

# CASOS CLÍNICOS

## Meningitis Arteritis que responde a esteroides en perros: reporte de 2 casos clínicos

Carlos A Hernández<sup>1</sup>, MV; Marcela Botero<sup>1</sup>, MV

<sup>1</sup>Médico Veterinario, EVI Emergencias Veterinarias Inmediatas. Cra. 43 # 9 sur-251 Medellín. Colombia.  
carlitos@epm.net.co

(Recibido: 15 septiembre, 2003 ; aceptado: 19 enero, 2004)

### Resumen

*La meningitis arteritis que responde a esteroides es una inflamación de las meninges y de las arterias del sistema nervioso central, de aparente mediación inmunitaria y de presentación clínica conocida y descrita pero de etiología incierta y patogenia en proceso de investigación. Se describen los primeros dos casos reportados en Medellín de características clínicas típicas de enfermedad meníngea con sintomatología clásica (fiebre, dolor paravertebral, renuencia a moverse, dolor a los movimientos del cuello) en dos perros de raza Beagle. Se describen los métodos clínicos utilizados que condujeron al diagnóstico definitivo mediante su presentación clínica, análisis de líquido cefalorraquídeo y respuesta al tratamiento que llevó a una resolución satisfactoria de ambos casos. También se describen las complicaciones por el uso prolongado de corticoides presentadas en ambos casos clínicos.*

**Palabras clave:** *beagle, corticoides, meningomielitis.*

### Introducción

La Meningitis Arteritis que responde a esteroides (MARE) es una inflamación de las meninges que no está asociada con un agente infeccioso y que responde a tratamientos con esteroides. Al parecer se trata de una enfermedad de origen inmunitario, la cual fue descrita inicialmente en 1978 como una forma grave de meningitis y poliarteritis que producía dolor cervical en una colonia de Beagles utilizados para investigación (7).

A partir de allí, MARE se convirtió en una enfermedad relativamente conocida en la práctica de pequeñas especies y de la que aún no se sabe su incidencia en el mundo (7). En Colombia no conocemos reportes anteriores.

Inicialmente fue conocida como Síndrome Doloroso del Beagle (4) y posteriormente se publicó otra enfermedad similar bajo el nombre de Meningomielitis que Responde a Corticosteroides y que además afecta

la médula espinal. Existen otras publicaciones con enfermedades al parecer similares al MARE con varios nombres diferentes como Síndrome del Dolor del Sabueso Pequeño, Vasculitis Necrosante, Poliarteritis, Síndrome de Poliarteritis Juvenil Canina (1,3,6). Todos estos nombres diferentes reflejan el poco conocimiento que se tiene sobre la patogenia de la enfermedad.

La enfermedad provoca reacciones de mediación inmunitaria que afectan principalmente las arterias y meninges del Sistema Nervioso Central (SNC), al parecer hay predisposición en razas como los Berneses de las Montañas, Bóxer y otros caninos de razas medianas y grandes. En la raza Beagle aparece descrito actualmente como Poliarteritis Juvenil Canina y aunque el síndrome en esta raza puede ser de naturaleza más sistémica, al parecer es la misma entidad patológica que la MARE publicada en otras razas (12).

A continuación se describen dos casos presentados en una Clínica Veterinaria privada en la ciudad de Medellín con la presentación característica del MARE, su diagnóstico, tratamiento y evolución clínica.

### Caso clínico 1

#### Anamnesis

Paciente macho de raza Beagle y 5.5 meses de edad con un peso de 6 kg, el cual fue llevado a consulta por presentar inapetencia, decaimiento, tos e intentos por expectorar desde el día anterior. El plan de vacunación se encontraba completo y el paciente había sido previamente intervenido para realizar gastrotomía y le había sido extirpado una glándula lagrimal por prolapso.

#### Examen clínico

Al examen físico se encontró un paciente decaído, que presentó tos e intentos por expectorar a la palmoperCUSión. Presentaba estridores bilaterales y temperatura de 40°C. El cuadro se diagnosticó como traqueobronquitis infecciosa y se inició un primer tratamiento orientado hacia esta sospecha (véase Tabla 4). Pasadas 24 horas después de iniciado el tratamiento la temperatura se elevó 41°C a pesar de la medicación. Se tomó muestra de sangre para hemoleucograma (véase Tabla 1).

