

# Artículo de investigación de miastenia gravis

Escuela de medicina humana UDS

Autor 1<sup>a</sup>

Oliver Faustino Paredes Morataya

Universidad Del Sureste Campus Tapachula

## **Resumen**

La miastenia gravis es el trastorno más común dentro de las enfermedades que afectan a la transmisión neuromuscular actualmente es uno de los trastornos autoinmunes mejor definidos y entendidos esta se caracteriza por debilidad y fatiga de forma fluctuante y en combinación variable de los músculos oculares, funciones bulbares, de las extremidades y de los músculos respiratorios estos síntomas son el resultado de un ataque inmunológico contra la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

El diagnóstico de la miastenia gravis depende tanto de pruebas clínicas como serológicas es una enfermedad que puede ser controlada de forma efectiva con las distintas líneas terapéuticas actuales, incluso logrando la remisión de esta a continuación, presentamos una actualización de esta interesante enfermedad.

*Palabras Clave:* Miastenia gravis Autoanticuerpos Acetilcolina Debilidad muscular

## **1. INTRODUCCIÓN**

### Epidemiología Mundial

La prevalencia estimada es de 1/5.000, y la incidencia de 1/250.000 a 1/33.000 en Europa. La MG afecta tanto a hombres como a mujeres, principalmente a mujeres antes de los 40 años de edad y a hombres y mujeres por igual después de los 50 años de edad.

Actualmente en México se tiene muy poca información estadística acerca de esta enfermedad inmunológica. En el año 2010 se registró una incidencia anual de entre 10 y 30 casos por millón de personas y una prevalencia de 150 a 250 casos por millón.

La Miastenia Gravis es una enfermedad que afectan la unión neuromuscular, mediada por autoanticuerpos que causan la debilidad de los músculos esqueléticos. La edad más frecuente en la que se presentan es en la adolescencia y edad adulta. Cuando se presenta en la infancia se le conoce como Miastenia congénita.

Las manifestaciones clínicas de la MG se deben a la inhibición de los receptores de acetilcolina (AChR), específicamente por los anticuerpos dirigidos contra la tirosina quinasa del receptor del músculo. Los linfocitos T juegan un papel importante mediante la secreción de anticuerpos por parte de las células B que atacan al receptor de AChR.

Incluso se conoce una forma de MG seronegativa o MG anticuerpo negativa para ambos anticuerpos (AChR y MuSK). Pese a ello la MG seronegativa tiene prácticamente las mismas características clínicas que las formas seropositivas<sup>5</sup>.

Actualmente el timo se propone como el origen de los antígenos causantes de la autoinmunidad en la miastenia, al presentar la mayoría de los pacientes seropositivos anomalías en este órgano. Además, la enfermedad a menudo remite después de la timectomía

La MG es por tanto un trastorno que cumple todos los criterios para considerarse una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos.

Manifestaciones clínicas Hay dos formas clínicas de la miastenia gravis:

MG ocular: la debilidad se limita a los párpados y los músculos extraoculares.

MG generalizado: la debilidad afecta tanto a los músculos oculares como a las funciones bulbares (masticación, disartria, disfagia...), de los miembros o los músculos respiratorios.

Pese a que más de la mitad de los pacientes presentan síntomas oculares como ptosis y / o diplopía, alrededor del 50% de estos desarrollarán la forma generalizada. De la manera inversa, muchos pacientes que se presentan sin manifestaciones oculares la desarrollarán con los años.

Respecto a la debilidad o fatiga esta se caracteriza por el empeoramiento de la fuerza contráctil de los músculos, no por una sensación de cansancio. La presencia de cansancio muscular sin debilidad muscular no es característica de la MG. La característica principal de los pacientes que la sufren es la debilidad fluctuante de los músculos afectados, pudiendo aparecer a lo largo del día, siendo más común al final del día o la noche, o después del ejercicio. Al inicio de la enfermedad pueden encontrarse asintomáticos a lo largo del día. Los síntomas pueden incluso remitir de forma espontánea durante semanas o más tiempo.

