

Miastenia grave y miastenia grave ocular

Myasthenia gravis and ocular myasthenia gravis

Dra. Rosa María Naranjo Fernández, Dra. Yaimir Estévez Miranda, Dra. Teresita de Jesús Méndez Sánchez, Dra. Milagros D. Dorrego Oduardo, Dr. Raúl Rúa Martínez

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La miastenia grave es una enfermedad caracterizada por debilidad y fatiga de los músculos voluntarios debido a una transmisión anómala a nivel de la unión neuromuscular. La prevalencia es aproximadamente de 5 casos/100 000 personas. La miastenia grave puede ser bulbar, ocular o generalizada. Existen formas clínicas en la infancia como son la miastenia neonatal transitoria, la miastenia congénita y la miastenia juvenil. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentes afectados por la enfermedad. Cuando los síntomas se limitan a la musculatura cercana al ojo se denomina miastenia grave ocular. Una vez el oftalmólogo diagnostica o sospecha la miastenia grave, un neurólogo generalmente dirige la comprobación y tratamiento. El papel del oftalmólogo continúa siendo importante, además de chequear la motilidad y disfunción palpebral y proporcionar el alivio sintomático para estos desórdenes, debe estar alerta a la posibilidad de ambliopía.

Palabras clave: miastenia grave, miastenia grave ocular.

ABSTRACT

Myasthenia gravis is an illness characterized by weakness and fatigue of the voluntary muscles due to an anomalous transmission at neuromuscular juncture. The prevalence rate is approximately 5 cases/100 000 people. Myasthenia gravis can be bulbar, ocular or widespread. Clinical forms exist in the childhood such as neonatal transitory myasthenia, congenital myasthenia and juvenile myasthenia. The ocular facial and bulbar muscles are the most frequently affected by this illness. When the

symptoms occur in the musculature close to the eye, it is named ocular myasthenia gravis. Once the ophthalmologist suspects of or diagnoses myasthenia gravis, a neurologist generally leads the confirmation tests and the treatment. The role of the ophthalmologist continues being important, since he should check the palpebral motility and dysfunction, provide the relief to symptoms and be alert to the probable amplyopia.

Key words: myasthenia gravis, ocular myasthenia gravis.

INTRODUCCIÓN

La miastenia grave (MG) es una enfermedad caracterizada por debilidad y fatiga de los músculos voluntarios debido a una trasmisión anómala a nivel de la unión neuromuscular.¹ Constituye una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una fatiga anormal de los músculos esqueléticos (estriados o voluntarios). Se afecta la unión neuromuscular que se caracteriza por la variabilidad de la debilidad muscular, que empeora o está provocada por el ejercicio del músculo o de los grupos musculares implicados, mientras que el descanso la mejora.²

Las enfermedades autoinmunes se deben a sustancias producidas por el cuerpo, denominadas anticuerpos, que atacan los tejidos del propio individuo. En la MG, estos anticuerpos se producen contra los receptores de la unión neuromuscular (el área en la que la transmisión nerviosa hace funcionar un músculo). Esta enfermedad afecta de manera diferente a los individuos y cada enfermo puede presentar debilidad en diferentes grupos de músculos.³

El término "myasthenia" deriva del griego (Mys: músculo-astheneia: debilidad) y "Gravis", del latín que significa grave o serio.^{4,5} La primera mención de un posible ejemplo de miastenia se encuentra en una carta escrita en latín por el Dr. *John Maplet de Bath* (1658) al Dr. *Thomas Browne Norwich* (Inglaterra), en la que relata el caso clínico de un niño de 7 años con fatiga muscular de las extremidades.⁶ El primero en describirla con gran precisión fue *Thomas Willis* en 1672. Esta descripción inicial aparece en el tratado "De anima brutorum", donde *Willis* describe la enfermedad como una parálisis falsa.^{4,5} Las obras de *Willis* fueron traducidas al inglés años más tardes por *Samuel Pordage* en su libro "The London practice of physick", en 1683.⁶

Pasaron 200 años desde que *Willis* publicó su descripción de la MG para que esta volviera a aparecer en la literatura médica. En 1895 *Jolly* dijo que la miastenia es una enfermedad muscular. Para demostrar esto estimuló con electricidad el músculo estriado; hoy la maniobra es conocida como *test* diagnóstico de *Jolly*.⁵

Simpson, en 1960, propuso que la MG era causada por anticuerpos antireceptor de acetilcolina (ACHRA). En 1973 *Patrick* y *Linstrom* demostraron que la MG era de origen autoinmune cuando inyectaron ACHRA a conejos que desarrollaron la enfermedad.^{4,5}

La prevalencia de la MG es aproximadamente de 5 casos/100 000 personas.^{7,8} La incidencia de esta enfermedad va de 1:30 000 a 1:20 000.^{9,10} La incidencia en EE.UU.

es de 5 a 10 casos por millón de habitantes por año lo cual resulta en una prevalencia de 25 000 casos.⁴

Puede afectar a individuos de cualquier edad⁸ después del primer año de vida,¹⁰⁻¹² sobre todo adultos jóvenes entre los 20-40 años (70 % son menores de 40 años de edad)⁸ y es más común en mujeres¹³ de 20-40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida. La MG neonatal afecta a un 15 % de los niños de madres miasténicas.⁸

Por todo lo anterior es que se realiza esta actualización en el tema desde el punto de vista oftalmológico para dotar de herramientas necesarias en el manejo y pronóstico de esta enfermedad. No se puede comentar sobre miastenia grave ocular sin conocimientos de la miastenia grave de base del paciente.

