

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y EMBARAZO, UNA ASOCIACIÓN POCO COMÚN

DR. MIGUEL BASILIO ROBLEDO



Definición



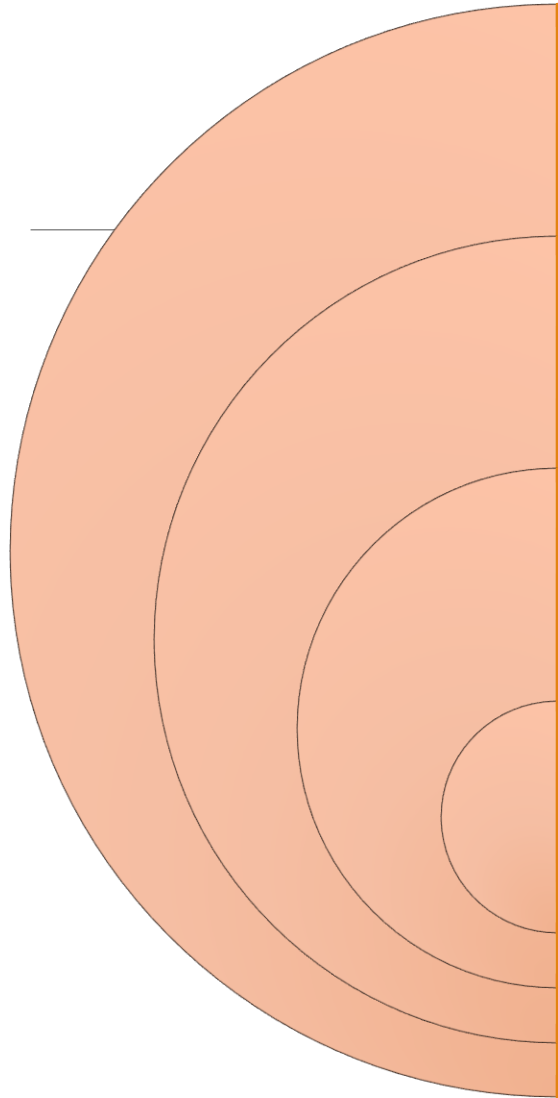
La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, con afección de las neuronas motoras superior e inferior, caracterizada por debilidad, atrofia y fasciculaciones.

La incidencia es mayor en hombres con relación de la edad de inicio suele ser entre la quinta a sexta década de la vida.

La ELA durante el embarazo es poco común, sólo 18 casos se han descrito a nivel mundial.

Caso clínico

Mujer, diestra, primigesta, 29 años, sin historia familiar de enfermedades neuromusculares, consumo de fármacos o exposición a tóxicos, se documentó diabetes pregestacional en la semana 14. A las 29 semanas de embarazo acude a valoración por debilidad asimétrica de predominio en extremidades superiores, iniciando los síntomas 1 mes previo al diagnóstico del embarazo; involucrando las extremidades inferiores 3 meses después; además de disfagia y disartria espástica.



En la exploración física abdomen globoso con producto único vivo de presentación cefálica, frecuencia cardiaca fetal de 140 latidos por minuto.

A la exploración neurológica disartria espástica, disfagia, afección del fenómeno de Vernet. Fuerza muscular 3/5 proximal y 4/5 distal en extremidades superiores; inferiores 4/5 proximal y distal en la escala del Medical Research Council (MRC).

Los estudios de laboratorios básicos, perfil tiroideo, análisis citoquímico, citológico, cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron normales.

La resonancia magnética (RM) de encéfalo y medula espinal fueron normales. La electromiografía (EMG) mostro un patrón neurono-neuropático con denervación aguda y crónica, así como afección indirecta de la neurona motora superior por facilitación de ondas F.


La resolución del embarazo fue vía cesárea, utilizando anestesia regional; obteniéndose producto único vivo.

