

# Epilepsia mioclónica progresiva en dos Bulldog Francés

## Progressive myoclonic epilepsy in two French Bulldogs

N. Riera-Ruiz, M. López-Beltran, C. Morales-Moliner, P. Montoliu-Stevens

Hospital Ars Veterinaria. c/ Cavallers núm. 37, 08025 Barcelona.

### Resumen

La epilepsia mioclónica progresiva (EMP) se caracteriza por la manifestación de mioclonías que afectan a músculos faciales, de la cabeza, de las extremidades torácicas y tronco que pueden presentarse de forma espontánea o ser inducidas por estímulos visuales, táctiles o auditivos. Se describen en este artículo dos casos de EMP en Bulldog Francés. En ambos casos se realizaron exploración física, neurológica, hemograma, panel bioquímico y resonancia magnética craneal, siendo los resultados normales, por lo que se realizó un diagnóstico presuntivo de EMP. Tras prescribir levetiracetam (20 a 40 mg/kg cada 8 h) se observó disminución de la frecuencia de las crisis mioclónicas. Se sospecha principalmente de enfermedad de Lafora como causante de la EMP, ya que ha sido descrita previamente en dos Bulldog Francés y la presentación y tipo de crisis son compatibles con esta enfermedad.



**Palabras clave:** mioclonía, epilepsia mioclónica progresiva, enfermedad de Lafora, levetiracetam, Bulldog Francés.  
**Keywords:** myoclonus, progressive myoclonic epilepsy, Lafora disease, levetiracetam, French Bulldog.

*Clin. Vet. Peq. Anim*, 2018, 38 (4): 255- 259

### Introducción

Las mioclonías o mioclonos son movimientos involuntarios que se caracterizan por contracciones musculares bruscas y breves, de amplitud variable, que pueden afectar a uno o varios músculos. A diferencia de otros movimientos involuntarios como temblores o fasciculaciones, suelen asociarse con un movimiento evidente del área del cuerpo afectada.<sup>1-4</sup> Las crisis mioclónicas pueden aparecer de forma espontánea o ser inducidas por estímulos visuales, auditivos o táctiles.<sup>2</sup> Los mioclonos en perros pueden estar asociados con actividad epiléptica, que precisa de electroencefalografía para poder ser detectada,<sup>2,5</sup> y/o asociarse con ataques epilépticos generalizados, en cuyo caso se considera que presentan un origen epiléptico y se clasifican como epilepsias mioclónicas.<sup>1</sup>

Las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por la manifestación de crisis mioclónicas que afectan principalmente a músculos de la cabeza, cuello, extremidades torácicas y tronco y que, en general, se asocian con otros signos neurológicos. En perros las EMP se han relacionado principalmente con la enfermedad de Lafora,<sup>1,2,7-9</sup> la lipofuscinosis ceroides<sup>10</sup> o su

origen puede ser desconocido. La enfermedad de Lafora afecta de forma más frecuente al Teckel Miniatura de pelo duro, el Beagle y el Basset Hound, aunque se ha descrito de forma esporádica en Caniche Mediano y Enano, Pointer, Welsh Corgi y Bulldog Francés.<sup>2,3,6-8,11-15</sup>

El objetivo de este artículo es describir dos casos clínicos de epilepsia mioclónica progresiva en Bulldog Francés.

### Caso 1

Bulldog Francés hembra castrada de 8 años y medio que acudió al servicio de neurología por debilidad del tercio posterior de una semana de evolución. En las analíticas sanguíneas (hemograma y bioquímica sérica) no se detectaron alteraciones significativas. Había sido tratada con prednisona (Dacortín, Laboratorios ERN SA, Barcelona) a 1 mg/kg/día por parte del veterinario remitente, con respuesta al tratamiento favorable. Los propietarios describieron, además, que había sufrido 4 episodios de espasmos musculares con retroceso del cuerpo en los últimos 4 meses, de 1-2 segundos de duración y tras los cuales el animal no mostraba ningún otro signo. Los espasmos habían ocurrido tras

Contacto: patricia.montoliu@gmail.com

acercarle objetos de forma súbita e inesperada o asociados a la exposición a la luz solar intensa.

