

11205.
2e).
6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

ESTUDIO NO INVASIVO DE LA ESTRUCTURA
Y FUNCION MIOCARDICA EN PACIENTES
CON MIASTENIA GRAVIS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P R E S E N T A
DR. ROBERTO BARBA PADILLA

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA
"LUIS MENDEZ" CENTRO MEDICO NACIONAL

I. M. S. S.

FEBRERO DE 1986



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

INTRODUCCION.....	Pag.	3
OBJETIVOS.....	"	5
MATERIAL Y METODOS.....	"	6
RESULTADOS.....	"	9
DISCUSION.....	"	14
CONCLUSIONES.....	"	19
BIBLIOGRAFIA.....	"	20

La Miastenia Gravis es una enfermedad de etiología probablemente autoinmune, caracterizada por la presencia de anticuerpos circulantes para los receptores de acetil colina hasta en el 80-90 % de los casos. En la mayoría de los pacientes existen alteraciones del timo como la presencia de centros germinales o timoma y acumulacion de linfocitos en otros órganos. Asi mismo se asocia frecuentemente a otras enfermedades consideradas como autoinmunes; Tiroiditis Artritis Reumatoide etc.

La enfermedad se manifiesta clínicamente por debilidad muscular, con predilección por músculos oculares y del cráneo, que mejora con la administración de drogas colinérgicas, hay tendencia a variar de gravedad y ausencia de lesión nerviosa.

Desde 1901 se han descrito cambios anatómicos en el corazón de pacientes con Miastenia Gravis sin embargo es a Buzzart a quien se le adjudica la primera descripción de una lesión cardíaca en un paciente con Miastenia Gravis (1), él describió "Numerosos grupos de linfocitos en músculo esquelético y ventriculo izquierdo".

En la revisión de la literatura hasta 1942 realizada por Rottino (2), indica que diversos autores han encontrado lesiones microscópicas en corazones de pacientes con Miastenia Gravis, variando -

desde escasa infiltracion linfocítica a miocarditis difusa franca con cambios extensos involucrando el espesor total del miocardio, necrosis fibrilar, cambios inflamatorios con edema, hemorragias y presencia de histiocitos grandes e irregulares.

Se ha demostrado una relacion directa significativa entre la presencia de timoma y las alteraciones histológicas encontradas en el miocardio siendo la mayor serie la de Jenkins (3). Los cambios histológicos consistieron en necrosis coagulativa y exudado inflamatorio focal, mas marcado cuando la Miastenia Gravis se asoció a timoma maligno.

Las manifestaciones clínicas, electro--cardiográficas y radiológicas de pacientes con Miastenia Gravis son variadas e inespecíficas. (4,5,6).

OBJETIVOS:

- 5 -

No existe a nuestro conocimiento, un estudio "In Vivo" no invasor de la estructura y función del corazón en pacientes con Miastenia Gravis. Nuestro objetivo en el presente trabajo es valorar mediante ecocardiografía modo "M", Bidimensional y Doppler pulsado la anatomía y función del corazón en pacientes con Miastenia Gravis.

Se estudiaron 14 pacientes, 10 mujeres y 4 hombres con edades de 16 a 61 años (promedio de 37.1 años), con diagnóstico de Miastenia Gravis establecido sobre criterios diagnósticos habituales (5); Siete pacientes tenían mas de cinco años con el proceso miasténico y el resto menos de cinco años.

A todos los pacientes se les evaluó en búsqueda específica de signos y/o síntomas relacionados al aparato cardiovascular y se les practicó electrocardiograma de reposo y radiografía simple de torax.

De los 14 pacientes 11 tenían timectomía al momento del estudio (80 %), con un promedio de 2.8 años de realizada y un rango de 1 a 8 años entre el diagnóstico de la Miastenia Gravis y la timectomía.

El lapso de tiempo entre la timectomía y el estudio ecocardiográfico varió desde menos de un año hasta 14 años con un promedio de 4.7 años. Al momento del estudio el 50 % de los pacientes tenían 5 años o mas de haber sido timectomizados.

El tratamiento médico utili-

zado hasta el momento del estudio consistió en medicamentos colinérgicos y/o esteroides a dosis variables. Dos pacientes timentomizados no requerían de medicamentos.

A todos los pacientes se les practicó estudio ecocardiográfico modo "M", Bidimensional y Doppler pulsado con un aparato marca "Toshiba SSH-10" con transductor electrónico de 32 cristales piezoeléctricos, frecuencia de 2.4 MHz y ángulo de 78°.