La evolución de la paciente durante el puerperio fue tórpida debido a que presentó compromiso respiratorio treinta días después del evento obstétrico; ameritó manejo avanzado de la vía aérea, sin embargo, presentó paro cardiorrespiratorio y muerte.

Discusión



El embarazo podría estar asociado al desarrollo de una ELA latente debido a factores hormonales relacionados al aumento de los progestágenos, los cuales disminuirían el efecto neuro protector de los estrógenos, siendo el gatillo de la enfermedad. El parto vaginal se ve facilitado, pero el compromiso respiratorio determinaría la vía cesárea.



La teoría propuesta respecto a esta falla en la neuro protección es atribuida a que los receptores para estrógenos se localizan en el asta dorsal de la médula espinal, mientras que los receptores para andrógenos se localizan en las neuronas motoras de la misma.

Sin embargo, la exposición a estrógenos y progestágenos exógenos, por el uso de anticonceptivos hormonales combinados y terapia de reemplazo hormonal, disminuye el riesgo de desarrollar ELA.

Durante el embarazo, hay un aumento fisiológico en los requerimientos ventilatorios del 40%. Debido a que el embarazo produce un deterioro de la función respiratoria relacionado al crecimiento uterino. Por lo tanto, en pacientes con esta asociación, se requiere soporte ventilatorio durante el periodo gestacional y parto; especialmente en casos avanzados de la enfermedad, ya que hay una limitación en la reserva respiratoria con respecto a la función diafragmática.

MIASTENIA GRAVIS

ALUMNO: JOSUÉ DE LEÓN LÓPEZ



Caso clínico

paciente masculino de 63 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2. El padecimiento se inició dos semanas antes con: visión borrosa, disartria, voz nasal después de haber hablado por aproximadamente 20 a 30 minutos, disfagia a sólidos y líquidos.

A la exploración física destacó: dificultad respiratoria al decúbito, pero no a la bipedestación. Orofaringe hiperémica positiva y placas blanquecinas en la parte anterior de la lengua. Disminución bilateral del tono de los músculos faciales e incapacidad para insuflar los carrillos. Dermatitis localizada en el hemiabdomen inferior, caracterizo por placas eritematosas, algunas pápulas, microvesículas y escama leve. No se palpan visceromegalias ni cadenas ganglionares. No hay datos de focalización, ni reflejos patológicos.

Exámenes de laboratorio iniciales: hemoglobina 16.8 g/dL, hematócrito 50 mL/100 mL, leucocitos 6,800/mm³ , plaquetas 167,000/mm³ . Glucosa sérica 121 mg/dL, BUN 10 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, sodio 140 mEq/L, potasio 4.0 mEq/L, bilirrubina total 0.7 mg/dL, bilirrubina directa 0.5mg/dL, fosfatasa alcalina 100 U/L, creatinin fosfocinasa 115 UI/L, HbA1C 10.0 g/L, vitamina B12 3132 picog/mL. Imagen de resonancia magnética de cráneo: zona hipointensa mínima en el área del bulbo, catalogándose como un probable evento vascular cerebral de tipo isquémico. El paciente tuvo un empeoramiento severo de la disfagia, por eso se decidió su internamiento.

Los exámenes de laboratorio durante su hospitalización reportaron VSG 34 mm/h, proteína C reactiva 0.2 mg/dL, anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos anti DNA 31.9 (negativo menor a 25), IgA 230 mg/100 mL (normal 70-390), IgG 900 mg/dL (normal 650-1500), IgM 200 mg/ dL (normal 40-345), IgE 165 mg (normal 0-100), C3 100 mg/dL (normal 83-177), C4 32 mg/dL (normal 15-45), TSH 10.2 μ U/mL. T4 2.0 μ g/dL, T4L 1.0 ng/dL, T3 72 ng/dL. La panendoscopia se reportó normal. El informe de la biopsia gástrica fue: gastritis crónica folicular, sin actividad de *H. pylori*. La valoración del otorrinolaringólogo concluyó que se trataba de un caso de disfagia orofaríngea de tipo neuromuscular y probable candidiasis orofaríngea. Se inició tratamiento con metilprednisolona, levotiroxina y fluconazol

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia ha aumentado quizá debido a la mejoría en el diagnóstico de la enfermedad y el aumento de la longevidad de la población.