En el transcurso de 48 horas, al examen clínico del paciente, éste presentaba rigidez del cuello, dolor paravertebral, dolor a la flexión, extensión y movimientos rotatorios del cuello, temperatura superior a los 40°C, renuencia a moverse o ser movido.

**Tabla 1.** Valores de biometría hemática

	Unidades	Caso 1 hemograma 1	Caso 1 hemograma 2	Caso 2 hemograma	Valores de referencia
Hematocrito	0	45	37.	35	37 - 55
Hemoglobina	g/dl	14.1	12.4	11.4	12 - 18
Glóbulos rojos	$\times 10^6 / \text{mm}^3$	6.8	5.7	5.3	5.5 - 8.5
Glóbulos blancos	$\times 10^3 / \text{mm}^3$	28	23	9.2	6 - 11.5
Neutrófilos	0	75	72	53	60 - 77
Linfocitos	0	23	19	44	12 - 30
Eosinófilos	0	1	3	2	2 - 10
Monocitos	0	1	6	1	3 - 10
Plaquetas	$\times 10^3 / \text{mm}^3$	193	361	406	120 - 500

**Tabla 2.** Valores de Química Sanguínea.

	Unidades	Caso 1	Caso 2	Valores de referencia
Creatinina	mg/dl	0.6	1.5	0.5 - 1.6
Urea	mg/dl	29.4		8.8 - 25.9
ALT	U/l	36	31	8.2 - 57.3
FA	U/l	54		10.6 - 100.7

Ante el cuadro clínico y la leucocitosis apreciada en el conteo hemático (véase Tabla 1), se sospechó de meningitis infecciosa y se inició un nuevo tratamiento (véase Tabla 5). A las 48 horas del nuevo tratamiento el cuadro clínico respiratorio evolucionaba

favorablemente mientras que los síntomas de dolor generalizado empeoraban; no soportaba los movimientos del cuello ni la palpación paravertebral, presentaba incapacidad para moverse, no podía sostener la cabeza levantada, no toleraba ser movido

y la temperatura corporal se mantenía por encima de 40°C.

Un segundo hemograma realizado, mostró unos resultados similares a los evidenciados en el primero (véase Tabla 1) y las pruebas de química sanguínea se encontraban normales (véase Tabla 2).

Ante la pobre respuesta al tratamiento se inició prednisolona a 2 mg/kg cada 12 horas sospechando una meningitis de origen inmunitario. Luego de la segunda dosis de prednisolona, la temperatura descendió a 37°C, el paciente ya podía incorporarse y se veía de mejor ánimo. A los dos días de iniciado el tratamiento con prednisolona, el paciente sólo presentaba un dolor leve a la extensión y flexión del cuello, rigidez moderada cervical, sin signos de sensibilidad paravertebral y ya era capaz de desplazarse. La dosis de prednisolona se redujo a 1 mg/kg cada 12 horas.

El paciente fue dado de alta en los dos días siguientes, presentando sólo una leve rigidez cervical y sin evidencias clínicas de dolor. Se continuó la prednisolona a 1 mg/kg cada 12 horas y Amoxicilina Clavulanato a una dosis de 25 mg/kg cada 12 horas mientras resolvía por completo el problema respiratorio.

Tres días después de haber sido dado de alta, el paciente fue ingresado nuevamente con temperatura de 40.5 °C, dolor paravertebral, dolor a los movimientos del cuello y renuencia a moverse, los propietarios no habían administrado la prednisolona en un período de 24 horas. Al iniciarla nuevamente a una dosis de 2 mg/kg cada 12 horas los signos cedieron en 24 horas y el paciente se dio de alta continuando el corticoide a una dosis de 1 mg/kg cada 12 horas, el cual se redujo a 1mg/kg cada 24 horas. A las 2 semanas los signos desaparecieron completamente y los propietarios suspendieron súbitamente la prednisolona al mes siguiente sin que volvieran a presentarse recaídas. Durante el tratamiento el paciente aumentó de peso y presentó polidipsia, poliuria y polifagia atribuidas a las altas dosis de prednisolona.

