

Caso clínico de

NEUROLOGÍA

A. Cancela, A. Seoane, L. Espino

Hospital Veterinario Universitario Fundación Rof Codina. c/Estrada da Granxa s/n. Facultad de Veterinaria. 27002 Lugo.

Historia clínica

Se presentó un perro Yorkshire Terrier de 5 años de edad, macho no castrado, por un cuadro de aparición aguda hacía 7 días, inicialmente con un posible dolor lumbar que no mejoró con el tratamiento con cimocoxib (Cimalgex®, Vetoquinol S.A., Francia) y que ha ido progresando a la situación actual con desorientación, ataxia y nistagmo vertical. En el examen físico general no se evidenció ninguna anomalía reseñable. El examen neurológico mostró un paciente con un estado mental alterado en grado de depresión, ataxia

hipermétrica, retraso de las reacciones posturales en los miembros torácico y pelviano derecho y ausentes en los miembros torácico y pelviano izquierdos y, además, una ausencia de respuesta de amenaza bilateral, disminución de la sensibilidad nasal bilateral, así como nistagmo vertical lento en reposo. No se detectó ningún punto de dolor durante la exploración de la columna. En la analítica general no se observó ninguna alteración significativa.

¿Cuál es la localización neuroanatómica en este caso?

En función de la anamnesis y localización neuroanatómica, ¿cuáles son los diagnósticos diferenciales más probables?

¿Qué técnica(s) diagnóstica(s) consideras de elección en este caso para llegar al diagnóstico definitivo?

¿Considerarías conveniente realizar alguna otra prueba adicional?

¿Qué plan terapéutico instaurarías?

¿Cuál es la localización neuroanatómica en este caso?

El paciente presenta múltiples deficiencias en el examen neurológico (alteración del estado mental, ataxia con hipermetría sin paresia, deficiencias en las reacciones posturales, nistagmo vertical, ausencia de respuesta de amenaza bilateral y disminución de la sensibilidad nasal bilateral) que no pueden ser explicadas con una sola localización, por lo que el cuadro sería indicativo de una lesión intracraneal multifocal con afectación principalmente de la región prosencefálica bilateral (estado mental en grado de desorientación, retraso de reacciones posturales sin paresia, ausencia de reacción de amenaza bilateral y disminución de sensibilidad nasal bilateral) y cerebelar (ataxia hipermétrica

sin paresia y nistagmo vertical en reposo).

¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales más probables?

La reseña del paciente, junto con un cuadro clínico de curso agudo y progresivo y una localización intracraneal multifocal establecen como diagnóstico diferencial más probable una enfermedad inflamatoria no infecciosa, principalmente meningoencefalitis de causa desconocida, en este caso leucoencefalitis necrotizante o infecciosa: moquillo, toxoplasmosis, neosporosis, meningoencefalitis bacteriana, entre otras. También debemos incluir, aunque con menor probabilidad, una encefalopatía metabólica y una neoplasia con efecto masa o metástasis.

* Contacto: aurora_cancela@hotmail.com

¿Qué técnica(s) diagnóstica(s) consideras de elección en este caso para llegar al diagnóstico definitivo?

Una vez que el examen físico general, la hematología, la bioquímica y el urianálisis no mostraban ninguna alteración, sería recomendable una prueba de imagen de cabeza y el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). La resonancia magnética (RM) sería la técnica de elección para valorar lesiones en el encéfalo de tipo inflamatorio, pero en nuestro caso se realizó una tomografía computarizada (TC) porque era la prueba que estaba disponible en ese momento. No se observaron lesiones estructurales ni antes ni después de la administración de contraste. El análisis del LCR, obtenido mediante punción en cisterna magna, reveló una elevada concentración de proteínas (100 mg/dl; normal <30 mg/dl) y un recuento de células nucleadas en cámara de Neubauer de 60 cél./ μ l (normal <5 cél./ μ l), siendo los eosinófilos las células predominantes (90 %) frente a monocitos (5 %) y linfocitos (5 %) (Fig. 1), sin evidenciarse la presencia de microorganismos. Estos hallazgos eran indicativos de una pleocitosis eosinofílica moderada, por lo que una muestra de LCR se destinó a la realización de PCR con el objetivo de descartar los siguientes agentes infecciosos: moquillo canino, *Neospora* spp., *Toxoplasma* spp., *Leishmania* spp. y *Cryptococcus* spp. . Todos los resultados fueron negativos.