El registro ecocardiográfico se realizó con los pacientes en decúbito dorsal o lateral izquierdo empleando las proyecciones habituales: Paraesternal ejes longitudinal y transversal, Apical tres y cuatro cámaras, subdiafragmático y supraesternal (7).

Se efectuaron las siguientes mediciones de acuerdo a criterios de la sociedad americana de ecocardiografía; Diametro de aurícula izquierda (DAI), Diametro de aurícula derecha (DAD), Diametro de Raiz de Aorta (DRAo), Diametro diastólico final de ventrículo izquierdo (DDFVI), Diametro sistólico final de ventrículo izquierdo (DSFVI), Diametro diastólico de ventrículo derecho (DDVD), Grosor septal (S), Grosor de pared posterior de ventrículo izquierdo (PPVI), En Válvula mitral; Distancia E-S, Distancia D-E, Pendiente E/F. En válvula Aorti

ca la apertura intervalvar maxima (AV), Fraccion de expulsion del ventriculo izquierdo (FE), Fraccion de acortamiento circunferencial del ventriculo izquierdo (FA) y el área de seccion transversal de ventriculo izquierdo (AST) como índice de masa ventricular. (8)

Del punto de vista cardiovascular siete pacientes (50%) estaban asintomaticos se is pacientes referían palpitaciones (45%) y uno -- disnea de medianos esfuerzos (5%). En éste último caso la exploracion física fué compatible con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, en los restan tes la exploracion física, desde el punto de vista cardiovascular, fué normal.

En todos los casos el electrocardiograma de reposo y la radiografía simple de torax fueron normales excepto en el paciente con cardiomiopatía hipertrófica que mostró datos elec trocardiográficos de crecimiento ventricular iz-- quierdo.

Las mediciones de los parame- tros valorados en el estudio ecocardiográfico es tuvieron en límites normales (Tabla # 2), excepto en el paciente con cardiomiopatía hipertrófica obs tructiva que mostró un grosor septal de 1.8 cm. con una relacion S/PPVI de 1.5:1 y un área de seccion transversal de ventriculo izquierdo de 25.9 cm².

No hubo diferencia significa- tiva en los pacientes con diferente tiempo de evol ucion de la Miastenia Gravis o diferente modali- dad de tratamiento recibido (Médico, Quirúrgico o + ambos).

En relacion al paciente que mostró datos clínicos y ecocardiográficos de cardiomiopatía hipertrófica obstructiva consideramos que su asociacion es fortuita, no teniendo relacion aparente con el proceso miasténico, en éste caso el tiempo de evolucion entre el diagnostico de Myastenia Gravis y el estudio ecocardiográfico fué relativamente breve y los síntomas presentados, predominantemente disnea de medianos esfuerzos, atribuibles a la cardiomiopatía en si.

A excepcion de éste paciente que tuvo aumento de la masa del ventriculo izquierdo, los restantes mostraron valores normales de este parametro.

TABLA # 2 VALORES ECOCARDIOGRAFICOS

Paciente	Diam AI (cm.)	Diam AD (cm.)	Diam AO (cm.)	Rel. AI/AO	Diam DVD (cm.)	DDVI (cm.)	DSVI (cm.)	PPVI (cm.)	S (cm.)	FE (%)	AD (g.)	AST (cm ²)
1	2.8	2.6	2.4	1.2	1.8	4.6	3.0	0.7	0.9	72	34	3.3
2	2.7	2.6	2.4	1.1	1.8	4.0	2.5	0.7	0.8	75	37	1.2
3	3.1	2.8	3.0	1.0	2.2	3.8	2.4	0.9	1.1	74	36	3.1
4	3.0	3.0	2.6	1.1	2.0	4.0	2.8	0.8	0.8	65	10	2.1
5	3.4	3.0	2.8	1.2	2.0	4.3	2.9	1.7	0.8	69	32	1.9
6	3.2	3.2	2.8	1.1	1.8	4.8	2.5	0.9	0.9	75	37	3.9
7	3.2	3.1	3.1	1.0	2.0	4.6	3.3	1.0	1.0	67	31	8.3
8	3.1	3.1	2.8	1.1	2.0	4.2	3.0	0.9	0.9	72	34	3.3
9	2.8	2.7	2.8	1.0	2.2	4.5	2.8	0.9	1.0	70	33	8.4
10	2.3	2.3	3.0	0.8	2.0	4.0	2.6	0.9	0.9	80	42	5.4
11	2.8	2.8	3.0	0.9	2.0	4.0	2.7	1.0	1.0	69	32	3.7
12	3.7	3.0	3.8	1.0	2.1	4.0	2.4	1.2	1.8	78	40	23.9
13	2.9	3.1	3.0	0.9	2.2	4.0	2.6	0.9	0.8	72	35	3.9
14	3.0	2.6	3.6	1.0	2.0	4.0	2.7	1.0	1.0	69	32	6.2

