

# **Uso de la terapia celular en el tratamiento de parálisis del nervio facial:**

## **Reporte de caso**

Leandro Maia<sup>1</sup>, MV, MS; Rogério M. Amorim<sup>1</sup>, MV, MS, DS; Fernanda C L Alvarenga<sup>1</sup>, MV, MS, DS; Marina L Alvarenga<sup>1</sup>; Jean G F Joaquim<sup>1</sup>, MV, MS, DS; João F de Lima Neto<sup>1</sup>, MV, MS; Patrícia G G Oliveir<sup>1</sup>a, MV, MS; Giovana D Pavão<sup>1</sup>, MV, MS; Mariana C Galdino<sup>1</sup> MV; Erick C Pereira<sup>1</sup>, MV.

1- Facultad de Medicina Veterinária y Zootecnia (FMVZ)-Universidad Estatal Paulista (Unesp), Distrito Rubião Júnior, s/n – Botucatu/SP- Brasil. Cep: 18618-000 Autor para correspondencia: leandromvet@hotmail.com

### **Resumen**

Las células madre mesenquimales (CMMs) presentan un elevado potencial de auto renovación y diferenciación en diferentes tejidos de origen mesenquimal. El interés actual por las CMMs está relacionado a su multipotencialidad y a su potencial migratorio, a los efectos parácrinos y a la acción antiinflamatoria e inmunomoduladora. Actualmente, en medicina equina los estudios con terapia celular utilizando CMMs son restringidos al tratamiento de lesiones musculo esqueléticas, siendo todavía infrecuente, el uso de la terapia en lesiones nerviosas. En ese sentido, el objetivo de este trabajo es reportar un caso exitoso del uso de la terapia celular en la recuperación funcional del nervio facial en un equino.

Palabras claves: medula ósea, células madre mesenquimales, ptosis labial, neurología.

### **Introducción**

La parálisis facial periférica es una afección que comúnmente acontece en equinos, siendo resultado principalmente de traumatismos en el nervio facial (1).

Según la literatura (2); la lesión en el nervio fácil puede ser clasificada en tres grados: neuropraxia, axonotmesis y neurotmesis. En la neuropraxia, ocurre pérdida de la conducción nerviosa, sin que haya modificación en la estructura del axón. En esos casos, la recuperación ocurre en días o semanas después de la remoción de la causa. En la axonotmesis, los axones pierden la

continuidad con subsecuente degeneración walleriana (DW) de la porción distal del segmento. La recuperación, depende de la regeneración de las fibras nerviosas, proceso que ocurre lentamente durante meses o años a una tasa de 1-3 mm por día. En la neurotmesis ocurre separación de todo el nervio, incluyendo el tejido conectivo de soporte, en esos casos, sin intervención quirúrgica la regeneración acontece muy lentamente, resultando en incompleta o pobre organización de la misma (2).

Descubrimientos científicos han demostrado el potencial de diferenciación de las células madre mesenquimales (CMMs) y su aplicación terapéutica en enfermedades complejas o lesiones de difícil reparación, como las que afectan el sistema nervioso. El uso de estas células aparece como alternativa promisorio en el tratamiento de las enfermedades neurológicas de los animales domésticos y de los humanos, teniendo en cuenta tanto la gran capacidad de auto-regeneración y diferenciación de dichas células en varias líneas celulares, como su potencial inmunomodulador.

Esas propiedades tornan las CMMs objetivos promisorios para la aplicación en ensayos clínicos, particularmente en medicina regenerativa, terapia celular e ingeniería de tejidos (3).

Actualmente en equinos los estudios con terapia celular utilizando CMMs son restringidos al tratamiento de lesiones musculoesqueléticas y osteoarticulares (4,5,6,7,8). Sin embargo, estudios con terapia celular para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso aun son escasos y necesitan ser más explorados. En este sentido, el objetivo de este trabajo es reportar un caso exitoso del uso de la terapia celular en la recuperación funcional del nervio facial en un equino.

