

11227

46



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

**Curso de Especialización en Medicina Interna
Centro Hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.**

**TRATAMIENTO FARMACOLOGICO Y QUIRURGICO
EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS.**

T E S I S
Que para obtener el Grado de
Especialista en Medicina Interna
P r e s e n t a

DR. J. JESUS CARDENAS ESPINOZA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



México, D. F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

A mis padres, por quienes yo existo.

Con especial amor a mi esposa Karime
y a mis hijos Juan José y Glenda Vanessa.

El paciente es un camino abierto
para nuestros conocimientos,
nos muestra el sendero y nos guía
para que aprendamos a tratarlo
y a ayudarlo, prolongando así su
bienestar en la existencia.

Deseo manifestar especiales gracias a mis amigos Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma y Dr. Ignacio A. Félix Espinoza por la contribución que me brindaron para realizar esta tesis y sobretodo por su amistad desinteresada.

Por último, dedico también este trabajo a todos los médicos de Medicina Interna que en una u otra forma contribuyeron a mi formación como internista.

INDICE

	Pag.
- Introducción	1
- Justificación	2
- Avances en Miastenia Gravis	3
- Introducción histórica	5
- Función neuromuscular	6
- Modelos experimentales	7
- Fisiopatología	9
- Clasificación	18
- Historia natural	18
- Signos y síntomas	19
- Alteraciones de otros órganos	20
- Factores genéticos	20
- Timo y miastenia gravis	21
- Crisis miasténica	22
- Crisis colinérgica	22
- Diagnóstico diferencial	23
- Otros síndromes miasténicos	23
- Diagnóstico de la miastenia gravis	27
- Radiología	31
- Tratamiento	32
- Material y método	35
- Gráficas y tablas	36
- Discusión	52
- Conclusiones	54
- Bibliografía	55

INTRODUCCION.-

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad cuya primera descripción se atribuye a Thomas Willis en el año 1672, sin embargo no existe información posterior acerca de la forma de tratamiento y evolución de este padecimiento. No fue sino hasta finales del siglo pasado en que se iniciaron las investigaciones electrofisiológicas cuando Openheim y Jolly catalogaron a la MG como una enfermedad que afecta a la unión neuromuscular.

Posteriormente se describieron las diferentes formas clínicas relativas a la severidad, edad de presentación y las etapas que se presentan en su evolución natural.

A partir de la cuarta década de este siglo se inició, en forma accidental el tratamiento sintomático de la enfermedad y un poco después el tratamiento quirúrgico de la misma

La teoría de que la MG es una enfermedad autoinmune puede demostrarse plenamente con animales de experimentación, y estudios recientes han permitido conocer con mayor certeza su fisiopatología y de esta manera enfocar el tratamiento con bases sólidas, el cual en términos genéricos, puede clasificarse en sintomático e inmunológico.

Con esta información general es que se manejan a los pacientes en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre". Sin embargo por falta de recursos no se han llevado a cabo estudios inmunológicos en estos pacientes, pero existe un número suficiente para realizar un estudio comparativo de tratamiento farmacológico y quirúrgico que permita determinar las posibles ventajas que ofrezca uno de estos métodos en base a un seguimiento más prolongado de los pacientes.

JUSTIFICACION

La medula de la presente tesis es precisamente comparar el resultado del tratamiento farmacológico y quirúrgico. Para la mejor comprensión del tema se hará una revisión histórica de la enfermedad, los modelos experimentales que permitieron fundamentar la base inmune de la enfermedad, el cuadro clínico de las variantes que presenta, su tratamiento y finalmente los datos relativos al análisis de los expedientes de los pacientes miasténicos estudiados de 1976 a Julio de 1983.

La información bibliográfica se ha reducido a la básica para la comprensión del tema puesto que la información es muy abundante.

MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad de naturaleza autoinmune. (1,2). Se ha demostrado un anticuerpo sérico IgG dirigido en contra de los receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR) una proteína integral de la membrana postsináptica, afectando así la unión neuromuscular. Este anticuerpo se encuentra presente entre el 80 y el 90% de los pacientes con MG y síntomas generalizados, confirmando así esta enfermedad. Se desconoce la naturaleza de estas anomalías inmunológicas que permite la aparición de este autoanticuerpo en pacientes con MG, y también se desconocen las razones de la ausencia del mismo en el suero de sujetos normales y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes. (3).

Se ha propuesto muchas hipótesis que toman en consideración la activación del complemento (4) en la hendidura de la unión neuromuscular, el deterioro en la unión de agonistas hacia AChR (5,6) por conexión cruzada de moléculas adyacentes, llamada modulación antigénica (AMd) (7,8). Si la AMd tiene relación con la patogénesis de la MG o si los síntomas miasténicos son mediados mayormente por la modulación antigénica, deberíamos encontrar algunas correlaciones entre la severidad de la enfermedad y la activación de AMd (9,19).