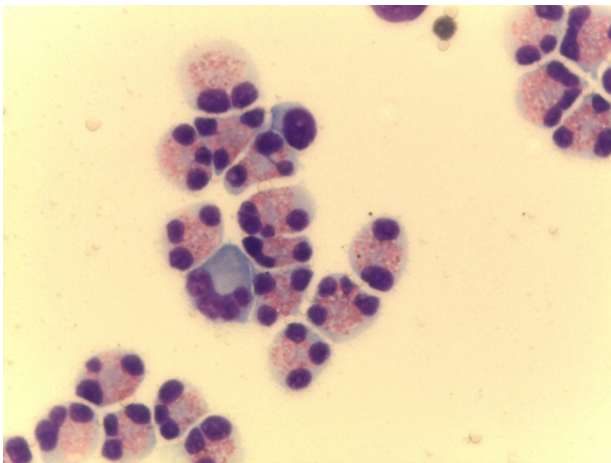


Figura 1. Líquido cefalorraquídeo del paciente en el que se observa una pleocitosis eosinofílica marcada junto con un linfocito y un monocito aislados. Hematoxilina-eosina, 100X.

Una vez descartadas las principales causas infecciosas y basándonos en los resultados de las pruebas complementarias, el diagnóstico presuntivo más probable fue de una meningoencefalitis eosinofílica de origen desconocido (MEOD).

¿Considerarías conveniente realizar alguna otra prueba adicional?

La mayoría de los pacientes con meningoencefalitis eosinofílica de origen desconocido presentan lesiones que son compatibles con una meningitis cerebrocortical difusa y necrosis cortical que pueden ser identificadas con RM,¹ por lo que, en este caso, ésta sería la prueba de imagen de elección. Además de los agentes infecciosos incluidos en la PCR de nuestro paciente, se han descrito de forma reciente otras causas infecciosas de meningoencefalitis eosinofílica y, de ellos, la presencia de *Angiostrongylus vasorum* se podría descartar con un análisis coprológico o test serológico.² Asimismo, es recomendable la realización de radiografías torácicas y ecografías abdominales, ya que una pleocitosis eosinofílica puede ser el resultado de un síndrome paraneoplásico y las neoplasias o metástasis forman parte de nuestro diagnóstico diferencial.³

¿Qué plan terapéutico instaurarías?

En pacientes en los que no se identifica un agente etiológico, se sospecha que la meningoencefalitis eosinofílica es una enfermedad inmunomediada, posiblemente una reacción de hipersensibilidad tipo I, por lo que el tratamiento de elección son los glucocorticoides.⁴ Además de su acción inmunomoduladora, los glucocorticoides reducen de forma directa el número de eosinófilos en sangre y en diferentes tejidos por diferentes mecanismos, entre ellos la apoptosis.⁵ No hay un protocolo de tratamiento estándar, pero en los estudios con un mayor número de pacientes, los autores recomiendan iniciar la terapia con una dosis inmunosupresora (2 mg/kg/día) que reducen de forma progresiva cada 3 semanas.² En un porcentaje elevado de perros se observa una mejoría significativa con el tratamiento y muchos pacientes se mantienen estables una vez que se suprime el tratamiento.⁶