### **Evaluación del paciente y enfoque del tratamiento.**

Equino, cuarto de milla, macho, de cinco años de edad, atendido por el servicio de Neurología veterinaria de la FMVZ-Unesp-Brasil, con histórico de lesión del nervio facial y con evolución de dos meses después de orquiectomía realizada en decúbito lateral. El médico veterinario responsable por el animal relato que la lesión inicialmente era caracterizada por ptosis labial superior e

inferior, con desvío hacia derecha del labio superior, ptosis palpebral izquierda, y secreción ocular.

El animal fue tratado con aplicación tópica de pomadas revulsivas y antiinflamatorias durante 5 días, siendo observada mejoría solo de la ptosis palpebral. Diez días después de la lesión, fue instituida la terapia con acupuntura y estimulación eléctrica cada 2 semanas (total de 8 secciones), además de la aplicación sistémica de tiamina (5mg/kg) y dexametasona (0,1 mg/kg) cada dos días durante seis días. Posterior a ese tratamiento fue observada discreta mejoría en el labio superior, persistiendo la ptosis del labio inferior.

Debido a la persistencia de los signos clínicos, el equino fue remitido al sector de Neurología Veterinaria de la FMVZ-Unesp-Brasil, donde fue sometido al examen neurológico, el cual reveló: ptosis labial superior e inferior con desvío a derecha y disminución de la sensibilidad facial izquierda. Debido a la cronicidad del cuadro (60 días de evolución), se optó por dar continuidad al tratamiento con acupuntura y fisioterapia, que ya había sido iniciado en la propiedad. El tratamiento fisioterapéutico en esa etapa consistía en la realización de electro estímulos neuromusculares con un equipo de vibro terapia Phisiotonus II<sup>®</sup> con una frecuencia de 50Hz; pulsos con duración de 200  $\mu$ m, tres segundos encendido y nuevo apagado. Las sesiones fueron realizadas dos veces por semana durante dos meses. La acupuntura fue realizada utilizando estimulación de baja frecuencia, con un promedio de dos sesiones semanales, habiendo sido realizadas un promedio de 12 sesiones en total. Para el tratamiento fueron utilizadas agujas de uso humano, de tamaño 0,25mm x 15mm, marca Seirin<sup>®</sup>. Las agujas fueron dejadas localmente, a una profundidad de 5 mm, asociadas a electro estimulación de 4Hz y 15Hz, por 20 minutos. Los puntos estimulados fueron: VB34 (Yang Lian Quan), IG4, IG10, E1 (Cheng Qi), E2 (Si Bai): E4 (Di Cang -Earth granary), E6, E36, VB1 (Tong Zi Liao), Be1 (Jing Ming) y ID19. Sin embargo, en virtud de la poca respuesta terapéutica al final de las sesiones, se optó por la terapia celular como última alternativa de tratamiento. Para eso fue realizada punción aspirativa de médula ósea, en la cuarta esternebra utilizando aguja de Komiyashiki<sup>®</sup>, seguido de aislamiento de la fracción mono nuclear y cultivo de las CMMs por 15 días.

Previo a la aplicación de las CMMs, el sitio de la lesión fue escaneada ultrasonográficamente para mejor la localización del nervio facial. En seguida fue aplicado 0,2 ml de suspensión que contiene CMMs. en 5 puntos a lo largo del nervio lesionado. Después de la terapia celular el animal mejoro progresivamente en los 30 días siguientes.

En el examen neurológico, realizado 90 días después de la aplicación de las CMMs, se observo mejoría completa de la ptosis del labio inferior, además de la mejora en la condición corporal y el retorno a la actividad atlética.

## **Discusión**

Las lesiones del nervio facial en equinos son condiciones frecuentes y en muchos casos incapacitantes, dependiendo sobretodo, del tipo de lesión (neuropraxia, la axonotmesis y la neurotmesis). Las principales consecuencias de las neuropatías faciales incluyen la dificultad de aprensión del alimento, con consecuente enmagrecimiento progresivo y pérdida de performance.

En el presente caso, la fisioterapia y la acupuntura proporcionaron mejora en el cuadro neurológico, sin embargo no posibilitaron la remoción total de los signos clínicos.

