

Hospital Infantil Docente «Ángel Arturo Aballí»

ESTUDIO DE APOPTOSIS LINFOIDE POR ESTEROIDES EN 1 CASO CON MIASTENIA GRAVIS. SEGUIMIENTO POR ULTRASONOGRAFÍA

Dra. Leticia de la Caridad Christian López,¹ Dra. Lidilia Abreu Díaz,² Dr. Jesús Rabassa Pérez,³ Dr. Philippe Chevalier⁴ y Victoria Parra Fernández⁵

RESUMEN

La miastenia gravis es una entidad clínica de origen autoinmune, cuya terapia habitual se realiza con drogas anticolinérgicas, la timectomía o la terapia con esteroides. Fue el objetivo del trabajo el conocer los cambios que se producen en el tamaño del área tímica, con el uso de esteroides, en una paciente de 2 años de edad, que presentaba miastenia gravis juvenil, con una hiperplasia tímica. Esta glándula alcanzó un área máxima de 1 928 mm. Con el uso de la prednisona a 60 mg por semanas se produjo una timectomía medicamentosa, con la reducción del área tímica a 439 mm y remisión total de la sintomatología. Se realizaron las mediciones periódicamente durante un año de los cambios del área de este órgano. No se produjeron recaídas de la enfermedad de base. La ultrasonografía demostró ser un método útil, por ser rápido, barato y no invasiva y permite un ajuste adecuado de la dosis de esteroides que se administrará.

DeCS: MIASTENIA GRAVIS/complicaciones; ESTEROIDES/uso terapéutico; ULTRASONOGRAFÍA/métodos; NIÑO.

La relación entre la miastenia gravis y la glándula del timo fue advertida por primera vez por *Lageart y Weiggert* en 1901.¹ En la actualidad se considera como una enfermedad autoinmune con anticuerpos circulantes y una respuesta inmuno-

celular, contra los receptores de acetilcolina en el músculo estriado. Además pueden presentarse otros trastornos inmunológicos, sobre todo hiperplasia tímica, timomas y el lupus eritematoso sistémico.¹⁻⁵

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. Jefa del Servicio de Inmunología. Hospital Infantil Docente «Ángel Arturo Aballí».

² Especialista de II Grado en Pediatría. Jefa del Servicio de Neurología. Profesora Titular. Hospital Infantil Docente «Ángel Arturo Aballí».

³ Especialista de II Grado en Imagenología. Jefe del Departamento de Medios Diagnósticos. Facultad «Julio Trigo López». Profesor Auxiliar. Hospital Infantil Docente «Ángel Arturo Aballí».

⁴ Especialista en Nutrición. Doctor en Ciencias. IRC. Montpellier, Francia.

⁵ Especialista de I Grado en Pediatría.

Esta enfermedad es poco frecuente en la infancia, y donde un diagnóstico rápido y una terapéutica eficaz, puede salvar la vida del paciente.¹ En la miastenia gravis juvenil, la glándula del timo típicamente muestra hiperplasia medular y la ptosis parpebral y la visión doble son los síntomas iniciales más comunes. En nuestro trabajo estudiamos los cambios que se producen en el área tímica como consecuencia del proceso de apoptosis sufrida por los linfocitos inmaduros presentes en el timo, producto de la terapéutica esteroidea que se administra en cada caso.

REPORTE DEL CASO

Paciente LPG, del sexo femenino y 2 años de edad, historia clínica 36222, la cual ingresa en nuestro centro el 6 de noviembre de 1995 por presentar ptosis parpebral del ojo izquierdo que se acentuaba a medida que transcurría el día.

Antecedentes patológicos familiares: asma bronquial (hermano).

Antecedentes patológicos personales: amebiasis (12 meses), piodermitis (14 meses), ptosis palpebral (18 meses).

Desarrollo psicomotor: normal. Vacunación: completa.

Antecedentes de la enfermedad actual: la niña el mismo día que comenzó tratamiento con penicilina procaínica, por una piodermitis supurada, se le presentó una ptosis palpebral del ojo izquierdo, que se acentuaba a medida que transcurría el día. Se decidió su ingreso para su estudio 3 días después del inicio del cuadro clínico.