DESARROLLO

Fisiopatología

En la MG, la debilidad se presenta cuando el impulso nervioso para iniciar o mantener el movimiento no llega adecuadamente a las células del músculo; esto es causado cuando las células inmunitarias eligen como objetivo y atacan a las propias células del cuerpo (una respuesta autoinmunitaria). Esta respuesta inmunitaria produce anticuerpos que se adhieren a las áreas afectadas, impidiendo que las células musculares reciban mensajes químicos (neurotransmisores) desde la neurona.⁷

La patogénesis de la MG no se conoce por completo. Normalmente, el impulso nervioso causa la liberación de acetilcolina al espacio intersináptico, que posteriormente se difunde por este espacio y contacta con los receptores de acetilcolina que se encuentran en los pliegues postsinápticos de la placa motora. La acción de la acetilcolina se ve interrumpida por la enzima acetilcolinesterasa, que la hidroliza a ácido acético y colina. En la MG esta transmisión neuromuscular se ve perjudicada debido a una disminución del número de receptores de acetilcolina (sólo 20 a 30 % de la cantidad normal).⁴ Además, el espacio intersináptico se ensancha y el número de pliegues postsinápticos se reduce. Debido a la reducción del número de receptores de acetilcolina ya no es posible que concentraciones de acetilcolina normales tengan un efecto adecuado. Por lo tanto, los receptores ya no se estimulan y la polarización de la membrana de la fibra muscular no tiene lugar. Por lo tanto, los anticolinesterásicos tendrán un efecto favorable en la MG porque inhiben la inactivación de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa, permitiendo la disponibilidad de más acetilcolina después de un impulso nervioso.²

Genética de la MG

La forma autoinmune de la MG no se trasmite por herencia mendeliana, pero los hijos de padres con MG tienen alrededor de 1 000 veces más posibilidades de presentar la enfermedad que el resto de la población.¹⁴

El complejo antigénico de leucocitos humanos (HLA), ocupa una extensa región del cromosoma 6p21 y se divide en 3 regiones o clases; las clases 1 y 2 contienen genes que codifican moléculas de membrana que presentan epítopes antigénicos a los linfocitos. Esta combinación de genes está asociada con un gran número de enfermedades autoinmunes o relacionadas con la inmunidad. Ciertos tipos de HLA predisponen a la MG, mientras que otros la rechazan.¹⁴

Cuadro clínico

La MG puede ser bulbar, ocular o generalizada.¹¹ Existen formas clínicas en la infancia como son la miastenia neonatal transitoria, miastenia congénita y la miastenia juvenil. El trastorno puede iniciar después de una enfermedad infecciosa respiratoria superior, estrés,^{9,12} embarazo, o cualquier enfermedad y se ha observado como un padecimiento transitorio en recién nacidos de madres miasténicas.^{9,12}

La MG se relaciona con hipertiroidismo (5 %), anormalidades tiroideas (15 %), enfermedades autoinmunitarias (5 %) y carcinoma metastásico difuso (7 %).⁹ Por lo general se asume que los primeros signos pueden ser precipitados por el ejercicio muscular excesivo, enfermedades infecciosas, cirugía o puerperio, así como por emociones fuertes y tensión.² La enfermedad afecta más los miembros superiores que los inferiores, y a los músculos proximales más que a la musculatura distal. Los reflejos son siempre normales. La atrofia muscular como consecuencia de la denervación, solo ocurre en un 10 % de los pacientes.²

La debilidad muscular en estos pacientes incluye: dificultad para deglutir, arcadas frecuentes o asfixia, parálisis, músculos que funcionan mejor después del reposo, cabeza caída, dificultad para subir escaleras, dificultad para levantar objetos, necesidad de usar las manos para incorporarse desde una posición sentada, dificultad para hablar y dificultad para masticar.⁷ Algunos síntomas adicionales que pueden estar asociados con esta enfermedad: ronquera o cambio de voz, fatiga, parálisis facial, babeo y dificultad para respirar.⁷

Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentes afectados por la enfermedad.⁸ Esta predilección por ciertos grupos musculares se ha atribuido a varios factores, uno de los cuales es la diferencia de temperatura entre estos músculos. Los pacientes con MG manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones recurrentes, fiebre, agotamiento físico o emocional. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y es la base de uno de los métodos de diagnóstico clínico. Ciertos medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas, antiarrítmicos y betabloqueantes pueden empeorar la función muscular en pacientes con MG.⁸

La debilidad muscular puede precipitarse de forma aguda con compromiso muscular generalizado pero afectando especialmente a la musculatura bulbar y la función respiratoria. A menudo se diagnostica erróneamente como un cuadro histérico, en especial porque la debilidad es mayor en situaciones excitantes, pero embarazosas. Los pacientes de mayor edad sobre todo varones tiene mayor probabilidad de tener un timoma.^{9,12}

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de estos pacientes se deben descartar varias enfermedades:

- *Oftalmoplejía externa crónica progresiva*: es una entidad usualmente benigna en la infancia. Se presenta de forma esporádica o familiar con ptosis y progresión lenta a parálisis total de los párpados y músculos extraoculares. Defectos en el ADN mitocondrial han sido encontrados en algunos pacientes.¹⁵

- *Hipertiroidismo*: puede producir diplopía, exoftalmos y retracción palpebral. La ptosis es rara. El estudio de la función tiroidea y la TAC de orbita confirmarán el diagnóstico.

- *Botulismo*: oftalmoparesia y debilidad generalizada, pero las pupilas están dilatadas y son "perezosas"; la estimulación repetitiva demostrará un incremento de la respuesta.

- *Lesión intracraneal que cause oftalmoplejía*: la resonancia magnética nuclear permitirá confirmar o descartar el diagnóstico.

