



Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que afecta a la unión neuromuscular y produce un cuadro de fatiga y debilidad muscular fluctuante, en ocasiones de marcada gravedad. Afecta más frecuentemente a mujeres jóvenes, pero se puede presentar en ambos sexos, desde la infancia hasta la senectud, sin diferencias geográficas ni étnicas que se conozcan hasta la actualidad.

La variación en la presentación del cuadro clínico hace que la MG sea, en algunas oportunidades, difícil de diagnosticar. El espectro de la enfermedad abarca desde cuadros leves hasta formas graves que pueden comprometer la vida del paciente.

No existen una única prueba diagnóstica ni criterios aceptados internacionalmente en forma unánime, por lo cual el cuadro clínico es de suma importancia. Se dispone de algunos estudios complementarios para certificar el diagnóstico, pero ninguno de ellos tiene una sensibilidad del 100% y no todos tienen una especificidad absoluta. Se cuenta asimismo con varias herramientas terapéuticas para la MG y, en ocasiones, se puede lograr una remisión completa prolongada.

Epidemiología

Su prevalencia se estima cercana al 1/100000. Se puede presentar a cualquier edad, pero con un pico de incidencia en las mujeres entre los 20 y 40 años y un segundo pico (en ambos sexos por igual) alrededor de los 60 años.

Fisiopatología

La MG es una enfermedad generada por un autoanticuerpo llamado AChRA (del inglés *Anti Cholinergic Receptor Antibodies*, anticuerpo anti-receptor colinérgico), de tipo IgG, fijador de complemento, con actividad bloqueante y destructiva del receptor nicotínico colinérgico de la unión neuromuscular (subunidad alfa extracelular), que puede pasar la barrera placentaria y producir MG neonatal transitoria. Se cree que los AChRA tienen vinculación con autoantígenos de células tímicas, por lo que es frecuente la asociación de MG con patología tímica (timoma en el 10% de los casos, hiperplasia tímica en el 70%).

Copia N°:	Representante de la Dirección:		Fecha:
	<u>Revisó</u>		<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend	
<u>Firma</u>			
<u>Fecha</u>	09/04	24/04	

Clínica

Síntomas

El síntoma cardinal es la fatiga muscular excesiva o debilidad fluctuante, que empeora con el ejercicio, mejora con el reposo y suele afectar en forma decreciente en frecuencia:

- párpados – ptosis palpebral;
- músculos extraoculares – diplopía;
- cara y cuello - disartria y amimia, caída cefálica;
- músculos fonodeglutórios – disfagia, disartria, disfonía;
- músculos proximales de los miembros – dificultad para elevar los miembros o incorporarse;
- músculos distales de los miembros – debilidad en manos;
- músculos respiratorios – disnea e insuficiencia respiratoria.

Además de una fluctuación diaria, a lo largo del tiempo, estos síntomas pueden también variar y cambiar de topografía.

Signos

Además de las pruebas de fuerza muscular habituales (*test* de Kendall), el examen debe incluir un esfuerzo muscular repetido en el grupo muscular que presenta el síntoma (abrir y cerrar los ojos, contar en voz alta, elevar repetidamente los miembros superiores, etc.) Para el examen de la ptosis palpebral también son de utilidad las pruebas de elevación separada de los párpados (llamadas de Cogan y Garelik).

Formas Clínicas

Es importante tener en cuenta que la MG puede presentarse como formas muy benignas, restringidas a músculos oculares (formas oculares puras) o formas generalizadas muy agresivas, con compromiso respiratorio, que requieren un grado de alarma y tratamiento diferente. Algunos pacientes pueden comenzar con cuadros oculares y, en menos de 2 años, generalizar el cuadro y comprometer la función respiratoria.

La clasificación utilizada desde hace más de 50 años es la de Osserman, que tiende a ser reemplazada por la de la MGFA (*Myasthenia gravis Foundation of America*), detallada en el apéndice.

Es importante considerar, más allá de la clasificación utilizada, que hay formas oculares puras (especialmente cuando se han mantenido así por más de 2 años), con muy buen

pronóstico y sin riesgo de crisis, y cuadros graves e inestables, con riesgo de crisis miasténica, que deberán ser tratados más enérgicamente.

Miastenia Neonatal Transitoria

Aproximadamente el 25% de los hijos de madres que cursan MG pueden padecer un cuadro de debilidad transitoria de unos 30 días de duración que suele evolucionar favorablemente con medidas de soporte.