En Estados Unidos la prevalencia de miastenia gravis es, aproximadamente, de 20 casos por cada 100,000 habitantes.

Alrededor de 10 a 15% de los pacientes con miastenia gravis tienen un timoma, mientras que la hiperplasia linfoide del timo con proliferación de los centros germinales ocurre en 50 a 70% de los casos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Fluctuación o la debilidad fatigable.

La debilidad ocular es la manifestación inicial más común, la padece 50% de los pacientes (25% en forma inicial con diplopía y 25% con ptosis).

Trastorno de la marcha
insuficiencia respiratoria es el síntoma de presentación.

CLASIFICACIÓN

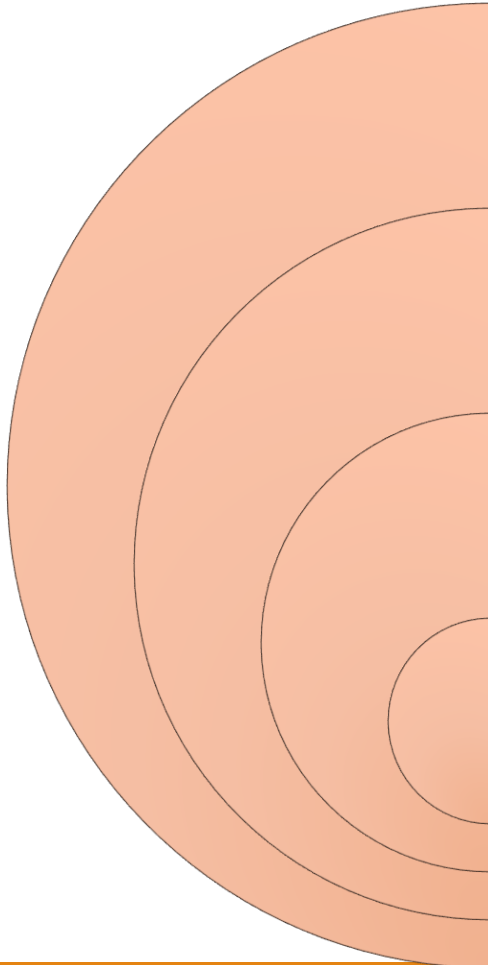
inicio temprano.

- Inicio temprano (antes de los 40 años). Más frecuente en mujeres con anticuerpos anti-acetilcolina e hiperplasia de timo. Pueden coexistir otras enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroideas.

Inicio tardío

- (Mayor a los 40 años). Más frecuente en hombres. Puede manifestarse con debilidad ocular o generalizada, pero frecuentemente con mayor severidad, comparada con los casos de inicio temprano y son excepcionales las remisiones espontáneas.
- Además de los anticuerpos anti-acetilcolina, frecuentemente coexisten anticuerpos para proteínas de músculo estriado, como tinina y el receptor rianodino. La existencia de estos anticuerpos se ha asociado con debilidad más severa, generalizada o predominantemente orofaríngea y crisis miasténicas frecuentes.

Miastenia gravis asociada a timoma



Es igual de frecuente en hombres que en mujeres, y puede ocurrir a cualquier edad, con un pico de presentación a los 50 años de edad.

Las manifestaciones clínicas tienden a ser más severas que en los pacientes sin timoma, comúnmente con debilidad progresiva orofaríngea y generalizada. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es similar que para los de inicio tardío sin timoma.

Con raras excepciones, los pacientes con miastenia gravis y timoma tienen títulos elevados de anticuerpos anti-acetilcolina, y casi siempre también anticuerpos contra tinina.

Pueden existir anticuerpos paraneoplásicos adicionales (y sus síndromes relacionados).

