

Síndrome inflamatorio multisistémico en un Weimaraner

Multisystemic inflammatory syndrome in a Weimaraner

J.I. Cristóbal, R. Barrera, J.J. Real, J. Jiménez, P. Ruiz, B. Macías, F.J. Duque

Hospital Clínico Veterinario, Departamento de Medicina animal, Universidad de Extremadura.
Av. de la Universidad, s/n, 10003 Cáceres.

Resumen

Se presentó en el Servicio de Medicina Interna del HCV- UEx un Weimaraner macho de 5 meses de edad con historia de letargia, anorexia, cojera e inflamación de articulaciones. La sintomatología se había iniciado 4 días después de la administración de una vacuna. En la exploración física presentaba fiebre (39,7 °C), cojera de miembros torácicos y crecimiento de nódulos subcutáneos, mientras que en la analítica sanguínea se evidenció leucocitosis. En las radiografías de las extremidades se apreció osteodistrofia hipertrófica. La punción de líquido articular reveló moderada celularidad sin crecimiento bacteriano, compatible con poliartritis. El resultado de la biopsia de los nódulos subcutáneos era compatible con inflamación granulomatosa. El tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas dio lugar a la mejoría total del paciente. Está descrito que los perros de raza Weimaraner están predispuestos a sufrir un síndrome inflamatorio multisistémico, de origen inmunomediado, cuyas características son, entre otras, la presencia de osteodistrofia hipertrófica, fiebre, poliartritis e inmunodeficiencia humoral. Asimismo, esta raza puede padecer el síndrome piogranuloma/granuloma estéril, de etiología idiopática, aunque un origen inmunomediado no puede descartarse. Ambos síndromes se han relacionado con la administración de una vacuna, lo que sugiere que este podría ser el caso de nuestro paciente.



Palabras clave: Weimaraner, inflamación, osteodistrofia hipertrófica, granuloma estéril.
Keywords: Weimaraner, inflammation, hypertrophic osteodystrophy, sterile granuloma.

Clin. Vet. Peq. Anim, 2019, 39 (2): 91-95

Introducción

Los perros de raza Weimaraner están predispuestos a sufrir varios trastornos inmunomediados que forman parte de un síndrome inflamatorio multisistémico. Dentro de este síndrome se encuadran varias enfermedades, entre las que destacan la osteodistrofia hipertrófica (ODH), la inmunodeficiencia humoral y las reacciones postvacunales.^{1,2}

La ODH es la manifestación más importante del síndrome inflamatorio multisistémico. Se trata de una enfermedad sistémica que se da en perros jóvenes de crecimiento rápido, sobre todo entre los 7 y 8 meses de edad. Los signos clínicos que acompañan a esta enfermedad incluyen episodios intermitentes de fiebre y debilidad, acompañados de dolor e inflamación de la región metafisaria de los huesos largos. Además, se han descrito otros signos clínicos como pueden ser diferentes grados de cojeras, descarga nasal y ocular, nódulos o pústulas en la piel, diarrea, hematoquecia, vulvovaginitis y sonidos respiratorios anormales.³ En

muchos casos, todo este conjunto de síntomas aparece en un periodo corto tras la vacunación, sugiriendo que este hecho puede desempeñar un papel importante en el inicio de la enfermedad.⁴ Para el tratamiento de esta patología es más eficaz el uso de corticosteroides frente a los antiinflamatorios no esteroideos.³

Otra enfermedad importante es la inmunodeficiencia humoral, una disfunción inmune que da lugar a infecciones bacterianas recurrentes o a una enfermedad inflamatoria multifocal en los Weimaraner jóvenes. Estos animales presentan una alta concentración de leucocitos, neutrofilia y una baja concentración de una o más inmunoglobulinas séricas IgG, IgM e IgA. Los síntomas clínicos que presentan son fiebre, depresión, vómitos y/o diarrea, dolor en las articulaciones, linfadenopatía, bronconeumonía y crecimiento de nódulos a nivel subcutáneo. Además, se ha referido la presencia de osteodistrofia hipertrófica asociada a esta inmunodeficiencia. Varios autores han descrito que, en