Actualmente se reconocen tres etapas en la enfermedad marcadas por la respuesta al tratamiento, aunque estas se han alterado por la inmunoterapia moderna.

Primera fase: fase activa con mayor fluctuación y sintomatología, ocurriendo la mayoría de las crisis miasténicas en este período de inicio.

Segunda fase: los síntomas son más estables, pero la sintomatología es aún persistente, pudiendo empeorar por desencadenantes como una infección o cambios en el tratamiento.

Tercera fase: fase de remisión. El paciente puede estar incluso libre de síntomas sin tratamiento.

Hacer una especial mención a la crisis miasténica causada por una debilidad bulbar grave que produce disfagia intensa e insuficiencia respiratoria neuromuscular, siendo una condición que amenaza la vida del paciente. Esta puede aparecer en cualquiera de las tres fases anteriores. En ocasiones se puede presentar como un aumento de la debilidad generalizada, siendo una advertencia de una rápida instauración de insuficiencia respiratoria.

Como mencionamos anteriormente, el timo está íntimamente relacionado con la patogénesis de la MG, pudiendo asociar la enfermedad tumores tímicos y otros trastornos autoinmunes.

En aquellos pacientes con patología tímica o hiperplasia tímica, el tumor predominante es el timoma, presente en hasta un 15%. Aun así se han descrito formas de tumores tímicos invasivos, así como la asociación de estos con otras neoplasias fuera del órgano (cáncer de pulmón o linfomas). Por tanto las pruebas de imagen son un componente importante en la evaluación de cualquier paciente afecto de MG9.

La comorbilidad con otros trastornos autoinmunes se presenta en un 10% de los pacientes, como la enfermedad tiroidea autoinmune, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide.

### **1.1 Miastenia congénita y defecto congénito por mutaciones en el gen DPAGT1**

La glucosilación de las proteínas es fundamental en el correcto funcionamiento de numerosos procesos biológicos, como el plegamiento y la estabilidad de las proteínas, la unión a receptores intracelulares, la comunicación intracelular, etc.<sup>1</sup>. Las mutaciones que afectan la codificación de alguna de las proteínas involucradas en este proceso provocan los denominados defectos congénitos de la glucosilación de las proteínas (conocidos por sus iniciales en inglés como CDG, de congenital disorders of glycosylation), que están clasificados en diferentes subtipos, dependiendo del punto en el que se altere el proceso. La mayoría de

los CDG son enfermedades multisistémicas que afectan a varios órganos y sistemas. Lo más habitual es que los pacientes DPAGT1-CDG (MIM 608093) presenten retraso psicomotor, enfermedad neuromuscular, anomalías endocrinológicas y rasgos dismórficos<sup>2</sup>.

Por otro lado, los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son enfermedades provocadas por mutaciones en genes que codifican proteínas que son esenciales para el mantenimiento de la integridad de la transmisión neuromuscular<sup>3–5</sup>. Estos pacientes presentan debilidad que empeora con la fatiga, pero la edad de inicio, la distribución de la debilidad y la respuesta al tratamiento son variables<sup>3–5</sup>. Mutaciones en ALG2, ALG14, GFPT1, GMPPB5 y DPAGT1 (MIM 614750) pueden provocar casos de SMC con debilidad de predominio proximal, con escasa afectación facial y ocular<sup>6</sup>. Las mutaciones en DPAGT1 se habían clasificado tradicionalmente como un defecto congénito de glucosilación<sup>7–9</sup>, que cursaban con fallo de medro, hipotonía grave, microcefalia, crisis epilépticas refractarias y discapacidad intelectual. Todos los casos fallecieron en el primer año de vida<sup>9</sup>. La grave hipotonía que presentaban estos pacientes evidencia que la función neuromuscular estaba afectada. Sin embargo, otro grupo de pacientes presentan síntomas de miastenia congénita sin el resto de los síntomas de DPAGT1-CDG<sup>9</sup> exponemos el caso de un paciente de 10 años con 2 mutaciones (heterocigoto compuesto) en DPAGT1, que presenta un cuadro de encefalopatía con rasgos de trastorno del espectro autista y síndrome miasténico congénito (con afectación muscular proximal, sin sintomatología ocular ni bulbar), que ha respondido satisfactoriamente a tratamiento con piridostigmina.

