

# Miastenia grave generalizada. Reporte de un caso

## Generalized-myasthenia gravis. A case report

Miguel Pinto-Valdivia<sup>1,2</sup> y Rosa María Ramírez-Vela<sup>3</sup>

### RESUMEN

Mujer de 17 años de edad, con diagnóstico reciente de miastenia gravis, en tratamiento irregular con piridostigmina y prednisona; que acudió por presentar debilidad muscular generalizada, disfagia, diplopía y ptosis palpebral. El examen físico encontró una tiroides aumentada de tamaño. Los exámenes auxiliares mostraron T4 libre y TSH normales, pero los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina fueron positivos. Se realizó timectomía, pero en el postoperatorio, la paciente presentó crisis miasténica con insuficiencia respiratoria, por lo que fue sometida a ventilación mecánica. Después de dos semanas, la paciente fue dada de alta sin presentar debilidad muscular, disfagia o ptosis palpebral. El tratamiento al alta fue piridostigmina.

La miastenia grave es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por debilidad muscular fluctuante. En los casos de inicio temprano (menores de 40 años), esta asociada a hiperplasia del timo y otras enfermedades autoinmunes. La timectomía es el tratamiento de elección en pacientes menores de 50 años.

**PALABRAS CLAVE:** Miastenia grave, Hiperplasia del timo, Timoma.

### ABSTRACT

A 17-year-old woman presented with generalized weakness, dysphagia, ptosis, and diplopia. Recently, she was diagnosed with myasthenia gravis, and her treatment included pyridostigmine and prednisone. Physical examination showed goiter. Thyroid hormones were normal, but the autoantibodies against the postsynaptic acetylcholine receptor were positive. She underwent thymectomy, and developed respiratory insufficiency secondary to myasthenic crisis. After two weeks, she was discharged without complaints. Her long-term treatment included pyridostigmine.

*Myasthenia gravis is a rare autoimmune disease. The clinical hallmark is fatigable weakness. Patients with early-onset disease (< 40 years), are more often female, have enlarged, hyperplastic thymus glands, and other organ-specific autoantibodies might be present. Thymectomy is the treatment of choice in patients with disease onset before the age of 50 years.*

**KEY WORDS:** Myasthenia gravis, Thymus hyperplasia, Thymoma.

### INTRODUCCIÓN

La miastenia grave (MG) es una enfermedad autoinmune, mediada por anticuerpos, de la unión neuromuscular.<sup>1</sup> En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos están dirigidos contra el receptor postsináptico de la acetilcolina (AChR)<sup>2</sup>. Estos anticuerpos (subtipo IgG1) se unen al dominio

1. Departamento de Medicina, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia (Lima, Perú).
2. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima, Perú).
3. Departamento de Emergencia y Cuidados Críticos, Servicio de Emergencia, Hospital Nacional Cayetano Heredia (Lima, Perú).



extracelular del AChR, que causa la pérdida funcional del receptor.<sup>3</sup>

La MG es una enfermedad rara. En Europa, se ha encontrado una prevalencia de 7,7-11,1 por 100 000 habitantes<sup>4</sup> y en Estados Unidos, una prevalencia de 20 por 100 000 habitantes<sup>2, 5</sup>. Probablemente, el reciente incremento en la prevalencia de MG se deba a un mejor diagnóstico y a la mayor longevidad de la población.<sup>2</sup>

El síntoma clásico de la MG es la debilidad muscular fluctuante, que empeora con la actividad física y mejora con el reposo.<sup>2,6</sup> Por otro lado, los pacientes pueden presentar grados variables de ptosis palpebral, diplopía, disartria, disfagia, disnea y debilidad de los músculos faciales; que usualmente, progresa a debilidad generalizada.<sup>2,7</sup>

La MG generalizada de inicio temprano (en menores de 40 años), es más frecuente en mujeres, con anticuerpos antiAChR positivos e hiperplasia del timo.<sup>2,6</sup> Además, pueden estar presentes otras enfermedades autoinmunes; especialmente, la enfermedad tiroidea autoinmune.<sup>8</sup>

En este reporte, se describe el caso de una mujer joven con diagnóstico de MG, que acudió a consulta por la descompensación de su enfermedad y presentó una crisis miasténica en el postoperatorio inmediato de una toroscopia asistida por video.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 17 años de edad, con diagnóstico reciente de MG, en tratamiento irregular con bromuro de piridostigmina, 60 mg, tres veces al día, y prednisona, 20 mg, una vez al día. Acudió al hospital por presentar dos semanas de debilidad muscular generalizada, cansancio y decaimiento. La paciente refirió que la disminución de la fuerza muscular se agravaba por las tardes, después de la actividad física y era a predominio proximal en todas las extremidades. Una semana antes de acudir al hospital, se agregó diplopía y disfagia. La electromiografía mostró lesión a nivel de placa mioneural y los análisis de laboratorio mostraron un T4 total de 7,5  $\mu\text{g/dL}$  (VN: 4,8-13,3), TSH de 3,56  $\mu\text{IU/mL}$  (VN: 0,4-6,2) y VSG de 10 mm/h (VN: 5-15).

