

## CASOS CLÍNICOS

# Miastenia gravis y gestación: caso clínico

A. Ferrero, B. Suárez, A. Fernández-Corona y C. González García

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de León. León. España.

### ABSTRACT

Myasthenia gravis is a chronic autoimmune neuromuscular disorder characterized by fluctuating muscle weakness and fatigue of ocular, facial, bulbar and voluntary muscles. It has a bimodal peak of incidence with first peak in the third decade in women. The diagnosis is possible with the current test, electromyography and the presence of antibodies to acetylcholine receptors. Treatment may include anticholinesterase drugs, corticosteroids, plasmapheresis, immunosuppressive drugs and thymectomy. The clinical course of myasthenia gravis during pregnancy is variable, with an increased risk for complications during delivery. We analyse the clinical presentation, diagnosis, treatment and evolution of a patient in our hospital because of the slight number of cases we can find in the scientific literature.

### INTRODUCCIÓN

La miastenia *gravis* es una enfermedad neuromuscular adquirida, de naturaleza autoinmune, asociada a un déficit de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, que clínicamente se manifiesta por debilidad y fatigabilidad de los músculos voluntarios<sup>1-3</sup>. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos frente a los receptores nicotínicos de acetilcolina postsinápticos de la unión neuromuscular<sup>2</sup>.

Las estimaciones acerca de la incidencia y la prevalencia de la enfermedad varían de 2 a 10,4 por 1.000.000 de habitantes respecto a la incidencia, y de 25 a 142 por 1.000.000 respecto a la prevalencia. La enfermedad es más frecuente en la mujer que en el varón<sup>4</sup>, con una relación aproximada de 2:1 a 3:1. Esta diferencia se debe al predominio de mujeres en edades jóvenes, puesto que en edades avanzadas la distribu-

ción tiende a equilibrarse. La incidencia máxima en la mujer se da en la tercera década de la vida<sup>2-4</sup>, con una edad media de inicio situada alrededor de los 28 años.

La clínica se caracteriza por debilidad muscular que típicamente empeora con el ejercicio y mejora tras el reposo y el frío<sup>3,5</sup>. Los pacientes refieren un aumento de la debilidad muscular a lo largo del día<sup>5</sup>. La enfermedad suele iniciarse con la afectación de los músculos oculares, que cursa clínicamente como ptosis palpebral y diplopía<sup>3</sup>. En algunos pacientes, ésta es la única manifestación de la enfermedad, denominándose miastenia ocular. La afectación de los músculos faciales da lugar a dificultad para cerrar los ojos y a una facies peculiar. La debilidad de la musculatura orofaríngea ocasiona dificultades para comer e incluso claudicación mandibular<sup>5</sup>. Los trastornos de la fonación pueden producirse por alteración de los músculos del aparato articulario, de los laríngeos o respiratorios. Como consecuencia, los pacientes presentan voz nasal, disminución del tono de la voz y dificultades en la articulación de la palabra, con especial dificultad para pronunciar ciertas consonantes. La disfagia origina dificultades para la alimentación, regurgitación nasal o aspiración. Si hay afectación de los músculos de las extremidades, suele ser más frecuente en los miembros superiores y la debilidad suele ser proximal<sup>2</sup>. La debilidad de los músculos respiratorios originará disnea.

La clasificación clínica propuesta por Osserman se basa en la rapidez de instauración de los síntomas, el grado de severidad y el patrón de distribución de los grupos musculares. El grupo I constituye la miastenia ocular (15% de los pacientes). El grupo IIA constituye la miastenia generalizada ligera, que comprende la miastenia de comienzo lento, a menudo ocular, que se extiende a la musculatura esquelética pero respeta músculos respiratorios y que responde favorablemente al tratamiento. El grupo IIB es la miastenia generalizada moderada, similar a la previa pero con una afectación más grave. Ambos grupos comprenden el

—  
Aceptado para su publicación el 7 de febrero de 2006.

50-70% de los pacientes. El grupo III es la miastenia aguda fulminante, de comienzo rápido y con afectación generalizada, incluidos los músculos respiratorios; incluye la crisis miasténica. El grupo IV es la miastenia grave tardía, en el que la sintomatología grave comienza al menos 2 años más tarde del inicio de la sintomatología (10% de los pacientes).

Entre las pruebas diagnósticas se encuentran<sup>2,3,6</sup>: el test del edrofonio (administración de 2 mg de cloruro de edrofonio y, a intervalos de 1 min, 3 y 5 mg, tras los que se objetiva una mejoría de los síntomas); el electromiograma (EMG); el EMG convencional es normal pero en el EMG de estimulación repetitiva aparece una disminución de la amplitud del cuarto potencial respecto al primero, y es característico el fenómeno de *jitter* o aumento de variabilidad en las latencias entre 2 fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora<sup>6</sup>; la determinación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina es positiva en el 75-85% de formas generalizadas<sup>3</sup>; otras pruebas, como la tomografía computarizada torácica, que puede utilizarse para descartar timoma.

