquelético y la vasculatura (Hargis et al. 1984; Haupt et al. 1985a, 1985b). Fue descrita inicialmente en Collie (1984) y Pastor de Shetland (1985) (Larsson 1993). Se han descrito casos esporádicos en otras razas (White et al. 1992; Gross et al. 2005), con aspectos clínicos e histopatológicos semejantes a la DCF; esta variante se denomina **DCF-símil** (Scoot et al. 1996).

Si bien aún no se ha comunicado en perros, la dermatomiositis asociada a malignidad es un hallazgo frecuente en medicina humana (Buchbinder y Hill 2002; Engel y Hohlfeld 2004).

Etiología

La DCF es una genodermatosis autosómica dominante, de expresividad variable. En cambio, en la DCF-símil, no hay evidencias de participación genética (Scoot et al. 1996).

Prevalencia

Las DFC es una alteración poco frecuente, que afecta más comúnmente a todas las variedades de Collie y al Pastor

de Shetland (Hargis et al. 1985; Ferguson et al. 2000). La DCF-símil se ha descrito en Chow chow, Corgi galés de Pembroke, Pastor alemán, Kuvasz, Schnauzer miniatura, Dachshund, Fox terrier, Beauceron, Pastor ganadero australiano, Lakeland terrier y mestizos (White et al. 1992; Gross et al. 2005; Vite 2006).

En una revisión clinicopatológica de 200 casos de miopatías inflamatorias (Evans et al. 2004), no se encontraron casos de DFC, la DFC-símil fue la causa del 1.5% de los perros afectados.

Fisiopatología

La etiopatogenia, tanto en perros como en humanos, es básicamente desconocida (Hargis et al. 1984; Larsson et al. 1993; Scoot et al. 1996; Gross et al. 2005); se sospecha de una patogénesis inmunomediada con depósito de complejos inmunes, aunque los antígenos diana específicos no se han identificado. Puede ser inducida por fármacos, infecciones (especialmente virales), toxinas e, inclusive, puede ser una manifestación paraneoplásica. Los signos clínicos relacionados a DCF están generalmente relacionados a un evento iniciador como el estro, el parto, la lactancia, traumas o exposición excesiva al sol (Machado et al. 2009; Rondelli et al. 2011).

Signos clínicos

Los signos clínicos se inician entre los 2 meses y los 6 meses de edad (Grossa y Kunkle 1987; Podell 2002; Braund 2003); menos frecuentemente se observan severas lesiones cutáneas en perros adultos, asociadas a situaciones estresantes o exposición prolongada a la luz solar. No se ha comunicado predilección sexual. Las lesiones consisten en áreas focales costrosas, de descamación, que se instalan más comúnmente en la cara, en la punta de las orejas y de la cola, y en las prominencias óseas de los miembros (**fig. 10**). Con el transcurso de la enfermedad las costras se hacen más notorias y se observan áreas de alopecia y eritema (Gross et al. 2005).

Las lesiones musculares representan una forma más agresiva de la DCF y se manifiestan posteriormente a la dermatitis (**video 1** y **video 2**). Los músculos temporales generalmente son el primer grupo afectado, y el que muestra mayor compromiso junto con los músculos dista-

les de los miembros. Los signos incluyen atrofia, dificultad para aprehender el alimento y deglutir, y disminución del reflejo del vómito. Signos clínicos más severos consisten en megaesófago asociado a regurgitación, polimiositis con marcha rígida y atrofia generalizada (Gross et al. 2005). En general, el Pastor de Shetland presenta mayor compromiso cutáneo, mientras que el Collie, además de la dermatopatía, tiene una mayor predisposición a presentar inflamación muscular (Wahl et al. 2008).

Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo se basa en la reseña y el reconocimiento de los cambios típicos en piel.

Los niveles séricos de IgG se encuentran muy aumentados, y pueden ser detectados previamente al inicio de los signos clínicos; tienen una correlación positiva con la severidad de la enfermedad, y disminuyen cuando el paciente entra en remisión (Napoleone 2015). En los perros más severamente afectados puede observarse anemia no regenerativa debido a la inflamación crónica. Los niveles séricos de CPK son variables y, aunque usualmente son normales, pueden estar aumentados (Braund 2003).