## Caso clínico 2

### *Anamnesis*

Paciente hembra de raza Beagle y 6 meses de edad, llevada a consulta por decaimiento e inapetencia. Sus

vacunas se encontraban completas y había tenido alta infestación por garrapatas dos meses atrás.

### *Examen clínico*

Al examen clínico se apreció un paciente adinámico y con una temperatura de 40.5°C. Los demás parámetros fisiológicos se encontraron normales.

Se realizó hemoleucograma, perfiles bioquímicos (véanse Tablas 1 y 2) y citoquímico de orina el cual se encontró normal. La temperatura no cedió a los antipiréticos y a las 48 horas la paciente presenta una intensa sensibilidad paravertebral cervical y torácica, dolor a la flexión, extensión y movimientos rotatorios del cuello, dificultad para caminar, rigidez del cuello mirando hacia el suelo (véanse Figuras 1 y 2) y temperatura superior a los 40.5 grados. El dolor paravertebral se hacía más intenso hacia las primeras vértebras cervicales. Las radiografías de cervicales de columna se encontraron normales.

Ante el cuadro clínico se sospechó de meningitis infecciosa o de origen inmunitario por lo que se realizó extracción de líquido cefalorraquídeo de la cisterna cerebelo medular bajo anestesia general. La apariencia del fluido cerebroespinal obtenido era turbia y fue enviado para evaluación citológica, bioquímica y cultivo (véase Tabla 3). Al finalizar el procedimiento se inició ceftriaxona por vía intravenosa a 30 mg/kg cada 12 horas en espera de los resultados del cultivo y como medida profiláctica luego de la punción.

En la citología se observó un predominio de polimorfonucleares neutrófilos, sin presencia de bacterias y algunos hematíes de apariencia normal. En la coloración de Gram no se observaron bacterias y el cultivo fue negativo a la presencia de microorganismos bacterianos.

El cultivo descartó una infección bacteriana, por lo que el diagnóstico se orientó hacia una meningitis de origen inmuno mediado. Se inició tratamiento con prednisolona a una dosis de 3 mg/kg cada 12 horas y luego de 24 horas de iniciado el tratamiento la temperatura corporal se encontraba en 38.5°C. Sin embargo la paciente desarrolló ataxia, hipermetría y estrabismo que fueron desapareciendo en el transcurso de 15 días. La dosis de prednisolona se disminuyó a los 2 días a 2 mg/kg y posteriormente se redujo en las siguientes 48 horas a 1 mg/kg de peso cada 12 horas

durante los siguientes 30 días, luego de los cuales los propietarios suspendieron el tratamiento a pesar de que se pretendía continuar rebajando la dosis gradualmente pero no hubo ninguna consecuencia evidente para la paciente.

Durante el tratamiento la paciente aumentó 3.5 kg de peso y presentó poliuria y polidipsia; 2 meses después de suspender la prednisolona la perra presentó un cuadro de demodicosis generalizado que respondió a los tratamientos convencionales con amitraz. La paciente sufrió episodios esporádicos de decaimiento y rigidez del cuello durante los 6 meses siguientes, los cuales cedían por si solos en el transcurso de 24 horas.



**Figura 1.** Signos clínicos de meningitis. Mirada hacia abajo, imposibilidad de elevar el cuello.

## Discusión

MARE es una enfermedad de etiología desconocida con una aparente participación de mecanismos inmunológicos afectando las meninges y sus vasos sanguíneos. Tiene una distribución mundial y representa una de las condiciones inflamatorias más importantes en el sistema nervioso central de los caninos (7,8). La raza Beagle parece estar en un riesgo mayor de sufrir la condición y dentro de la raza los animales criados bajo condiciones de laboratorio son afectados con mayor frecuencia (4,7). Ambos casos presentados eran perros caseros sin antecedente familiares comunes. Ambos pacientes se encontraban