Existe desacuerdo sobre si el título de anticuerpos (10) se correlaciona o no (1) con cualquiera de las muchas determinantes clínicas como son la edad, sexo, duración de los síntomas, o con la severidad del padecimiento. Una posibilidad de variación en los niveles séricos de los anticuerpos es que el grado de la respuesta del anticuerpo al AChR sea regulada por los genes de la respuesta inmune localizados cerca del segmento antigénico del leucocito humano de los principales complejos de histocompatibilidad. En particular el HLA-B8 ha sido asociado en pacientes blancos con un grupo de padecimientos, incluyendo a la MG, en los cuales los autoanticuerpos están comunmente presentes (11). Estos complejos de histocompatibilidad HLA-B8 han sido reportados por algunos autores. John Keesey (12) y cols. hicieron un estudio comparativo y concluyeron apoyando la posibilidad (13,14) de que los genes de respuesta inmune cercanos al segmento HLA-B8 pueden participar en el reconocimiento de o la respuesta a los autoantígenos tal como es la proteína humana AChR.

Parece ser (12) que la asociación de MG es más fuerte con HLA-B8 4 que con HLA-Dw3. Encontraron además que HLA-B8+ es más común en las mujeres que en hombres, ambos grupos con MG sin timoma que con timoma, y también el establecimiento de los síntomas fue antes de los 35 años de edad, comparado con un porcentaje menor de pacientes HLA-B8 negativos con MG sin timoma.

Así mismo se ha mencionado que los niveles altos (15,16) de timosina alfa-1, una molécula altamente acidificada (PI 4.2), de 28 aminoácidos con MW3108, uno de los muchos polipéptidos biológicamente activos extraídos del tejido tímico, puede patológicamente perpetuar y facilitar el mecanismo autoinmune de MG por influencia en la maduración y diferenciación de células T precursoras a una sobreproducción de células T mediadoras especializadas y que los niveles de T alfa-1 parecen correlacionarse con la severidad de los síntomas ya que estas células disminuyen en forma importante en pacientes timectomizados, mejorando su sintomatología en forma espectacular. La hormona timosina alfa-1 está uniformemente distribuida en la superficie celular en una pequeña subpoblación de linfocitos T en sangre periférica de humanos, pero no en células B o macrófagos. (17) Los niveles más bajos de células T alfa-1 después de la timectomía, y su directa correlación con los síntomas, enfatiza la importancia de la glándula del timo en la inmunopatogénesis de la MG.

También se ha encontrado un aumento en las subpoblaciones de las células T, OKT3+, OKT6+ (18) y en la proporción de OKT4:OKT8. Sin embargo, Robert P. Lisak y cols. no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de estas células en pacientes con MG y en un grupo control. C. Warren Olanow y cols. (19), así como Barton Haynes, (20) demostraron que los pacientes con timo atrófico involucionado tienen números reducidos de células T en sangre periférica de las subclases 3A1+ y OKT4, comparados con grupos control de glándulas tímicas hiperplásicas y que estas anomalías se corrigen rápidamente después de la timectomía.

Robert P. Lisak (18) encontró un aumento significativo en el porcentaje de células Ia+ en las suspensiones de células tímicas de pacientes miasténicos en comparación con los controles, pero no en los niveles sanguíneos de células Ia+ de ambos grupos, en comparación con los de individuos normales. Menciona que los hallazgos relacionados a las células tímicas Ia+ pueden ser una pista en la búsqueda de la relación entre las anomalías tímicas y la patogénesis de la MG.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION HISTORICA.-

Se acepta como la primera descripción de la enfermedad un caso reportado por Thomas Willis (21) en 1672. Dos siglos después, cuando Erb y Goldflam establecieron el bien conocido cuadro clínico de "fatigabilidad" muscular a un esfuerzo repetido o continuo, así como la parálisis transitoria causada por el curare, llegó a ser el modelo para Oppenheim (1887) y para Jolly (1895), estableciendo la fisiopatología de la miastenia gravis. El cuadro clínico fue establecido por la revisión de Campbell y Bramwell en 1900 y un año después Laquer y Weigert notaron la primera relación con la glándula del timo. Antes de ese tiempo no hubo evidencia del uso de la fisostigmina para el tratamiento de esta enfermedad hasta que se presentó el famoso reporte de Mary Walker en 1934 quien pronto utilizó su análoga la neostigmina en 1935. En el mismo año Dale y Feldberg confirmaron el papel de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular. En 1939 Blalock reutilizó a la timectomía como tratamiento de este padecimiento. Simpson en 1960 sugirió que el eslabón entre el timo y el músculo era de carácter inmunológico con producción de anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina y las placas terminales. El hallazgo casual de Patrick y Lindstrom en 1973 (22), de que los animales producían un anticuerpo contra la proteína receptora de acetilcolina, purificada de las electroplacas de la anguila eléctrica, confirmaba la posibilidad del mecanismo. Desde entonces esta hipótesis autoinmune ha sido aceptada y ha llegado a ser la razón del tratamiento moderno.