Miastenias Congénitas

Son enfermedades no inmunomediadas, congénitas, muy poco frecuentes, por defectos estructurales en la unión neuromuscular. Hay descritos cuadros con compromiso pre, post e intersináptico. Son muy similares a las miopatías o distrofias musculares. El tratamiento empírico con anticolinesterásicos es riesgoso y el inmunológico no tiene justificación.

Crisis Miasténica

La complicación más grave que puede comprometer la vida es la crisis miasténica, caracterizada por insuficiencia respiratoria mecánica que suele estar acompañada por falla deglutoria. Puede ser generada por cuadros infecciosos o situaciones de estrés psicofísico. Estos cuadros son de alto riesgo y requieren internación en unidades de cuidados intensivos.

Diagnóstico

Estudios Complementarios

- **Pruebas farmacológicas:** son paraclínicas y la medición del efecto debería ser valorado en conjunto con un profesional con experiencia en estas pruebas y en grupos musculares que presenten claros síntomas de debilidad/fatiga (no sólo subjetivos). La prueba más recomendable en el ámbito ambulatorio sería la administración de 60 mg de piridostigmina por vía oral (Mestinon®), o en internación, una ampolla subcutánea o intramuscular de 10 mg de neostigmina y controlar la respuesta del paciente desde los 15 a 60 minutos.
- **Prueba térmica (test del hielo):** puede ser útil enfriar un párpado con ptosis (con un pack de hielo por unos 10 minutos), ya que las ptosis miasténicas suelen revertir por unos minutos con el frío. Obviamente no es una prueba específica, pero es orientadora.

- **Pruebas electrofisiológicas** (el electromiograma propiamente dicho no es de utilidad)
 - *estimulación repetitiva*: consta de la medición de la respuesta muscular al estímulo eléctrico repetitivo. El paciente no debe recibir medicación anticolinesterásica en las 8 h previas al estudio. La sensibilidad y especificidad de este estudio no son absolutas y existe una gran variación dependiente del operador. En los cuadros con compromiso generalizado los resultados son positivos con más frecuencia que los cuadros oculares puros.
 - *electromiograma de fibra aislada*: estudio muy sensible e inespecífico. Suele revelar resultados positivos en numerosas alteraciones neuromusculares. Se recomienda expresamente no basarse en su positividad para el diagnóstico de MG y limitar su solicitud.
- **Detección de anticuerpos:**
 - *AChRA*: sin duda es el estudio más específico en el diagnóstico de MG (en la práctica es cercana al 100%). Este anticuerpo, lamentablemente, no se encuentra en todos los casos, pero se estima que se halla presente en el 80% de las formas generalizadas y cerca del 50% de las oculares puras. Su realización es imprescindible en el estudio de un paciente con probable MG. No es necesario realizar determinaciones seriadas y no existe relación cuantitativa con la gravedad del cuadro.
 - *anticuerpos AntiMuSK*: en pacientes con ACRA negativos, se han detectado anticuerpos AntiMuSK (quinasa músculo específica). No se asocian con patología tímica y suelen detectarse en formas más graves, con menor respuesta al tratamiento.
 - *otros autoanticuerpos*: es frecuente que la MG se asocie con otras patologías autoinmunitarias como tiroiditis de Hashimoto, pénfigo, vitíligo, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, entre otras.
- **Estudio del timo**: dada la alta presencia de asociación con patología del timo, ante el diagnóstico de MG, se debe estudiar el tórax con tomografía computada inicialmente y con resonancia magnética en caso de plan quirúrgico. Las imágenes son complementarias entre sí.

Tratamiento

Anticolinesterásicos

Inhiben reversiblemente la acetilcolinesterasa y aumentan la biodisponibilidad de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Su efecto es sintomático y no produce cambios en el curso de la enfermedad. El rango de dosis es muy amplio y debe indicarse una posología acorde con el cuadro de debilidad del paciente (por ejemplo, antes de las comidas si hay molestias deglutorias o masticatorias, antes de leer o conducir si hay diplopía). Se absorbe en 30 minutos y su vida media no supera las 3 h. Una dosis habitual de inicio del tratamiento es de medio comprimido (30 mg) de 2 a 4 veces al día. La dosis máxima raramente supera los 12 comprimidos diarios. Las formas de liberación prolongada (Mestinon TS®) son útiles en una única toma nocturna, para mejorar los síntomas matinales.