Anticuerpos Musk

Los pacientes con miastenia gravis generalizada carece de anticuerpos anti-acetilcolina; en 40% de estos pacientes se encuentran anticuerpos anti MuSK, otras proteínas postsinápticas.



Aunque estos pacientes pueden tener presentaciones similares a las de los pacientes con anti-acetilcolina, es común que tengan hallazgos clínicos atípicos, como debilidad selectiva facial, bulbar, o en los músculos respiratorios o del cuello y atrofia muscular marcada, ocasionalmente con relativa poca afectación de los músculos oculares.



El inicio de la enfermedad suele ser más temprano y predomina en el sexo femenino. La histología del timo casi siempre es normal.

Miastenia gravis seronegativa

Carentes de anticuerpos anti-acetilcolina y otros anticuerpos son clínicamente heterogéneos y pueden tener enfermedad puramente ocular, generalizada leve o generalizada severa.

Miastenia gravis ocular

Es la debilidad miasténica que permanece limitada a los músculos oculares.

Si la debilidad permanece limitada a los músculos oculares después de dos años, hay 90% de posibilidad de que la enfermedad no se generalice.

Más de 50% de los pacientes con miastenia gravis ocular tienen anticuerpos anti-acetilcolina; sin embargo, los títulos elevados de anticuerpos no necesariamente predicen la generalización.

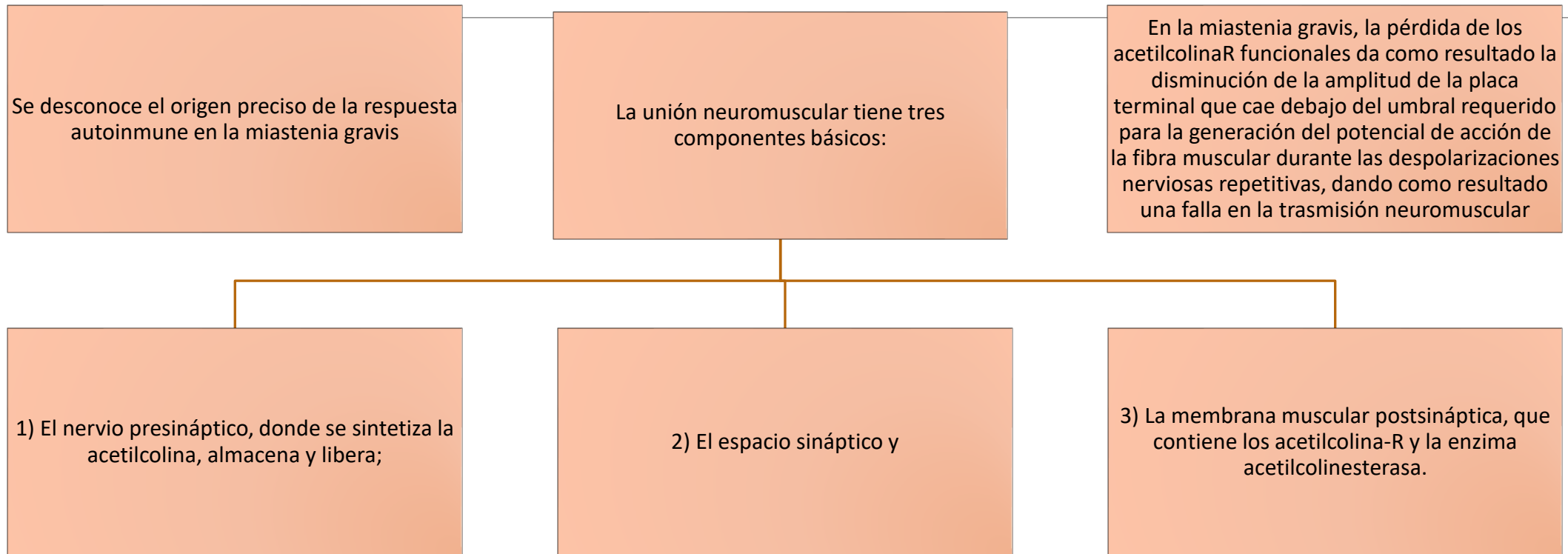
Los anticuerpos anti-MuSK pocas veces se encuentran en la miastenia gravis ocular.