Varón de 10 años, remitido a los 10 meses de vida por un cuadro de síndrome dismórfico, retraso psicomotor e hipotonía. No se referían antecedentes familiares de interés. El embarazo, el parto y el período neonatal fueron normales. El peso al nacimiento fue de 4.150g. Apgar 9/10. El cribado metabólico fue normal. En la exploración destacaban ciertos rasgos dismórficos: microcefalia relativa, frente amplia, fisuras palpebrales estrechas, mamilas separadas y distribución anómala de la grasa, de predominio en el tronco y la región proximal de las extremidades, con miembros delgados distalmente. Presentaba importante hipotonía y debilidad. Los reflejos osteotendinosos eran débiles. En cuanto al desarrollo psicomotor, fue retrasado, alcanzando el sostén cefálico a los 7-8 meses y la sedestación a los 2-3 años. No ha alcanzado la deambulación autónoma. El cuadro ha permanecido estable, sin empeoramientos, a lo largo de su evolución. Actualmente, el paciente presenta discapacidad intelectual grave, con escaso interés por el medio y ausencia de lenguaje expresivo a los 10 años. No presenta ataxia ni dismetría. No se refiere ptosis, episodios de atragantamiento ni disfagia. El patrón de debilidad afecta predominantemente a miembros superiores, presentando, cuando se pone furioso, capacidad y precisión para defenderse con los miembros inferiores.

## 1.2 Tratamiento de la miastenia

Actualmente existen cuatro líneas de tratamiento básicas para la MG:

1.

Tratamientos sintomáticos: agentes anticolinesterasa.

2.

Tratamientos inmunomoduladores crónicos: glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores.

3.

Tratamientos inmunomoduladores rápidos: plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas.

4.

Tratamiento quirúrgico: timectomía.

El tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa se considera la primera línea de tratamiento de la MG sintomática, siendo la piridostigmina (Mestinon) el fármaco de elección. Algunos de los pacientes logran el control de la enfermedad con esta única línea de tratamiento.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa solo proporcionan una terapia sintomática y por lo general no son suficientes para la MG generalizada. Cuando estos no logran el alivio sintomático total o solo logran una respuesta temporal, se recomienda agregar inmunoterapia al tratamiento. La mayoría de los pacientes con MG necesitarán algún tipo de inmunoterapia.

Los fármacos inmunológicos que se utilizan más comúnmente en la MG son los glucocorticoides, la azatioprina, la ciclosporina o el micofenolato mofetil. En otras circunstancias como la MG de mal control se pueden emplear otros fármacos o técnicas como el rituximab, el tacrolimus, la administración periódica de inmunoglobulinas o la plasmaféresis.

## **2. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA MG**

MG

1.  
Los agentes anticolinesterasa como la piridostigmina son la primera línea de tratamiento de la MG. No existe una dosis fija de este fármaco, por lo que la dosis debe ser cuidadosamente individualizada para conseguir alivio sintomático frente a la aparición de efectos secundarios colinérgicos.
2.  
Ante la persistencia significativa de los síntomas o su reaparición a pesar de dosis suficientes de piridostigmina, o cuando los efectos secundarios impiden la dosificación eficaz, es necesaria la inmunoterapia.
3.  
Los glucocorticoides orales como la prednisona son el fármaco inicial para la mayoría de los pacientes con MG que requieren la utilización de inmunoterapia. Dosis moderadas de glucocorticoides logran una remisión total de los síntomas en un 30% de los pacientes y una marcada mejoría en hasta un 50%.
4.  
En aquellos pacientes que no responden o toleran la terapia inmunológica con glucocorticoides, se sugiere el uso de fármacos ahorradores como azatioprina o micofenolato. Ciclosporina o tacrolimus son alternativas razonables a los anteriores. La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente.
5.  
Una pequeña proporción de pacientes con MG son refractarios a los fármacos mencionados o están limitados por sus efectos tóxicos. En estos pacientes refractarios puede ser beneficioso el uso de rituximab o de inmunoglobulina intravenosa mensual.
6.  
La plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa actúan rápidamente tras la administración, pero su efecto es de corta