Examen físico: ptosis palpebral del ojo izquierdo. Afectación del III y IV par craneales.

El 9 de noviembre de 1995 se le efectúa ultrasonografía tímica. Esta demostró un área tímica total de 1 282 mm². Se realizó por

examen ecográfico mediastinal, mediante un equipo móvil de tiempo real Salt 30-A de la marca Toshiba, con transductor pediátrico de 5 mHz lineal. Se determinó el índice de masa tímica a partir del área de la sección ecográfica longitudinal de ambos lóbulos tímicos, entre el borde superior de la segunda costilla y el borde inferior de la cuarta, a ambos lados del esternón. Valor de referencia: 1289 ± 265 mm² (obtenida en 50 niños controles).

Otras pruebas realizadas:

- Tomografía axial computadorizada: no presencia de alteraciones craneoencefálicas.
- Electromiografía para miastenia gravis: positivo.
- Prueba terapéutica con neostigmina (1 mg/kg/día). Regresión total de la ptosis palpebral en pocos minutos.

El día 15 de diciembre de 1995 se comienza tratamiento con mestinón hasta la dosis tope de 30 mg/kg/día; se produce remisión de los síntomas.

El 10 de enero de 1996 reaparece la ptosis palpebral. Se le administra prednisona en dosis de 30 mg por semana.

El 24 de enero de 1996 mediante ultrasonografía se detecta aumento del área tímica compatible con una hiperplasia tímica. Se aumenta la dosis de prednisona a 60 mg por semana.

El 25 de marzo de 1996, por ultrasonografía, se aprecia disminución marcada del área tímica, se reduce la dosis de prednisona a 15 mg por semana y el mestinón en dosis de 15 mg cada 8 horas. Se realizan ultrasonidos tímicos periódicamente.

El 14 de enero de 1997 no se aprecia recaída de los síntomas. Examen físico: negativo (figura y tabla).

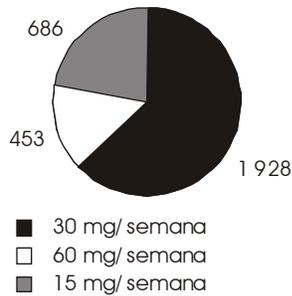


FIG. Relación entre la dosis de esteroides administrada y el área tímica total.

DISCUSIÓN

A pesar de la corta edad de la paciente, ésta presentaba el rasgo clínico más llamativo de la enfermedad, la debilidad fluctuante de los músculos oculares inervados por los núcleos motores del tronco encéfalico, además mostraba una hiperplasia tímica verificada por ultrasonografía.

Aunque se logró una discreta mejoría con el uso de las drogas anticolinérgicas, la remisión total se logró con el uso de la terapéutica con esteroides.

Es bien conocido el uso del esteroide en las enfermedades de origen autoinmune, pero no es hasta fechas recientes que se demostró el efecto de estas drogas sobre el sistema inmune.^{5,6} El efecto de los glucocorticoides sobre el timo está demostrado en diversas entidades clínicas como la malnutrición proteicoenergética, en enfermedades infecciosas y durante el estrés

emocional;⁷⁻¹¹ en todos estos procesos se produce una estimulación hipofisuprarrenal, lo que provoca descarga de glucocorticoides, que causa involución tímica; esto último es el resultado de una fragmentación del ADN celular, consecutiva a la acción de una endonucleasa dependiente de Ca; dicha enzima se activa por la unión de la molécula de glucocorticoide a un receptor en la superficie del timocito, que favorece la entrada de calcio.

Todo esto no es más que la aceleración de un proceso natural de muerte celular programada de timocitos inmaduros esteroideos sensibles. El mismo proceso se produce cuando se administran esteroides en forma exógena. En nuestro caso esto se pone de manifiesto claramente en la relación entre la dosis de esteroides administrada y el área tímica total (tabla), la cual logra con una dosis de 60 mg por semana una disminución marcada del área tímica a solo 453 mm² (figura), y ocurre una timectomía medicamentosa.^{12,13}

La ultrasonografía tímica nos permitió seguir evolutivamente este proceso de apoptosis, mediante la medición del área de la silueta tímica *in vivo*, de una forma rápida económica, no traumática o invasiva, y permite el monitoreo de la dosis total de esteroides administrada, que evite la recaída o empeoramiento de la enfermedad de base o el establecimiento de una inmunodeficiencia secundaria a la timectomía medicamentosa con su temida consecuencia de infección.