El tratamiento incluye la administración de anticolinesterásicos<sup>3,7</sup> (piridostigmina a dosis máxima de 60 mg/4-6 h), corticoides<sup>3</sup> (indicados cuando no es suficiente el tratamiento con anticolinesterásicos), plasmaféresis<sup>3</sup> (usada en crisis miasténica en pacientes sin respuesta al tratamiento previo), timectomía<sup>3</sup> (en pacientes con timoma o miastenia generalizada, en adultos menores de 60 años y dentro de los 2 primeros años del diagnóstico), inmunosupresores<sup>3</sup> (en casos que no hay respuesta a corticoides, el más utilizado, la azatioprina) e inmunoglobulinas<sup>3,7</sup> (indicaciones semejantes a la plasmaféresis).

Se recoge un caso clínico de una paciente diagnosticada de miastenia *gravis* en nuestro servicio de obstetricia como contribución al escaso número de publicaciones recogidas en la bibliografía.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 30 años, primigesta de 39 semanas, que acude a urgencias del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de León por amniorraxis espontánea, con líquido amniótico claro. No presenta dinámica uterina. Refiere estar programada para cesárea por recomendación médica. Antecedentes personales: sin alergias medicamentosas conocidas; cuadro de ptosis parpebral bilateral, debilidad de la musculatura oral y debilidad proximal con fatigabilidad desde hace 14 meses; diagnosticada de miastenia *gravis* generalizada leve (tipo IIA), en tratamiento actual con piridostigmina 60 mg/día y prednisona 20 y 5 mg a días alter-

nos. Electromiografía compatible con afectación de placa motora tipo miastenia *gravis*. Timectomía por timoma hace 10 meses. Antecedentes ginecológicos: TM, 4/28, para 0. Gestación actual de curso normal. FUR: 8/2/05. FPP: 14/11/05. Grupo sanguíneo A+, serologías normales, test de O'Sullivan normal, TA sin alteraciones. Realización de 3 ecografías durante el embarazo, sin detectarse patología. Durante el embarazo precisó un aumento de dosis de corticoides debido a empeoramiento clínico en el sexto mes de gestación.

Se procede al ingreso de la paciente y se realiza NST, en el que se objetiva un patrón reactivo, sin dinámica uterina. Se realiza cesárea y se obtiene un recién nacido vivo, varón, de 2.932 g, Apgar 9/10. Durante el postoperatorio y el puerperio no se produce empeoramiento de la enfermedad. Se inhibe la lactancia materna. Debido a la evolución favorable de la paciente le fue dada el alta a los 5 días de la intervención.

## DISCUSIÓN

La miastenia *gravis* es una enfermedad autoinmune causada por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, y que se caracteriza por debilidad y fatigabilidad de la musculatura voluntaria<sup>1,2</sup>.

La gestación en pacientes con miastenia *gravis* se considera como embarazo de alto riesgo. El efecto del embarazo en el curso de la miastenia *gravis* es variable<sup>1</sup>; un tercio de las pacientes empeoran, un tercio mejoran y en otro tercio de las pacientes no se modifica el curso de la enfermedad<sup>4</sup>. En nuestro caso se produjo un ligero empeoramiento de la sintomatología, que se trató con un incremento de la dosis de corticoides a partir del sexto mes de embarazo. Téllez et al<sup>4</sup> describen un empeoramiento en el 39% de las pacientes, y un 50% de éstas se mantiene estable. En algunas pacientes puede ocurrir la remisión completa de la enfermedad<sup>4</sup>. No hay correlación entre la severidad de la miastenia *gravis* antes del embarazo y la exacerbación de los síntomas durante la gestación. Los períodos críticos son el primer trimestre del embarazo y el primer mes posparto<sup>8-10</sup>. Djelmis et al<sup>8</sup> cifran un empeoramiento de la enfermedad en el puerperio del 17%; la corta historia de la enfermedad y las infecciones puerperales predisponen al desarrollo de exacerbaciones de la enfermedad en el puerperio<sup>8</sup>. Mitchell y Bebbington<sup>9</sup> no encontraron empeoramiento en sus pacientes en su serie de 11 casos, al igual que nuestra paciente durante el período puerperal precoz.

La musculatura uterina no se afecta por la enfermedad pero es posible que la mediación anticolinesterási-

ca aumente la excitabilidad uterina, lo cual se relaciona con un aumento de abortos espontáneos o partos prematuros. Hoff et al<sup>10</sup> informan de un riesgo 3 veces superior de rotura prematura de membranas en pacientes con miastenia *gravis* frente a pacientes sanas. No se recomienda la administración intravenosa o a dosis altas de anticolinesterásicos durante el embarazo. Pueden utilizarse los corticoides, las inmunoglobulinas y la plasmaféresis. Los agentes citotóxicos tienen efectos teratogénicos y no deben usarse salvo que se consideren indispensables para el control de la enfermedad.

