



NOTA CLÍNICA

¿Está la miastenia gravis infradiagnosticada en los mayores de 80 años? A propósito de 2 casos

Francisco Javier Castellote Varona*

Unidad de Geriatria, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de septiembre de 2011
Aceptado el 21 de febrero de 2012

Palabras clave:

Miastenia gravis
Edad mayor de 80 años
Retraso diagnóstico
Debilidad muscular
Ptosis palpebral

R E S U M E N

La incidencia de miastenia gravis (MG) está aumentando actualmente, fundamentalmente a expensas de los mayores de 60 años. Datos recientes indican que la MG está infradiagnosticada en los ancianos muy mayores. Presentamos 2 casos de MG en mujeres ancianas, en las que el diagnóstico inicial fue incierto. Cuando nos encontremos con debilidad de reciente aparición, especialmente de la musculatura craneal, en un paciente anciano, los clínicos deberíamos considerar la MG como una posibilidad diagnóstica.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Is Myasthenia gravis overlooked in the over-80s? Two case reports

A B S T R A C T

Myasthenia gravis (MG) is diagnosed more often today than previously. The increase is mainly found in patients over the age of 60 years. Recent data indicate that MG may still be substantially underdiagnosed in very old people. We report two cases of MG in elderly women, in whom the initial diagnosis was uncertain. When faced with new onset of weakness in an elderly patient, particularly of cranial musculature, clinicians should consider MG as a diagnostic possibility.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Myasthenia gravis
Age 80 and over
Delayed diagnosis
Muscle weakness
Blepharoptosis

La miastenia gravis (MG) de aparición tardía es la que ocurre a partir de los 50^{1,2}, 60^{3–5} o 65 años^{6,7}, con un pico entre los 70 y 80 años. Su incidencia y prevalencia está aumentando de forma llamativa en los ancianos en los últimos 10 años^{1,8,9}; la incidencia de MG ha sido constante desde 1970 a 1999 (3,5 casos por millón) y sin embargo, en la MG de aparición tardía ha aumentado de 4,7 a 20,8 por millón de habitantes y año¹⁰. Actualmente estamos hablando de una incidencia en mayores de 65 años en España de 62,38 casos por millón de habitantes y año⁸. Existe una alta sospecha de que muchos casos de MG no son diagnosticados en los mayores de 80 años¹¹. A continuación presentamos 2 casos en ancianos mayores de 85 años derivados por trastorno de la marcha y disfagia respectivamente.

Caso 1

Mujer de 86 años que acudió por primera vez a consulta de Geriatria por debilidad y dificultad para la deambulación.

Había sido valorada por Oftalmología 41 y 50 días antes de la consulta.

La mujer refería debilidad en brazos y piernas a nivel proximal y distal y dificultad progresiva para la deambulación de 2 meses de evolución; además presentaba anhedonia, hiporexia y pérdida de peso no cuantificada. Tras interrogarla refería disfagia, diplopía intermitente al ver la televisión y caída del párpado izquierdo.

Su estado basal era Barthel 100, salía sola a la calle. El día de la consulta Barthel 55, deambulando con mucha dificultad y con bastón.

En la exploración destacaba: dudosa ptosis palpebral izquierda con fatigabilidad a los 20 segundos. Fuerza 4/5 a nivel proximal en miembros superiores e inferiores. Reflejos osteotendinosos hipoactivos. Sensibilidad conservada y reflejo plantar flexor bilateral. Ante

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fanciscoj.castellote@carm.es

la alta sospecha de MG con repercusión importante funcional se remite a Urgencias con el diagnóstico de probable MG para ingreso en Neurología. A lo largo del ingreso se realizó un EMG de fibra aislada objetivando bloqueos ocasionales de la transmisión neuromuscular en el 27% de pares explorados del músculo frontal izquierdo y significativo incremento del valor del jitter medio en este músculo compatible con MG. No se solicitaron anticuerpos anti receptor de acetilcolina (anti AChR), ni antitirosinasa muscular específica (anti MuSK), al no estar montadas dichas técnicas en nuestro centro hospitalario. No presentaba un timoma en el TAC toracoabdominal y en la RM cerebral presentaba lesiones múltiples de sustancia blanca por isquemia crónica. Se inició tratamiento con piridostigmina y prednisona con buena evolución clínica. Al cabo de 3 años no ha presentado complicación infecciosa relevante ni aparición de novo de proceso neoplásico.