En el examen físico presentaba prurito cervical. En el examen neurológico se observó paraparesia ambulatoria moderada, déficits propioceptivos en las extremidades pélvicas y dolor espinal toracolumbar. Durante la consulta se observaron varios episodios de crisis mioclónicas afectando a los músculos de la cabeza y cervicales, de aparición refleja ante estímulos visuales. Se localizó una lesión en los segmentos medulares T3-L3 responsable de la paraparesia, con diagnóstico diferencial principal de hernia discal. Para los ataques mioclónicos se estableció un diagnóstico diferencial de proceso neurodegenerativo (epilepsia mioclónica progresiva por enfermedad de Lafora) o epilepsia estructural (principalmente neoplasia – glioma, meningioma o metastática –, proceso inflamatorio-infeccioso). Se recomendó realizar una resonancia magnética craneal y toracolumbar, que los propietarios rechazaron, por lo que se continuó el tratamiento con prednisona a dosis decrecientes hasta su suspensión (0,5 mg/kg/24 h durante 3 días y posteriormente 0,25 mg/kg/24 h durante 3 días).

Tres meses después acudieron al hospital por un cuadro de inflamación facial. Los propietarios describían aumento progresivo de la frecuencia de las crisis mioclónicas, que en ese momento se presentaban a diario. Se realizó una resonancia magnética del cráneo (Vet-MR Grande, Esaote España SA, 0,25 T, Génova). Se obtuvieron imágenes en planos dorsales, transversales y sagitales, en secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR y T1 poscontraste. Se observó ocupación de la bulla timpánica derecha por material seromucoso, así como un leve engrosamiento de la mucosa de la bulla timpánica izquierda y celulitis facial izquierda. No se detectaron anomalías en el encéfalo. Respecto a las crisis mioclónicas, teniendo en cuenta la ausencia de lesiones estructurales identificables en el encéfalo, se realizó un diagnóstico presuntivo de epilepsia mioclónica progresiva. Se inició tratamiento con levetiracetam (Keppra, UCB PHARMA SA, Bruselas) a 23,9 mg/kg cada 8 h. Tras 24 horas de tratamiento no se observaron episodios adicionales de crisis mioclónicas.

Un año más tarde se presentó al hospital por dolor espinal y se detectaron crisis mioclónicas constantes durante la exploración. Se aumentó la dosis de levetiracetam a 40 mg/kg cada 8 h y la frecuencia de las crisis se redujo de forma muy marcada.

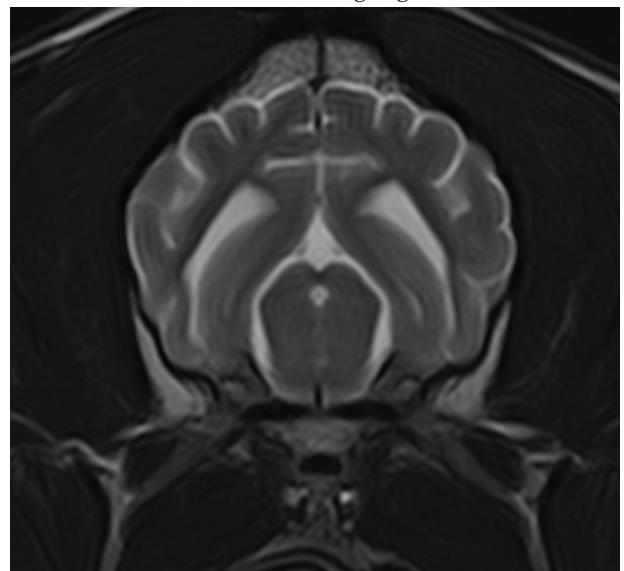
Dos años y medio después del inicio de las crisis mioclónicas, los propietarios describen que el animal sufre varias crisis diarias especialmente durante el paseo, aunque no consideran que afecten a su calidad de vida.

Refieren, además, un incremento de la frecuencia cuando olvidan alguna de las tomas de levetiracetam.