Diam= Diametro, AI= auricula izquierda, AD=auricula derecha VI=ventriculo izquierdo

VD= Ventrículo derecho, DD: Diametro diastolico DS= diametro sistolico, PP=pared posterior, S=septum,

AO= aorta, FE= fracción de expulsión, AST= area de sección transversal, REL= relación, CM=centimetros

%= por ciento, AD= Fracción de acortamiento.

TABLA # 1 CUADRO CLINICO

Paciente	Sexo	Edad (años)	Síntomas	Dx. de MG.	Timecortía	Tratamiento Médico.
1	Fem.	16	Palpitación	1980	1980	Colinérgicos.
2	Fem.	21	Palpitación	1980	1980	Prednisona.
3	Masc.	41	No	1979	1982	Colinérgicos.
4	Fem.	21	Palpitación	1973	1981	Colinérgico + Prednisona.
5	Fem.	32	Palpitación	1978	1978	No
6	Masc.	37	No	1979	1980	Prednisona.
7	Masc.	50	No	1978	1981	Prednisona + Colinérgicos.
8	Fem.	26	No	1968	1971	Prednisona + Colinérgicos.
9	Fem.	42	No	1982	1982	Colinérgicos.
10	Fem.	42	Palpitación	1981	No	Prednisona.
11	Fem.	61	Palpitación	1979	No	Colinérgicos.
12	Masc.	56	Difusa de es--- fuerzo.	1984	1985	Prednisona.
13	Fem.	34	No	1980	1985	No
14	Fem.	41	No	1984	No	Colinérgico + Prednisona.

Dx= Diagnostico

MG= Miastenia Gravis.

TABLA #3 VALORES ECOCARDIOGRAFICOS

Paciente	Válvula E-F (mm/seg)	Mitral D-E (mm)	E-S (mm)	Válvula Aórtica apertura máxima (mm)
1	144	22	5	18
2	122	21	4	17
3	66	20	3	18
4	135	20	2	18
5	38	18	5	16
6	120	22	5	17
7	70	10	10	19
8	140	23	3	18
9	110	22	1	19
10	140	22	2	17
11	60	16	1	18
12		25	0	20
13	100	20	5	19
14	62	17	6	17

E-F= Pendiente E-F E-S=Distancia E- Septum, D-E=Distancia D-E, mm=milímetros, SEG= Segundos.

La Miastenia Gravis es una enfermedad cuya etiología se desconoce aunque se le considera de origen autoinmune. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se deben a la presencia de anticuerpos circulantes para los receptores de acetilcolina en la union neuromuscular, ésta inmunoglobulina de pacientes miasténicos puede disminuir el número de receptores a acetilcolina a través de diferentes mecanismos:

- 1.- Acelerando la degradacion de los receptores(9)
- 2.- Bloqueando los sitios de union de la acetilcolina en los sitios receptores (10).
- 3.- Dañando los receptores y las uniones neuromusculares, posiblemente en colaboracion con el complemento (11).

Se ha comprobado en estudios serológicos de pacientes con Miastenia Gravis, además de la presencia de anticuerpos contra músculo estriado, la presencia de anticuerpos contra músculo cardiaco llamados anticuerpos SH, los que se han encontrado hasta en 25% de los pacientes (12), aún cuando recientemente Cosío , por inmunofluorescencia los encontró en 14 de 25 pacientes (56%) (13). Sin embargo Oosternius ha sugerido que el proceso miasténico no afecta al músculo cardiaco (14). Aunque ésta área requiere de mayor investigacion es posible que la miocarditis u otros cambios histológicos mayores encontrados en el corazón de pa-

cientes con Miastenia Gravis no tenga relacion con el proceso miasténico en si pero podrían ser el resultado de la formacion de anticuerpos.