Caso 2

Mujer de 89 años que acudió por primera vez a consulta de Geriátrica remitida por problemas deglutorios.

Antecedentes personales: HTA, diabetes mellitus tipo 2, déficit de B12, accidente cerebrovascular en 2005 secundario a infartos lacunares en ganglios basales izquierdos y en brazo anterior de cápsula interna derecha con disfagia y disartria residuales durante 3 meses.

La mujer refería un cuadro de inicio subagudo, de 2 meses caracterizado por disartria con alteración de la voz y disfagia que empeoraba a lo largo del día. Al interrogarla refería caída de párpado izquierdo, y pérdida de peso. No presentaba alteración de la marcha.

En situación basal vivía sola, Barthel 85; el día de la consulta era de 60, y precisaba de cuidadora en su domicilio.

En estos 2 meses había acudido a urgencias hospitalarias en 3 ocasiones por disfagia, a consultas de Neurología de zona, a consultas de Oftalmología, a consultas de Nutrición y había estado ingresada en otro hospital con el diagnóstico de ictus de ganglios basales.

En la exploración destacaba: ptosis palpebral bilateral de predominio izquierdo, con claudicación palpebral, disartria, y abolición del reflejo nauseoso, dudoso facial central izquierdo. Fuerza preservada en 4 extremidades con ROT hipoactivos. Reflejo plantar extensor izquierdo y flexor derecho.

Ante la alta sospecha de MG y alto riesgo de aspiración remitimos a la paciente a Urgencias con el diagnóstico de posible MG. Ingresa a cargo de Neurología siendo diagnosticada de MG tras objetivar en EMG aumento del jitter medio en la mayoría de pares explorados del músculo frontal izquierdo. Los anticuerpos anti músculo estriado fueron positivos a título alto, no se solicitaron anticuerpos anti AChR, ni anti MuSK. Se realizó un TAC torácico que fue normal. En el TAC craneal se observaron áreas hipodensas periventriculares e infartos lacunares en ganglios basales. Se inició tratamiento con piridostigmina y posteriormente con inmunoglobulinas intravenosas y con mofetilmicofenolato con mejoría clínica importante, permaneciendo asintomática al alta. Al cabo de 3 meses persiste mejoría parcial sin otra complicación.

Discusión

La MG tiene una distribución bimodal en la mujer y unimodal en el hombre con 2 picos a los 45-55 y 70-85 en la mujer y a los 70-80 en el hombre^{9,10}.

En los últimos 10 años está aumentando la incidencia y prevalencia de MG, fundamentalmente a expensas de la MG de aparición tardía^{1,8,9}. La mayor incidencia hasta ahora se ha registrado en España, Dinamarca, Japón y Canadá^{1,8,9} con tasas de incidencia de

MG en mayores de 65 años de 52,9⁹ y de 62,38 casos por millón de habitantes y año⁸.

En el año 2004 Castilla et al. publicaron un trabajo retrospectivo de revisión de todos los casos de MG ocurridos en mayores de 65 años a lo largo de 8 años en un hospital comarcal de la provincia de Sevilla. Obtuvieron 9 casos de MG, con una edad media en el momento del diagnóstico de 69 años. Solo había 2 casos diagnosticados en mayores de 80 años y ningún caso diagnosticado con edad mayor a 85 años presentaba afectación generalizada¹².

Se ha objetivado que mientras los casos diagnosticados de MG caen bruscamente en los mayores de 80 años, existe un porcentaje elevado de mayores de 75 años de la comunidad (0,71%) con anticuerpos anti AChR lo que supondría que un gran número de casos con MG no son diagnosticados en los mayores de 80 años¹⁰.