Discusión

La meningoencefalitis eosinofílica de origen desconocido (MEOD), también llamada meningoencefalitis eosinofílica idiopática (MEI), es una enfermedad inflamatoria no infecciosa que se diagnostica de forma esporádica en el perro.^{3,7} Esta enfermedad afecta principalmente a animales adultos jóvenes de razas grandes, aunque también se han descrito casos esporádicos en Yorkshire Terrier como en nuestro paciente.³⁻¹⁵ El cuadro clínico es indicativo de una lesión intracraneal multifocal, sobre todo con afección del prosencéfalo (ataques epilépticos, cambios en el estado mental, ausencia de reacción de amenaza, problemas visuales). Los signos vestibulares, que presentaba nuestro paciente, se han descrito en un número más limitado de casos.^{3,6,8,9} Otras presentaciones excepcionales son signos espinales e incluso deficiencias exclusivamente del

nervio trigémino.^{3,9}

El diagnóstico de la MEOD se basa en la confirmación de pleocitosis eosinofílica en el líquido cefalorraquídeo, hallazgos en pruebas complementarias de imagen y descarte de agentes infecciosos.³ Los eosinófilos se observan con muy poca frecuencia en el LCR y, aunque no hay unas evidencias claras en medicina veterinaria para definir una pleocitosis eosinofílica, el porcentaje de eosinófilos debería ser mayor al 10 % o al 20 % según el autor consultado.^{1,6} A diferencia de otras especies, la meningoencefalitis eosinofílica de origen infeccioso es infrecuente en el perro.⁶ Entre los principales agentes infecciosos se incluyen: *Neospora caninum* y, con menos frecuencia, *Toxoplasma gondii*. Otras causas infecciosas incluyen *Angiostrongylus vasorum*, *Prototheca* spp., *Cryptococcus* spp., virus del moquillo canino, rabia y encefalitis bacteriana. Entre las enfermedades de origen no infeccioso que pueden presentar eosinófilos en el LCR se encuentran: hernia discal, neoplasias, síndromes paraneoplásicos, infartos y traumatismos.^{3,6}

La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de meningoencefalitis eosinofílica de origen desconocido. Los hallazgos característicos en la RM son lesiones bilaterales y simétricas, localizadas en la corteza cerebral, con un patrón de atrofia o necrosis de la sustancia gris cortical, iso a hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR, y con captación de contraste en paquí y leptomeninges.¹ Estos hallazgos son compatibles con meningitis y atrofia de la sustancia gris cortical^{3,7} y son muy diferentes a los observados en otras meningoencefalitis de origen desconocido (MOD) que se caracterizan por ser intraxiales, asimétricas, multifocales y afectando también a la sustancia blanca.^{10,11} Sin embargo, la RM no permite un diagnóstico definitivo de MEOD, ya que otras patologías como las enfermedades de almacenamiento lisosomal, necrosis cortical secundaria a hipoxia o disfunción cognitiva, entre otras, presentan unos cambios similares.¹²⁻¹⁵ Además, casi un 50 % de los pacientes con MEOD no mostraron ninguna anomalía en la

RM.^{3,6} Estas lesiones son más difíciles de identificar en la TC y, aunque la información disponible es más limitada, en los casos publicados, al igual que en nuestro paciente, no se observó ninguna anomalía.^{6,8}

El mecanismo fisiopatológico del desarrollo de la MEOD no está bien definido, pero se sospecha que se origina como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad tipo I, por lo que el tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides para el control de la respuesta inmune.^{3,4,7,16} No hay un protocolo definido para la terapia con glucocorticoides, pero en el estudio más reciente,¹ los autores proponen empezar con una dosis de 2 mg/kg/día, mantenerla durante un mínimo de 3 semanas y, si la evolución es favorable, reducir la posología un 50 %. Al igual que en otras meningoencefalitis no infecciosas, los glucocorticoides se pueden combinar con otros agentes inmunosupresores, como el arabinósido de citosina; sin embargo, el número de pacientes con MEOD tratados con esta combinación es escaso y no hay datos comparativos de la evolución con diferentes tratamientos.¹ Además, hay dos casos descritos que respondieron sin medicación y uno que se recuperó con cloranfenicol, lo que podría indicar la presencia de un agente infeccioso no identificado, un origen vírico o una posible remisión espontánea en algún paciente.^{6,16} La respuesta al tratamiento es variable en los pacientes con MEOD, pero en general el pronóstico es bueno y hasta un 75 % de los pacientes se recuperaron de forma completa o mostraron una mejoría significativa a largo plazo.^{1,6} A diferencia de otras meningoencefalitis no infecciosas, que habitualmente necesitan tratamiento de por vida, un elevado porcentaje de casos de MEOD se mantienen estables después de suprimir la medicación.^{3,6} Los eosinófilos liberan diferentes sustancias tóxicas que pueden provocar daños irreversibles en el sistema nervioso, lo que explicaría en parte la falta de respuesta al tratamiento, en especial en aquellos pacientes con formas severas y en los que no se inicia de forma precoz el tratamiento con glucocorticoides, y que las lesiones sigan progresando a pesar de una buena respuesta al tratamiento.^{1,12}