## Caso 2

Bulldog Francés macho no castrado de 9 años y 4 meses que acudió al servicio de neurología por una crisis epiléptica el día anterior a la visita, generalizada tónico-clónica, asociada con tialismo y micción, de 10 minutos de duración. Los propietarios describieron que previamente a la crisis generalizada habían observado varios episodios de espasmos de la cabeza y el cuello. Tras visualizar una grabación en vídeo, dichos episodios se consideraron compatibles con crisis mioclónicas.

El examen físico y neurológico eran normales. Se estableció un diagnóstico diferencial principal de EMP o epilepsia estructural (neoplasia intracraneal – glioma, meningioma o metastática –, lesión vascular, proceso inflamatorio-infeccioso). Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma, bioquímica y resonancia magnética craneal (Vantage Elan, Canon Medical Systems, 1,5 T, Nasushiobara) obteniendo imágenes en planos dorsales, transversales y sagitales y secuencias ponderadas en T1, T2, FLAIR y T1 poscontraste. La RM evidenció una dilatación ventricular leve (que teniendo en cuenta la raza se consideró una variación anatómica) y un ligero incremento del patrón de surcos y circunvoluciones cerebrales, compatible con una atrofia cerebrocortical leve, que fue considerado normal para la edad del paciente (Fig. 1). Se realizó por tanto un diagnóstico presuntivo de epilepsia mioclónica progresiva. Se instauró un tratamiento con levetiracetam (Keppra, UCB PHARMA SA, Bruselas) a 20 mg/kg cada 8 horas.



**Figura 1.** Imagen de encéfalo mediante RM del caso 2. Secuencia ponderada en T2, en plano transversal. Se aprecia una leve dilatación de los ventrículos laterales y un ligero incremento del patrón de surcos y circunvoluciones cerebrales.

Desde que se inició el tratamiento no se observaron crisis generalizadas tónico-clónicas ni mioclónicas hasta 4 meses después, momento en que recidivaron las crisis mioclónicas al suspender el tratamiento prescrito. Estas crisis se resolvieron al reinstaurar el tratamiento.

Tres meses más tarde los propietarios describieron otra recidiva de las crisis mioclónicas, que se controlaron al incrementar la dosis de levetiracetam a 30 mg/kg cada 8 h.

## Discusión

En medicina veterinaria se ha sugerido clasificar a las mioclonías, siguiendo los criterios de medicina humana, en epilépticas (epilepsias mioclónicas progresivas) y no epilépticas.<sup>1</sup> En humanos dicha clasificación se realiza considerando alteraciones en el electroencefalograma (EEG). En medicina veterinaria ésta no es una prueba diagnóstica fácilmente accesible, por lo que en general se consideran mioclonías epilépticas cuando ocurren asociadas con ataques epilépticos generalizados o focales.<sup>1</sup> En la Tabla 1 se detallan las causas descritas de mioclonías epilépticas y no epilépticas en perros.

En los casos presentados y tras considerar las causas descritas de EMP en perros, sospechamos principalmente de enfermedad de Lafora, ya que ha sido descrita recientemente en 2 perros de la misma raza y confirmada mediante biopsia o necropsia.<sup>15</sup> Dado que no disponemos de confirmación histopatológica de enfermedad de Lafora, debemos considerar también la epilepsia mioclónica de origen desconocido en el diagnóstico diferencial. Ésta última afecta a perros de edad avanzada y en ocasiones puede asociarse a signos de disfunción cognitiva progresiva,<sup>1</sup> que no han presentado nuestros pacientes tras 2,5 años y 9 meses desde el inicio del cuadro. La lipofuscinosis ceroides se considera poco probable en nuestros casos, ya que se asocia en general a otros signos neurológicos incluyendo pérdida de visión progresiva, cambios comportamentales, deterioro cognitivo y motor, desórdenes del sueño y crisis epilépticas, y no está descrita en el Bulldog Francés.<sup>1,10</sup> La epilepsia mioclónica juvenil está causa-

da por una delección en el gen DIRAS1 descrita en el Rhodesian Ridgeback que provoca crisis mioclónicas en perros de 6 semanas a 18 meses de edad y que puede progresar a la aparición de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas.<sup>5,16</sup>