Cuadro 2. Subtipos clínicos de miastenia gravis.

<i>Tipo</i>	<i>Edad de inicio (años)</i>	<i>Histología tímica</i>	<i>Autoanticuerpos</i>	<i>Comentarios</i>
Inicio temprano	< 40	Hiperplasia	acetilcolina R	Relación hombre: mujer 1:3
Inicio tardío	>40	Normal o atrófica	acetilcolina R, titina, receptor rianodino	Predomina en el sexo masculino. Mayor severidad que la de inicio temprano
Asociada a timoma	Usual 40-60	Neoplasia	acetilcolina R, titina, receptor rianodino	Sin predominio de sexo. Puede estar asociado a síndromes paraneoplásicos
MUSK	<40 (la mayoría de los casos)	Normal	MuSK	Predomina en el sexo femenino. Selectividad orofaríngea, facial y respiratoria en algunos casos
Seronegativa	Variable	Hiperplasia (algunos casos)	acetilcolina R de baja afinidad en 66%	Heterogeneidad clínica
Ocular	Adultos en EUA y Europa; niños en Asia	Desconocido	acetilcolina R en 50%	Tipo predominante en la población asiática

Modificado de: Merggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8:475-490

FISIOPATOLOGÍA



DIAGNÓSTICO

Debe basarse en los antecedentes de debilidad fluctuante, con hallazgos que lo corroboran durante la exploración.

Prueba de edrofonio (tensilon).

El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta, que prolonga la duración de la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular, aumenta la amplitud y la duración del potencial en la placa terminal. Para realizar la prueba deben escogerse uno o dos músculos con debilidad.

Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (anti-acetilcolinaR).

Anticuerpos anti tirocinasa músculo específicos (MuSK).

Anticuerpos anti tirocinasa músculo específicos (MuSK)

Pacientes con miastenia gravis seronegativos para anti-acetilcolinaR. Los hallazgos clínicos pueden diferir de los que presentan los pacientes sin MuSK.