A diferencia de la MG del adulto donde predomina en las mujeres (3:1), en edades tardías la relación mujer/hombre tiende a equilibrarse¹⁻⁷.

En la mayoría de los estudios en mayores de 60 años el límite de edad está en torno a 85 años^{4,7,8}.

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es muy variable, oscilando entre los 3 meses⁵ y los 31 meses⁶; en nuestros casos fueron 2 meses.

En el anciano la mayor parte de los casos de MG se presentan de forma generalizada (65-87%), y tan solo un 13-35% se presentan de forma ocular aislada²⁻⁸. Suele predominar la afectación ocular, la disfagia y signos bulbares y en algún caso afectación de la musculatura cervical con caída de la cabeza^{5,7}.

La presencia de timoma en el diagnóstico es variable oscilando desde el 4% hasta el 21,5%^{1-6,8}.

Los pacientes mayores suelen tener mayor incidencia de fenómenos autoinmunes asociados a la MG^{5,8}.

El diagnóstico (tabla 1) es más difícil en el anciano: la ptosis palpebral es relativamente frecuente en el anciano y en el 50% de los casos no se encuentra la causa, además es más difícil de objetivar ya que disminuye de forma fisiológica el área palpebral; la presencia de cataratas o degeneración macular hace más difícil que el anciano perciba la diplopía; se piensa antes en una causa local o una diabetes ante una oftalmoplejía. La modificación de la voz, debilidad o fatiga son inespecíficos en el anciano, especialmente en aquellos con comorbilidad; ante sintomatología bulbar como disfagia se tiende a considerar una afectación vascular vertebrobasilar, o de ganglios basales o una afectación de motoneurona. El fenómeno de la fatigabilidad muscular es de más difícil interpretación en los ancianos^{1,6,7}. La gran disponibilidad y sobredependencia de las pruebas de imagen y la alta presencia de infartos silentes conduce al sobrediagnóstico de ICTUS en detrimento de MG^{6,10} como así fue en nuestro segundo caso.

El EMG es diagnóstico en el 52,5-62%^{2,5,6}. Se pueden utilizar 2 procedimientos: EMG tras estimulación repetitiva, menos sensible y específico, obteniendo una reducción de la amplitud del

Tabla 1

Diagnóstico de la miastenia gravis de edad tardía

<p>Edad mayor a 60 años. Relación hombre/mujer 1:1</p> <p>A. Signos y síntomas característicos (predominan las formas generalizadas)</p> <p>Uno o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diplopía, ptosis, disartria, debilidad en la masticación, dificultad en la deglución, debilidad muscular en extremidades, cuello, respiratoria con ROT preservados 2. Debilidad incrementada durante el ejercicio y uso repetitivo con recuperación parcial de la fuerza tras períodos de reposo 3. Mejoría sustancial en la fuerza seguida de la administración de fármacos anticolinesterásicos <p>Y uno o más de los siguientes:</p> <p>B. EMG y estimulación repetitiva de un nervio periférico: respuesta descendente. Los estudios de fibra única muestran aumento del jitter</p> <p>C. Anticuerpos anti receptores de acetilcolina</p>

potencial evocado motor y EMG de fibra aislada que tiene una sensibilidad para el diagnóstico de MG elevada (92%) si se estudia un músculo con debilidad clínica; obteniendo un incremento del jitter medio, es decir un incremento de la variabilidad del tiempo de transmisión en las placas terminales motoras examinadas de ese músculo.

El test del edrofonio (Tensilon) ha dejado de realizarse debido a los riesgos de bradicardia e hipotensión, reservándose para los casos que requieren un diagnóstico urgente. El test del hielo se puede utilizar cuando existe ptosis: la aplicación de hielo a los párpados afectados mejora la ptosis debida a MG en el 80% de los casos pero no mejora si la ptosis es debida a otras patologías.