La enfermedad de Lafora es una enfermedad neurodegenerativa ocasionada por un acúmulo de inclusiones de poliglucosanos (cuerpos de Lafora) en las neuronas y otros órganos y sistemas.<sup>2,6-9</sup> En el Teckel Miniatura de pelo duro, Beagle y Basset Hound se ha demostrado su origen genético y la existencia de una mutación del gen EPM2B (NHLRC1) que conlleva su pérdida de función.<sup>1,14,17</sup> Como consecuencia, se produce una transformación del glicógeno en poliglucosano, más insoluble, que se acumula en el tejido nervioso. La herencia es autosómica recesiva. En el Bulldog Francés no se han realizado estudios genéticos, aunque los casos previamente descritos,<sup>15</sup> junto con los presentados, podrían sugerir la presencia de la mutación en esta raza.

En los casos de EMP las crisis mioclónicas pueden ser espontáneas o reflejas a estímulos visuales o auditivos y es frecuente observarlas tras cambios de intensidad lumínica (por ejemplo, un flash fotográfico) o acercando la mano a la cara del paciente de forma súbita e inesperada. Los ataques epilépticos reflejos, es decir, inducidos por un estímulo externo o interno identificable, se han descrito de forma infrecuente en animales de compañía. Tras una estimulación determinada, se pueden desencadenar ataques generalizados o focales, aunque son más frecuentes los ataques mioclónicos. Se han asociado principalmente a EMP y en gatos geriátricos se han identificado ataques mioclónicos reflejos tras estímulos auditivos.<sup>18</sup>

La edad de aparición de las crisis mioclónicas asociadas a la enfermedad de Lafora es variable, aunque en general es de inicio tardío. Se ha descrito una edad media de 7 años en los Teckel Miniatura de pelo duro, aunque puede variar desde los 3,5 hasta los 12 años.<sup>1,2,3,6</sup> En Beagles los signos suelen aparecer entre 7 y 9 años de edad.<sup>2,14</sup> Los dos casos de Bulldog Francés descritos con anterioridad iniciaron las crisis mioclónicas a partir de los 7 y 9,5 años, una edad similar a la de nuestros casos.<sup>15</sup>

En la mayoría de los animales la frecuencia e intensidad de las crisis son progresivas, aunque el tiempo de progresión es variable. Los Teckel Miniatura de pelo duro en general sobreviven varios años tras el inicio de los signos.<sup>4</sup> En los Bulldog Francés descritos previamente se cita eutanasia de uno de ellos debido a la elevada frecuencia de las crisis 15 meses después del inicio de los signos, mientras que el segundo animal permanece con signos leves al cabo de 13 meses desde

**Tabla 1. Clasificación de las mioclonías<sup>1</sup>**

Mioclonías epilépticas	Mioclonías no epilépticas
Enfermedad de Lafora	Encefalomiелitis por moquillo
Lipofuscinosis ceroides neuronal	Enfermedad del sobresalto (Irish Wolfhound)
Epilepsia mioclónica de origen desconocido	Espasmo hemifacial (Labrador Retriever)
Epilepsia mioclónica juvenil	

el diagnóstico.<sup>15</sup> En nuestros casos el tiempo de seguimiento es de 2,5 años en el caso 1 y 9 meses en el caso 2. En ambos casos la frecuencia de las crisis es progresiva, aunque de forma lenta, y se han requerido ajustes de la dosis de levetiracetam para mantener una calidad de vida aceptable.

Según la raza afectada, las crisis mioclónicas pueden asociarse a otros signos neurológicos, como ataques epilépticos generalizados tónico-clónicos, signos de disfunción cognitiva o ceguera.<sup>4</sup> En los dos casos de Bulldog Francés descritos con anterioridad no se citan otros signos concomitantes a las crisis mioclónicas.<sup>15</sup> Sin embargo, uno de nuestros casos sí presentó un ataque epiléptico generalizado tónico-clónico, mientras que en el otro caso no han aparecido ataques generalizados en 2,5 años. La coexistencia de ataques generalizados tónico-clónicos está descrita en Teckels, Beagles y Basset Hounds.