Los efectos adversos son escasos, salvo diarrea, cólicos intestinales, sudoración, mioquimias, fasciculaciones, calambres, sialorrea y, en algunos casos, secreciones bronquiales. Suelen habituarse con el tiempo y mejoran con reducciones de las dosis. En ocasiones los pacientes pueden consumir dosis excesivas por cuadros de aumento de la debilidad y generar estos efectos adversos (crisis colinérgica).

En el caso de crisis miasténica bajo asistencia respiratoria mecánica, se recomienda suspenderlos.

Inmunosupresión

Corticosteroides (metilprednisona): las dosis indicadas varían entre 40 y 80 mg diarios de metilprednisona, con un descenso de cerca del 20% de la dosis cada 20 o 30 días. Además de los efectos adversos conocidos de los esteroides, es importante conocer que un 20% de los pacientes pueden desarrollar un cuadro de peoría de su MG en los primeros 15 días de tratamiento, por lo cual es importante el control durante ese período. A largo plazo, la terapia puede mantenerse entre 10 y 20 mg diarios por lapsos prolongados. Antes de suspenderlos por completo se recomienda una evaluación de la función suprarrenal.

Azatioprina: la dosis es de 100 a 200 mg diarios. Tarda en actuar aproximadamente entre 3 y 6 meses y el tratamiento debe superar los 2 años, reduciendo las dosis en 50 mg anuales. Los efectos adversos más frecuentes son la intolerancia digestiva, especialmente inicial, una reacción febril con adenomegalias que puede aparecer al mes del inicio del tratamiento y efectos adversos más tardíos como hepatopatía, leucopenia, anemia y plaquetopenia que deberán controlarse periódicamente.



Miastenia Gravis

Revisión: 1 – Año 2013

Dr. R. Rey

Página 6 de 10

Otros fármacos: se han intentado ciclofosfamida, tacrolimus y micofenolato mofetil, sin comprobarse resultados significativos.

Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV) y Plasmaféresis

Ambos son de suma utilidad en el tratamiento de la crisis miasténica. La dosis indicada de IGIV es de un ciclo de 400 mg/kg/día por 5 días; para la plasmaféresis es de 5 cambios de volumen plasmático. Habitualmente la respuesta es positiva rápidamente en los primeros 2 o 3 días. La utilidad del tratamiento de mantenimiento con aplicaciones periódicas no ha sido comprobada.

Timectomía

Su indicación en casos de timoma no se discute, pero existe controversia aún sobre su indicación en casos de hiperplasia de la glándula, con beneficios a largo plazo un poco más evidentes en mujeres entre los 20 y 40 años de edad con MG de reciente comienzo.

Apéndice: Clasificación

Clasificación clínica de Osserman
(aún vigente pero que tiende a ser reemplazada por la Clasificación de la Fundación Norteamericana de MG)
Grupo I. Ocular pura
Grupo II. Generalizada (músculos bulboprotuberanciales y/o de miembros)
a. Leve a moderada
b. Grave
Grupo III. Instalación respiratoria aguda
Grupo IV. Crónica
Grupo V. Atrófica

Clasificación de la <i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i> (MGFA)
Clase I: debilidad de cualquier músculo ocular. Puede tener debilidad en el cierre palpebral. La fuerza del resto de los músculos es normal.
Clase II: debilidad leve que afecta otros músculos distintos de los oculares. Puede tener también debilidad de los músculos oculares de cualquier grado de severidad.
IIa. Debilidad predominante de músculos de miembros, axiales o ambos. Puede tener un compromiso menor de los músculos orofaríngeos.
IIb. Debilidad predominante de músculos oro faríngeos y respiratorios o ambos. Puede tener debilidad similar o igual de músculos de miembros, axiales o ambos.
Clase III: debilidad moderada que afecta otros músculos distintos de los oculares. Puede tener también debilidad de los músculos oculares de cualquier nivel de gravedad.
IIIa. Debilidad predominante de músculos de miembros, axiales o ambos. Puede tener un compromiso menor de los músculos orofaríngeos.
IIIb. Debilidad predominante de músculos orofaríngeos y respiratorios o ambos. Puede tener debilidad similar o igual de músculos de miembros, axiales o ambos.
Clase IV: debilidad grave que afecta otros músculos distintos de los oculares. Puede tener también debilidad de los músculos oculares de cualquier grado de severidad.
IVa. Debilidad predominante de músculos de miembros, axiales o ambos. Puede tener un compromiso menor de los músculos orofaríngeos.
IVb. Debilidad predominante de músculos orofaríngeos y respiratorios o ambos. Puede tener debilidad similar o igual de músculos de miembros, axiales o ambos.
Clase V: intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto en su empleo de rutina en situación postoperatoria. El uso de sonda de alimentación posiciona al paciente en la Clase IVb.