duración. Es por eso por lo que están reservadas para determinadas situaciones: crisis miasténica, antes de cirugías como la timentomía o como terapia «puente» hasta el inicio del efecto de inmunoterapias. También se emplea en la miastenia refractaria como terapia coadyuvante a otros tratamientos.

7.  
La necesidad de timentomía queda sujeta, por un lado a la aparición de timoma, donde claramente se necesita tratamiento quirúrgico, y por otro al fracaso del tratamiento farmacológico. Esta debe plantearse en paralelo al tratamiento sintomático y agentes inmunoterápicos para la MG, debido a su potencial beneficio a largo plazo.

### 3. RECOMENDACIONES ANTE EL PACIENTE CON MG EN ATENCIÓN PRIMARIA

Los pacientes que sufren de MG son considerados pacientes crónicos e inmunodeprimidos. Por ello tienen mayor riesgo de exacerbaciones miasténicas y compromiso vital durante cualquier tipo de infección.

Como médicos de Atención Primaria debemos recomendar la vacunación antigripal anual y la vacuna antineumocócica para todos los pacientes. Las vacunas vivas atenuadas deben evitarse. De la misma forma debemos de realizar tratamiento antibiótico precoz ante cualquier sospecha de infección<sup>20</sup>.

Debemos tener especial cuidado con el uso de medicamentos en los pacientes con MG, ya que algunos tratamientos de uso habitual pueden exacerbar la enfermedad, pudiendo causar una crisis miasténica.

Dentro de estos fármacos encontramos antibióticos como fluoroquinolonas, clindamicina, vancomicina, telitromicina o los aminoglucósidos. También aquellos fármacos depresores respiratorios, como las benzodiazepinas. También medicamentos anticonvulsivos como la fenitoína o la gabapentina. Una especial mención al tratamiento con estatinas, que pueden desenmascarar la miastenia o exacerbarla debido a la conocida miotoxicidad<sup>21</sup>.

Como norma general ante cualquier empeoramiento de un paciente con MG buscaremos un origen iatrogénico.

Para el manejo adecuado de esta enfermedad crónica desde Atención Primaria es recomendable:

1.  
La actualización de conocimientos sobre MG entre los médicos de familia.

2.  
La educación sanitaria de los pacientes con MG facilitando la información que les permita conocer su enfermedad, su tratamiento y su pronóstico.

### 4. CONCLUSIONES

Todo artículo científico que la miastenia gravis es el trastorno más común dentro de las enfermedades que afectan a la transmisión neuromuscular se caracteriza por debilidad y fatiga de forma fluctuante y en combinación variable de los músculos oculares, funciones bulbares, de las extremidades y de los músculos respiratorios, pero teniendo en cuenta la MG congénita La unión neuromuscular parece ser un punto especialmente sensible a la carencia de DPAGT1, por lo que cualquier mínima reducción en su actividad puede ser suficiente para provocar sintomatología.

Respecto a nuestro paciente, habitualmente los casos de presentación tan precoz suelen tener peor evolución (fallecen en los primeros años de vida). Ante un niño con déficit cognitivo con microcefalia y debilidad muscular con escasa o nula afectación ocular o facial, cabe plantearse la posibilidad de que esta se deba a alguna mutación en DPGAT1, ya que esto puede tener implicaciones en cuanto al pronóstico y al tratamiento.