Se han descrito cambios anatómicos en el corazón - de algunos pacientes con Miastenia Gravis que revelan grados variables de miocarditis, sin embargo Russell enfatizó la falta de especificidad de estas lesiones ya que alteraciones similares pueden encontrarse en pacientes con Artritis Reumatoide, Toxemias severas, Tirotoxicosis y Addisson.

La importancia del reporte de la Dra. Russell en lo que al aparato cardiovascular concierne es que describe los cambios histológicos encontrados en el miocardio usando una clasificacion similar a la usada para describir las lesiones del músculo esquelético (15).

La miocarditis por celulas gigantes es una entidad rara pero un buen porcentaje de ellas se asocia a timoma, teniendo algunos de estos pacientes Miastenia Gravis (16).

Namba observó que 5 de 7 pacientes con Miastenia Gravis y polimiositis asociada tuvieron miocarditis por celulas gigantes. (17)

Aunque existe evidencia clara de alteraciones anatómicas en pacientes con Miastenia Gravis siempre es importante considerar los siguientes factores al interpretar dichas lesiones;

- Presencia de cambios inflamatorios en el miocardio posterior a irradiación por timoma.
- Invasión de pericardio y miocardio por timoma ma ligno.
- La asociación menos que fortuita, con otras enfermedades autoinmunes que por sí mismas podrían dar los cambios descritos.
- Alteraciones del músculo cardíaco secundarias a trastornos metabólicos durante las crisis miasté nicas .
- Neumonía, hallazgo común de autopsia, en pacientes con Miastenia Gravis y que por sí misma puede dar cambios inflamatorios miocárdicos suficientes para diagnosticar "miocarditis" (18).

Aunque se han descrito pacientes con manifestaciones francas de insuficiencia cardíaca (19), la traducción clínica de las alteraciones anatómicas cardiovasculares en pacientes con Miastenia Gravis generalmente es mínima y es hasta la etapa tardía de la enfermedad en que se producen cambios secundarios a alteraciones de la función pulmonar condicionada por afección de los músculos intercostales y del diafragma.

Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes son palpitations y arritmias, nosotros encontramos el primer síntoma en 45% de los pacientes no detectando en ninguno de los pacientes datos físicos o electrocardiográficos de arritmias sin embargo se requiere de estudios ulteriores con monitoreo electrocardiográfico ambulatorio para confirmar o descartar la relación de palpitations y arritmias.

La exploracion física fué normal en todos los casos excepto en un paciente con diagnóstico corroborado de cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. Aunque los hallazgos electrocardiográficos descritos en pacientes con Miastenia Gravis son variables y frecuentes (4), manifestandose como arritmias, bloqueo auriculoventricular de grado variable, alteraciones del segmento S-T, de la onda T y quizá lo mas constante , un empastamiento terminal del QRS. Nosotros no encontramos alteraciones significativas en el electrocardiograma de ninguno de nuestros pacientes, exceptuando al paciente con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Radiológicamente ninguno de nuestros pacientes mostró datos patológicos , aún cuando el lapso de tiempo entre el diagnóstico de Miastenia Gravis y el estudio radiológico de torax fué en promedio de - 10.2 años. Esto concuerda con reportes previos (20)

A Excepcion del caso número 12, un paciente masculino de 56 años que mostró datos ecocardiográficos de cardiomiopatía hipertrófica - obstructiva, en todos los pacientes las características ecocardiográficas de anatomía y funcion cardiaca estuvieron dentro de limites normales, por lo que consideramos que en el caso de que nuestros pacientes hayan tenido alteraciones histológicas, éstas no fueron de suficiente magnitud para traducirse clínicamente ni para ser detectadas ecocardio--

gráficamente mediante medición de cavidades, movilidad y grosor de paredes, pruebas de función ventricular o cuantificación de masa ventricular izquierda.

Consideramos que se debe ser cauteloso al interpretar las lesiones cardíacas estructurales en pacientes con Miastenia Gravis, sobretodo por la falta de especificidad de las mismas.

CONCLUSIONES:

La Miastenia Gravis es un padecimiento de etiología desconocida, considerada como autoinmune, habiéndose descrito alteraciones inmunológicas celulares y humorales, tanto a nivel de músculo estriado como de músculo cardiaco, en este último representado por la presencia de anticuerpos denominados SH e infiltración linfocitaria que varía desde datos focales de inflamación hasta miocarditis difusa franca.