El diagnóstico definitivo se obtiene por examen histopatológico mediante biopsia de fragmentos cutáneos con lesiones alopécicas y eritematosas. La biopsia muscular y el EMG pueden contribuir al diagnóstico pero no se realizan de forma rutinaria. Pueden observarse potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas o descargas bizarras de alta frecuencia (Braund 2003). La biopsia muscular muestra mionecrosis multifocal, internalización de los núcleos musculares, atrofia, fibrosis y regeneración, y moderados a severos infiltrados celulares inflamatorios intersticiales y perivasculares (linfocitos, neutrófilos, células plasmáticas y macrófagos). Los pequeños nervios intrafasciculares pueden estar rodeados de células inflamatorias. Puede observarse vasculitis necrotizantes en las pequeñas vénulas y arteriolas de la piel, el músculo, y ocasionalmente en otros tejidos (Napoleone 2015).

El diagnóstico de DFC se ha extrapolado de los criterios usados en medicina humana e incluye: (a) la presencia de atrofia muscular simétrica; (b) biopsia

muscular con evidencia de miositis multifocal; (c) cambios en EMG sugestivos de miopatía, y (d) características dermatológicas de eritema e inflamación en la piel de la periórbita, facial y labial, y en las superficies cutáneas sujetas a traumatismos como los codos, carpo, tarso, dedos y esternón (Hargis et al. 1984).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se basa en la exclusión de otras afecciones cutáneas, habida cuenta que las lesiones musculares desarrollan muy posteriormente. Incluye demodicosis, piodermia, dermatofitosis, dermatitis alérgica con infecciones secundarias, otras vasculopatías isquémicas y lupus eritematoso sistémico (Miller et al. 2013; Morris 2013).

Tratamiento

Las recomendaciones generales incluyen minimizar la exposición a la luz ultravioleta y restringir la actividad de la piel traumatizada, ya que ambas situaciones pueden exacerbar las lesiones. La suplementación diaria con ácidos grasos y vitamina E (200-600 U cada 12 hs vía oral) puede ser beneficiosa en los casos leves (Morris 2013). En los casos moderados a severos se implementa terapia con pentoxifilina (15-25 mg/kg cada 8-12 hs), que históricamente ha sido la droga de elección para esta afección (Marsella et al. 2000; Morris 2013); su acción contribuye a mejorar el flujo sanguíneo microvascular. Cuando no se obtiene el control clínico con estas recomendaciones se sugiere combinar con agentes inmunomoduladores adicionales (por ejemplo, derivados de la tetraciclina, niacinamida, glucocorticoides, ciclosporina, tacrolimus tópico). Puede haber recidivas periódicas, que pueden ser tratadas con glucocorticoides sistémicos por cortos períodos (Morris 2013).

Pronóstico

El pronóstico es muy variable y depende de la severidad de la enfermedad y de la capacidad de controlar los signos clínicos con mínimos efectos adversos, pero en general es bueno (fig. 11; video 3 y video 4). De acuerdo a la gravedad del cuadro clínico, se recomienda no reproducir a los animales afectados (Podell 2002; Braund 2003).



Figura 10. Lesión focal costrosa y eritematosa en la punta de la oreja del perro con DCF-símil que se observa en los videos 1 al 4.



Figura 11. Evolución de la lesión en la oreja de la figura 10 después del tratamiento con pentoxifilina.

Referencias bibliográficas

1. Adegboye O. Extraocular myositis in a female puppy. *Open veterinary journal* 2015;5(1), 42-44.
2. Algoewer I, Blair M, Basher T, Davidson M, Hamilton H, Jandek C, Shelton GD. Extraocular muscle myositis and restrictive strabismus in 10 dogs. *Vet Ophthalmol* 2000;3(1):21-26.
3. Bartalena L, Wiersinga WM, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: state of the art and perspectives. *J Endocrinol Invest* 2004;27:295-301.
4. Basso W, Venturini MC. Capítulo 39: La toxoplasmosis en los animales domésticos y silvestres criados en cautiverio: Aspectos epidemiológicos y diagnóstico. En: Cacchione R, Durlach R, Martino P. (eds.) *Temas de Zoonosis IV*. 1ra ed. 2008; Asociación Argentina de Zoonosis; pp:355-361.
5. Blot S. Myopathies in domestic carnivores. Part I. The skeletal striated muscle: structure, function and symptomatology. *Prat Med Chir Anim Comp* 1995;30:11-25.
6. Boydell P. Ultrasonographic appearance of extraocular myositis in the dog. *J Vet Int Med* 2001;15:80-82.
7. Braund KG. Myopathies in dogs and cats: Recognizing endogenous causes. *Vet Med* 1986;81(9):803-813.
8. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:415-426.
9. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-57.
10. Cardinet GH III. Skeletal muscle function. In: Kaneko JJ (ed.). *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5th ed. San Diego, Academic Press 1997;pp:407-444.
11. Carpenter JL, Holzworth J. Thymoma in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc* 1977;181:248-251.
12. Carpenter JL, Schmidt GM, Moore FM, Albert DM, Abrams KL, Elner VM. Canine bilateral extraocular polymyositis. *Vet Pathol* 1989;26:510-512.
13. Cerda-Gonzalez S. Chapter 264: Disorders of skeletal muscles. En: Ettinger S.J. y Feldman E.C. (eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th ed. St. Louis, Missouri. Saunders-Elsevier 2010; pp:1468-1473.
14. Cruellas MG, Viana Vdos S, Levy-Neto M, Souza FH, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(7):909-14.
15. Cuddon PA. Electrophysiology in neuromuscular disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002;32:31-62.
16. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment

- for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
17. Dalmau JO; Posner JB. Paraneoplastic Syndromes. *Arch Neurol* 1999;56(4):405-8.
 18. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S. Chapter 15: Myopathies: disorders of the skeletal muscle. In: Dewey CW (ed.) 2nd ed. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology*. Wiley Blackwell; pp:469-515.
 19. Dickinson PJ, LeCouteur RA. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(6):1307-1359.
 20. Dubey JP, Koestner A, Piper RC. Repeated transplacental transmission of *Neospora caninum* in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:857-60.
 21. Engel A, Hohfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel A, Franzini-Armstrong C (eds.) *Myology*, 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1994:1325-1383.
 22. Engel AG, Hohfeld R. 2004. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C. (eds.), *Myology*. McGraw-Hill, New York, pp1321-1366.
 23. Evans J, Levesque D, Shelton GD. Canine inflammatory myopathies: A clinicopathologic review of 200 cases. *J Vet Intern Med* 2004;18:679-691.
 24. Ferguson EA, Cerundolo R, Lloyd DH, et al. Dermatomyositis in five Shetland Sheepdogs in the United Kingdom. *Vet Rec* 2000;146:214-217.
 25. Gaitero L, Añor S, Montoliu P, et al. Detection of *Neospora caninum* tachyzoites in canine cerebrospinal fluid. *J Vet Intern Med* 2006;20:410-414.
 26. Gilmour MA, Morgan RV, Moore FM. Masticatory myopathy in the dog: a retrospective study of 18 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992;28:300-306.
 27. Ginman AA, Karen L, Kline KT, Shelton DG. Severe polymyositis and neuritis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2009;235:172-175.
 28. Gopinath B, Musselman R, Beard N, et al. Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein calsequestrin are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 2006;145:56-62.
 29. Gos ML. Evaluación de la presencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* y anti-*Neospora caninum* en sueros caninos de la provincia de Buenos Aires mediante las técnicas de inmunofluorescencia indirecta y aglutinación directa. Tesis de especialización. 2016. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de la Plata.
 30. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, Miller JP, Cwik VA, Pandya S, Robison J et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology* 1993;43:520-527.
 31. Grossa TL, Kunkle GA. The Cutaneous Histology of Dermatomyositis in Collie Dogs. *Vet Pathol* 1987;24:11-15.
 32. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Interface diseases of the dermal-epidermal junction. In: *Skin diseases of the dog and the cat*. California: Blackwell Science; 2005;pp:49-52.
 33. Hankel S, Shelton GD, Engvall E. Sarcolemma-specific autoantibodies in canine inflammatory myopathy. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;113:1-10.
 34. Hargis AM, Haupt K, Prieur DJ, Moore MP. A skin disorder in three Shetland Sheepdogs: Comparison with familial canine dermatomyositis of Collies. *Compend Cont Ed* 1985;7:306-315.
 35. Hargis AM, Haupt KH, Hegreberg GA, et al. Familial canine dermatomyositis: initial characterization of the cutaneous and muscular lesions. *Am J Pathol* 1984;116:234-244.
 36. Haupt KH, Prieur DJ, Moore MP, et al. Familial canine dermatomyositis: Clinical, electrodiagnostic, and genetic studies. *Am J Vet Res* 1985a;46:1861-1869.
 37. Haupt KH, Prieur DJ, Hargis AM, et al. Familial canine dermatomyositis: Clinicopathologic, immunologic, and serologic studies. *Am J Vet Res* 1985b;46:1870-1875.
 38. Herrera DH, Weichsler N, Patricelli A. Exoftalmia bilateral compatible con polimiositis de los músculos extraoculares en 3 caninos. *Selecciones Veterinarias* 2011;19(3):48-48.
 39. Herrtage ME, McKerrell RE. Episodic Weakness and Collapse. In: Wheeler SJ. *Manual of Small Animal Neurology*. 2nd ed. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association 1995;pp:189-207.
 40. Kimura J. 2001. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle –principles and practice*. New York, Oxford University Press.
 41. King J, LeCouteur RA, Aleman M, et al. Vacuolar myopathy in a dog resembling human sporadic inclusion body myositis. *Acta Neuropathol* 2009;118(5):711-717.
 42. Kirschner J, Schessl J, Schara U, Reitter B, Stettner GM, Hobbiebrunken E, Wilichowski E, Bernert G, Weiss S, Stehling F, Wiegand G, Muller-Felber W, Thiele S, Grieben U, von der Hagen M, Lutschg J, Schmoor C, Ihorst G, Korinthenberg R. Treatment of Duchenne muscular dystrophy with ciclosporin A: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1053-1059.
 43. Kornegay JN, Gorgacz EJ, Dawe DL, Bowen JM, White NA, Debuyscher EV. Polymyositis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1980;176(5):431-438.
 44. Kresher K. Myosin: A link between streptococci and heart. *Science* 1985;227:413-415.
 45. Krum SH, Cardinet GH III, Anderson BC, Holliday TA. Polymyositis and polyarthrititis associated with systemic lupus erythematosus in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1977;170:61-64.
 46. Larsson CE, Nahas CR, Lucas R, Michalany NS. Dermatomiosite familiar canina – relato de casos. In: *Anais do Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais*; 1993, São Paulo. São Paulo: Conpavepa 1993;p:14.
 47. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991; 70:360-374.
 48. Lundberg IE, Vencovsky J, Alexander H. Therapy of myositis: biological and physical. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:704-711.
 49. Machado LHA, Cardoso MJL, Fabris VE, Antunes MIPP. Dermatomiosite canina familiar: relato de caso. *Clin Vet* 2009;81:106-10.
 50. Majmudar S, Hall HA, Zimmermann B. Treatment of adult inflammatory myositis with rituximab: an emerging therapy for refractory patients. *J Clin Rheumatol* 2009;15:338-340.
 51. March PA, Fischer JR, Potthoff A. Electromyographic and histologic abnormalities in epaxial muscles of cats with