Durante el parto, el útero responde con normalidad a la perfusión de oxitocina, aunque la debilidad marcada puede prolongar el expulsivo, y se ha visto incrementada la tasa de cesáreas y partos instrumentales<sup>10</sup>. Así, Hoff et al<sup>10</sup> cifran una tasa de parto instrumental del 33% y de cesárea del 17%, cifras que muestran una diferencia estadísticamente significativa frente a tasas de procedimientos similares en pacientes control. Por el contrario, Téllez et al<sup>4</sup> muestran una tasa similar de partos vaginales y cesárea, al igual que Mitchell y Bebbington<sup>9</sup>. En caso de precisar anestesia durante la cesárea es preferible la anestesia regional o epidural. En la serie de Hoff et al<sup>10</sup>, el 85% de las pacientes fue sometido a una cesárea electiva, cifra muy superior a las cesáreas electivas en el grupo control.

Entre el 10 y el 15% de recién nacidos puede presentar miastenia neonatal<sup>9-11</sup>, manifestada como hipotonía, llanto débil, dificultad para la alimentación y problemas respiratorios. Mitchell y Bebbington<sup>9</sup> encontraron una frecuencia del 9% en su serie, y Hoff et al<sup>10</sup> del 15%, mientras que Téllez et al<sup>4</sup> describen un 6%, cifra ligeramente inferior. Sin embargo, Djelmis et al<sup>8</sup> comunican cifras muy superiores en su serie, el 30% de miastenia neonatal transitoria. En nuestro caso, el recién nacido no presentó alteraciones neonatales. Este cuadro se produce por el paso de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina a través de la placenta. La lactancia materna no está recomendada por el posible riesgo de paso de anticuerpos al recién nacido<sup>8</sup>. No hay relación entre el grado de enfermedad de la madre y la afectación del niño<sup>9</sup>. Sin embargo, Djelmis et al<sup>8</sup> encuentran una asociación inversamente proporcional entre la duración de la enfermedad materna y la incidencia de miastenia neonatal transitoria, además de encontrar una incidencia menor en las pacientes sometidas a timentomía<sup>8</sup>. Aparece entre las primeras horas y el tercer día del nacimiento y generalmente remite espontáneamente en 2-4 semanas. Si en la primera semana no han aparecido síntomas, es muy poco probable que el recién nacido desarrolle miastenia neonatal. En caso de afectación, aunque pueden resolverse sin tratamiento específico, algunos neonatos

necesitarán tratamiento con anticolinesterásicos (piridostigmina 1-2 mg/kg cada 4 h) de forma transitoria<sup>9</sup>.

La miastenia *gravis* puede mejorar, empeorar o no presentar modificaciones con el curso del embarazo; sin embargo, durante el parto se asocia a un mayor número de complicaciones obstétricas, incrementándose la tasa de cesáreas y de partos instrumentales.

## RESUMEN

La miastenia *gravis* es una enfermedad neuromuscular crónica, autoinmune, caracterizada por fatiga y debilidad fluctuante de la musculatura voluntaria de músculos oculares, faciales y de las extremidades. Hay un pico de incidencia en mujeres en la tercera década de la vida. El diagnóstico se realiza con el examen clínico, el test de tensilon, los estudios neurofisiológicos y la demostración de anticuerpos antirreceptor. El tratamiento incluye fármacos anticolinesterásicos, corticoides, inmunosupresores, plasmaféresis y timentomía. El efecto del embarazo en el curso de la enfermedad es variable, con un mayor riesgo de complicaciones durante el parto. Se expone la clínica, el diagnóstico y la conducta en una paciente atendida en nuestro hospital, dado el reducido número de casos comunicados en la bibliografía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cialafoni E, Massey JM. Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin.* 2004;22:771-82.
2. Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.* 2004;80:690-700.
3. Suárez GA. Myasthenia gravis: diagnosis and treatment. *Rev Neurol.* 1999;29:162-5.
4. Téllez-Centeno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004;15:42.
5. Pijnenborg JM, Hansen EC, Brolmann HA, Oei SG, Andriessen P, Dellelijn PL. A severe case of myasthenia gravis during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50:142-3.
6. Téllez Zenteno JF, García Ramos G, Garduno Espinoza J, Weder Cisneros N, Estanol Vidal B, Domínguez Fonseca C, et al. Diagnostic test in myasthenia gravis. Creation of a standar for diagnosis using a method of consensus. *Rev Neurol.* 2001;33:825-32.
7. Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004;24:41-8.
8. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:21-5.
9. Mitchell PJ, Bebbington M. Myasthenia gravis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992;80:178-81.
10. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery and the newborn. *Neurology.* 2003;61:1362-6.
11. Koeningberger MR, Pascual JM. Neonatal myasthenic syndromes. *Rev Neurol.* 2002;34:47-51.