Contacto: jignacristob@gmail.com



ocasiones, el desarrollo de esta enfermedad también ha ido precedida de una vacunación. El tratamiento va enfocado a la complicación secundaria del síndrome. Las infecciones bacterianas que se puedan producir se tratan con antibióticos y mediante glucocorticoides si se desarrolla una inflamación secundaria.^{2,5}

Por otro lado, esta raza está predispuesta a una enfermedad cutánea denominada síndrome granuloma/piogranuloma estéril. Se trata de una enfermedad poco frecuente en la especie canina que provoca lesiones dérmicas, especialmente pápulas y nódulos cutáneos, que suelen ser múltiples, bien demarcados, firmes, no dolorosos y no pruriginosos. Para llegar al diagnóstico es necesario descartar el resto de enfermedades cutáneas granulomatosas o piogranulomatosas, entre las que destacan enfermedades infecciosas provocadas, por ejemplo, por protozoos, micobacterias u hongos, y otros elementos como cuerpos extraños, pelo, grasa, etc. El tratamiento más utilizado para este síndrome son los glucocorticoides a dosis inmunosupresora y en aquellos casos en los que no se observa respuesta a este tratamiento, se ha empleado tetraciclina y niacinamida o azatioprina.^{6,7}

El objetivo del presente trabajo es revisar la bibliografía sobre el síndrome inflamatorio multisistémico del Weimaraner a través de un caso clínico, una patología poco descrita y cuyas características no están completamente establecidas. También se evalúa su posible relación con el síndrome granuloma/piogranuloma estéril del Weimaraner.

Caso clínico

Se recibió en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Extremadura un Weimaraner, macho, no castrado, de 5 meses de edad vacunado recientemente y desparasitado. En la anamnesis el propietario comentó que desde hacía 1 mes, 4 días después de la administración de una vacuna, comenzó con fiebre (41 °C), anorexia, letargia e inflamación de las articulaciones. En su veterinario le realizaron test de antígeno en heces para descartar parvovirus, serología de *Leishmania* y test SNAP 4Dx® (Laboratorios IDEXX, Barcelona) para descartar otros procesos infecciosos, siendo todos los resultados negativos. Además, una semana después le aparecieron nódulos por todo el cuerpo, por lo que se procedió a la remisión del caso al Hospital.

En la exploración física el perro presentaba una condición corporal de 4/6 con un peso de 17,7 kg. La temperatura rectal se encontraba aumentada con un valor de 39,7 °C. La auscultación cardiopulmonar era normal y el estado de hidratación era correcto. El perro, además, mostraba crecimiento de múltiples masas subcu-

táneas. En la exploración ortopédica el animal presentaba cojera de los miembros torácicos y se evidenciaba efusión articular en las articulaciones de ambos codos, rodillas y carpos, dolor en las metáfisis de los huesos largos, así como deformidad de miembros torácicos a nivel del radio y cúbito.

Inicialmente se realizó una hematología (Mindray BC-5300 Vet, Shenzhen) en la que destacó únicamente una leucocitosis con un valor de $21 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango de referencia: $6,45\text{-}19,00 \times 10^3/\mu\text{l}$) debido a neutrofilia; el resto de la hematología y la bioquímica sanguínea (Saturno 100 Crony Instruments, Roma) se encontraba dentro de la normalidad. Se analizó también la proteína C reactiva, ya que se sospechaba de un proceso inflamatorio, que dio como resultado un valor de 0,2 mg/l situado dentro del rango de referencia (0,00 - 0,90). Se llevó a cabo un urianálisis sin observar anomalías y se realizó el cultivo de orina, en el que el resultado fue negativo.

Posteriormente, se llevaron a cabo radiografías de extremidades anteriores y posteriores que revelaron signos típicos de ODH (esclerosis metafisaria, ensanchamiento metafisario y aparición de una línea radiolúcida transversa paralela al cartílago de crecimiento; Fig. 1).

El segundo día de ingreso se decidió ampliar el protocolo diagnóstico llevando a cabo una punción de líquido articular, extracción de líquido cefalorraquídeo y biopsias de nódulos subcutáneos. Todas estas pruebas se efectuaron bajo anestesia general.