- feline hyperesthesia síndrome (abstrct). *J Vet Intern Med* 1999;13:238.
52. Marsella R, Nicklin CF, Munson JW, Roberts SM. Pharmacokinetics of pentoxifylline in dogs after oral and intravenous administration. *Am J Vet Res* 2000;61(6):631-637.
 53. Mastaglia F, Ojeda V. Inflammatory myopathies: Part 2. *Ann Neurol* 1984;17:317-323.
 54. Mastaglia FL, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. *J Clin Neurosci* 2003;10:99-101.
 55. Melmed C, Shelton GD, Bergman R, Barton C. Masticatory muscle myositis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 2004;26(5):590-605.
 56. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Familial canine dermatomyositis. In: Miller WH, Griffin CE, Campbell KL (eds.) *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed. St Louis, MO: Elsevier Mosby 2013;pp:585-587.
 57. Mizokami T, Salvi M, Wall JR. Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon? *J Endocrinol Invest* 2004;27:221-9.
 58. Morris DO. Ischemic dermatopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43(1):99-111.
 59. Napoleone G. Congenital and acquired myopathies in dogs: case series. Tesis doctoral. Università degli Studi di Napoli Federico II, 2015.
 60. Nghiem PP, Schatzberg SJ. Conventional and molecular diagnostic testing for the acute neurological patient. *J Vet Emerg Crit Care* 2010;20:46-61.
 61. Orvis JS, Cardinet GH III. Canine muscle fiber types and susceptibility of masticatory muscle to myositis. *Muscle Nerve* 1981;4:354-359.
 62. 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.
 63. Pellegrino F. Capítulo 9: Fisiopatología de los trastornos de la unidad motora. En: Pellegrino F. *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. Buenos Aires; Intermédica 2014a; pp 201-208.
 64. Pellegrino F. Capítulo 13: Métodos de diagnóstico complementarios. En: Pellegrino F. *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. Buenos Aires; Intermédica 2014b; pp 379-385.
 65. Platt SR, FraserMcConnell J, Garosi LS, Ladlow J, De Stefani A, Shelton DG. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of canine inflammatory myopathies in three dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2006;47(6):532-537.
 66. Platt SR, Garosi LS. Neuromuscular weakness and collapse. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(6):1281-1305.
 67. Podell M. Inflammatory myopathies. *Vet Clin North Am. Small Anim Pract* 2002;32(1):147-167.
 68. Porter JD, Khanna S, Kaminski HJ, et al. Extraocular muscle is defined by a fundamentally distinct gene expression profile. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(21):12062-7.
 69. Pumarola M, Moore PF, Shelton GD. Canine inflammatory myopathies: Analysis of cellular infiltrates. *Muscle Nerve* 2004;29:782-789.
 70. Ramsey DT, Hamor RE, Gerding PA, Knight B. Clinical and immunohistochemical characteristics of bilateral extraocular polymyositis of dogs. In *Proc Am Coll Vet Ophthalmol* 1995;pp:129-35.