Apéndice: Diagnósticos Diferenciales

Muchas entidades pueden tener semejanza con la MG. Las enfermedades que más frecuentemente se pueden confundir con MG son las que tienen compromiso de los músculos oculares o fonodeglutorios, y aquellas que pueden tener debilidad fluctuante.

Diplopía y Ptosis

- **Exoftalmopatía de Graves:** la aparición de diplopía y asimetría palpebral (con retracción palpebral) y con algunas fluctuaciones en el contexto de enfermedad de Graves aún no identificada puede hacer pensar en una MG. La evolución clínica y el estudio tiroideo son diagnósticos. Dada la asociación frecuente entre patología tiroidea (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves), es conveniente realizar una evaluación tiroidea a todo paciente con MG.
- **Miopatías oculares:** a diferencia de la MG, el cuadro suele ser muy solapado, con escasos síntomas. El compromiso es bilateral y la progresión es muy lenta. La limitación de todos los músculos extraoculares se instala desde la infancia. En general se presenta con ptosis palpebrales que pueden presentar fluctuaciones y asimetrías, pero se caracterizan por ser fijas, lentamente progresivas y escasamente fluctuantes. La mayoría de estas miopatías que son diagnosticadas erróneamente corresponden a miopatías de tipo mitocondrial. En la mayoría de los casos, el cuadro clínico y los antecedentes familiares de la enfermedad suelen ser suficientes como para descartar el diagnóstico de MG. Exceptuando los anticuerpos, alguna de las pruebas diagnósticas puede resultar positiva, como la estimulación repetitiva y el electromiograma de fibra aislada. La biopsia de músculo realizada en músculos distantes a los oculomotores confirmará la presencia de miopatía (en las formas mitocondriales, por presencia de fibras rojas resquebrajadas en un número excesivo).

Disfonía, Disfagia y Debilidad de Músculos del Cuello

- **Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA):** al comprometer la musculatura faringolaríngea, puede manifestarse inicialmente en forma similar a una MG. El examen y el resultado del electromiograma revelará en la ELA un patrón de compromiso de motoneurona inferior que será distintivo (por lo cual es importante no dejar de realizar un EMG en un paciente en estudio para MG)
- **Distrofia Óculo-Faríngea (DOF):** es una distrofia muscular hereditaria autosómica dominante de comienzo en la edad adulta, en la cual se comprometen los músculos extraoculares y fonodeglutorios. El antecedente familiar y la biopsia de músculo confirmarán la DOF, con la presencia de miopatía con vacuolas delineadas peculiares de la enfermedad.

- **Miopatía Aislada de los Músculos Extensores del Cuello** (*Isolated Neck Extensor Miopathy* [INEM]): es una rara entidad que puede presentarse a edad avanzada, en la cual se produce una caída cefálica hacia adelante que puede remedar a la MG. El cuadro clínico y su curso suelen diferenciarla de la MG.
- **Polimiositis:** puede manifestarse con debilidad de músculos del cuello y proximales de los miembros. Suele describirse dolor muscular espontáneo y a la palpación. El laboratorio, el electromiograma y la biopsia muscular confirman el diagnóstico.
- **Miositis por Cuerpos de Inclusión:** con sus variedades esporádica y familiar, es similar en su cuadro clínico a la polimiositis, pero con escaso dolor, enzimas musculares levemente elevadas y curso lentamente progresivo a pesar del tratamiento esteroideo. La biopsia de músculo revela un patrón miopático con escaso compromiso inflamatorio y característicos cuerpos de inclusión.