Los anti-AChR son altamente específicos de MG. Aparecen en el 85-95% de pacientes con MG generalizada y en el 40-70% de MG ocular.

En los ancianos predomina la forma seropositiva de la MG 83% - 91%^{5,6}, aunque con títulos de anticuerpos anti AChR mas bajos que en los jóvenes¹. Suelen tener más frecuentemente que los jóvenes anticuerpos frente a antígenos de músculo estriado, particularmente anti titin. Los casos seropositivos se asocian con sintomatología bulbar, ocular, cervical y respiratoria¹. A diferencia del joven en los casos seronegativos los anticuerpos anti MuSK son menos prevalentes.

El tratamiento de las crisis miasteniformes se fundamenta en el uso de corticoides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas. El tratamiento crónico es a base de anticolinesterásicos (93%) utilizados en casos leves y con efecto sintomático; corticoides e inmunosupresores como metotrexate, ciclosporina, azatioprina, y micofenolato³⁻⁶. Los inmunosupresores consiguen reducir la dosis y retirar los corticoides y su efecto comienza al cabo de semanas o meses por lo que se deben iniciar junto con los corticoides. En ancianos en caso de precisar corticoides hay que hacer profilaxis frente a la osteoporosis. El uso de corticoides e inmunosupresores está asociado en los mayores a una mayor incidencia de infecciones graves lo que requiere una vigilancia estrecha.

No está demostrada la eficacia de la timectomía en el tratamiento de la MG de aparición tardía^{1,5} y habrá que considerarla en cada caso de forma particular.

Durante la evolución de la MG se produce una progresión de la enfermedad en el 38-40% de los casos^{2,3,6}. La mortalidad directamente atribuible a la MG oscila entre el 5% en estudios prospectivos

con seguimiento medio de 4,5 años³ o de al menos un año⁴ y una mortalidad atribuible del 11-18% en estudios retrospectivos de 7 a 22 años⁵⁻⁷. El riesgo de mortalidad aumenta en presencia de cáncer, grado de Osserman III (debilidad general aguda o subaguda y afectación de la musculatura bulbar o respiratoria) y grado IV (afectación generalizada grave tardía tras años de miastenia en fases I ocular, o II afectación generalizada) y edad avanzada⁵.

Hay que pensar en la posibilidad de MG en el anciano cuando aparece de forma subaguda debilidad de musculatura craneal. Los síntomas sugerentes de MG son: disfagia al final de la comida, ptosis palpebral, diplopia, debilidad en musculatura ocular, cambios en la voz y fatigabilidad muscular. Ante la duda habrá que solicitar anticuerpos anti AChR y un EMG; al fin y al cabo la MG es una enfermedad tratable.

Bibliografía

1. Aarli JA. Myasthenia Gravis in the elderly. Is it different? *Ann NY Acad Sci.* 2008;1132:238-43.
2. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology.* 1990;40:786-90.
3. Slesak G, Melms A, Gerneth F, Sommer N, Weisert R, Dichgans J. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann NY Acad Sci.* 1998;841:777-80.
4. 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.
5. Fraisse T, Labauge P, Camu W, Arlaud P, De Wazières B. Myasthénie du sujet âgé: diagnostic, comorbidité et évolution. À propos de 45 cas. *Presse Med.* 2007;36:9-14.
6. Durand F, Camdessanché JP, Jomir L, Antoine JC, Cathébras P. Myasthenia in elderly patients: a series of 23 cases. *Rev Med Interne.* 2005;26:924-30.
7. Barbaud A, Carlander B, Pagès M. Formes tardives de myasthénie. Étude comparative avec la myasthénie du sujet jeune. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162:990-6.
8. Aragonés JM, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003;60:1024-6.
9. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology.* 2011;76:1526-8.
10. Somnier F. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology.* 2005;65:928-30.
11. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM, the UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1105-8.
12. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Rodríguez-Martínez M, López-Chozas JM. Miastenia gravis en el anciano: experiencia de un hospital comarcal en una patología emergente. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2004;39:222-6.