 71. Reeves EKM, Rayavarapu S, Damsker JM, Nagaraju K. Glucocorticoid Analogues: Potential Therapeutic Alternatives for Treating Inflammatory Muscle Diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 2012;12:95-103.
 72. Ródenas S. Capítulo 8: Enfermedades de sistema nervioso periférico, músculo y unión neuromuscular. En: Morales C, Montoliu P (eds.). *Neurología canina y felina 2012*. Multimédica Ediciones Veterinarias. Barcelona, España; pp: 323-394
 73. Rondelli MCH, Marinho FA, Alves MAMK, Werner J, Cipólli VMM, Tinucci-Costa M. Dermatomiosite canina – relato de três casos. *Clin Vet* 2011;93:58-62.
 74. Scoot DW, Miller WH, Griffin CG. Defeitos congênitos e hereditários. In: *Dermatologia de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Interlivros 1996;pp:687-752.
 75. Shelton GD: Pathophysiologic basis of canine muscle disorders. *J Vet Intern Med* 1987;1:36-44.
 76. Shelton GD, Cardinet III GH, Bandman E: Expression of fiber type specific proteins during ontogeny of canine temporalis muscle. *Muscle Nerve* 1988;11:124-132.
 77. Shelton GD: Canine masticatory muscle disorders. In: Kirks RW (ed): *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia, WB Saunders 1989;pp:816-819.
 78. Shelton GD: Unpublished data, University of California, San Diego, La Jolla, CA, 2004.
 79. Shelton GD, Hoffman EP, Ghimbovski S, Peters IR, Day MJ, Mullins M, Moore PF, Nagaraju K. Immunopathogenic pathways in canine inflammatory myopathies resemble human myositis. *Vet. Immunol Immunopathol* 2006;113:200-214.
 80. Smith M. Idiopathic Myositides in Dogs. *Sem Vet Med and Surg- Small Anim* 1989;4(2):156-160.
 81. Taboada J. A case-based approach to veterinary problem solving. *Proceedings of the 7th Annual Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine – Technicians Program*, Denver-CO 2001, pp:25-27.
 82. Tani J, Wall JR. Autoimmunity against eye-muscle antigens may explain thyroid-associated ophthalmopathy. *CMAJ* 2006;175:239.
 83. Taylor SM. Selected disorders of muscle and the neuromuscular junction. *Vet Clin of North Am Small Anim Pract* 2000;30(1):59-75.
 84. Vite C.H. Myopathic disorders. En: *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*, Vite C.H. (Ed.). 2006. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org).
 85. Wahl JM, Clark LA, Skalli O, Ambrus A, Rees CA, Mansell JL, et al. Analysis of gene transcript profiling and immunobiology in Shetland sheepdogs with dermatomyositis. *Vet Dermatol* 2008;19:52-8.
 86. Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2:43-48.
 87. White SD, Shelton GD, Sisson A, et al. Dermatomyositis in an adult Pembroke Welsh Corgi. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992;28:398-401.
 88. Wu X, Li ZF, Brooks R, Komives EA, Torpey JW, Engvall E, Shelton GD. Autoantibodies in canine masticatory muscle myositis recognize a novel myosin binding protein-C family member. *J Immunol* 1997;179(7):4939-4944.
 89. Williams DL. Extraocular myositis in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008;38(2):347-359.

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 Management, 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.