Debilidad de Miembros

Debilidad Fluctuante

- **Botulismo:** la toxina botulínica actúa impidiendo el acople de las vesículas presinápticas de acetilcolina de los terminales colinérgicos con la cara interna de la membrana, interfiriendo en la transmisión neuromuscular y de las uniones muscarínicas. En el botulismo alimentario, muy poco frecuente en nuestro medio, puede proporcionar un cuadro de grave debilidad muscular aguda de miembros y craneal, siempre con alteraciones autonómicas parasimpaticopléjicas, visión borrosa, sequedad de boca y mucosas e íleo vesical e intestinal de instalación aguda. Es más frecuente el botulismo iatrogénico, secundario a la aplicación de toxina botulínica con fines cosméticos que pueden hacer pensar en MG, pero la identificación del antecedente de aplicación y el curso benigno de esta suelen ser suficientes para diagnosticarlo.
- **Síndrome Miasteniforme de Eaton-Lambert:** es producido por un anticuerpo con efecto bloqueante de los canales de calcio voltaje-dependiente de la membrana presináptica (similar localización que la toxina botulínica). Su cuadro de debilidad de instalación crónico-progresiva empeora con el reposo y mejora con el ejercicio, se acompaña de alteraciones disautonómicas (parasimpaticoplejicas), como constipación, sequedad de mucosas, disfunción eréctil. El estímulo repetitivo, a la inversa que en la MG, revela un patrón “presináptico” (como en el botulismo), en el cual la amplitud de los potenciales de acción basales es pequeña, pero con la repetición de los estímulos se incrementa hasta más de un 100%. Este síndrome, en la mayoría de los casos, es expresión paraneoplásica de un tumor de pulmón de células pequeñas.
- **Síndrome de Ascher:** es una entidad extremadamente infrecuente que justifica su mención en este capítulo sólo por su semejanza con la MG. Se trata de una alteración

de la adhesividad del colágeno periorbitario y labial de origen hereditario. Se asocia a edema palpebral episódico con ptosis palpebral, asociada a telangiectasias y piel papirácea a medida que se suceden los episodios, que duran desde varios días hasta semanas. Si bien al tener la oportunidad de inspeccionar al paciente durante el episodio no sugeriría demasiadas dudas, hemos podido asistir a pacientes que cuando rotularon que tenían episodios de “caída de los párpados” en forma transitoria fueron tratados como MG. Es necesario indagar sobre la posibilidad de edema asociado con la ptosis.

- **Blefarospasmo Esencial Benigno:** sin duda el lector pensará que este diagnóstico diferencial es sumamente innecesario de mencionar, pero la práctica indica lo opuesto. Si bien la diferencia entre espasmo (esfuerzo de cierre) y ptosis (caída y debilidad) del párpado parecen obvias, es imprescindible incluir al blefarospasmo esencial benigno dentro de los diagnósticos diferenciales, especialmente considerando que el tratamiento es muy distinto y su diagnóstico es clínico.
- **Síndrome de Fatiga Crónica:** la similitud es escasa; en este síndrome no se puede objetivar debilidad o fatigabilidad de grupos musculares y el compromiso de la musculatura craneal no suele estar presente.

Bibliografía

1. Engel Andrew G.: The role of the thymus in myasthenia gravis. En Myasthenia gravis and Myasthenic disorders. Contemporary Neurology Series. Oxford University Press, 1999. pp 96-97.
2. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America Neurology 2000 Jul 12;55(1):16-23.
3. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, Vincent A. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol. 2004 Apr;55(4):580-4.
4. Diaz G, Rey RD, Buzzi AE, Ramos H, Watman E Redondo W. Neumomediastino por vía retroxifoidea versus TAC en Myasthenia gravis. Correlación clínico quirúrgica. Revista Argentina de Radiología (1): 45-50, 1990.
5. Rey RD, Buzzi AE, Astudillo MA, Díaz G, Losavio A, Muchnik S, Sanz OP, Sica REP. Diagnóstico y tratamiento de la Myasthenia gravis.. Medicina (Bs As) 55: 11-20, 1995.
6. Figueredo A, Altamirano L., Rey R.D. et al.: Inmunoglobulina endovenosa en Enfermedades Neuromusculares, Guía para su utilización. Grupo de Trabajo de Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico de la Sociedad Neurológica Argentina. Revista Neurológica Argentina 2006; 31: 32-46.
7. Lucilli N., Rey RD, Sica REP, Astudillo M, Demarchi G, Lamy R. Tratamiento Quirúrgico de la Miastenia Gravis.. Rev. Argent. Cirug., 90 (5-6):223-234, 2006.