Se tomó líquido articular del carpo derecho, la rodilla izquierda y la rodilla derecha. Las muestras obtenidas tenían un aspecto turbio, de color amarillo/rosado y un recuento elevado de leucocitos, que llegaba incluso a alcanzar un valor de $21 \times 10^3/\mu\text{l}$ en la rodilla derecha. El valor de las proteínas también se encontraba elevado, con un resultado de 3,29 g/dl. La citología mostró un incremento del número de neutrófilos, sin observar la presencia de bacterias. Se realizó, además, un cultivo del líquido sinovial sin apreciar ningún crecimiento. Todos los hallazgos en el análisis de esta muestra apuntaban a que se trataba de un proceso inflamatorio no séptico.

El líquido cefalorraquídeo analizado resultó compatible con la normalidad. Presentaba un aspecto claro e incoloro con un recuento normal de células blancas ($3/\mu\text{l}$, intervalo de referencia 0-6) y un valor normal de proteínas (18 mg/dl, intervalo de referencia 10-20). Se realizó, además, un cultivo del líquido sin registrar ningún crecimiento.

Por último, se obtuvieron biopsias mediante "punch" de varios nódulos subcutáneos que presentaba el animal (Fig. 2). Se efectuó un análisis histopatológico en

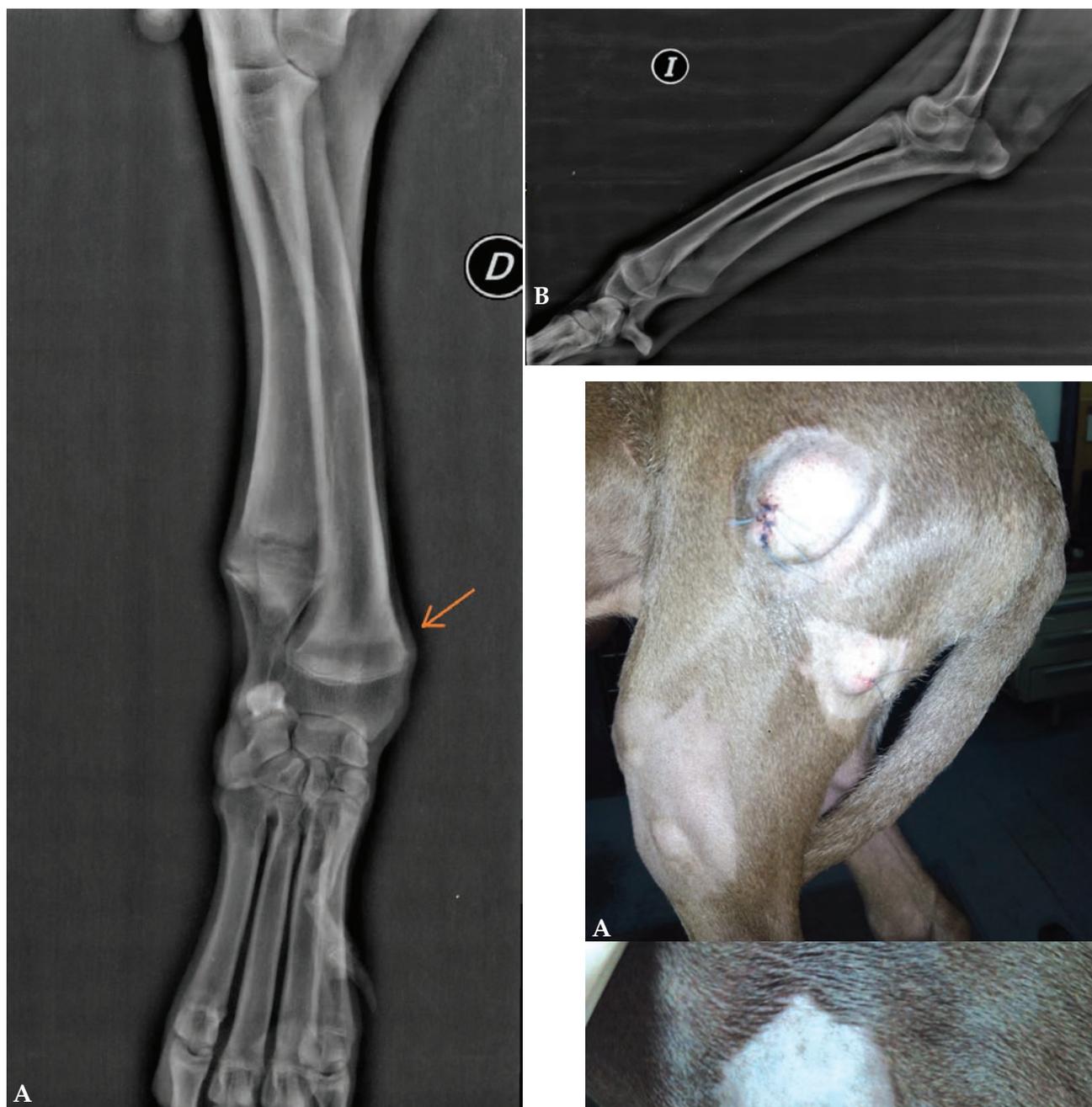


Figura 1. (A) Radiografía mediolateral del cúbito y radio del miembro anterior izquierdo. (B) Radiografía anteroposterior del radio y cúbito del miembro anterior derecho. Se aprecia la línea radiolúcida en la metafisis distal del radio (flecha). D: derecha; I: izquierda.

el que se observaron áreas de intensa inflamación de aspecto granulomatoso.

Con todos los resultados de las pruebas realizadas, se llegó a la conclusión de que se trataba de un síndrome inflamatorio multisistémico del Weimaraner asociado, a su vez, con un síndrome granuloma/piogranuloma estéril, por lo que se comenzó a tratar al paciente con prednisona (Dacortin 30 mg, laboratorios Merck, S.L.,

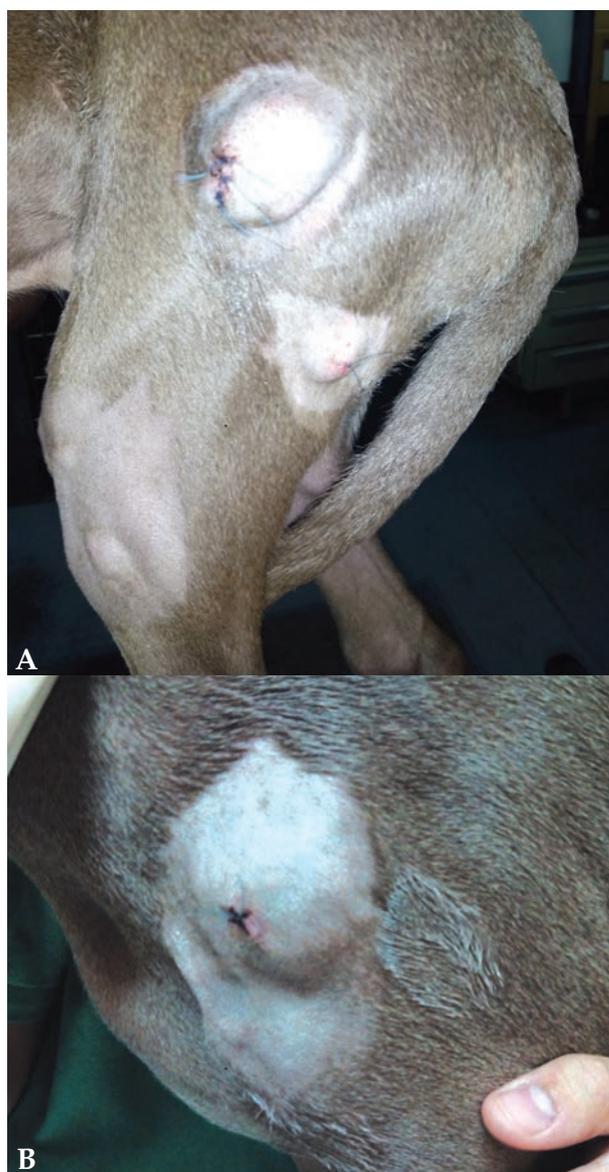


Figura 2. Imágenes macroscópicas de los nódulos subcutáneos tras la toma de biopsias mediante *punch*. (A) Extremidad posterior izquierda. (B) Región escapular izquierda.

