

Miastenia *gravis* en el anciano: experiencia de un hospital comarcal en una patología emergente

L. Castilla-Guerra^a, M.C. Fernández-Moreno^b, M. Rodríguez-Martínez^a y J.M. López-Chozas^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital de la Merced. Osuna. Sevilla.

^bUnidad de Geriátrica. Hospital de la Merced. Osuna. Sevilla. España.

RESUMEN

Objetivo: evidenciar el significativo incremento de la incidencia de miastenia *gravis* (MG) en la población anciana, así como conocer las particularidades del manejo de esta enfermedad en esos pacientes.

Metodología: análisis retrospectivo de los casos de MG en pacientes mayores de 65 años atendidos en el hospital comarcal de la Merced de Osuna, Sevilla, durante los años 1995 a 2003.

Resultados: obtuvimos una serie de 9 pacientes (5 varones y 4 mujeres) con una edad media de 77,6 (\pm 8,6) años y edad media de inicio de 68,1 (\pm 13,8) años. El tiempo medio de evolución era de 9,3 (\pm 11) años. Ocho pacientes (88,8%) presentaron MG de inicio tardío. Clínicamente 7 pacientes (77,7%) presentaron la forma ocular (grupo I) y 2 la generalizada (22,3%), uno leve (grupo IIa) y otro moderada (grupo IIb). Los síntomas oculares fueron las manifestaciones clínicas iniciales preponderantes (88,8%). Sólo uno de los pacientes presentó timoma. Los anticuerpos antirreceptores de acetilcolina (Ac-AchR) fueron positivos en todos los casos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con piridostigmina, y en 5 pacientes (55,5%) se usaron además esteroides. No se produjo ninguna muerte, aunque en 3 enfermos (33,3%) los resultados del tratamiento fueron peores.

Conclusiones: es necesario cambiar el concepto clásico de MG como patología del adulto joven y considerarla, como refleja nuestro estudio, como una patología emergente en la población anciana. Creemos que la MG es una enfermedad que debemos conocer, dado que la detección y el tratamiento precoces consiguen generalmente una mejoría física y funcional del paciente mayor.

Palabras clave

Anciano. Miastenia *gravis*. Comienzo tardío.

Myasthenia *gravis* in the elderly: a county hospital experience of an emerging disease

ABSTRACT

Objective: to assess the increased prevalence of myasthenia *gravis* (MG) among older patients, as well as to determine the particularities of the management of this disease in this age group.

Method: we performed a retrospective analysis of patients aged more than 65 years with a diagnosis of MG who were treated in a county hospital (Hospital de la Merced, Seville, Spain) between 1995 and 2003.

Results: nine cases of MG in elderly patients were included. There were 5 men and 4 women. The mean age was 77.6 (\pm 8.6) years, and the mean age at onset was 68.1 (\pm 13.8) years. The mean disease duration at enrolment was 9.3 (\pm 1.3) years. Eight patients (88.8%) were found to have late-onset MG. The predominant clinical forms were ocular (group I) in 7 patients (77.7%) and generalised MG in 2 (22.3%); MG was mild in one (group IIa), and moderately severe in the other (group IIb). The most common symptoms at onset were ocular (88.8%). Thymoma was detected in only one patient. Anti-acetylcholine receptor antibodies were present in all patients. All the patients received pyridostigmine and 5 patients (55.5%) also received steroids. There were no deaths but in 3 patients (33.3%) the outcome of treatment was poor.

Conclusions: the classical notion that MG affects mainly young adults and is uncommon among the elderly should be modified. The present study shows that MG is an emerging disease among the elderly. We highlight the need for physicians to be well versed in MG since early detection and treatment generally achieve significant clinical and functional improvement in these patients.

Key words

Elderly. Myasthenia *gravis*. Late-onset.

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente la miastenia *gravis* (MG) se ha considerado una patología de adultos jóvenes, ya que en el 60% de los casos se desarrolla entre los 20 y los 40 años, y es rara su aparición antes de los 15 o después de los 70. Este concepto, recogido en los textos clásicos de neurología, se basaba en estudios epidemiológicos de la década de 1950¹. Sin embargo, a principios del si-

Correspondencia: Dr. Luis Castilla Guerra.
Juan Ramón Jiménez, 5.
41908 Castilleja de Guzmán. Sevilla. España.

