



SITUACIÓN CLÍNICA

Debut de miastenia gravis en atención primaria. A propósito de un caso

M.M. Álvarez-Cordovés*, P.G. Mirpuri-Mirpuri y A. Pérez-Monje

Centro de Salud Dr. Guigou, Tenerife, España

Recibido el 6 de febrero de 2012; aceptado el 10 de junio de 2012

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis;
Autoanticuerpos;
Acetilcolina

Resumen La miastenia gravis es un trastorno de carácter autoinmune, de la transmisión neuromuscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra receptores músculo-esqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina.

Clinicamente se caracteriza por la aparición de debilidad muscular tras una actividad prolongada, que tiende a la recuperación tras un periodo de descanso o con la administración de fármacos anticolinesterásicos.

Es una enfermedad relativamente poco común, aunque la prevalencia ha aumentado por la mejoría en el diagnóstico y aumento de la longevidad de la población. El diagnóstico puede apoyarse tras su sospecha en pruebas farmacológicas, inmunológicas o en electrofisiología.

El tratamiento puede dividirse en: sintomático, tratamiento a corto plazo y a largo plazo.

Presentamos el caso clínico de una paciente que acude a consulta con la única clínica de diplopia, siendo esta debilidad muscular el síntoma inicial más común de la enfermedad.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Myasthenia gravis;
Autoantibodies;
Acetylcholine

Onset of myasthenia gravis in primary care. Presentation of a case

Abstract Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of neuromuscular transmission involving the production of autoantibodies directed against skeletal muscle receptors, in most cases of acetylcholine.

Clinically it is characterized by the appearance of muscle weakness after prolonged activity, which tends to recover after a period of rest, or administration of acetylcholinesterase inhibitors.

It is a relatively rare disease, although the prevalence has increased by improved diagnosis and increased longevity of the population. The diagnosis can be based on evidence after it is suspected using pharmacological, immunological or electrophysiology tests.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maralvarezcordoves@hotmail.com (M.M. Álvarez-Cordovés).

Treatment can be divided into: symptomatic, short term and long term.

We report the case of a patient who complained of diplopia, this muscle weakness being the most common initial symptom of the disease.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica, con grados variables de debilidad o fatiga de los músculos esqueléticos voluntarios¹ que mejoran a menudo con el descanso y empeoran con la actividad. Los síntomas se deben a distintos grados de bloqueo de la transmisión neuromuscular causado en la gran mayoría por anticuerpos que se unen a los receptores de la acetilcolina, pero en algunos casos, existen componentes no acetilcolina de la capa muscular presináptica, como el receptor músculo específico tirosina cinasa (MuSK)².

La manifestación clínica característica es la debilidad muscular fluctuante. La debilidad ocular es el síntoma inicial más común, que puede permanecer solo en los músculos oculares o evolucionar a debilidad generalizada.

La incidencia en España es de 21 casos por millón³. Los síntomas pueden empezar a cualquier edad, con un pico en mujeres en la segunda y tercera década de la vida, mientras que el pico en varones ocurre en la quinta y sexta década³. Se asocia con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus y anemia perniciosa. La enfermedad tiroidea ocurre en cerca del 10% a veces asociada con anticuerpos antitiroideos. Alrededor del 10-15% de estos enfermos tienen timoma, mientras que la hiperplasia linfoide del timo con proliferación de los centros germinales ocurre en 50-70% de los casos⁴.

Exposición del caso clínico

Paciente mujer de 67 años que acude a consulta por visión doble de 2 semanas de evolución.

Antecedentes personales

No alergias conocidas. No hábitos tóxicos. Apendicectomía. No toma fármacos.

Exploración

Destaca en la exploración neurológica: ptosis palpebral derecha que se incrementa con el mantenimiento de la postura (mirada hacia arriba). Resto de pares craneales normales. No claudicación mandibular, no disfonía. Fuerza muscular conservada simétricamente de grado 5 (fuerza muscular normal contra resistencia completa), sin fatigabilidad esquelética a las 100 elevaciones de miembros superiores. Sensibilidad conservada simétricamente en todas sus modalidades. Reflejos osteotendinosos simétricos de 2-3 cruces (normal o aumentado). Marcha normal.

Romberg negativo. No temblor, dismetría ni disdiadococinesia. No signos de patología extrapiramidal. Resto de la exploración por órganos y aparatos normal.

Con estos datos realizamos diagnóstico diferencial entre:

- Patología vascular isquémica.
- Miastenia gravis.
- Esclerosis múltiple.
- Patología ocupante de espacio.

Derivamos a la paciente a consulta de oftalmología y de neurología.

Informe de oftalmólogo: oftalmoplejia internuclear anterior, con componente vertical atípico. Nos inclinamos por diagnóstico de miastenia gravis, a confirmar por neurólogo.

Informe de neurólogo: ptosis papebral derecha y diplopía a la mirada lateral derecha.

Pruebas complementarias

- Hemograma completo y perfil bioquímico normales. TSH: 5,92 mcU/ml. T4 libre: 1,37 ng/dl. Anticuerpos antitiroglobulina: 74,5UI/ml. Anticuerpos antimicrosomiales: 742UI/ml. Anticuerpos antirreceptores TSH: 4,1U/L. Anticuerpos antirreceptores de acetilcolina: positivos (10,7nmol/l).
- La radiografía postero-anterior y lateral de tórax y tomografía axial computarizada de mediastino normales, no se visualiza timo.
- Resonancia magnética nuclear cerebral: sinusitis maxilar bilateral, resto normal.
- Test de Tensilón: no concluyente.
- Electromiograma de monofibra: realizado en músculo extensor común derecho en dos pares de fibras, el jitter medio excede de 60us y se observa fenómeno de bloqueo.

Fue diagnosticada de miastenia gravis ocular y tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo subclínico con el siguiente tratamiento:

Piridostigmina 60mg: 2 comprimidos a las 8, 13, 17, y 21 horas.

Levotiroxina 50 mg: un comprimido antes del desayuno.

Los síntomas de ptosis y diplopía fueron altamente sugerentes para el diagnóstico de miastenia ocular. Esta paciente entra en el 15% de pacientes con miastenia gravis que tienen formas oculares puras como única manifestación de la enfermedad.

Tabla 1 Subtipos clínicos de miastenia gravis

Tipos	Edad inicio	Histología tímica	Autoanticuerpos
Inicio temprano	< 40 años	Hiperplasia	Acetilolína R
Inicio tardío	> 40 años	Normal o atrófica	Acetilcolina R, titina, receptor rianodino
Asociada a timoma	Usual 40-60	Neoplasia	Acetilcolina R, titina, receptor rianodino
MuSK	< 40 (la mayoría de los casos)	Normal	MuSK
Seronegativa	Variable	Hiperplasia (algunos casos)	Acetilcolina R de baja afinidad en 66%
Ocular	Adultos en América y Europa; niños en Asia	Desconocido	Acetilcolina R en 50%

Fuente: ³

Subtipos de miastenia gravis según su presentación clínica, la edad de inicio, el perfil inmunológico y la presencia o ausencia de afectación tímica.

Discusión

La debilidad ocular es la manifestación inicial más común, la padece el 50% de los pacientes (25% en forma inicial con diplopía y 25% con ptosis) la progresión hacia la debilidad generalizada en estos casos suele ocurrir en el transcurso de los dos años posteriores al inicio de la enfermedad. Los síntomas de presentación son bulbares (disartria o disfagia) en 10%, debilidad en las piernas en 10% y debilidad generalizada en 10%. La insuficiencia respiratoria es el síntoma de presentación en 1% de los casos⁴. Los síntomas tienden a empeorar durante el transcurso del día. Diversos factores pueden precipitar o agravar la debilidad como el estrés físico o emocional, infección y fármacos que afectan la transmisión neuromuscular. Las diferencias en la presentación clínica, la edad de inicio, el perfil inmunológico y la presencia o ausencia de afectación tímica permiten presentar a la miastenia gravis en varios subtipos (tabla 1)³.

El diagnóstico se puede confirmar o validar por medio de varias pruebas:

Test de Tensilón: se administra cloruro de edrofonio, un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta. Muchos pacientes mostrarán mejoría en los siguientes 30 a 60 segundos de haberles administrado los 4 mg iniciales, momento en el que la prueba puede detenerse. Cuando la mejoría es clara, la prueba es positiva.

Anticuerpos antirreceptores de acetilcolina (antiacetilcolina cR) se encuentran en el 80-90% de los pacientes (50% en miastenia ocular pura, 80% miastenia generalizada moderada y 90% miastenia generalizada de moderada a severa, así como en 70% de los que han demostrado remisión clínica)⁵.

Anticuerpos antitirosinasa músculo específicos (MuSK): se encuentran en 40-70% de pacientes con miastenia gravis seronegativos para antiacetilcolina-R⁵. Estos pacientes tienden a ser mujeres más jóvenes (menores de 40 años) y tienen menos posibilidad de resultados con la prueba de edrofonio.