- *Distrofia muscular oculofaríngea*: trastorno genéticamente determinado con herencia autosómica dominante (cromosoma 14q). Síntomas de instalación lenta y progresiva. No suele existir diplopía. El electromiograma es miopático y la biopsia muscular es característica ("rimmed vacuoles").

- *Síndrome de Lambert-Eaton*: Trastorno presináptico de la unión neuromuscular que se manifiesta con debilidad muscular y fatigabilidad, arreflexia, sequedad de la boca e impotencia. Frecuentemente se asocia a cáncer (especialmente de pulmón tipo "oat-cell"). La estimulación repetitiva muestra un incremento en la respuesta y anticuerpos anticanales de calcio tipo P/Q (85 %).

- *Síndromes miasténicos congénitos*: Son raros y generalmente comienzan en la infancia. No son autoinmunes. Para su diagnóstico se requieren estudios electrofisiológicos e inmunohistoquímicos muy sofisticados que se realizan en pocos centros en el mundo.

- *La penicilamina*: Puede desencadenar una verdadera MG autoinmune, que se recupera en pocas semanas una vez suprimido el fármaco.

Otros diagnósticos a tener en cuenta son las lesiones de tallo cerebral, encefalitis epidémica, parálisis bulbar y seudobulbar, parálisis posdiftérica, botulismo, esclerosis múltiple y reacciones tóxicas a los betabloqueadores (por ejemplo propanolol). Muchos otros fármacos desenmascaran o exacerban la MG como el litio, aminoglucósidos, cloroquina y fenitoina.⁹

Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares preceden en varios meses a las manifestaciones en otros músculos del cuerpo.¹⁶ La musculatura ocular extrínseca es particularmente afectada o, al menos, delatora de la enfermedad.¹⁷ La MG puede mimetizar cualquier otro cuadro oftalmopléjico, infra, supra o internuclear. Es frecuente la limitación de la elevación.⁵

Cuando los síntomas se limitan a la musculatura cercana al ojo se denomina miastenia grave ocular (MGO).¹⁷ La MGO corresponde al tipo I de la clasificación de Osserman¹⁸ o a la clase I de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA).¹⁹

La realizada por el grupo de expertos de la *Myasthenia Gravis Foundation of America*, es diseñada para identificar subgrupos de pacientes con MG que comparten distintos aspectos clínicos de gravedad o del pronóstico de la enfermedad. La clasificación no sirve para evaluar la evolución.¹⁴

La clasificación clínica propuesta por Osserman sigue aceptándose, con mayores o menores modificaciones, por la mayoría de autores. Se basa en la rapidez de instauración de los síntomas, el grado de severidad y el patrón de distribución de los grupos musculares (Osserman y Genkins, 1971).²⁰ Dicha clasificación es la siguiente:

- *Grupo I*: Miastenia ocular. Las manifestaciones clínicas están limitadas a los músculos oculares, aunque puede aceptarse la extensión al orbicular de los párpados. Comprende un 15 % de los pacientes.

- *Grupo IIA*: Miastenia generalizada ligera. Generalmente de comienzo lento, a menudo ocular, se extiende gradualmente a la musculatura esquelética y bulbar, y respeta los músculos respiratorios.

- *Grupo IIB*: Miastenia generalizada moderada. El comienzo es gradual, a menudo ocular, progresando a una afectación más severa de la musculatura esquelética y bulbar, pero respetando también los músculos respiratorios.

- *Grupo III*: Miastenia aguda fulminante. De comienzo rápido y con afectación generalizada que incluye los músculos respiratorios. Comprende un 10-15 % de los pacientes.

- *Grupo IV*: Miastenia grave tardía. Los síntomas graves, incluyendo los respiratorios, aparecen con un intervalo de al menos dos años después del comienzo de los grupos I y II. Menos del 10 % de los pacientes pertenecen a este grupo.

Los grupos IIA y IIB incluyen la mayoría de pacientes, 50-70 %. La diferencia entre ambos estriba en la afectación especialmente severa de los músculos bulbares (orofaríngeos) en los pacientes del grupo IIB.

Clínicamente los signos oculares son particularmente frecuentes de un 75 %⁵ a un 90 % de los casos,¹⁷ la debilidad de los músculos extraoculares es la primera manifestación de esta enfermedad entre un 60 %² y 70 %¹⁵ de los pacientes.²

En el 70 % de los pacientes las manifestaciones clínicas están limitadas a los músculos extraoculares durante el primer mes, y en el resto de los casos la lesión de estos músculos se prolonga durante todo el curso de la enfermedad. Estos pacientes tienen MGO, aunque las pruebas muestren alteración de otros músculos.¹⁶

El 20 % de los pacientes tiene remisiones temporarias, especialmente durante el primer año, y pueden durar un promedio de cuatro años. Las remisiones son significativamente más frecuentes en las mujeres que en los hombres. La administración de compuestos de anticolinesterásicos mejora la sintomatología, especialmente la ptosis, pero no aumenta las remisiones.¹⁶

El 80 % de los pacientes con MGO avanza hacia la forma generalizada: el 20 % dentro del mes, el 48 % dentro de los 6 meses, el 20 % dentro del año y el 12 % después del año; pero si después de los 2 años solamente persiste la MGO,¹⁶ es muy probable que la enfermedad se limite a ese territorio solamente.^{21,22}

La alteración de la motilidad de los músculos orbitarios produce estrabismo y diplopía,^{16,18,23} a menos que estén simétricamente afectados. Dos tercios de los pacientes presentan ptosis y diplopía. Menos del 10 % de los pacientes tiene ptosis solamente y por debajo del 30 % presentan solo diplopía.¹⁸ Al término de 1 a 2 años de la enfermedad, muchos pacientes dejan de tener ptosis o diplopía. La acomodación del iris y del cristalino no está afectada.¹⁶