De hecho, la literatura (1) relata dos casos exitosos utilizando tratamiento fisioterapéutico basado en estímulo neuro-sensorial con hielo y cepillo de uso domestico, además de la estimulación electro-muscular. No obstante, la respuesta a este tratamiento es variable, y habitualmente la mejoría es muy lenta.

De esta forma, en el presente caso, se opta por la asociación de terapia convencional con terapia celular con CMMs, previamente cultivadas *in vitro*. La hipótesis planteada es que la asociación de los tipos de tratamiento llevaría a una restauración más rápida de la integridad funcional del nervio facial y de la musculatura comprometida.

En el presente caso, la terapia con CMMs parece haber proporcionado mejoría del microambiente tejidual, por la acción paracrina e inmunomoduladora ya mencionada en la literatura científica (9,10), una vez que parte de la actividad

motora de la musculatura facial es restaurada, se minimiza significativamente la sintomatología presentada por el animal.

Aunque, los resultados de este trabajo sean alentadores, más estudios son necesarios para mejorar la comprensión y aprovechamiento de la terapia celular en el tratamiento de neuropatías centrales y periféricas en equinos y otras especies animales.

## **Conclusión**

La terapia celular proporciono restauración funcional del nervio fácil, mejoro la estética facial, aumento la calidad de vida y permitió retornar la actividad atlética.

Se ha mostrado que el uso de CMMs es un método terapéutico promisorio para el tratamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, más estudios deben ser realizados en el área de neurología veterinaria para mejorar la comprensión y utilización segura de la terapia.

**Agradecimientos:** Al laboratorio de reproducción Avanzada y Terapia Celular (LANÇA) del Departamento de Reproducción Animal y Radiología Veterinaria de la FMVZ-UNESP, campus de Botucatu, por el aislamiento y procesamiento de las células madre mesenquimales.

## **Referencias Bibliográficas.**

1. NEVES, G.B.; CUSIELO, L.V.C.; SOUZA, A.N.; BARBOSA, V.T.; ALVES, R.O et al. Emprego da fisioterapia em dois eqüinos com paralisia facial (relato de caso). **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 2, p. 449-454, abr./jun. 2008.

2. SEDDON, H. **Surgical disorders of the peripheral nerves**, 2 ed.. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975.
3. CHEN, Y.; SHAO, J.Z.; XIANG, L.X; DONG, X.J.; ZHANG, G.R. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.40, p.815-820, 2008.
4. BARREIRA, A.P.B. **Implante autólogo de células mesenquimais no tratamento de tendinites induzida em eqüinos: avaliação clínica, ultra-sonográfica e imunoistoquímica**. Botucatu, SP: UNESP, 2005. 86p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista.
5. CROVACE, A.; LACITIGNOLA, L.; DE SIENA, R.; ROSSI, G.; FRANCIOSO, E. Cell therapy for tendon repair in horses: an experimental study. **Veterinary Research Communications**, v.31, suppl. 1, p.281-283, 2007.
6. PACINI, S.; SPINABELLA, S.; TROMBI, L.; GALIMBERTI, S. DINI, F et al. Suspension of bone marrow-derived undifferentiated mesenchymal stromal cells for repair of superficial digital flexor tendon in race horses. **Tissue Engineering**, n.12, p.2949-2955, 2007.
7. NIXON, A.J.; DAHLGREN, L.A, HAUPT, J.L.; YEAGER, A.E.; WARD, D.L. Effect of adipose-derived nucleated cell fractions on tendon repair in horses with collagenase-induced tendinitis. **American Journal Veterinary Research**, v.69, n.7, p.928-937, 2008.
8. WILKE, M.M.; NYDAM, D.V.; NIXON, A.J. Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. **Journal of Orthopaedic Research**, v.25, p.913-925, 2007.
9. PHINNEY, D.G.; PROCKOP, D.J. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. **Stem Cells**, v.25, p.2896-2902, 2007.
10. BROOKE, G.; COOK, M.; BLAIR, C.; HAN, R.; HEAZLEWOOD, C.; JONES, B.; KAMBOURIS, M.; KOLLA, K.; McTAGGART, S.; PELEKANOS, R.; RICE, A.; ROSSETTI, T.; ATKINSON, K. Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. **Cell & Developmental Biology**. v.18, p.846-858.