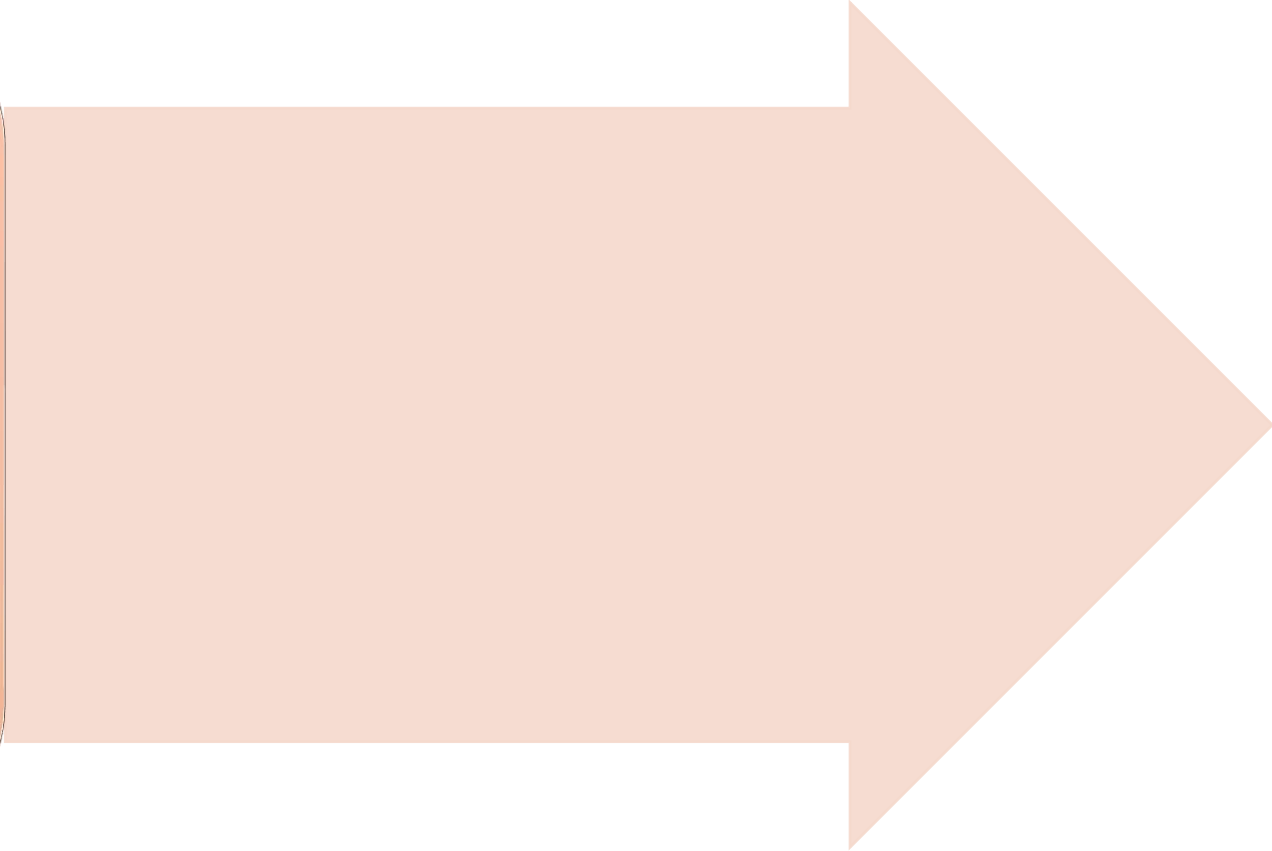
Los síntomas bulbares son significativamente más comunes al inicio de la enfermedad y pueden cursar con debilidad del extensor del cuello, hombros o músculos respiratorios.

Los pacientes tienden a ser mujeres más jóvenes (menores de 40 años) y tienen menos posibilidad de resultados con la prueba de edrofonio.



Anticuerpos antiestriado

También llamados anticuerpos anti músculo esquelético, reconocen a las proteínas musculares citoplasmáticas (tinina, miosina, actina y receptores rianodina).



TRATAMIENTO

El tratamiento de la miastenia gravis puede dividirse en:

1) Sintomático, que incluye básicamente a los inhibidores de colinesterasa.

2) Terapia a corto plazo (plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa).

3) Terapia a largo plazo (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab).

Cuadro 2. Opciones de tratamiento para miastenia gravis.

<i>Tratamiento</i>	<i>Dosis inicial</i>	<i>Comentario</i>
<i>Tratamiento sintomático</i>		
Piridostigmina	30-90 mg c/4-6 hrs	Puede empeorar los síntomas en pacientes MUSK
<i>Tratamiento a corto plazo</i>		
Plasmaféresis	3-5 recambios	Tratamiento de elección en las crisis miasténicas
Inmunoglobulina intravenosa	1-2 g/kg (2-5 días)	Indicado en la exacerbación de la miastenia gravis
<i>Tratamiento a largo plazo</i>		
Prednisona	0.75-1.0 mg/Kg/día; ó 60-100 mg en días alternos (escalando gradualmente); ó 20-40 mg/día para la miastenia gravis ocular	Tratamiento inmunológico de primera elección
Azatioprina	2-3 mg/Kg/día	Primera línea para disminuir la dosis requerida de esteroides
Mofetil de micofenolato	2.0-2.5 /día dividida en dos dosis	Resultados contradictorios acerca de su eficacia
Ciclosporina	4-6 mg/kg/día dividida en dos dosis	Alternativa para reducir la dosis de esteroides en pacientes que no toleran o no responden a azatioprina o micofenolato
Tracrolimus	3-5 mg/día	Alternativa para reducir la dosis de esteroides en pacientes que no toleran o no responden a azatioprina, micofenolato o ciclosporina
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	Indicado en miastenia gravis resistente/severa
Rituximab	2000 mg IV (separado por dos semanas)	Indicado en miastenia gravis resistente/severa