## REFERENCIAS

**M.A. HAEUPTLE, T. HENNET.**

CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION: AN UPDATE ON DEFECTS AFFECTING THE BIOSYNTHESIS OF DOLICHOL-LINKED OLIGOSACCHARIDES.

HUM MUTAT, 30 (2009), PP. 1628-1641

[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1002/HUMU.21126](http://dx.doi.org/10.1002/HUMU.21126) | MEDLINE

**K. BELAYA, S. FINLAYSON, J. COSSINS, W.W. LIU, S. MAXWELL, J. PALACE, ET AL.**

IDENTIFICATION OF DPAGT1 AS A NEW GENE IN WHICH MUTATIONS CAUSE A CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME.

ANN N Y ACAD SCI., 1275 (2012), PP. 29-35

[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1111/J.1749-6632.2012.06790.X](http://dx.doi.org/10.1111/J.1749-6632.2012.06790.X) | MEDLINE

**D. NATERA-DE BENITO, J. DOMÍNGUEZ-CARRAL, N. MUELAS, A. NASCIMENTO, C. ORTEZ, T. JAIJO, ET AL.**

PHENOTYPIC HETEROGENEITY IN TWO LARGE ROMA FAMILIES WITH A CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME DUE TO CHRNE 1267DELG MUTATION. A LONG-TERM FOLLOW-UP.

NEUROMUSCUL DISORD., 26 (2016), PP. 789-795

[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.NMD.2016.08.005](http://dx.doi.org/10.1016/J.NMD.2016.08.005) | MEDLINE

**D. NATERA-DE BENITO, M. BESTUÉ, J.J. VILCHEZ, T. EVANGELISTA, A. TÖPF, A. GARCÍA-RIBES, ET AL.**

LONG-TERM FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME DUE TO RAPSN MUTATIONS.

NEUROMUSCUL DISORD., 26 (2016), PP. 153-159

[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.NMD.2015.10.013](http://dx.doi.org/10.1016/J.NMD.2015.10.013) | MEDLINE

**P.M. RODRÍGUEZ CRUZ, K. BELAYA, K. BASIRI, M. SEDGHI, M.E. FARRUGIA, J.L. HOLTON, ET AL.**

CLINICAL FEATURES OF THE MYASTHENIC SYNDROME ARISING FROM MUTATIONS IN GMPPB.

J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY., 87 (2016), PP. 802-809

[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1136/JNNP-2016-313163](http://dx.doi.org/10.1136/JNNP-2016-313163) | MEDLINE

LA MIASTENIA GRAVIS AFECTA EN ESPAÑA A UNAS 10.000 PERSONAS. JANO.ES MEDICINE Y HUMANIDADES. ELSEVIER.

**D.B. DRACHMAN.**

LA MIASTENIA GRAVIS.

N ENGL J MED, 330 (1994), PP. 1797

[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1056/NEJM199406233302507](http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199406233302507) | MEDLINE

**A. VINCENT.**

DESENTRAÑAR LA PATOGÉNESIS DE LA MIASTENIA GRAVIS.

NAT REV INMUNOL, 2 (2002), PP. 797

**Q. YI, R. PIRKANEN, A.K. LEFVERT.**

**LOS RECEPTORES DE ACETILCOLINA DEL MUSCULO HUMANO REACTIVOS LINFOCITOS T Y B DE LA SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS.**

**J NEUROINMUNOL, 42 (1993), PP. 215**

**D.B. SANDERS, P.I. ANDREWS, J.R.J.F. HOWARD, J.M. MASSEY.**

**MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVA.**

**NEUROLOGÍA, 48 (1997), PP. S40**

**J. OOSTERHUIS.**

**EL CURSO NATURAL DE LA MIASTENIA GRAVIS: UN SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL ESTUDIO.**

**J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY, 52 (1989), PP. 1121**

**MEDLINE**