En los pacientes con Miastenia Gravis que estudiamos en forma no invasora mediante ecocardiografía modo "M", Bidimensional y Doppler pulsado, para valorar anatomía y función cardiaca, no encontramos alteraciones en los parámetros medidos excepto en un paciente que mostró datos de cardiomiopatía hipertrofica obstructiva, considerada como no relacionada al proceso miasténico.

En base a nuestros hallazgos y por la falta de conclusiones definitivas en estudios previos que reportan lesiones cardiacas en pacientes con Miastenia Gravis, consideramos que la presencia de dichas lesiones deberan ser tomadas con reserva, requiriéndose mas estudios para confirmar o descartar esa posibilidad.

BIBLIOGRAFIA:

- 20 -

- 1.- Buzzard E.F.
"The clinical history and postmortem examination of five cases of Myasthenia Gravis."
Brain 1905;34:438
- 2.- Rottino A. Poppiti R. Rao J.
"Myocardial lesions in Myasthenia Gravis;Review and report of a case."
Arch of Pathol. 1942;34:557
- 3.- Genkins G. Mendelow H. Sobel H.J. Oserman K.E.
"Myasthenia Gravis;Analysis of 31 consecutive postmortem examinations."
In Vierts H.R editor:Myasthenia Gravis, springfield III, 1961 Charles C Thomas publisher pp. 519-530.
- 4.- Kohn P.N. Tucker H.J. Kasokoff N.J.
"The clinical manifestations of Myasthenia Gravis with particular reference to electrocardiographic abnormalities".
Am J Med Sci. 1965;249:561
- 5.- Cecil Loeb
Tratado de Medicina Interna,edit. Interamericana 1985, pp.1870.
- 6.- Batt R.C.
"A Roentgenkymographic study of the heart in Myasthenia Gravis."
Radiology 1974;48:374
- 7.- Feigenbaum H.
Echocardiography, third edition.Philadelphia Lea and Febiger, 1980, cap2, pp 271.
- 8.- Henry W, De Maria A, Gramia K.R.
"Report of the American Society of Ecocardiography.Comitte on the nomenclatura and standards in two dimentional echocardiography."
Circulation 1980;62:212.

- 9.- Kao I, Drachman B.B.
"Myasthenic Immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation"
Science 1977;196:527.
- 10.- Bender A.N, Ringer W.K, Daniel M.P, Vogel Z.
"Myasthenia Gravis: A serum factor blocking acetylcholine receptor of the human neuromuscular junction"
Lancet 1975;1:607.
- 11.- Tokya T, Drachman D.B, Griffin D.E.
"Myasthenia Gravis; Study of humoral immune - mechanism by passive transfer to mice."
N Engl. J Med. 1977;296:125.
- 12.- Bentner E.H, Witebski E, Djamian A.Y.
"Serologic studies of Myasthenia Gravis"
Ann NY Acad. Sci. 1965;124:709.
- 13.- Cosio P.M, Cornejo L, Herrera M, Vazquez C.
"Skeletal and heart muscle antibodies in Myasthenia Gravis, A new immunofluorescence pattern"
Biomedicine 1973;19:261.
- 14.- Oosternhius H.J.G.H.
"Studies in Myasthenia Gravis" Part I, a clinical study of 180 patients.
J Neurol Sci 1964;1: 512.
- 15.- Russell D.S.
"Histological Changes in the stripped muscle in Myasthenia Gravis."
J Pathol Bacteriol. 1953;65:279
- 16.- Burke J.S, Medline N.M, Katz A.
"Giant Cell myocarditis and miositis associated with timoma and Myasthenia Gravis".
Arch Pathol. 1969;88:359.

- 17.- Namba T, Brunner N.G, Grob D,
"Asociation of Myasthenia Gravis with penphi-
gus vulgaris,candida albicans infection and -
polimiositis and miocarditis"
J Neurol Sci. 1973;20:231
- 18.- Sophir O, Amromin G.D,
"Miocarditis in instances of pneumonia "
Ann Int med. 19848;28:963
- 19.- Voog R, Denis B, Cabauel G.
"Insuffisance cardiaque congestive primitive
au coeurs d'une Myasthenic."
Sem Hosp Paris. 1970;46:1298.
- 20.- Rowland L.P, Hoefler P.F.A, Aronow H.
"Fatalities in Myasthenia Gravis"A review of
39 cases with 26 autopsies.
Neurology 1956;6:307.