

20

Miastenia gravis juvenil

Juan Carlos Pérez, Eugenia Espinosa, Alvaro Izquierdo

Introducción

La miastenia gravis (MG) Juvenil es una enfermedad autoinmune con rasgos característicos en este grupo etáreo, pero similares a los adultos; es por ello que se hace necesario el conocimiento de las técnicas diagnósticas para su reconocimiento y correcto diagnóstico. Las medidas terapéuticas son variadas, pero conducen en la mayoría de los casos a un buen pronóstico. Esta guía de manejo trata de dar pautas unificadas para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes a los cuales se les diagnosticó Miastenia Gravis Juvenil con énfasis en el manejo dentro de la unidad de cuidado intensivo pediátrica (UCIP).

Generalidades

La MG es una enfermedad crónica autoinmune producto de la acción de anticuerpos que actúan contra el receptor de acetilcolina (AChR) interfiriendo con la transmisión neuromuscular. Esta acción puede ser destruyendo o modificando la estructura del receptor. En la infancia la MG puede tener tres formas de presentación:

- Miastenia Gravis Congénita
- Miastenia Gravis Transitoria Neonatal
- Miastenia Gravis Juvenil (MGJ)

Su prevalencia es en población gene-

ral es de 50-125/1.000.000. En Colombia se estimó en 27.7/1.000.000, con una incidencia de 4 a 11/1.000.000. De este grupo la MGJ representa 10% de todos los casos.

La MG es el prototipo de la enfermedad autoinmune con una patogénesis bien establecida. Los anticuerpos se ligan a los receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR) localizados en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, reduciendo el número de receptores e interrumpiendo la transmisión neuromuscular. Se reconocen dos mecanismos en la alteración de la transmisión neuromuscular: a) bloqueo de la función del receptor b) disminución en el número de receptores en la membrana postsináptica. Existe modulación antigénica y reacción cruzada con moléculas adyacentes donde una sola molécula del anticuerpo lleva a la aceleración del mecanismo normal de remoción de las moléculas intrínsecas de la membrana y produce un aumento en el recambio de los receptores. La mayoría de los pacientes niños son seronegativos. No existe correlación entre severidad de la enfermedad y los títulos de los anticuerpos. Se reconoce el papel de los anticuerpos anti músculo estriado como factor que implica severidad. La presentación clínica es debilidad o fatigabilidad muscular fluctuante, comprometiendo músculos extraoculares, faciales, bulbares o generalizada de predominio proximal, que incluye los

músculos respiratorios.

En 1971 Osserman & Genkins proponen una escala de graduación que aún hoy día es empleada:

Grado I Enfermedad focal (Ocular)

Grado II Enfermedad generalizada

Ila Leve sin compromiso de músculos bulbares

Ilb Moderada con compromiso de los músculos bulbares

Grado III Generalizada severa

Grado IV Crisis miasténica

El diagnóstico es clínico y se apoya en paraclínica: estudios serológicos, neurofisiológicos, e imagenológicos (para descartar patología tímica asociada).

El tratamiento inicia con anticolinesterásicos, en especial la piridostigmina; una mayoría requieren tratamiento inmunomodulador y otras medidas alternativas como timectomía.

En pacientes con MGJ debe tenerse en cuenta una lista de medicamentos, que pueden desencadenar las manifestaciones, entre otros:

- Betabloqueadores, fenitoina y otros antiepilépticos, carnitina, penicilinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, sales de magnesio, relajantes musculares y anestésicos.

El pronóstico de los pacientes con MGJ es usualmente bueno, lográndose la remisión clínica en la mayoría de los pacientes con los métodos de tratamiento actuales.

Diagnóstico

La clínica es el pilar del diagnóstico de la MGJ y se apoya en otros medios paraclínicos:

- Prueba de Tensilon® (Cloruro de edrofonio) de difícil consecución en Colombia.
- Prueba con Prostigmine.

Previo a la realización de cualquiera de estas dos pruebas se debe atropinizar al paciente y monitorizar en UCI.

Estudios Neurofisiológicos

Prueba de estímulo repetitivo

En el estudio de Afifi et al, el test de estímulo repetitivo fue positivo en 33% de los pacientes cuando se estimularon nervios distales y 66% cuando se estimularon nervios proximales. Nivel de evidencia III, recomendación grado C. El estudio a nivel distal es muy específico, pero hay mayor sensibilidad en el estudio a nivel proximal.

Electromiografía (EMG) de fibra única

Utilizando un electrodo especial con estímulos de 200mV, se obtiene una positividad de hasta 100% en pacientes con MG, con una sensibilidad y especificidad mayores al 90%, siendo el método de elección en aquellos pacientes en los que los AChRAb y el test de estímulo repetitivo, no son concluyentes.

Se ha demostrado la superioridad de esta técnica sobre el test de estímulo repetitivo. Nivel de evidencia II, recomendación grado B. En MGJ no hay estudios publicados con esta técnica.

Pruebas serológicas

Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChRAb)

Son poco útiles en niños porque los anticuerpos antireceptor de acetilcolina frecuentemente son negativos si la enfermedad comienza antes de la pubertad. Por otro lado Andrews et al, mostraron que el estudio fue negativo en niños con inicio en edad temprana: 4 de 9 (44%) prepúberes, 4 de 22 (18%) y púberes (0%).

La seropositividad tendió a crecer con la generalización del proceso miasténico. No hubo diferencias significativas en la seropositividad en cuanto al sexo. Nivel de evidencia III, recomendación C.