Al ingreso, se encontró presión arterial, 110/70 mmHg; frecuencia cardíaca, 80 latidos/minuto; frecuencia respiratoria, 20 respiraciones/minuto e índice de masa corporal, 33  $\text{kg/m}^2$ . El examen físico mostró tiroides palpable (2N) y fuerza muscular disminuida en brazos y

piernas. Los reflejos osteotendinosos fueron normales y no se hallaron signos meníngeos. La dosis de prednisona se incrementó a 50 mg, una vez al día, y se reforzó la necesidad de tomar de manera regular el bromuro de piridostigmina, 60 mg, cuatro veces al día.

Después de dos semanas, la paciente volvió al hospital con mayor debilidad muscular, disfagia grave, diplopía y ptosis palpebral. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) fueron 10,4 UI/mL (VN: < 35) y los anticuerpos anti-AChR fueron 190 nmol/L (VN: < 0,3). La tomografía computada de tórax mostró una masa subesternal compatible con timoma.

La paciente fue derivada al servicio de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, donde se realizó una timectomía laparoscópica asistida por video. El análisis histológico de la pieza operatoria fue descrito como hiperplasia tímica. En el postoperatorio inmediato, la paciente presentó dificultad respiratoria y disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial, por lo que fue ingresada a la unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos y sometida a ventilación mecánica. Debido a la acumulación de secreciones bronquiales, la paciente desarrolló neumonía asociada a ventilador, y recibió tratamiento con antibióticos de amplio espectro y glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg/d. No se realizó plasmaféresis ni se administraron inmunoglobulinas. La evolución fue favorable y la paciente fue dada de alta después de dos semanas, con disfonía leve secundaria a intubación prolongada, sin ptosis palpebral y con fuerza muscular conservada en las cuatro extremidades. El tratamiento a largo plazo, fue con bromuro de piridostigmina, 60 mg, tres veces al día. No ha vuelto a presentar episodios de diplopía ni ptosis palpebral, ni disfagia.

## DISCUSIÓN

La MG es causada por la disminución del número de AChR en la unión neuromuscular<sup>1, 9</sup>. Los anticuerpos anti-AChR afectan la transmisión neuromuscular a través de tres mecanismos: a) la unión y la activación del complemento (destrucción de los receptores); b) la aceleración de la degradación de los AChR (proceso conocido como modulación antigénica, donde la unión del anticuerpo a dos receptores, desencadena una señal intracelular que acelera la endocitosis y degradación de los mismos); c) el bloqueo funcional del receptor<sup>3, 10</sup>. Sin embargo, no existe correlación entre la gravedad del cuadro clínico y los niveles de anticuerpos anti-

AChR, fenómeno que se explica por la heterogeneidad de los anticuerpos circulantes.<sup>1,11</sup> Por otro lado, de 15 % a 20 % de los pacientes con MG generalizada no tienen niveles detectables de anticuerpos anti-AChR por los métodos usuales; sin embargo, no hay duda acerca del papel etiológico de los anticuerpos, debido a que estos pacientes mejoran su cuadro clínico con el intercambio de plasma y las inmunoglobulinas aisladas de su suero, pueden transmitir pasivamente la enfermedad en ratones.<sup>1,2</sup>

De 40 % a 70 % de los pacientes con anticuerpos anti-AChR negativos presenta anticuerpos anti-MuSK, una proteína postsináptica específica del músculo estriado.<sup>12,13</sup> Estos pacientes tienen presentaciones clínicas atípicas, con debilidad selectiva de la musculatura facial, bulbar, cervical y respiratoria. Además, pueden presentar atrofia muscular marcada.<sup>1,2,14</sup>

La MG generalizada de inicio temprano (en menores de 40 años), se caracteriza por ser más frecuente en mujeres (3 a 1), con anticuerpos anti-AChR positivos, se presenta inicialmente con debilidad ocular (85 %) y puede estar asociada a enfermedad tiroidea autoinmune. En 15 % de los casos, se asocia con debilidad bulbar (disartria, disfagia, disfonía, debilidad masticatoria). La debilidad muscular es simétrica y proximal, variable y fluctuante; se agrava con la actividad física y mejora con el reposo.<sup>2,7,15</sup>