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. Este caso clínico ha sido presentado como comunicación libre tipo póster en el congreso AMVAC 2018.

Bibliografía

1. Cardy TJA, Cornelis I. Clinical presentation and magnetic resonance imaging findings in 11 dogs with eosinophilic meningoencephalitis of unknown aetiology. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 422-431.
2. Alcoverro *et al.* Eosinophilic cerebrospinal fluid pleocytosis associated with neural *Angiostrongylus vasorum* infection in a dog. *Vet Clin Pathol* 2018; 48(1):78-82.
3. McNaught *et al.* Spinal extradural T-cell lymphoma with paraneoplastic hypereosinophilia in a dog: clinicopathological features, treatment, and outcome. *Clin Case Rep* 2018; 6(6): 999-1005.
4. Schultze AE, Cribb AE, Twedten HW. Eosinophilic meningoencephalitis in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1986; 22: 623-27.
5. Heasman SJ, Giles KM, Ward C, *et al.* Glucocorticoid-mediated regulation of granulocyte apoptosis and macrophage phagocytosis of apoptotic cells: Implications for the resolution of inflammation. *J Endocrinol* 2003; 178: 29-36.
6. Windsor RC, Sturges BK, Vernau KM, Vernau W. Cerebrospinal fluid eosinophilia in Dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23:275-281.
7. Salvadori C, Baroni M, Arispici M, Cantile C. Magnetic resonance imaging and pathological findings in a case of canine idiopathic eosinophilic meningoencephalitis. *J Small Anim Pract* 2007; 48:466-469.
8. Olivier AK, Parkes JD, Flaherty HA, Kline KL, Haynes JS. Idiopathic eosinophilic meningoencephalomyelitis in a Rottweiler dog. *J Vet Diagn Invest* 2010; 22:646-648.
9. Henke D, Vandeveld M, Gorgas D, Lang J and Oevermann. Eosinophilic Granulomatous Meningoencephalitis in 2 young Belgian Tervueren Shepherd Dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 206-210.
10. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the central nervous system: a review and future perspectives. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 138-49.
11. Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Vet J* 2014; 44: 1157-85.
12. Smith-Maxie LL, Parent JP, Wilcock BP, Norris AM. Cerebrospinal fluid analysis and clinical outcome of eight dogs with eosinophilic meningoencephalomyelitis. *J Vet Intern Med* 1989; 3 (3): 167-74.
13. Nakamoto Y, Yamato O, Uchida K, *et al.* Neuronal ceroid-lipofuscinosis in longhaired Chihuahuas: clinical, pathologic, and MRI findings. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: e64-70.
14. Hasewaga D, Yayoshi N, Fujita Y, *et al.* Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs: a systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Vet Radiol & Ultrasound* 2005; 46: 452-57.
15. Singh M, Thompson M, Sullivan N, *et al.* Thiamine deficiency in dogs due to feeding of sulphite preserved meat. *Aust Vet J* 2005; 83: 412-17.
16. Bennett PF, Allan FJ, Julian AF, *et al.* Idiopathic eosinophilic meningoencephalitis in Rottweiler dogs: Three cases (1992-1997). *Aust Vet J* 1997;75:786-789.