Mollet del Vallés) a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas.

El animal volvió a revisión 2 semanas después mostrando una notable mejoría. Los nódulos subcutáneos que presentaba por todo el cuerpo habían disminuido de tamaño, incluso algunos de ellos habían desaparecido (Fig. 3). Comía con más apetito y se encontraba más activo, llegando a correr. Además, subió de peso y no presentaba fiebre en la exploración física. Se recomendó continuar con la prednisona hasta completar las 6 semanas de tratamiento.

En la última revisión, que se llevó a cabo un mes después de la última visita, el animal se encontraba mejor y la evolución continuaba siendo favorable. Subió de peso y seguía sin presentar fiebre. Se recomendó reducir progresivamente la administración de prednisona y finalizar así el tratamiento. Se realizó un seguimiento telefónico 2 años después y los propietarios comentaron que evolucionó favorablemente y, a día de hoy, lleva una vida normal.



Figura 3. Imagen de evolución del nódulo subcutáneo de la región escapular izquierda donde se puede apreciar su desaparición.

Discusión

Los Weimaraner están predispuestos a varios tipos de trastornos inmunológicos. Algunos de ellos se encuadran dentro del síndrome inflamatorio multisistémico, como son la ODH y la inmunodeficiencia humo-

ral. Ambos provocan a su vez signos sistémicos comunes como son fiebre, apatía, vómitos, diarreas, problemas respiratorios, dolor en articulaciones y nódulos en piel o tejido subcutáneo.^{1,2}

El cuadro clínico del paciente era muy característico de este síndrome e incluía un gran número de los signos clínicos que suelen presentar estos animales. Por un lado, se diagnosticó una ODH acompañada de fiebre, debilidad, anorexia y dolor en las articulaciones. Posteriormente, con la extracción del líquido articular se diagnosticó una poliartritis y se descartó la presencia de meningitis mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo. A pesar de que los perros de raza Weimaraner tienen una predisposición genética a sufrir ODH, todos estos síntomas aparecieron 4 días después de la administración de una vacuna, por lo que, al igual que se ha recogido en numerosas publicaciones anteriores, este hecho desempeña un papel importante en el inicio de la enfermedad. Los niveles de proteína C reactiva, si bien se ha descrito que aumentan en casos de artritis y diversos problemas inflamatorios, se encontraban en este caso dentro del rango de referencia. Esta proteína se ve influenciada por la gravedad del proceso, el tiempo que lleve instaurado y el tratamiento previo con corticoides, algo que no se pudo confirmar.

Varios autores han analizado la relación entre la ODH y la inmunodeficiencia humoral midiendo las concentraciones de inmunoglobulinas en cachorros con ODH. Se ha observado que los niveles de las inmunoglobulinas se encuentran disminuidos, lo que sugiere que la respuesta inmune humoral de estos animales está afectada. Ambas patologías, por tanto, están asociadas encuadrándose en el síndrome inflamatorio multisistémico.^{4,5} En nuestro caso no se llegaron a medir las concentraciones séricas de inmunoglobulinas.

Por último, esta raza también está predispuesta a sufrir el síndrome granuloma/piogranuloma estéril, cuyo origen es desconocido. Se piensa que puede ser una disfunción inmune o una respuesta exagerada ante agentes infecciosos desconocidos. Las características granulomatosas de la histopatología, la ausencia de agentes infecciosos y cuerpos extraños y la buena respuesta a glucocorticoides sistémicos y ciclosporina sugieren una respuesta histiocítica inflamatoria exagerada.⁸ Todos estos aspectos clave estaban presentes en nuestro caso, por lo que es muy probable la existencia de un síndrome granuloma/piogranuloma estéril. En principio, se descartaron las principales enfermedades infecciosas, pero dadas las características granulomatosas de las muestras sería interesante descartar otras enfermedades infecciosas. Esto no se llevó a cabo, ya que el cuadro clínico y el hecho de ser un Weimaraner lo hacía muy compatible con este síndrome.