En la paciente del presente caso, el cuadro clínico se inició con debilidad en las extremidades que rápidamente progresó a los músculos oculares y bulbares. La rápida progresión y gravedad del cuadro estuvo relacionada con el tratamiento irregular. Sin embargo, el curso clínico de la enfermedad, depende de la edad de inicio y el género, es más grave en los dos primeros años del diagnóstico, lo que sugiere que el mayor daño en los AChR se produciría durante este período.<sup>16</sup>

La MG generalizada de inicio temprano, esta asociada con hiperplasia del timo (80 %),<sup>1,2</sup> que se caracteriza por infiltrado de linfocitos y centros germinales.<sup>17</sup> Alrededor de estos centros germinales se han encontrado células mioideas que expresan AChR y otras proteínas musculares, lo que desencadenaría el proceso autoinmune<sup>2,6</sup>. Por otro lado, 10 % de los casos de MG de inicio tardío (mayores de 40 años) tienen asociado un timoma. Generalmente, estos pacientes tienen anti-AChR negativos.<sup>1-3</sup>

Respecto al tratamiento, los inhibidores de la colinesterasa (piridostigmina), que incrementan los niveles de acetilcolina en la unión neuromuscular, son

el tratamiento de elección.<sup>18</sup> Sin embargo, no inducen la remisión completa y sostenida de la enfermedad. En los casos de MG ocular leve, que no se generaliza, son suficientes para controlar la enfermedad y mejorar la calidad de vida.<sup>2</sup>

Los glucocorticoides fueron la primera terapia inmunosupresora usada en la MG y hoy continúan siendo la terapia más comúnmente utilizada.<sup>19</sup> Generalmente, se agregan cuando los síntomas no se controlan con los inhibidores de la colinesterasa. En 73 % de los pacientes, la prednisona logra una marcada mejoría del cuadro clínico o la remisión del mismo.<sup>2</sup> Otros agentes inmunosupresores útiles son la azatioprina, el micofenolato, la ciclosporina, el tacrolímus, la ciclofosfamida y el rituximab, que, generalmente, se agregan a los glucocorticoides, con el objetivo de reducir la dosis de prednisona.<sup>2,6,19</sup>

Inicialmente, la timectomía en pacientes con MG se basó en reportes aislados y empíricos, acerca de mejoría del cuadro clínico después de la extirpación del timo.<sup>2,9,20</sup> Sin embargo, con los avances en el conocimiento de la enfermedad, su rol es cada vez más importante; en especial, en los casos de MG de inicio temprano.<sup>2,20</sup>

En la paciente presentada, la timectomía estuvo asociada con una mejoría significativa del cuadro clínico, que permitió la discontinuación de la prednisona.

Finalmente, la crisis miasténica (CM) es una complicación grave de la enfermedad, que se caracteriza por debilidad muscular que compromete la vía respiratoria y obliga a intubación endotraqueal o soporte ventilatorio.<sup>2,21</sup> En estos casos, el intercambio de plasma o la administración de inmunoglobulinas son efectivos para revertir el cuadro.<sup>21</sup> En esta paciente, la CM fue desencadenada por el estrés quirúrgico de la timectomía. El uso de inmunosupresores y la mayor disponibilidad de soporte ventilatorio han reducido la mortalidad por CM de más de 75 % a menos de 5 %.<sup>21</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vincent A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Neurol India*. 2008;56:305-13.
2. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8:475-90.
3. Vincent A. Autoantibodies in neuromuscular transmission disorders. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11:140-5.
4. Montomoli C, Citterio A, Piccolo G, et al. Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology*. 2012;38:100-5.



5. Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci.* 2003;998:407-12.
6. Meriggioli MN. Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies. *Front Neurol Neurosci.* 2009;26:94-108.
7. Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9:351-8.
8. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci.* 2011;121:121-9.
9. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:797-804.
10. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006;116:2843-54.
11. Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010;43:371-9.
12. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol.* 2011;10:759-72.
13. Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:489-95.
14. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:530-5.
15. Pal J, Rozsa C, Komoly S, Illes Z. Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2011;231:43-54.
16. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37:141-9.
17. Angelini C. Diagnosis and management of autoimmune myasthenia gravis. *Drug Investig.* 2011;31:1-14.
18. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig.* 2011;31:691-701.
19. Díaz-Manera J, Rojas-García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1329-42.
20. Okumura M, Inoue M, Kadota Y, et al. Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today.* 2010;40:102-7.
21. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJ Med.* 2009;102:97-107.

Correspondencia a: Miguel Pinto-Valdivia  
miguelpinto72@yahoo.com