Los músculos más sensibles son los que controlan la motilidad ocular, además del orbicular de los párpados y el elevador del párpado superior,¹⁸ este último al igual que el oblicuo superior según la opinión de algunos autores son los más afectados.¹⁶ Hay una incapacidad para mantener la mirada hacia arriba, signo de fasciculación

palpebral de Cogan¹¹ (breve disparo hacia arriba del párpado junto al movimiento sacádico del ojo desde la depresión hacia la posición primaria de la mirada).¹¹

La ptosis y la diplopía son las manifestaciones clínicas iniciales de la mitad de los casos de MGO y cuando la enfermedad se generaliza a territorios neuromusculares extraoculares, el paso desde MGO suele ser rápido, por lo que el reconocimiento de esta tiene un interés terapéutico y un pronóstico añadido.¹⁸

La ptosis palpebral puede ser unilateral o bilateral y normalmente asimétrica.¹⁷ Debido a la ley de Hering de igual inervación, cuando la MGO es unilateral, el paciente tiende a elevar los párpados, lo que produce irritación en el ojo sano por exposición al ambiente.²² Algo interesante es cuando el paciente tiene parálisis palpebral de un lado cuyo ojo es el dominante; en este caso hay retracción del párpado superior del otro lado, por el esfuerzo que hace el paciente para abrir su ojo dominante (ley de Hering); si uno sostiene el párpado con los dedos, se normaliza el párpado del otro lado, como también lo hace el tensilon y la prostigmina. *Walls* describió este fenómeno en 1945 y lo nombró *See-Saw blefaroptosis*.⁵ Este signo ptósico aumenta al mantener un rato la mirada hacia arriba (*test de Simpson*), después de realizar movimientos repetidos de mirada hacia arriba, y también se induce al enfermo a mirar una luz potente. La ptosis palpebral adquirida, que aumenta con el esfuerzo es un signo evocador de MGO.¹⁷ La ptosis empeora a medida que avanza el día y la fatiga visual. Si un párpado es elevado manualmente y el paciente dirige la mirada hacia arriba, el párpado contralateral mostrará ligeros movimientos oscilatorios.¹⁷

La MG es la única consideración diagnóstica en un paciente con ptosis palpebral de intensidad variable e indolora. Las pupilas no se modifican en la MG y esto la diferencia del síndrome de Claude Bernard Horner. Los trastornos del encéfalo generalmente se asocian con patología del sistema nervioso central.²²

La diplopía es frecuentemente vertical aunque cualquiera de los músculos extraoculares puede estar afectado. Puede ser visto una oftalmoplejía seudointernuclear. Pacientes con desviaciones estables pueden ser beneficiados con la cirugía del músculo, inyección de la toxina botulínica o la combinación de ambos procedimientos.¹⁷

Después de la ptosis, la segunda manifestación más frecuente de la MGO es la visión doble y borrosa por paresia del músculo ocular externo que se puede asociar con inestabilidad en la marcha. Estos síntomas mejoran al cerrar el ojo. Existen movimientos sacádicos,²² los movimientos nistágmicos pueden presentarse en las posiciones extremas de la mirada.

El carácter fluctuante de la debilidad, la fatiga muscular y la normalidad de las respuestas pupilares a la luz y la acomodación son prácticamente diagnósticos de MGO. Sin embargo, es posible que el cuadro clínico sea ambiguo o incompleto, y tanto la ptosis como la diplopía pueden ser expresión de una patología diferente.¹⁸

Existen varias patologías que afectan el aparato visual y además producen afecciones de la unión neuromuscular y de los músculos oculares, como son el síndrome de Lamber-Eaton, la enfermedad de Graves, la oftalmoplejía externa crónica progresiva, el síndrome de Kearns-Sayre, la enfermedad oculofaríngea, el síndrome Wohlfart-Kugelberg-welander, la distrofia miotónica y la neuromiotomía ocular, entre otros.²⁴

Formas clínicas de la MGO en la infancia

- Miastenia grave neonatal transitoria (MGNT):

El 10-20 % de los recién nacidos de madres con MG mediada inmunológicamente sufren una forma temporal de MG. La gravedad de los síntomas no se correlaciona con la gravedad de los síntomas de la madre. El nivel de anticuerpos maternos se correlaciona con la frecuencia y la gravedad de la MGNT, la cual ocurre raramente en los niños de madres seronegativas.^{21,24-26}

Es posible que los futuros hijos de una madre afectada que ha tenido un hijo con MGNT también estén afectados. Estos niños son hipotónicos y se alimentan mal durante los 3 primeros días. En algunos recién nacidos, los síntomas pueden retrasarse 1-2 días. Los síntomas suelen tardar menos de dos semanas en manifestarse, pero pueden continuar durante unas 12 semanas, lo cual se correlaciona con la vida media de los anticuerpos neonatales. No se sabe bien por qué algunos recién nacidos presentan debilidad y otros no, a pesar de tener concentraciones iguales de anticuerpos. Algunas madres con anticuerpos dirigidos específicamente contra los RAC fetales pueden estar asintomáticas, lo cual hace más difícil el diagnóstico de MGNT.²⁵