**Figura 2.** Desarrollo clínico del MARE. Rigidez del cuello, fiebre y dolor paravertebral.

**Tabla 3.** Valores de líquido cefalorraquídeo.

	Unidades	Caso 2	Valores de referencia
Glucosa	g/l	52.9%	80% de la glicemia
Proteínas totales	mg/dl	8	< 25
Recuento de leucocitos	Células/ $\mu$ l	750	0-3

**Tabla 4.** Tratamiento inicialmente instaurado en el caso clínico 1.

Medicamento	Posología
Amoxicilina	20 mg/kg TID PO
Flunixin meglumine	1.1 mg/kg SC
Bromhexina	8 mg/kg TID PO

**Tabla 5.** Tratamiento iniciado al sospechar meningitis infecciosa

Medicamento	Posología
Ceftriaxona	30 mg/kg BID IV
Gentamicina	3 mg/kg BID IV
Dipirona	28 mg/kg BID IM
Bromhexina	8 mg/kg TID PO

en el rango de edad de presentación común de la enfermedad (5.5 meses y 6 meses, respectivamente) que varía desde los 5 meses hasta los 18 meses, aunque se encuentran reportes desde los 4 meses hasta los 7 años de edad (7).

Los signos clínicos de ambos pacientes incluyeron hiperestesia generalizada pero especialmente paravertebral, rigidez cervical, marcha rígida que evolucionó hasta la postración en ambos casos. Cuando la enfermedad presenta cursos más prolongados, aparecen signos de déficit neurológicos que comprenden ataxia, hipermetría, tetraparesia y paraparesia (7). Puede haber déficit de nervios craneales manifestados como reacción disminuida a la amenaza y estrabismo vestibular. El mioclono puede ser un hallazgo ocasional (7). Probablemente, a pesar de haber instaurado un tratamiento rápido en el segundo caso clínico, la enfermedad pudo haber tomado un curso crónico y de allí los signos adicionales que se presentaron como la ataxia, hipermetría y estrabismo. Luego de iniciar dosis inmunosupresoras de la prednisolona, estos signos disminuyeron paulatinamente hasta la normalidad.

Los estudios hematológicos revelaron en el primer caso clínico una leucocitosis periférica con predominio neutrofílico, mientras que en el segundo caso clínico los valores de leucocitos se encontraron dentro de límites normales. La leucocitosis es un hallazgo común en la forma aguda de la enfermedad pero no se presenta en todos los casos (4,7,12). Los perfiles bioquímicos permanecieron inalterados en ambos casos a lo largo de la enfermedad.

Es frecuente encontrar un incremento en la tasa de sedimentación eritrocítica y un aumento de la fracción globulínica alfa 2 en la forma aguda de la enfermedad (7). La sedimentación eritrocítica no fue medida en ninguno de los 2 casos clínicos y la fracción globulínica alfa 2 no es realizada en nuestro medio para animales. De igual modo los perros con la forma aguda y crónica de la enfermedad suelen mostrar niveles aumentados de IgA en líquido cerebroespinal y suero (2,9,10), posiblemente como resultado de la disfunción del sistema inmune. Este hallazgo parece ser relativamente específico para esta enfermedad debido a que no es encontrado en otras enfermedades infecciosas o inflamatorias del SNC aunque pueden estar presentes en enfermedades como linfoma, mieloma o histiocitosis (7). También se han encontrado

niveles aumentados de IgG y/o IgM en el fluido cerebroespinal (11). Los niveles de inmunoglobulinas específicas no son medidos rutinariamente ni en sangre ni en líquido cefalorraquídeo en nuestro medio.

El diagnóstico clínico del primer caso fue realizado con base en la presentación clínica y a los resultados del hemograma sugerente de un proceso inflamatorio de las meninges y la respuesta casi inmediata al tratamiento con dosis inmunosupresoras de esteroides. Inicialmente se atribuyó la sintomatología a una infección meníngea bacteriana, pero ante la pobre respuesta clínica al tratamiento, se pensó en la enfermedad de origen inmunitario.