El diagnóstico de la enfermedad de Lafora se puede realizar mediante análisis genético o histopatología. El análisis genético está disponible para Teckels Miniatura de pelo duro, Beagles y Basset hounds.<sup>4,14,17</sup> En nuestros casos, al no estar identificada la mutación en esta raza no se realizó ningún test genético. En algunos casos pueden hallarse cuerpos de Lafora en tejidos como el músculo estriado, el músculo liso de la vejiga urinaria o las glándulas apocrinas y ecrinas cutáneas, aunque su ausencia en estos tejidos no descarta su presencia en el encéfalo.<sup>9</sup> Mediante resonancia magnética craneal puede detectarse atrofia cerebrocortical y dilatación ventricular en algunos casos, aunque estas alteraciones no son específicas de la enfermedad de Lafora.<sup>4</sup> En uno de nuestros casos la RM mostró una ligera dilatación ventricular y una aparente atrofia cerebrocortical leve, aunque no es posible discernir si dichos cambios están relacionados con la epilepsia mioclónica o representan variaciones neuroanatómicas relacionadas con la raza y la edad del paciente. Sin embargo, la ausencia de lesiones evidentes en la resonancia magnética permitió en ambos casos descartar lesiones estructurales como causa de la epilepsia y establecer un diagnóstico presuntivo de EMP.

El tratamiento está dirigido a controlar los signos y minimizar los ataques mioclónicos y tónico-clónicos si están presentes. Se ha descrito el tratamiento mediante distintos antiepilépticos (fenobarbital, bromuro potásico, levetiracetam, piracetam, clorazepato, gabapentina, zonisamida, imepitoína) y dietas ricas en antioxidantes con resultados variables.<sup>2,3,6,9,14</sup> En general, se cita que los antiepilépticos como el fenobarbital son efectivos para el control de los ataques tónico-clónicos, pero no controlan los ataques mioclónicos. Se ha publicado que el levetiracetam reduce la frecuencia de los ataques

mioclónicos en algunos casos durante las primeras fases de la enfermedad.<sup>4,14</sup>

Los casos aquí descritos se trataron con levetiracetam, lo que redujo drásticamente la frecuencia de las crisis mioclónicas a corto plazo, aunque han sido necesarios incrementos progresivos de la dosis hasta 40 mg/kg cada 8 horas. Mediante el tratamiento, los dos perros se han mantenido libres de crisis durante varios meses. Además, en ambos casos los propietarios describieron un incremento inmediato de los ataques tras olvidar una toma que se controlaron al administrar la toma siguiente, lo que sugiere que el levetiracetam es efectivo en el control de las crisis mioclónicas, al menos en nuestros pacientes. Los dos Bulldog Francés descritos previamente fueron tratados con imepitoína sin mejoría en uno de ellos y con respuesta parcial en el segundo.<sup>15</sup> Se ha propuesto, además, el uso de gafas de sol específicas para perros en pacientes que sufren crisis mioclónicas reflejas a estímulos lumínicos (Fig. 2).<sup>4</sup>

El pronóstico es desfavorable, ya que es un proceso neurodegenerativo para el que no existe un tratamiento específico. Sin embargo, la progresión de los signos puede ser lenta y éstos pueden controlarse temporalmente mediante tratamiento, por lo que algunos animales pueden sobrevivir años tras el diagnóstico manteniendo una calidad de vida adecuada. En un estudio el tiempo máximo de supervivencia desde la aparición de los signos clínicos fue de 8 años.<sup>9</sup> Es necesaria la descripción de un mayor número de casos clínicos en el Bulldog Francés, con tiempos de seguimiento más largos, para determinar con más detalle



**Figura 2.** Gafas protectoras específicas para perros, destinadas a minimizar los estímulos lumínicos en perros con epilepsia mioclónica refleja inducida por cambios en la intensidad de la luz.

la progresión de la EMP en esta raza.

En conclusión, los casos que recoge este artículo junto con los descritos anteriormente en el Bulldog Francés ponen de manifiesto que debe incluirse la EMP en el diagnóstico diferencial de ataques mioclónicos en esta raza. La descripción de un mayor número de casos

facilitará la determinación de la etiología y la posible detección de una mutación genética causante. El control de las crisis mediante levetiracetam en estos dos casos, junto con descripciones previas en otras razas, apuntan a que este debería ser el antiepiléptico de primera elección en la EMP.