Todos los niños nacidos de madres miasténicas deben ser examinados cuidadosamente al nacer. La detección de anticuerpos en el niño es una evidencia importante, aunque las madres sean seronegativas y hayan dado a luz niños afectados seronegativos. La mejoría luego de una inyección de 0,1 mg/kg de edrofonio apoya el diagnóstico de MGNT, pero puede ser difícil evaluar la respuesta al fármaco en un neonato intubado y ventilado. La mejoría después del edrofonio no distingue a la MGNT de algunos síndromes miasténicos congénitos. Una disminución de la respuesta a la estimulación repetitiva de un nervio confirma la transmisión neuromuscular anormal, pero tampoco distingue a la MGNT de aquellos síndromes.²⁵

Los recién nacidos afectados con trastornos de la deglución o respiratorios requieren tratamiento sintomático. También lo requieren algunos síntomas oftalmológicos: movimientos oculares limitados, ptosis y debilidad de los músculos orbiculares de los ojos (15 %).^{21,25,26} En los pocos niños que presentan debilidad respiratoria estaría indicada la plasmaféresis.^{25,26}

- Síndromes miasténicos congénitos (SMC):

Trastornos miasténicos que afectan a lactantes cuyas madres no han sido ni serán nunca casos de MG, pero puede afectar a hermanos de la misma familia, por lo que se sospecha una base genética.²⁵

Comienza antes de los 2 años (42 %) y el 58 % antes de los 20 años. Los síntomas oftalmológicos: oftalmoplejía, ptosis bilateral y debilidad de ambos músculos orbiculares de los ojos poco después del nacimiento, son los que predominan. A la electromiografía hay un trastorno de la transmisión neuromuscular general.^{25,26}

La miastenia congénita se debe sospechar en cualquier recién nacido o lactante con ptosis u oftalmoparesia. La debilidad que varía de tiempo en tiempo debe hacer sospechar la miastenia. En los niños de más edad, un interrogatorio cuidadoso permitirá detectar a otros familiares afectados.^{24,25}

La inyección subcutánea de edrofonio produce a menudo una mejoría transitoria de la motilidad ocular. En algunos músculos de las extremidades se observa una respuesta disminuida a la estimulación repetitiva de un nervio, pero si los músculos de las manos muestran una respuesta normal, puede ser necesario probar los músculos proximales o faciales. La combinación del examen clínico, la respuesta al tratamiento y los hallazgos electromiográficos suelen ser suficientes para hacer el diagnóstico definitivo de miastenia congénita y, en algunos casos, para caracterizar el subtipo.²⁵

En algunos niños, la debilidad responde a la 3,4-diaminopiridina. La timectomía y la inmunosupresión no son efectivas.²⁴

- Miastenia juvenil:

Se refiere a los síndromes de enfermedad ocular limitada o de debilidad generalizada que son virtualmente idénticos en presentación, patogénesis, evolución y tratamiento a la forma adulta de la enfermedad.^{21,26}

Comienza después del primer año de la vida en el 25 % de los casos y después de los 10 años el 75 %. Los signos oftalmológicos son ptosis, diplopía y diplejía facial. Presenta síntomas bulbares como disartria, disfagia, fatiga, dificultad para respirar o regurgitación nocturna de las secreciones salivales.^{21,26}

Sus formas clínicas: leve (potencialmente amenazadora para la vida) y la maligna que es una variedad aguda que aparece de 2-10 años caracterizada por síntomas bulbares agudos que progresan hasta insuficiencia respiratoria aguda en un plazo de 24 horas.^{21,26}

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la MG está basado en la historia del paciente (fluctuación de la debilidad del músculo) y en la comprobación de su capacidad muscular después del ejercicio, el cual provoca, o bien agrava, la debilidad muscular. Existe una variedad de pruebas que pueden sugerir o confirmar el diagnóstico. La electrofisiología resulta de utilidad para respaldar el diagnóstico. La biopsia de músculo suele ser normal.^{2,22}

La MG carece de un criterio diagnóstico estándar, por lo que este se apoya, además de en la clínica típica, en los hallazgos de cuatro pruebas diagnósticas: la prueba del edrofonio, la estimulación nerviosa repetitiva, el estudio del *jitter* mediante electromiografía de fibra simple (SFEMG) y la determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (anti-AChR).²⁷⁻²⁹ Ante una prueba de resultado impreciso, la clínica es prioritaria.²²

- Prueba de la anticolinesterasa:

Los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa prolongan la vida de la acetilcolina, ya que permiten una mejor interacción de este neurotransmisor con los receptores disponibles y alivian los síntomas de la MG. El fármaco más utilizado es el edrofonio por su rápida y corta acción. La prueba consiste en administrar 2 mg intravenosos (IV) de este fármaco aguardando 30 s a la aparición de algún signo de mejoría objetiva^{18,29} sobre alguno de los músculos más afectados (por ejemplo la dificultad en hablar o en mantener los brazos en posición de abducción trasera). Si no se produce ningún cambio, se administra una dosis de 8 mg IV (esta dosis puede ser administrada en dos veces si el paciente experimenta efectos secundarios como náuseas, salivación, diarrea o bradicardia. Si estos síntomas son severos, se pueden contrarrestar con atropina (0,6 mg).²⁹ La prueba del edrofonio tiene una sensibilidad que se aproxima al 95 %, pero no es específica, ya que se puede observar la respuesta en otros trastornos de neurotransmisión como el síndrome de LambertEaton, el de Guillain Barre, las neuropatías craneales compresivas y las patologías del encéfalo. La prueba del edrofonio no está recomendada en pacientes con arritmias y con asma bronquial.²²

- Anticuerpos del suero:

No todos los pacientes con MGO tienen anticuerpos antireceptor de acetilcolina (AChR) circulante y puede haber falsos negativos y también se pueden observar falsos positivos. Los falsos positivos de anticuerpos AChR se presentan en la enfermedad hepática autoinmune, el lupus eritematoso, la artritis reumatoidea, el síndrome de LambertEaton, las neuropatías inflamatorias, la esclerosis lateral amiotrófica, la patología tiroidea, el timoma, la administración de penicilamina-D y en los pacientes con familiares de primer grado que tienen MG.²² No existe correlación entre la presencia, ausencia o el nivel de AChR y la intensidad o distribución de la MG.²²

- Anticuerpos antireceptor de acetilcolina:

Los anticuerpos para los receptores de acetilcolina están presentes en el 80 % de los pacientes miasténicos pero solo en el 50 % de los casos en que la enfermedad se manifiesta solo en los músculos oculares. El hallazgo de anticuerpos anti-AChR es una prueba definitiva de la enfermedad, pero unos resultados negativos no excluyen la enfermedad. Por otra parte, los niveles de anticuerpos no se corresponden con la severidad de la enfermedad.^{2,29}

- Prueba de atropina-neostigmina:

Se administra 0,5 mg de atropina y esperar 5 minutos. Si la debilidad muscular mejora entonces se trata de un efecto placebo. Administrar 1,5-2,0 mg de neostigmina (metilsulfato) im; si la prueba es positiva la debilidad muscular mejora o desaparece al cabo de 5-10 minutos; este efecto durará de una hora a una hora y media; si la prueba es negativa, repítase al final del día después de haber realizado ejercicio muscular intenso.²

- Electrodiagnóstico:

La sospecha de MGO requiere una evaluación mediante electrodiagnóstico, especialmente cuando la clínica no es clara y los anticuerpos AChR son negativos.²²

El electrodiagnóstico es la estimulación repetida de algunos nervios. Los músculos más adecuados son los músculos más débiles o los más proximales.^{18,29} La aguja del electromiograma (EMG) puede demostrar potenciales de acción de unidad motora de corta duración, baja amplitud y polifásica, signos que son inespecíficos. La sensibilidad para MGO es pobre, pero la especificidad es alta (8998 %).²² Se administran descargas eléctricas a razón de 2-3/seg y se registran los potenciales de acción. En los individuos normales, la amplitud de los potenciales evocados musculares no cambia con el tiempo, mientras que en el caso de los pacientes con miastenia grave, se observa una reducción de la amplitud de las respuestas evocadas de un 10-15 %.^{18,29} Se destaca que la disminución de una estimulación a lo largo del tiempo en un músculo de la extremidad no significa que se progrese hacia una MG generalizada.²²

La electromiografía de fibra simple (SFEMG) posee una sensibilidad del 62 al 99 % para detectar MG y tiene una especificidad del 66 al 98 %, pero su aplicación está limitada debido a los requerimientos de un equipo técnico con mucha experiencia. Cuando la SFEMG es normal en un músculo débil, dicha debilidad no se debe a un trastorno de transmisión neuromuscular.²²

- Estudios radiológicos:

Un 10 % de los pacientes con MG padecen timomas. La mayoría de estos tumores son benignos pero son localmente invasores. Por esta razón, se recomienda obtener una

tomografía computarizada o una resonancia magnética de torax en todo paciente diagnosticado con MG.⁸ Los pacientes por debajo de los 40 años de edad sin timoma suelen tener un timo hiperplásico; en los pacientes ancianos el timo suele ser normal (atrófico).¹¹

- Otras pruebas:

Las pruebas del hielo, la del reposo y la del sueño pueden ayudar al diagnóstico. La prueba del hielo consiste en aplicar un apósito con hielo sobre el ojo durante 2-5 minutos y comprobar mejoría de la ptosis palpebral.²² La prueba del reposo consiste en que el paciente mantenga los ojos cerrados durante 5 minutos y luego evaluar la posibilidad de mejoría.²² En la prueba del sueño, el paciente yace con los ojos cerrados en un ambiente oscuro durante 30 minutos y luego se comprueba el resultado.²² Estas pruebas en general se utilizan cuando la prueba del edrofonio está contraindicada.²²

- Otras evaluaciones:

Se recomienda estudiar la función tiroidea porque es una enfermedad frecuentemente asociada con la MGO. La MG y la enfermedad de Graves se suelen presentar en forma asociada y esto genera confusión diagnóstica. El tratamiento de la disfunción tiroidea puede mejorar la debilidad de la MG. Otra afección que se debe investigar es la anemia perniciosa. Se indicará una radiografía de tórax para excluir timoma, aunque en la MGO el timoma es raro. Si se va a realizar un tratamiento inmunosupresor, se debe descartar la posibilidad de tuberculosis.²²

Tratamiento

Una vez el oftalmólogo diagnostica o sospecha la MG, un neurólogo generalmente dirige la comprobación y el tratamiento. El papel del oftalmólogo continúa siendo importante, además de monitorear la motilidad y disfunción palpebral y proporcionar el alivio sintomático para estos desórdenes, el oftalmólogo debe estar alerta a la posibilidad de ambliopía.⁷

En la MGO el médico debe controlar al paciente por la posibilidad de que la enfermedad progrese hacia una MG generalizada. Se iniciará tratamiento no farmacológico que produce una mejoría adecuada, pero a menudo no está considerado como tratamiento por los neurólogos.²²

- Enfoques no farmacológicos:

Los ajustes en el estilo de vida pueden permitir la continuación de muchas actividades. Hay que planificar la actividad para permitir períodos de descanso programados. La oclusión de un ojo con parches oculares o lentes de contacto opacos pueden eliminar la visión doble, pero reducen el campo visual. Los prismas pueden corregir la diplopía temporariamente, pero debido a la naturaleza variable del alineamiento de los ejes visuales este sistema es de relativa eficacia. De todas formas hay pacientes que prefieren estos métodos al tratamiento farmacológico.²² Igualmente, debe evitarse el estrés y la exposición excesiva al calor porque pueden empeorar los síntomas. La cirugía también se puede efectuar en los músculos del ojo.