En el segundo caso el diagnóstico fue realizado en base a la sintomatología clínica sugestiva de un proceso de meningitis y confirmado mediante el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCF) el cual es considerado la mejor herramienta para el diagnóstico definitivo de esta enfermedad (2,9). El conteo leucocitario en el LCF fue de 750 células/ $\mu$ l con predominio neutrofílico. El conteo normal en perros y gatos no sobrepasa las 3 células/ $\mu$ l y predominantemente linfocitos y monocitos (9). Tal aumento es característico de la forma aguda de MARE e incluso se han encontrado conteos leucocitarios superiores a 2000 células/ $\mu$ l (2). El aspecto turbio del líquido cefalorraquídeo obtenido en la punción medular del caso clínico 2 fue atribuido al aumento en el conteo celular. El fluido cerebroespinal en condiciones normales debe ser un líquido acuoso muy claro y se torna turbio cuando el conteo celular supera las 500/ $\mu$ l (2,9). También se encontraron eritrocitos en el líquido atribuidos a la punción, sin embargo se considera que la presencia de eritrocitos causados por los procedimientos de extracción del líquido espinal no alteran severamente los conteos celulares (9).

En el perro y el gato, los valores normales de proteína en el líquido cerebroespinal obtenidos en punciones suboccipitales son usualmente menores a 25 mg/dl y pueden ser un poco más altos en punciones lumbares. En la forma aguda de la enfermedad puede haber un incremento de ligero a franco de las proteínas (9), que para el caso clínico 2, se encontraron en niveles normales.

Los rangos normales de glucosa en líquido cefalorraquídeo son basados en el análisis de la glicemia, éstos deben ser aproximadamente el 80%

del valor en sangre. El valor en sangre no fue obtenido para el caso, sin embargo teniendo en cuenta los valores de referencia normal en caninos de 80 a 120 mg/dl es posible que el valor de la glucosa en el líquido cefalorraquídeo en el segundo caso clínico se encontrara disminuido debido al incremento en la glicólisis de los neutrófilos (9).

La evolución de ambos pacientes fue favorable y en general para los pacientes que sufren el MARE en su fase aguda y que son tratados prontamente con dosis inmunosupresoras de esteroides, el pronóstico es bueno. En el primer caso se produjo una recaída debido a la suspensión repentina de la terapia por parte de los propietarios durante 24 horas, pero una vez reiniciadas las dosis inmunosupresoras del corticoide se presentó mejoría rápidamente, sin embargo han sido reportados casos de recaídas aún más graves que la enfermedad inicial, debido a tratamiento inadecuados (3,10). Los perros no tratados tienden a tener un curso en el que pueden presentar episodios de mejorías y recaídas (10).

Tipold (7) recomienda terapias a largo plazo hasta por 6 meses, especialmente en perros que han presentado recaídas iniciando prednisolona a 4 mg/kg/día, vía oral o venosa, inicialmente. Luego de 2 días, la dosis se reduce a 2 mg/kg/día por 1 a 2 semanas, seguido de 1 mg/kg diario. Cuando los signos y el análisis de líquido cefalorraquídeo es normal la dosis puede ser reducida a la mitad de la dosis anterior hasta 0.5 mg/kg cada 48 a 72 horas. El tratamiento se discontinúa 6 meses luego de que el examen clínico, el análisis de líquido cefalorraquídeo y los perfiles sanguíneos se normalizan. En ambos casos los propietarios suspendieron los tratamientos antes del tiempo sugerido y de manera súbita, sin presentarse ninguna consecuencia evidente.

Ambos pacientes sufrieron los efectos secundarios de los tratamientos con corticoides, presentando

poliuria, polidipsia, polifagia, aumento de peso. Todos estos efectos cesaron al finalizar la terapia. En el segundo caso se produjo un cuadro de demodicosis generalizada dos meses luego de finalizado el tratamiento con prednisolona y atribuido a la inmunosupresión causada por el corticoide. Los tratamientos convencionales con amitraz provocaron una mejoría rápida.

En casos refractarios de MARE, algunos autores recomiendan drogas como la azatioprina a 1.5 mg/kg cada 48 horas y en combinación con esteroides (4,7,12). Ninguno de los casos anteriores ha presentado recaídas hasta la fecha.