ENFERMEDAD DE PARKINSON



La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo, progresivo, de curso prolongado, que se manifiesta en la edad adulta y que clínicamente se caracteriza por temblor rítmico involuntario, rigidez, pérdida de la expresión facial, salivación y manifestaciones psiquiátricas, particularmente de tipo depresivo.



Además de las manifestaciones clínicas, la enfermedad de Parkinson se caracteriza por depósitos de material proteico en el citoplasma de las neuronas, que se conocen como cuerpos de Lewy; el hallazgo más notable es una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y el locus ceruleus.

1 Afecta a personas mayores de 60 años de edad.

2 Entre los factores ambientales desencadenantes de la enfermedad se ha documentado la intoxicación por la metil-feniltetrahidropiridona.

Caso clínico

Hombre de 43 años de edad sin carga genética para enfermedad de Parkinson ni antecedentes de importancia para el padecimiento que aquí se describe. Inició su relación obrero-patronal ocho con la empresa fabricante de pesticidas para la que labora en la década de 1980, con el puesto de ayudante general de las líneas de producción de insecticidas, donde sus actividades rutinarias consistían en surtir de botellas contenedoras de pesticidas a la máquina envasadora, que tiene como equipo de seguridad un extractor con carbón activado; además, tenía que vigilar los derrames de pesticidas; si esto ocurría, tenía que abrir la puerta de la envasadora y limpiar el derrame del con una franela seca pesticida, operación que se repetía a 10 veces al día en promedio.

El siguiente puesto de trabajo que desempeñó fue el de supervisor de producción; donde sus actividades rutinarias consistían en organizar al personal del área, inspeccionaba los tanques de almacenamiento de los insecticidas y herbicidas y los transfería a la envasadora para trabajar en las distintas líneas de producción. Realizaba la función de inspector de calidad para supervisar el llenado de los contenedores y botellas, así como el sellado y el etiquetado.

Tenía bajo su responsabilidad tres a cuatro líneas de producción y entre 14 y 20 personas. Cuando había fugas del producto, principalmente por mal sellado de los herbicidas, él tenía que limpiar con ayuda de otros.

Padecimiento

Se inició seis años antes del momento que aquí se describe, con rigidez e hipocinesia de la extremidad superior izquierda. Un año después se agregó rigidez en la pierna izquierda, temblor en reposo de la mano izquierda y desviación de la comisura bucal; se intensificó el temblor y comenzó a arrastrar la pierna izquierda al deambular.

Se le diagnosticó enfermedad de Parkinson. Continuó laborando con la sintomatología; al tratamiento se agregó biperideno.

cuatro años de los síntomas iniciales, se agregó apraxia al vestirse, al pararse desde una posición sedente, al subir o bajar escaleras; así como dolor de cintura escapular y rigidez de los hombros y cuello.

Diagnóstico



Etiológico: exposición cutánea e inhalatoria a herbicidas.
Anatomofuncional: intoxicación crónica por herbicidas, con afección de la sustancia negra a nivel del mesencéfalo, que comprometía la síntesis de dopamina con afección sistémica, rigidez de las extremidades, bradicinesia y temblor en reposo con limitación funcional.

Discusión

El principal agente químico al que estuvo expuesto el trabajador y que está ampliamente relacionado con neurotoxicidad es el paraquat.

Sus formas de exposición más frecuentes son la inhalatoria y la cutánea.

En múltiples estudios epidemiológicos se ha encontrado relación entre la manipulación de paraquat y la enfermedad de Parkinson.

Se ha demostrado claramente que la toxicidad provocada por plaguicidas modifica una amplia variedad de funciones neurológicas.