- Inhibidores de la AChE:

Algunos medicamentos, como neostigmina o piridostigmina, mejoran la comunicación entre el nervio y el músculo. Algunos autores como *Prieto Díaz*, refieren que los anticolinesterásicos tienen muy poco efecto en la forma ocular de la enfermedad.

La piridostigmina es el agente más utilizado para aliviar el déficit ocular. Es eficaz para la ptosis palpebral, pero no para la diplopia y las manifestaciones motoras relacionadas. La otra limitación es que la respuesta a la piridostigmina decrece a lo largo del tiempo.²² La dosis inicial es de 30-60 mg 3 veces por día y se puede aumentar hasta 90-120 mg cada 3-4 horas por día cuando resulta ser eficaz y sin efectos colaterales.^{5,22} Las complicaciones están relacionadas con los efectos muscarínicos, particularmente calambres abdominales, náusea, vómitos y diarrea que se presentan en al menos un tercio de los pacientes. Estos efectos colaterales se pueden corregir con atropina o glucopirrolato.²²

Los inhibidores de la AchE están contraindicados relativamente en las bradiarritmias, los trastornos reactivos de las vías aéreas y en la hipertrofia prostática.²² La prostigmina está disponible en pastillas de 15 mg su efecto dura de 2-3 h tiende a causar efectos colaterales gástricos más importantes que la piridostigmina.⁵

- Tratamiento inmunosupresor:

Cuando otros tratamientos no mejoran los síntomas, los pacientes pueden recibir inmunoglobulina intravenosa. El paciente típico no se beneficiará significativamente con los tratamientos expuestos y su déficit visual puede ser tan intenso que es necesario recurrir a los corticosteroides o a otros tratamientos inmunosupresores. Salvo contraindicaciones precisas, se utilizará la prednisona para tratar la MGO.²² En dosis de 10-20 mg/día, y puede aumentarla en 5-10 mg adicionales cada 3 días hasta corregir los síntomas. La respuesta se suele observar durante las primeras semanas del tratamiento. La dosis máxima es de 60-80 mg/día.^{5,22} Si los síntomas mejoraron o desaparecieron durante un mes se puede ajustar la dosis y disminuirla progresivamente a 5-10 mg/día cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg/día. Las reducciones rápidas de prednisona pueden producir recidivas de los síntomas. La mayoría de los pacientes necesitan dosis de mantenimiento durante años y la dosis deberá ser aumentada ante las recidivas.²²

Con la prednisona se logra una mejoría significativa en el 72-96 % de los pacientes. No hay razón para administrar la prednisona en dosis divididas durante el día ya que basta con una sola dosis a la mañana.²² No está demostrada por estudios basados en la evidencia de que la prednisona prevenga o reduzca la tasa de MG.²²

En los pacientes con poca tolerancia a la prednisona o que tienen síntomas de MGO muy severos, se deberá recurrir a la azatioprina que demostró ser eficaz en el tratamiento de la MGO. La ciclosporina, el tacrolimus y el mofetil micofenolato permiten reducir la dosis de corticosteroides.²²

La plasmaféresis, es una técnica para eliminar del cuerpo el plasma de la sangre que contiene anticuerpos y reemplazarlo por líquidos (plasma donado libre de anticuerpos u otros líquidos intravenosos), puede disminuir los síntomas hasta por 4 a 6 semanas y a menudo se emplea para optimizar las condiciones antes de la cirugía. A menudo, la plasmaféresis se utiliza en situaciones graves para ayudar a superar la crisis.

En resumen la terapia actual apunta para aumentar la cantidad de acetilcolina disponible a través del uso de agentes anticolinesterásicos, o para disminuir la reacción autoinmune con corticoides, también agentes inmunosupresores, como el azatioprina, ciclosporina A, mofetil, e incluso plasmaféresis o timectomía. Si el cuadro empeora y se nota que los agentes anticolinesterásicos no son eficaces en el

mejoramiento de la motilidad ocular así como para las otras manifestaciones de la MG, entonces serán más efectivos los esteroide u otros tratamientos directos en contra de la respuesta autoinmune. Sin embargo, el riesgo y las complicaciones del uso de los esteroides, inmunosupresores, plasmáferesis y timectomía en la MGO permanecen en pura controversia.⁶

- Cirugía:

La cirugía del músculo es útil en las raras ocasiones en que el paciente tiene un estrabismo fijo. La toxina botulínica para lograr el alineamiento ocular debe ser usada cautelosamente teniendo en cuenta el potencial bloqueo sistémico de la transmisión neuromuscular.²²

La cirugía de estrabismo se ha realizado en los pacientes con las desviaciones estables por lo menos 5 meses, usando técnicas quirúrgicas de estrabismo convencional. La presencia de enfermedades sistémicas es una consideración importante al decidir el método de anestesia, no obstante la anestesia general no tiene contraindicación absoluta cuando la enfermedad está controlada.⁶

La eliminación quirúrgica del timo (timectomía) puede dar como resultado una remisión permanente o una menor necesidad de medicamentos. La timectomía en general no está indicada, excepto que exista un timoma.²²

Complicaciones

Pueden sobrevenir algunas complicaciones como son: limitaciones en el estilo de vida (posible), efectos secundarios de los medicamentos (ver medicamento específico), complicaciones quirúrgicas y la crisis miasténica (dificultad para respirar) que puede ser potencialmente mortal.