**Fuente de financiación:** este trabajo no se realizó con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Summary

**Progressive myoclonic epilepsy (PME) is characterized by the occurrence of myoclonus, which appear as muscular twitching of the face, head, front limbs and trunk. These can be spontaneous or elicited by photic, tactile and audiogenic stimuli. Two French Bulldog with PME are described in this article. The diagnostic protocol included physical and neurological examination, complete blood count, biochemistry profile and cranial magnetic resonance imaging. Considering that all the results were normal, a presumptive diagnosis of PME was established in both cases. Antiepileptic treatment was prescribed with levetiracetam (20-40 mg/kg every 8 hours), and reduction of myoclonus seizures was achieved. Lafora disease was suspected to be the cause of the PME, based on the clinical presentation, the presence of myoclonic seizures and the previous description of the disease in this breed.**

## Bibliografía

- Lowrie M, Garosi L: Classification of involuntary movements in dogs: Myoclonus and myotonia. *J Vet Intern Med.* 2017;31(4):979-987.
- Gredal H, Berendt M, Leifsson PS: Progressive myoclonus epilepsy in a beagle. *J Small Anim Pract.* 2003;44(11):511-514.
- Webb AA, McMillan C, Cullen CL, Boston SE, Turnbull J, Minassian BA: Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog. *Can Vet J.* 2009;50(9):963-967.
- Swain L, Key C, Tauro A, et al.: Lafora disease in miniature wirehaired Dachshunds. *PLoS One.* 2017; 2:12.
- Wielander F, James FMK, Cortez MA, et al.: Absence seizures as a feature of juvenile myoclonic epilepsy in Rhodesian ridgeback dogs. *J Vet Intern Med.* 2018;32(1):428-432.
- Schoeman T, Williams J, Van Wilpe E: Polyglucosan storage disease in a dog resembling Lafora's disease. *J Vet Intern Med.* 2002;16(2):201-207.
- Holland J, Davis W, Prieur DJ, Collins GH: Lafora's Disease in the dog: a comparative study. *Am J Pathol.* 1969;58:509-529.
- Swinney GR, Cayzer J: Lafora's disease in an epileptic basset hound. *N Z Vet J.* 1990;38(2):75-79.
- Chambers JK, Thongtharb A, Shiga T, et al.: Accumulation of laforin and other related proteins in canine Lafora disease with EPM2B repeat expansion. *Vet Pathol.* 2018.
- Katz ML, Rustad E, Robinson GO, et al.: Canine neuronal ceroid lipofuscinosis: Promising models for preclinical testing of therapeutic interventions. *Neurobiol Dis.* 2017;108(June):277-287.
- Davis KE, Finnie JW, Hooper PT: Lafora's disease in a dog. *Aust Vet J.* 1990;67 (5):192-193.
- Whitenack DL.: Neuronal glycoproteinosis (Lafora's disease) in the dog. *American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, 21st Annual Proceedings, Madison, WI, 1978:493-496.*
- Cusik PK, Cameron AM and Parker AJ: Canine neuronal glycoproteinosis: Lafora's disease in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1976; 12:518-521.
- Hajek I, Kettner F, Simerdova V, et al.: NHLRC1 repeat expansion in two beagles with Lafora disease. *J Small Anim Pract.* 2016;57(11):650-652.
- Von Klopmann T, Matiasek K, Rupp S, Tassani-Prell M, Rosati M, Von Klopmann C. Myoclonus epilepsy in french bulldogs – Another breed suffering from Lafora disease. *Proceedings of the 30th Annual Symposium of the ESVN-ECVN, Setiembre 2017.*
- Wielander F, Sarviaho R, James F, et al.: Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(10):2669-2674.
- Edwin J, Susan N.: Expanded repeat in canine epilepsy. *Science.* 2005;(January):92093-92093.
- Lowrie M, Bessant C, Harvey RJ et al.: Audiogenic reflex seizures in cats. *J Fel Med and Surg.* 2016; 18(4): 328-336.