Anticuerpos antititina

Existen otros autoanticuerpos contra componentes del músculo estriado esquelético denominados ASMAs (Anticuerpos antimúsculo-estriado), se conocen como un marcador sensible de timoma; se ligan a miosina-actina y particularmente a connectin o titina.

Esta última proteína (Titina) es grande, constituyendo 10% del peso de la masa muscular, regula el posicionamiento de la actina y la miosina, y la flexibilidad de la contracción muscular. Recientemente se han demostrado títulos altos de autoanticuerpos dirigidos contra esta proteína; se ha interpretado como un parámetro pronóstico que indica curso severo de la enfermedad. No cuenta con nivel de evidencia.

Imagenología

TAC de mediastino

Resonancia Magnética de Mediastino

Las dos técnicas imagenológicas se usan en la evaluación de la silueta tímica, en la búsqueda de hiperplasia tímica o timoma, No se cuenta con nivel de evidencia.

En pacientes con diagnóstico previo de MGJ y crisis de debilidad deberá diferenciarse entre crisis miasténica y crisis colinérgica (este sería producto de dosis altas de anticolinesterásicos) y la clínica será la herramienta para el diagnóstico (bradicardia, calambres abdominales, náusea, vómito, diarrea, sialorrea). Ante la duda se recomienda suspender las medicaciones y realizar manejo de soporte (Atropina y sus agentes).

Tratamiento

No hay estudios aleatorizados y controlados del tratamiento de la MGJ, por lo cual algunas de las recomendaciones son tomadas de lo que ocurre en adultos. La gran mayoría evalúan la timectomía

Recomendaciones para el tratamiento médico.

Anticolinesterásicos

Piridostigmina. Son los primeros en el tratamiento de la MG. No son la piedra angular; usualmente se recomiendan dosis diarias de hasta 7mg/kg/día en dosis divididas (4-6 veces). No se cuenta con estudios en MGJ que aporten un nivel de evidencia para su uso. Cuando se emplea la Piridostigmina por vía EV debe ser 1/30 de la dosis por vía oral.

Inmunosupresores

Corticoides

Se recomiendan de acuerdo a la clínica, en aquellos pacientes con MG generalizada u ocular con grave compromiso oculomotor. Cuando se emplean solos a dosis de 1 a 2 mg/Kg/día, tienen un nivel de evidencia IV con recomendación grado C. No se encontraron estudios de su uso en la MGJ. Se recomienda incremento gradual para evitar acentuar la debilidad.

Combinados con Azatioprina, tienen mayor eficacia en el control y remisión de la enfermedad. *Nivel de evidencia I y recomendación grado A.*

Azatioprina

En dosis ascendentes hasta 2-3 mg/kg/día en monoterapia, *nivel de evidencia III con recomendación grado C* para adultos.

Ciclofosfamida

Dosis de 5mg/kg/día, *nivel de evidencia III y recomendación grado C.*

Inmunomoduladores

Inmunoglobulina G endovenosa.

En adultos se ha determinado su uso en crisis miasténicas. *Nivel de evidencia I, recomendación grado A.* En niños sólo hay dos estudios con este tipo de tratamiento: el primero con un *nivel de*

evidencia III y recomendación grado C: dosis total de 2 gm/kg IgGIV con infusiones variables como: 2 gm/kg por un día, 0.66 gm/kg diariamente por tres días, y 0.5 gm/kg diariamente por cuatro días, mostró seguridad y efectividad en la mayoría de los pacientes con MGJ para manejo a corto plazo, en crisis miasténicas y en aquellos en preparación para cirugía (tímectomía) pero con poco beneficio a largo plazo. Otro estudio combina el uso de inmunoglobulina con tímectomía en sólo tres pacientes y no tiene nivel de evidencia.

Plasmaféresis

Este procedimiento muestra eficacia en el manejo de las crisis miasténicas en adultos como lo publica Gajdos et al. *Nivel de evidencia III, recomendación grado C*.

Tratamiento quirúrgico

La Academia Americana de Neurología establece la tímectomía en pacientes con MG autoinmune como opción para incrementar la probabilidad de remisión o mejoría, con un *nivel de evidencia II y una recomendación grado B*. Otros estudios han informado también la utilidad de la tímectomía

en el tratamiento de pacientes con MGJ (*nivel de evidencia III, recomendación C*). En niños aún se cuestiona el momento de la tímectomía y su necesidad por la posibilidad de remisiones espontáneas. La tímectomía no genera inmunodeficiencia.

Lecturas recomendadas

- **Anlar B.** Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2000; 2:161-9.
- **Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB.** Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 2000; 55:448-50.
- **Gronseth GS, Barohn RJ.** Practice Parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (An evidence-based review). *Neurology* 2000; 55:7-15.
- **Marinelli WA, Leatherman JW.** Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Critical Care clinics* 2002; 18:915-29.
- **Osserman, et al.** *Mt Sinai J Med* 1971; 38:497-34.
- **Richman DP, Agius MA.** Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61: 1652-61.
- **Sanchez JJ, Uribe CS, Franco A, et al.** Prevalencia de la miastenia Grave en Antioquia, Colombia. *Rev Neurol* 2002;34:1010-12.
- **Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA.** High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 40-3.
- Treatment Alternatives in the Successful Management of Myasthenia Gravis. *Drug Ther Perspect* 2001;17(21).
- **Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, et al.** Anti-Titin Antibodies in Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 2001; 58:885-90.