Recibido el 7-03-03; aceptado el 28-02-04.

TABLA 1. Características clínicas de la miastenia gravis

| Caso | Sexo | Edad ^a | Tiempo de evolución ^a | Formas clínicas ^b | Timoma |
|------|------|-------------------|----------------------------------|------------------------------|--------|
| 1 | V | 70 | 22 | I | — |
| 2 | M | 68 | 5 | I | — |
| 3 | V | 84 | 30 | I | — |
| 4 | V | 70 | 4 | I | — |
| 5 | M | 84 | 1 | IIa | — |
| 6 | V | 71 | 1 | I | — |
| 7 | V | 84 | 11 | I | Sí |
| 8 | M | 90 | 1 | I | — |
| 9 | M | 78 | < 1 | IIb | — |

V: varón; M: mujer.

^aEn años.^bSegún Osserman⁴.

glo XXI el panorama es muy diferente, puesto que la consulta médica de pacientes ancianos afectados de MG no es algo excepcional y se objetiva un aumento significativo de MG entre la población mayor. Así se demuestra, por ejemplo, que en Estados Unidos algo más del 60% de los pacientes con MG son mayores de 50 años². Por otro lado, se han descrito algunas diferencias entre las formas de MG del adulto joven y las de los pacientes ancianos, como la mayor frecuencia de timomas o una peor respuesta a la timectomía, entre otros³, que hace preciso un mejor conocimiento de esta enfermedad para un mejor manejo diagnóstico-terapéutico de ésta, más adecuado a ese grupo de edad.

El objetivo del presente trabajo es evidenciar el significativo incremento de la incidencia de MG en la población anciana mediante el análisis de las características epidemiológicas y clínicas de esta enfermedad en un área sanitaria, así como conocer las particularidades que presenta el manejo de la MG en esos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

Se analizaron de forma retrospectiva todos los casos de MG en pacientes mayores de 65 años atendidos de 1995 a 2003 en el hospital de la Merced de Osuna, que, situado en una comarca oriental de la provincia de Sevilla, ofrece asistencia a una población aproximada de 175.000 personas. Una vez seleccionados los pacientes, se recogieron diferentes variables epidemiológicas, como la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la enfermedad, las manifestaciones clínicas, las características diagnósticas y, por último, las variables evolutivas, como la respuesta al tratamiento y el pronóstico vital.

RESULTADOS

Obtuvimos una serie de 9 pacientes ancianos diagnosticados de MG en nuestro hospital: 5 varones y 4 muje-

res. Los pacientes presentaban una edad media de 77,6 años (desviación estándar [DE] = 8,6), con una edad media de inicio de 68,1 años (DE = 13,8). El tiempo medio de evolución era de 9,3 años (DE = 11), y en casi la mitad de los casos fue de menos de 2 años (fig. 1). Por tanto, a excepción de uno de los pacientes, todos estarían incluidos en el grupo de MG de inicio tardío (*late-onset*), por su comienzo en sujetos mayores de 50 años. Siete pacientes (77,7%) se clasificaron según los síntomas y los criterios de Osserman⁴ como forma clínica ocular (grupo I) y 2 casos como forma generalizada (22,3%), uno leve (grupo IIa) y otro generalizada moderada (grupo IIb; tabla 1)⁴. Los síntomas oculares fueron las manifestaciones clínicas iniciales preponderantes (88,8%), en forma de ptosis palpebral y diplopía (fig. 2), mientras que en un caso predominaron los síntomas de musculatura bulbar. Sólo uno de los pacientes presentó timoma, aunque no aceptó su extirpación quirúrgica. En cuanto al diagnóstico, la detección de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina (Ac-AchR) fue positiva en todos los casos, y la prueba del edrofonio fue a su vez claramente positiva o positiva-dudosa en el 100% de las ocasiones. Todos los pacientes recibieron tratamiento sintomático con piridostigmina (Mestinon®), aunque en los sujetos más ancianos se precisó una titulación más lenta por aparición de efectos muscarínicos, en especial dolor abdominal. En 5 pacientes (55,5%) se usaron además esteroides. En el momento de la revisión ninguno de los sujetos del estudio habían fallecido, aunque 3 pacientes (33,3%) no presentaron una buena respuesta al tratamiento.

DISCUSIÓN

La MG se ha considerado tradicionalmente una enfermedad excepcional en pacientes ancianos. Sin embargo, como vemos en nuestro estudio, con el posible sesgo de realizarlo en un área eminentemente rural o periurbana, la MG es un problema real con el que podemos encontrarnos en la atención de los pacientes mayores. En este progresivo aumento de casos de MG en la población se-

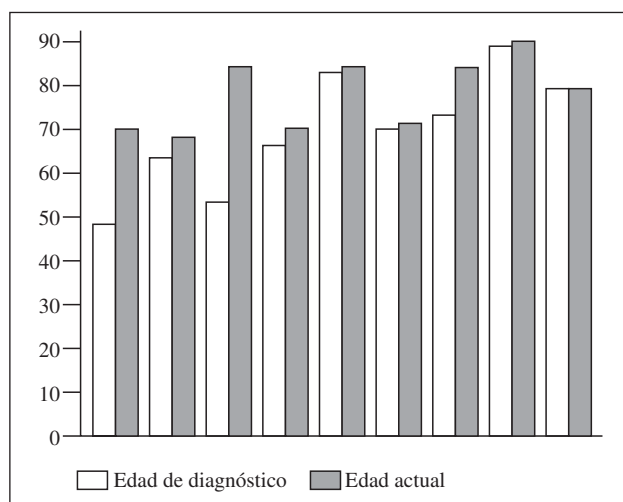


Figura 1. Distribución de pacientes según la edad de inicio de la enfermedad y la edad actual.



Figura 2. Ptosis palpebral bilateral de predominio en el ojo derecho en una anciana con miastenia gravis ocular.

nil influyen de forma determinante un mejor diagnóstico de esta patología entre los sujetos ancianos, así como la prolongación de la supervivencia de estos pacientes^{1,5}. Esta mayor supervivencia aparece reflejada en nuestro estudio, en el que 3 casos presentaban más de 10 años de evolución de la enfermedad, uno de ellos diagnosticado hacia 3 décadas. Esta observación a su vez «contradice» el concepto de *gravis* con el que Jolly, a finales del siglo XIX, denominó a la enfermedad³. De manera que si entre los sujetos que desarrollaron esta patología en los años previos a 1960 la mortalidad alcanzaba el 30%, en la actualidad la tasa de muerte asociada a la MG es inferior al 3% y se da habitualmente en sujetos con gran comorbilidad asociada^{3,6}. También está establecido que el pronóstico de la MG en los sujetos ancianos es en general favorable, aunque con matices, ya que a esas edades la remisión completa es rara, y, por otro lado, la debilidad, la aparición de efectos secundarios del tratamiento, las numerosas patologías asociadas y el hecho de presentar timomas con mayor frecuencia puede incrementar la tasa de mortalidad en este grupo⁷.

Por otra parte, diferentes estudios han planteado la hipótesis de que los casos de MG que aparecen en sujetos mayores se corresponde con una forma diferente de enfermedad, que se ha venido a denominar MG de comienzo tardío (*late-onset*) y que desde el estudio de Somier et al⁸ abarca, de forma más o menos arbitraria, los casos que se inician a edades superiores a 50 años. Entre estas 2 formas de MG se establecen varias diferencias. Así, en la MG de comienzo tardío, en especial en sujetos ancianos, se evidencian desde el punto de vista etiopatogénico varios rasgos diferenciadores: una mayor incidencia de timomas, una menor asociación con los diferentes genotipos del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), el descenso de los valores séricos de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y la ausencia, al contrario que en muchos casos de mujeres jóvenes con miastenia,

de concentraciones detectables de anticuerpos antinucleares^{1,3}. También se describe que, en contraposición a la forma precoz en la que existe un claro predominio del sexo femenino, en la forma tardía las tendencias se igualan o incluso existe cierta predominancia del sexo masculino^{3,5}, como también puede observarse en nuestra serie (5 varones y 4 mujeres). En relación con las manifestaciones clínicas iniciales de la MG tardía, ésta difiere poco de la habitual, aunque se ha señalado una mayor frecuencia de afectación de musculatura bulbar al inicio⁹, e incluso la presentación en forma de disfagia aislada de duración prolongada, de meses, como único síntoma¹⁰. En nuestra serie sólo encontramos 2 casos con afectación bulbar, en los cuales la disfagia era un síntoma central y muy incapacitante para los pacientes.

También se ha señalado que los pacientes con MG de inicio tardío presentan una mayor frecuencia de miopatía asociada, con mayor persistencia de la debilidad a pesar del uso de agentes colinómiméticos, y la existencia de atrofia muscular a la exploración¹¹. Esto se traduce en un mayor deterioro de la marcha y de la funcionalidad y, por tanto, una mayor afectación de las actividades de la vida diaria en este grupo de pacientes mayores.

Desde el punto de vista seroinmunológico, la principal diferencia es que los pacientes con MG de inicio tardío presentan con más frecuencia concentraciones detectables en sangre de anticuerpos antimúsculo estriado y, dentro de éstos, los anticuerpos antititin, una proteína miofibrilar específica del músculo estriado de gran importancia para las propiedades elásticas de la célula muscular, que se detecta en aproximadamente el 50% de las MG de inicio tardío¹. Estos autoanticuerpos, junto con otros antimúsculo estriado, como son los anticuerpos antirreceptor de ryanodina (RyR) y el antígeno del ácido cítrico (CA), también se asocian a la presencia de timoma y en ocasiones pueden ser la única anomalía se-

rológica en el paciente anciano^{1,12}. Su detección en sangre se correlaciona con la presencia de miopatía asociada, una mayor discapacidad funcional y la gravedad de la enfermedad^{1,11,12}.

En cuanto al diagnóstico de la MG, en el paciente mayor, al igual que en los sujetos más jóvenes, éste se basa en la sospecha clínica: debilidad de predominio en la musculatura craneal, ocular o bulbar, con la característica fatigabilidad muscular fluctuante que mejora tras el reposo y que es preciso confirmar con exploraciones complementarias, como la determinación de Ac-AChR, el test de edrofonio y los estudios electrofisiológicos de estimulación repetitiva o de fibra única. No obstante, en la población geriátrica el diagnóstico de MG puede ser más difícil dado el amplio abanico de posibles diagnósticos diferenciales con los que se puede confundir; de hecho, 2 de nuestros pacientes fueron derivados con la sospecha de accidente cerebrovascular. Por un lado, la ptosis palpebral es bastante frecuente en la población anciana, y aunque en el 90% de los casos es adquirida, la etiología sólo se conoce en la mitad de los mismos¹³. También pueden presentarse otros síntomas que frecuentemente se deben a procesos más comunes a esas edades, como la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson o las polineuropatías, entre otras, en forma de disfagia, diplopía, caídas recurrentes¹⁴, etc.

De hecho, en un estudio sobre MG en pacientes ancianos se demuestra que existe un retraso de 4,5 meses en el diagnóstico frente a 2,5 meses en pacientes menores de 60 años¹².

En relación al tratamiento de la MG en el paciente senil, las opciones terapéuticas clásicas deben ser también consideradas en este grupo etario, aunque con algunos matices. La medicación sintomática, los anticolinesterásicos, en sujetos mayores suelen tener un efecto más temporal y provocan con más frecuencia la aparición de efectos secundarios de tipo muscarínico, como lagrimeo, dolor abdominal, bradicardia, aumento de secreciones bronquiales, etc., así como un mayor riesgo de interacciones en estos pacientes frecuentemente polimedicados, fundamentalmente con otros fármacos colinómiméticos, anticolinérgicos o incluso con la digoxina, de uso frecuente en esas edades, por el riesgo teórico de arritmias^{1,3,15}, por lo que es recomendable un manejo más cauteloso. Por otra parte, los pacientes de edad avanzada parecen responder particularmente bien al tratamiento corticoideo¹⁶, por lo que con frecuencia van a ser sometidos a tratamientos prolongados con esteroides con el consiguiente empeoramiento de problemas frecuentes a estas edades como son, entre otros, la diabetes y la osteoporosis. En esos casos es recomendable asociar a los corticoides fármacos inmunosupresores, ya que permitirán disminuir las dosis de éstos («ahorradores de esteroides»). El más usado es la azatioprina (Imurel®) a dosis de 2-3 mg/kg/día, aunque también se pueden emplear ciclosporina o micofenolato¹⁷.

La plasmaféresis presenta también mayor tasa de complicaciones en los sujetos mayores, por lo que en las crisis miasténicas de pacientes mayores de 65 años se recomienda el uso de inmunoglobulinas por vía intravenosa, a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días, ya que son mejor toleradas y evitan las complicaciones hemodinámicas derivadas de la plasmaféresis¹⁸. Por último, se observa que los resultados de la timectomía son peores en la población anciana, de forma que en muchas ocasiones la realización de timectomía sólo se indica en los casos asociados a timoma^{1,19}.

CONCLUSIONES

La MG es un diagnóstico a menudo olvidado en la práctica geriátrica habitual. Es necesario tenerla presente, sobre todo en pacientes mayores que consulten por síntomas de debilidad muscular fluctuante, en especial si presentan afectación ocular, como diplopía o ptosis palpebral, o síntomas bulbares, como disfagia o problemas de masticación o fonación. Es necesario cambiar el concepto clásico de MG como patología del adulto joven y considerarla como una patología emergente en la población mayor. Por tanto, creemos que la MG es una enfermedad que debemos conocer, dado que una detección y tratamiento precoces consiguen generalmente una gran mejoría física y funcional que hace que la mayoría de los ancianos con MG puedan recuperar sus actividades y su modo de vida habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis. A changing scene. Arch Neurol 1999;56:25-7.
2. Ciafaloni E, Sanders DB. Advances in myasthenia gravis. Curr Neurol Neurosci Rep 2002;2:89-95.
3. Victor M, Ropper AH. Myasthenia gravis and related disorders of the neuromuscular junction. En: Adams and Victor's principles of neurology. 7th ed. McGraw-Hill, 2001; p. 1536-52.
4. Osserman KE. Myasthenia gravis. New York: Grune and Stratton, 1958.
5. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. Neuroepidemiology 2002;21:221-5.
6. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997;48:1253-60.
7. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. J Am Geriatr Soc 2000;48:1442-8.
8. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark: a longitudinal and comprehensive population survey. Arch Neurol 1991;48:733-9.
9. Pautas E, Milleron O, Bouchon JP, Laurent M, Roger M, Verny M. Myasthenia in the aged: a case with unusual late onset. Press Med 2000; 247:369-75.
10. Gonzalez Olivella J, Pons Porta A, Simo Monforte M, García Casulla G. Disfagia como comienzo de miastenia gravis en un paciente anciano. Neurología 1990;5:109-10.
11. Somnier FE, Skeie GO, Aarli JA, Trojaborg W. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis. Eur J Neurol 1999;6:555-63.

12. Skeie GO, Mygland A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin antibodies in patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations. *Autoimmunity* 1995;20:99-104.
13. Sridharan GV, Tallis RC, Leatherbarrow B, Forman WM. A community survey of ptosis of the eyelid and pupil size of elderly people. *Age Aging* 1995;24:21-4.
14. Chua E, Mcloughling K, Sharma AK. Myasthenia gravis and recurrent falls in an elderly patient. *Age Aging* 2000;23:83-4.
15. Vega-Garcés WJ, Aguilera-Pacheco O, Núñez-Gil H, Luis-Gonzalez S. Miastenia gravis en pacientes mayores de 50 años. *Rev Neurol* 1999;28:948-51.
16. Rojas-García R, Belvis R. Enfermedades del músculo, unión neuromuscular y nervio periférico. En: Molina JA, Luquín MR, Jiménez Jiménez FJ, editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica neurológicas*. Barcelona: Vigera Editores, 2002; p. 439-86.
17. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61:1652-61.
18. Ferrero B, Durelli L. High-dose intravenous immunoglobulin G treatment of myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl1):S9-24.
19. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie GO, Aarli JA. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2002;9:55-61.