TABLA. Valores de las mediciones periódicas del área tímica durante el seguimiento evolutivo

Fecha	Lóbulo izquierdo Largo x ancho	Área	Lóbulo derecho Largo x ancho	Área	Área total
9/11/95	34 x 13	442	40 x 21	840	1 282
24/1/96	34 x 14	476	44 x 33	1 452	1 928
26/3/96	24 x 11	264	27 x 7	189	453
17/6/96	28 x 9	284	23 x 13	299	583
9/10/96	36 x 16	576	26 x 8	200	776
14/1/97	28 x 14	322	26 x 14	364	686

SUMMARY

Myasthenia gravis is a clinical agent of autoimmune origin, whose habitual therapy includes anticholinergic drugs, thymectomy, or therapy with steroids. The objective of this paper was to know the changes that occur in the size of the thymic area in a 2-year-old patient with juvenile myasthenia gravis and with thymic hyperplasia. This gland reached a maximum area of 1 928 mm and with the use of 60 mg of prednisone per week a medicamentous thymectomy was performed with the reduction of the thymic area to 439 mm and total remission of the symptomatology. The changes of the area of this organ were periodically measured during a year. There were no relapses of the base disease. The ultrasonography proved to be a useful method, since it is fast, cheap and noninvasive and allows an adequate control of the steroids dose to be administered.

Subject H: MYASTHENIA GRAVIS/complications; STEROIDS/therapeutic use; ULTRASONOGRAPHY/methods; CHILD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams R. Principios de Neurología. La Habana: Editorial Ciencia y Técnica, 1982:1032-8.
2. Stites DP, Iter A. Inmunología básica y clínica. México, DF: El Manual Moderno, 1995:654-6.
3. Acknin B. Myasthenia gravis a model organ specific autoimmune disease. J Autoimmun 1995;8:139-43.
4. Waksman BH. Immunologic mechanism in neurologic and psychiatric disease. New York: Raven, 1990:233-40.
5. Sicherer SB, Cabana MD, Perlman EJ, Lederman MRR, Minkelstein JA. Thymoma and cellular immune in an adolescent. Pediatr Allergy Immunol 1998;9:49-52.
6. Rován J, Moening JR, Bussard DA. Glucocorticoid therapy for myasthenia gravis resulting in resorption of the thymus. J Oral Maxilloface Surg 1995;53:1091-6.
7. Chevalier P, Sevilla R, Zalles E, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and thymocytes in Bolivia preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. J Nutr Immune 1994;30:26-39.
8. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte S. Effect of Zinc supplementation on nutritional immune deficiency. Nut Res 1996;16:369-79.
9. Khansari D, Murgo A, Faith R. Effects of stress on the immune system. Immunol Today 1990;11:173-5.
10. Woodbard D, Dwidevi A, Nongpal A. Mechanism of thymic epithelial involution weanling protein energy malnutrition. Nut Res 1992;12:1243-6.
11. Parent G, Chevalier F, Zalles L, Sevilla R, Bustos M, Dhenin J, Jambon D. In vitro lymphocyte differentiating effects thymulin (Zinc-FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children. Am J Clin Nutr 1994;60:274-8.
12. Compton MN, Carin LA, Cidiowsky JA. Glucocorticoid action on the immune system. J Steroid Biochem 1987;27:201-8.
13. Compton MN, Cidiowsky JA. Thymocyte apoptosis. A model programmes cell death. Trends Endocrinol Metab 1992;3:17-23.

Recibido: 8 de octubre del 2000. Aprobado: 19 de diciembre del 2000

Dra. *Leticia de la Caridad Christian López*. Hospital Infantil Docente «Ángel Arturo Aballí». Calzada de Bejucal Km 7½, Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba.