

Miastenia gravis

Maria Fernanda Galdamez Gonzalez

DEFINICION

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la trasmisión neuromuscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra receptores músculo-esqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina.

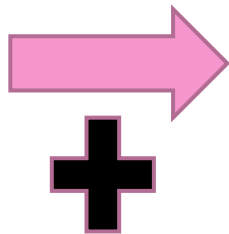
EPIDEMIOLOGÍA

Padecimiento relativamente poco común

Los síntomas pueden empezar a cualquier edad.



Inicio temprano (antes de los 40 años).



Inicio tardío (mayor a los 40 años)

CLASIFICACION EXISTEN 2 TIPOS DE MIASTENIAS GRAVIAS

TEMPRANA: Con anticuerpos anti-acetilcolina e hiperplasia de timo.

TARDIA: Debilidad ocular o generalizada.

Asociación con enfermedades autoinmunes

Artritis reumatoide, lupus y anemia perniciosa, enfermedad tiroidea.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

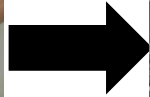
Fluctuación o la debilidad fatigable.

Los pacientes advierten que su debilidad fluctúa de un día a otro o, incluso, de una hora a otra, empeorando con la actividad y mejorando con el reposo.

La debilidad ocular (manifestación inicial más común).

Los pacientes suelen quejarse de los síntomas de disfunción muscular focal (diplopía, ptosis, disartia, disfagia, trastornos de la marcha).

FACTORES QUE EMPEORAN LOS SINTOMAS

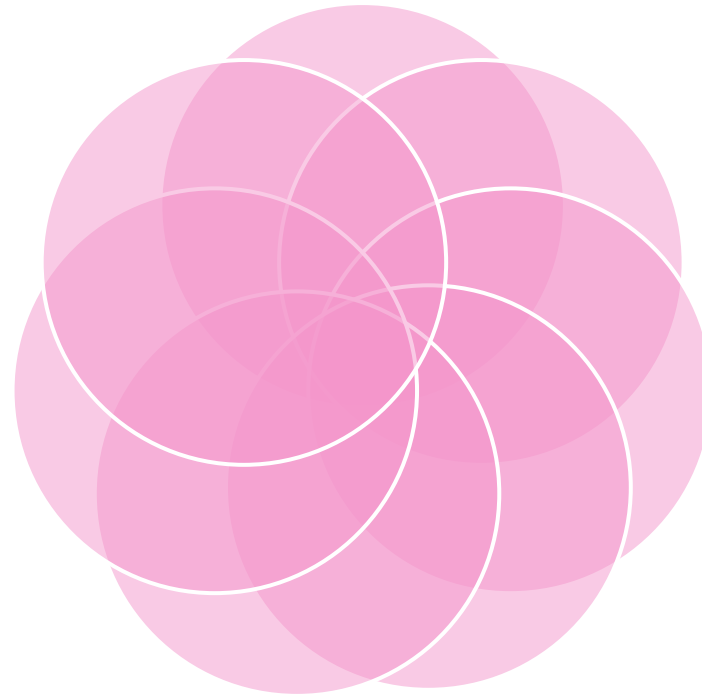


Miastenia gravis asociada a timoma

Pacientes con miastenia gravis tienen timoma (probabilidad del 10 a 15%)

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

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



Igual de frecuente en hombres que en mujeres.

Puede ocurrir a cualquier edad, (+ 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.

Subtipos clínicos

Cuadro 2. Subtipos clínicos de miastenia gravis.

Tipo	Edad de inicio (años)	Histología tímica	Autoanticuerpos	Comentarios
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

Anticuerpos MuSK

Alrededor de 15% de los pacientes con miastenia gravis generalizada carece de anticuerpos anti-acetilcolina.

40% de estos pacientes se encuentran anticuerpos anti MuSK

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.

La debilidad puede involucrar músculos que no suelen ser sintomáticos en la miastenia gravis, como los paraespinales y los esofágicos superiores.

Se ha reportado hipersensibilidad, falta de respuesta o aún empeoramiento clínico con los agentes anticolinesterasa.

Miastenia gravis seronegativa

Los pacientes con miastenia gravis carentes de anticuerpos anti-acetilcolina y otros anticuerpos son clínicamente heterogéneos.

Pueden tener enfermedad puramente ocular, generalizada leve o generalizada severa.

Pueden tener anticuerpos anti-acetilcolina de baja afinidad que no son detectados con las pruebas actualmente disponibles.



Miastenia gravis ocular

Debilidad miasténica que permanece limitada a los músculos oculares, y representa 17% de los casos en poblaciones caucásicas.

58% en la población asiática, con predominio en niños.

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.

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

FISIOPATOLOGIA

Se desconoce el origen preciso

Las anomalías en el timo (hiperplasia y neoplasia) juegan un papel importante en los pacientes con anticuerpos anti-receptores de acetilcolina, además de cierta predisposición genética.

La unión neuromuscular tiene tres componentes básicos:

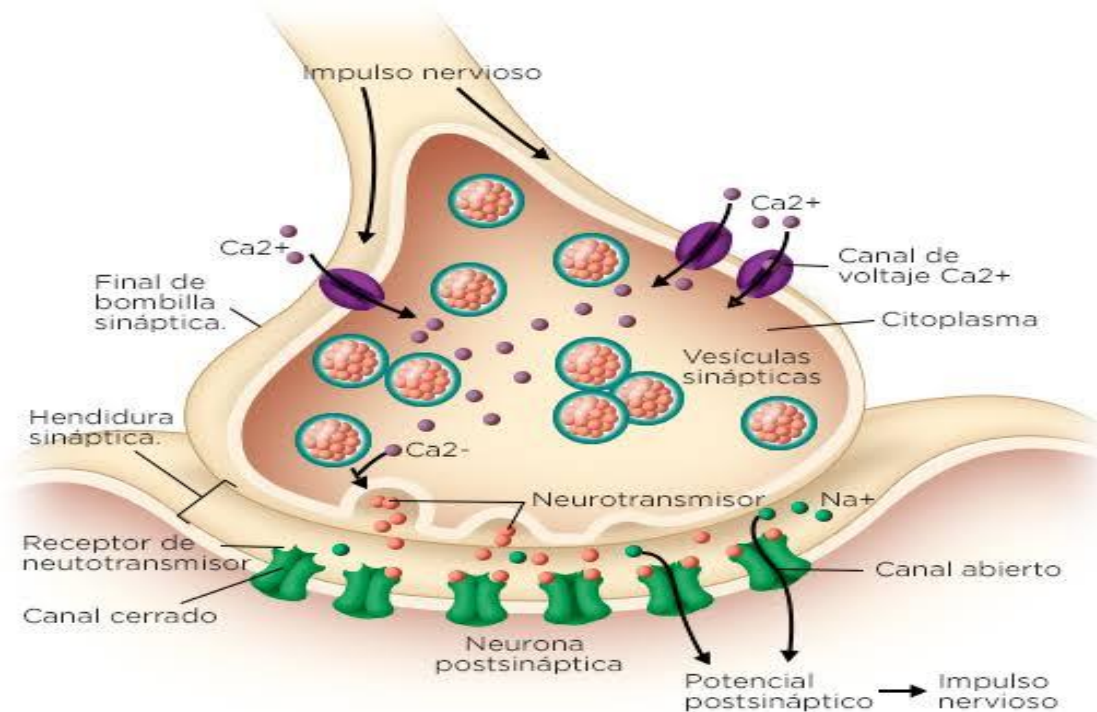
1) El nervio presináptico, donde se sintetiza la acetilcolina, almacena y libera.

2) El espacio sináptico

3) La membrana muscular postsináptica, que contiene los acetilcolina-R y la enzima acetilcolinesterasa.

FISIOPATOLOGIA

En la miastenia gravis, la pérdida de los acetilcolinaR funcionales da como resultado la disminución de la amplitud de la placa terminal que cae debajo del umbral requerido para la generación del potencial de acción de la fibra muscular durante las despolarizaciones nerviosas repetitivas, dando como resultado una falla en la transmisión neuromuscular.