Este Weimaraner desarrolló un síndrome inflamatorio multisistémico con un rango amplio de signos clínicos. Este síndrome puede ser diagnosticado si el animal presenta alguno de los siguientes criterios: a) signos recurrentes de enfermedad inflamatoria afectando a articulaciones, huesos, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, piel, tracto urinario o linfonodos; b) concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulinas y/o c) desarrollo de los signos clínicos tras la administración de vacunas. En este

caso, presentaba dos de los tres criterios de inclusión en este síndrome. La presentación a su vez del síndrome granuloma/piogranuloma estéril sugiere que ambos síndromes puedan estar relacionados, aunque serían necesarias más investigaciones para estudiar esta posible relación. Por todo ello, cuando se presente un perro de raza Weimaraner con esta sintomatología tan variada, debemos incluir siempre en la lista de diagnósticos diferenciales el síndrome inflamatorio multisistémico.

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

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

Summary

A 5-month-old male Weimaraner was referred to the Internal Medicine service of the HCV-UEx with a history of lethargy, anorexia, lameness and joint inflammation; the referred symptomatology appeared 4 days after the administration of a vaccine. The physical examination revealed fever (39.7°C), lameness of the forelimbs and subcutaneous nodules while blood tests showed leukocytosis. Hypertrophic osteodystrophy was evident on the X-rays of the limbs. A joint fluid sample was obtained revealing moderate cellularity in the absence of bacterial growth, which was suggestive of polyarthritis. Besides, the subcutaneous nodules were biopsied and the results were compatible with granulomatous inflammation. A treatment with 1 mg/kg of prednisone every 12 hours was initiated, resulting in complete remission of the symptoms. It has been described that Weimaraners are prone to suffering the immune-mediated multisystemic inflammatory syndrome, whose main symptoms are hypertrophic osteodystrophy, fever, polyarthritis and humoral immunodeficiency among others. Furthermore, this breed is also predisposed to suffer the idiopathic sterile pyogranuloma/granuloma syndrome, considered to be an immune-mediated disorder. Both syndromes have been related to vaccine administration and we suggest that this could be the case of our patient.

Bibliografía

1. Abeles V, Harrus S, Angles JM, *et al.* Hypertrophic osteodystrophy in six Weimaraner puppies associated with systemic signs. *Vet Record* 1999; 145, 130-134.
2. Foale RD, Herrtage ME, Day MJ. Retrospective study of 25 young weimaraners with low serum immunoglobulin concentrations and inflammatory disease. *Vet Record* 2003; 153, 553-558.
3. Safra N, Johnson EC, Lit L, *et al.* Clinical manifestations, response to treatment, and clinical outcome for Weimaraners with hypertrophic osteodystrophy: 53 cases (2009–2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 1; 242(9): 1260-1266.
4. Harrus S, Waner T, Aizenberg I *et al.* Development of hypertrophic osteodystrophy and antibody response in a litter of vaccinated Weimaraner puppies. *J Small Anim Pract.* 43, 27-31.
5. Day MJ, Power C, Oleshko J, Roset M. Low serum immunoglobulin in concentrations related dogs Weimaraner. *J Small Anim Pract.* 1997. 38. 311-315.
6. Santoro D, Spaterna A, Mechelli L, Ciaramella P. Cutaneous sterile pyogranuloma/granuloma syndrome in a dog. *Can Vet J* 2008; 49(12):1204-7.
7. Kawarai S, Matsuura S, Yamamoto S, *et al.* A Case of Cutaneous Sterile Pyogranuloma/Granuloma Syndrome in a Maltese. *J Am Anim Hosp Assoc* 2014; 50:278-283.
8. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Miscellaneous skin diseases. En: Muller and Kirk's (ed): *Small Animal Dermatology.* 7th Edition. St Louis, Missouri. Ed. Elsevier. 2013. 704-706.