Anticuerpo antiestriado o anti músculo esquelético: se han detectado en 20% de los pacientes con miastenia gravis y en 70-80% con miastenia y timoma e incluso en pacientes con timoma sin miastenia.

La electrofisiología tiene una sensibilidad del 75% en miastenia generalizada y menos del 50% en la ocular.

La tomografía axial computerizada o la resonancia magnética nuclear de tórax se debe realizar en todos los

pacientes con miastenia gravis confirmada para excluir la posibilidad de timoma. También se deben hacer *pruebas de función tiroidea* al coexistir frecuentemente con ella.

El tratamiento puede ser: sintomático: incluyendo básicamente a los inhibidores de colinesterasa, terapia a corto plazo: plasmaférésis, inmunoglobulina intravenosa y terapia a largo plazo: corticoides, azatioprina, ciclosporina, miconafolato, ciclofosfamida, tracrolimus y rituximab.

Los inhibidores de la colinesterasa son seguros, efectivos y la primera línea de tratamiento de todos los pacientes⁶. Los efectos secundarios son básicamente muscarínicos. La piridostigmina (mestinon[®]) es el más usado por sus menores efectos secundarios. Los beneficios óptimos suelen ocurrir con una dosis de 60 mg cada 4 horas. En pacientes con efectos secundarios muscarínicos se puede asociar un anti-colinérgico, como el sulfato de atropina o glicopirrolato según necesidad. Pueden ser suficientes para el tratamiento de la enfermedad leve u ocular, en pacientes con enfermedad moderada, severa o progresiva casi siempre requieren inmunosupresores más efectivos.

Plasmaférésis está indicada especialmente en casos severos para inducir la remisión y como preparación para una intervención quirúrgica.

Dosis altas de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se asocia con mejoría rápida de los síntomas en un tiempo similar al de la plasmaférésis⁷. Los pacientes con deficiencia de IgA pueden presentar anafilaxia, por lo que es conveniente descartar esta deficiencia antes del tratamiento.

No hay estudios controlados con corticoides, sin embargo continúan siendo el tratamiento inmunológico más comúnmente utilizado. El 80% de los pacientes muestra una respuesta favorable a los corticoides. Pueden retrasar o reducir la progresión de la miastenia gravis ocular a su forma generalizada.

La azatioprina es efectiva en 70-80% de los pacientes, puede utilizarse sola o en combinación con corticoides. La ciclosporina, es utilizada en pacientes con miastenia gravis severa quienes no pueden ser tratados adecuadamente con corticoides o azatioprina. El resto de inmunosupresores mencionados previamente necesitan más estudios para avalar los resultados.

La relación entre miastenia gravis y patología tímica es bien conocida. Se ha encontrado una contribución viral en las alteraciones intratímicas que llevan a la enfermedad⁸. El consenso general actual es que la timectomía está

recomendada en pacientes con miastenia gravis de moderada a severa, sobre todo en los que presentan control inadecuado con inhibidores de colinesterasa y en menores de 55 años. La remisión espontánea a largo plazo ocurre en un 10-15% casi siempre en el primer o segundo año de la enfermedad. La mayoría de los pacientes desarrollan progresión de la clínica en los 2 o 3 años iniciales.

En nuestro caso la paciente evoluciona favorablemente no presentando progresión de la enfermedad, actualmente en tratamiento con piridostigmina y corticoides a dosis bajas para el control de la clínica.

Presentamos este caso clínico por parecernos muy interesante para su recordatorio en Atención Primaria, al ser una enfermedad poco frecuente con un aumento de su incidencia y que es importante conocer para poder llegar a sospecharla y así realizar su diagnóstico precoz con pruebas diagnósticas adecuadas que podemos solicitar desde Atención Primaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Balestra B, Moretti M, Longhi R, Mantegazza R, Clementi F, Gotti C. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders. *J Neuroimmunol.* 2000;102:89-97.
2. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2008;22:509-26.
3. Mergioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009;8:475-90.
4. García T, Villalobos JA, Rodriguez H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de bibliografía. *Med Int Mex.* 2011;27:229-309.
5. Deymeer F, Gungor O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-acetylcolineR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology.* 2007;68:609-11.
6. Skeie G, Apostolksi S, Evoli A, Gilhus N, Hart L. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2006;13:691-9.
7. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68:837-41.
8. Cavalcante P, Barbers M, Cannone M, Baggi F, Antozzi C. Detection of poliovirus-infected macrophages in thymes of patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2010;74:118-26.