DIAGNOSTICO

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

Inhibidores de la colinesterasa

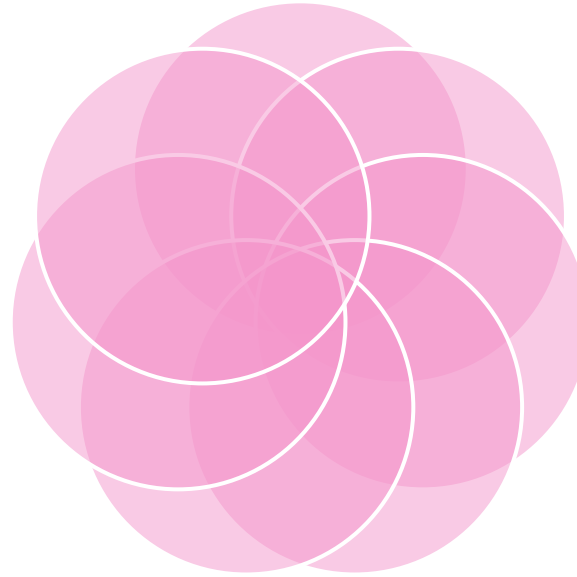
Prueba de edrofonio

Pruebas complementarias

Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina

Electrofisiología

Anticuerpos antiestriados



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).

TRATAMIENTO

Opciones de tratamiento para MG

Tratamiento	Dosis	Comentario
Tratamiento sintomático		
Piridostigmina	30-90 mg C/4-6 hrs	Ocasiona deterioro en algunos pacientes con anticuerpos anti MUSK
Tratamiento de corto plazo		
Recambio plasmático	4-6 recambios en días alternos	Tratamiento de elección en crisis miasténica
Inmunoglobulina IV	1 gr/Kg (2-5 días)	Tratamiento de elección en exacerbación

Meringgioli MN. Sanders DB autoimmune Myasthenia Gravis: Clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475-490.

PRONÓSTICO

El curso natural a largo plazo de la miastenia gravis es muy variable.

La mayoría de los pacientes con miastenia gravis desarrollan progresión de los síntomas clínicos durante los 2 o 3 años iniciales.

La debilidad máxima ocurre dentro de los tres años iniciales en 70% de los pacientes.

Sin embargo, la progresión no es uniforme, como se ejemplifica con 15 a 20% de los pacientes con síntomas sólo oculares y en los que tienen remisión espontánea.

CASO CLINICO

- ▶ 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.

CASO CLINICO

- ▶ Dermatitis localizada en el hemiabdomen inferior, caracterizada 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

CASO CLINICO

- ▶ 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.

CASO CLINICO

- ▶ 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.
- ▶ Durante su hospitalización tuvo un evento súbito de disnea que requirió intubación orotraqueal, por lo que ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para asistencia mecánica ventilatoria. Se le realizaron traqueostomía y gastrostomía. Se logró la extubación exitosa y se decidió enviarlo a su domicilio con tratamiento con insulina NPH, ASA, levotiroxina y atorvastatina.

CASO CLINICO

- ▶ En su domicilio cursó con buena tolerancia a la vía oral por más de cuatro semanas, por eso se decidió retirarle la sonda de gastrostomía. Sin embargo, nuevamente tuvo deterioro orofaríngeo, con disfagia progresiva hasta no poder ingerir nada por la cavidad oral, por eso se le reinstaló la sonda de gastrostomía posterior, que tuvo fuga a través de la sonda; volvió a operarse y a observarse pobre esfuerzo respiratorio.
- ▶ Se ingresó de nuevo a la Unidad de Cuidados Intensivos para asistencia mecánica ventilatoria.
- ▶ Los resultados de anticuerpos antirreceptores de acetil colina resultaron positivos. La concentración de IgA en el líquido cefalorraquídeo fue de 0.1 (normal 0-1.0 mg/ dL), IgG 7.6 (normal 1.5-7.4 mg/dL), IgM 0.40 (normal 0.012-0.22 mg/dL). La tomografía de tórax no demostró que hubiera tumores mediastinales.

CASO CLINICO

- ▶ Se inició tratamiento con hidrocortisona 100 mg por vía intravenosa cada ocho horas, posteriormente prednisona 50 mg cada 12 horas y azatioprina 50 mg cada 24 horas. Se logró progreso en la asistencia mecánica ventilatoria y retiro del ventilador.
- ▶ Se dio de alta para trasladarse a su domicilio con dieta por gastroclisis, prednisona, azatioprina, insulina NPH, omeprazol y levotiroxina.
- ▶ En su domicilio experimentó exacerbación de la dermatosis diseminada en el tronco y la pelvis. La biopsia de piel reportó la existencia de pústulas subcórneas y numerosas hifas septadas. Se inició tratamiento con itraconazol y terbinafina crema. El paciente evolucionó hacia la mejoría, toleró por completo la alimentación a través de la cavidad oral. Está en espera de retiro de la traqueostomía y en dosis de reducción de prednisona.