La causa de MARE permanece incierta y no se han identificado agente bacterianos, virales involucrados (8), sin embargo algunos datos epidemiológicos sugieren que un factor ambiental tal vez de naturaleza infecciosa puede desencadenar el MARE (12), además algunas células T activadoras han sido encontradas en algunos perros indicando que estas células pudieron haber tenido contacto con antígenos no identificados (7). En el primer caso, el paciente presentó un cuadro alterno de traqueobronquitis infecciosa que fue manifestado 24 horas antes del desenvolvimiento de los signos clínicos de MARE, aunque no se puede establecer una relación directa entre el cuadro infeccioso y la presentación de la alteración meníngea.

### Conclusión

La punción medular con fines de extracción de líquido cerebrospinal debe ser efectuada en cualquier paciente con sospecha clínica de meningitis. La evaluación citológica, bioquímica y microbiológica del líquido cefalorraquídeo extraído se convierte en la principal herramienta para el diagnóstico de inflamación meníngea en los perros y su diferenciación entre las meningitis de origen infeccioso o de origen inmunitario.

### Agradecimientos

Los autores desean expresar sus agradecimientos a los doctores Sonia Orozco y Gildardo Alzate, docentes de la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia por su colaboración con las fotos digitales y la punción lumbar respectivamente.

### Summary

#### *Steroid responsive meningitis arteritis in dogs: two case reports*

*Steroid responsive meningitis arteritis is an inflammation of the meninges and the arteries of the central nervous system with an apparent immune – mediated origin having a well-characterized clinical course but uncertain etiology and its pathogenesis is still a subject of intense research. In this report we describe the first two cases reported in Medellín that represent the characteristic clinical course of the meningeal disease (fever, paravertebral pain, incapacity to move, cervical pain) in two Beagle dogs. We describe the procedures to make a definitive diagnostic based in its clinical course, cerebrospinal fluid analysis an response to therapeutics that allow a complete resolution in both cases. Collateral effects of this two corticoid – treated dogs are also presented*

**Key words:** *beagle, corticosteroid, meningomyelitis*

### Referencias

1. Albassam MA, Houston BJ, Greaves P, et al. Polyarteritis in a Beagle. J Am Vet Med Assoc 1989; 194:1595-1597.
2. Braund K.G. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System. En: Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment, Braund K.G. (Ed) International Veterinary Information Service, Ithaca NY, 2002. (www.ivis.org).
3. Irving G, Chrisman C. Long-term outcome of five cases of corticosteroid-responsive meningomyelitis. J Am Anim Hosp Assoc 1990; 26:324-328.
4. Meric SM. Meningitis específicas de raza en perros. En: Bonagura JD, Kirk R (eds). Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales, XI ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana; 1994; 1115-1118.
5. Meric S, Perman V, Hardy R. Corticosteroid-responsive meningitis in ten dogs. J Am Anim Hosp Assoc 1985; 21:677-684.
6. Scott-Moncrieff JCR, Snyder PW, Glickman LT, et al. Systemic necrotizing vasculitis in nine young Beagles. J Am Vet Med Assoc 1992; 201:1553-1558.
7. Tipold A. Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs In: Bonagura JD, ed. Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000; 978-981.
8. Tipold A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. J Vet Intern Med 1995; 9:304-314.
9. Tipold A. Cerebrospinal Fluid. En Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment, Braund K.G. (Ed.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY, 2002. (www.ivis.org).
10. Tipold A, Jaggy A. Steroid responsive meningitis-arteritis in dogs: long-term study of 32 cases. J Small Anim Pract 1994; 35:311-316.
11. Tipold A, Vandavelde M, Zurbriggen A. Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. Res Vet Sci 1995; 58:103-108.
12. Vandavelde Marc. Enfermedades neurológicas de posible origen infeccioso. En: Greene CE, (ed). Enfermedades Infecciosas en Perros y Gatos. 2ed. México D.F. McGraw-Hill Interamericana, 2000:583-593.