CONCLUSIONES

No hay cura, pero es posible una remisión a largo plazo. En muchos casos puede haber una restricción mínima de la actividad. Los pacientes que solo presentan síntomas oculares (miastenia grave ocular) pueden progresar hasta presentar la miastenia generalizada con el tiempo.

El embarazo es posible para una mujer con miastenia grave, pero debe ser supervisado muy de cerca. El bebé puede debilitarse temporalmente y requerir medicamentos durante algunas semanas después del nacimiento, pero por lo general no desarrolla la enfermedad.

El oftalmólogo debe mantener un examen frecuente de la motilidad ocular y la función palpebral para evitar la ambliopía. Además en muchas ocasiones el oftalmólogo detecta en los pacientes con MGO la progresión hacia una MG generalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanski JJ, Dafydd JT. El ojo en las enfermedades sistémicas. 2da ed. España: Editorial Marvan; 1992.

2. Sánchez Salorio M, Díaz Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez Ares MT. Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. LXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología; 2001.
3. Torpy JM, Glass TJ, Glass RM. Myasthenia Gravis. JAMA 2005;293(15):1940.
4. Mimenza Alvarado A, Téllez Zenteno JF, García Ramos G, Estaño B. La historia de la miastenia gravis. Los hombres y las ideas. Neurología [Internet]. 2007 [citado 7 de diciembre de 2009]; 22: [aprox 19 p.]. Disponible en: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbnuZXVyb2xvZ2lhY3JpdGljYXxneDozODEyZjI2MGJIMmUxNGRj>
5. Prieto Díaz J, Souza Dias J. Estrabismo. 5ta ed. Argentina: Ediciones científicas Argentinas; 2005.
6. López Cano M. Miastenia gravis y timoma. Factores pronósticos. España: Barcelona; 2001.
7. MedlinePlus. Miastenia Grave [Internet]. 2013 [citado 7 de diciembre de 2009]; [7 pantallas] Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000712.htm>
8. Medicosecuador. Miastenia Gravis: diagnostico y tratamiento [Internet]. 2008 [citado 7 de diciembre de 2009]; [10 pantallas]. Disponible en: http://www.medicosecuador.com/revecuatneurol/vol9_n1-2_2000/miastenia_gravis.htm
9. Vaguan DG, Asbury T, Paul RE. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. EE.UU: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
10. Wright KM, Spingel PH, Thompson LS. Handbook of Pediatric Neuro-Ophthalmology. EE.UU: Springer; 2006.
11. Kanski JJ. Oftalmología clínica. Madrid: Elsevier; 2004.
12. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. EE.UU: Butterworth Helnemann Elsevier; 2007.
13. Díez Tejedor E, Frank A, Cruz Martínez A. Enfermedades de la unión neuromuscular (placa motora). En: Codina A (editor). Tratado de neurología. Madrid: ELA; 1994. p. 855-66.
14. Toyka KV, Drachman DB, Griffen DE, Pestronk A, Winkelsrein JA, Fishbeck KH, et al. Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. N Engl J Med. 1977;296(3):125-31.
15. American Academy of Ophthalmology. Parte VI. Cap 11: Special Forms of Strabismus. En su: Pediatric Ophthalmology and Strabismus. USA: American Academy of Ophthalmology; 2008-2009. p.151. (Basic and Clinical Science Course; 6)
16. Intramed. Grob D, Brunner N, Namba T. Evolución de la Miastenia Gravis. Muscle Nerve [Internet]. 2008 [citado 7 de diciembre de 2009]; 37 [13 pantallas]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoID=58155>
17. Perea García J. Estrabismo. España: Artes gráficas Toledo: S.A.U; 2006.

18. Entrambasaguas M, López Bernabé R, López Alemany M. Miastenia grave ocular: aspectos diagnósticos y evolución. Rev Neurol. 2007;44(7):397-403.
19. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000;55(1):16-23.
20. Mainieri Hidalgo JA, Lépiz Cordero I. Tímectomía por Miastenia Gravis en el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia: reporte de 24 casos. Acta méd costarric [Internet]. 2000 [citado 7 de diciembre de 2009];42(2):[aprox 12 p.]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022000000200009
21. Nelson Leonard B. Oftalmología pediátrica. México: McGrawHill Interamericana; 2000.
22. Luchanok U, Kaminski HJ. Miastenia ocular, diagnóstico y tratamiento. Current Opinion in Neurology. 2008;21:815.
23. Alañón Fernández FJ, Fernández Pérez J, Ferreiro López S. Oftalmología en atención primaria. Madrid: Sociedad española de oftalmología; 2003.
24. Intramed. Howard JF Jr. Miastenia Gravis: su manejo en situaciones especiales. Foundation of America. Inc. [Internet]. 2004 [citado 7 de diciembre de 2009]; Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=58104>
25. Taylor D, Hoyt CS. Pediatric ophthalmology and estrabismus. EE.UU.: Elsevier Saunders; 2005.
26. Barton JJ, Fouladvand M. Ocular aspects of myasthenia gravis. Semin Neurol. 2000;20(1):7-20.
27. Padua L, Stalberg E, LoMonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. Clin Neurophysiol. 2000;111(7):1203-7.
28. González Hidalgo M. Estudios neurofisiológicos de la unión neuromuscular. Rev Neurol. 2005;41:163-76.
29. Monografía [Internet]. Miastenia Grave [Internet]. 2005 [citado 7 de diciembre de 2009]; [5 pantallas]. Disponible en http://www.iqb.es/monografia/diseases/e005_01.htm

Recibido: 28 de noviembre de 2012.

Aprobado: 4 de enero de 2013.

Dra. *Rosa María Naranjo Fernández*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: rnfernandez@infomed.sld.cu