FUNCION NEUROMUSCULAR.-

La acetilcolina (23) es un neurotransmisor sintetizado en nervios motores y almacenado en vesículas en el axón terminal; cada vesícula contiene aproximadamente 10,000 moléculas de acetilcolina. La eliminación del contenido de estas vesículas se efectúa por un proceso de exocitosis; la acetilcolina es liberada dentro del espacio sináptico y difundido a través de 200 Å. Los sitios de liberación

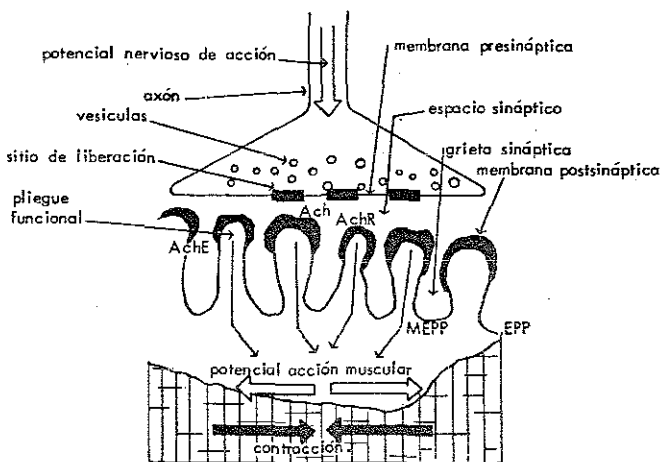
INTRODUCCION HISTORICA.-

Se acepta como la primera descripción de la enfermedad un caso reportado por Thomas Willis (21) en 1672. Dos siglos después, cuando Erb y Goldflam establecieron el bien conocido cuadro clínico de "fatigabilidad" muscular a un esfuerzo repetido o continuo, así como la parálisis transitoria causada por el curare, llegó a ser el modelo para Oppenheim (1887) y para Jolly (1895), estableciendo la fisiopatología de la miastenia gravis. El cuadro clínico fue establecido por la revisión de Campbell y Bramwell en 1900 y un año después Laquer y Weigert notaron la primera relación con la glándula del timo. Antes de ese tiempo no hubo evidencia del uso de la fisostigmina para el tratamiento de esta enfermedad hasta que se presentó el famoso reporte de Mary Walker en 1934 quien pronto utilizó su análoga la neostigmina en 1935. En el mismo año Dale y Feldberg confirmaron el papel de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular. En 1939 Blalock reutilizó a la timectomía como tratamiento de este padecimiento. Simpson en 1960 sugirió que el eslabón entre el timo y el músculo era de carácter inmunológico con producción de anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina y las placas terminales. El hallazgo casual de Patrick y Lindstrom en 1973 (22), de que los animales producían un anticuerpo contra la proteína receptora de acetilcolina, purificada de las electroplacas de la anguila eléctrica, confirmaba la posibilidad del mecanismo. Desde entonces esta hipótesis autoinmune ha sido aceptada y ha llegado a ser la razón del tratamiento moderno.

FUNCION NEUROMUSCULAR.-

La acetilcolina (23) es un neurotransmisor sintetizado en nervios motores y almacenado en vesículas en el axón terminal; cada vesícula contiene aproximadamente 10,000 moléculas de acetilcolina. La eliminación del contenido de estas vesículas se efectúa por un proceso de exocitosis; la acetilcolina es liberada dentro del espacio sináptico y difundido a través de 200 Å. Los sitios de liberación

están situados en áreas opuestas directamente en donde hay altas concentraciones de receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica. Cuando la acetilcolina se combina con su receptor existe un aumento transitorio en la permeabilidad de la membrana postsináptica de sodio y potasio con una consecuente generación de potencial de despolarización eléctrica. Una vesícula de acetilcolina puede ser liberada espontáneamente dando lugar a una despolarización de la placa terminal de pequeña amplitud que se ha llamado potencial miniatura de placa terminal (mepps). Si hay una liberación adecuada en cantidad de la acetilcolina se genera un potencial de acción en músculo y hay una contracción del mismo, este proceso tarda milisegundos y se termina cuando la acetilcolina es removida por difusión o hidrólisis fuera de la función neuromuscular, en parte por la acción de la enzima acetilcolinesterasa. La amplitud de despolarización depende del número de moléculas de acetilcolina que interactúan con moléculas del receptor. Solamente una pequeña fracción de 30 a 40 millones de receptores por función neuromuscular son activados a un tiempo. La figura No. 1 - muestra la función neuromuscular normal.

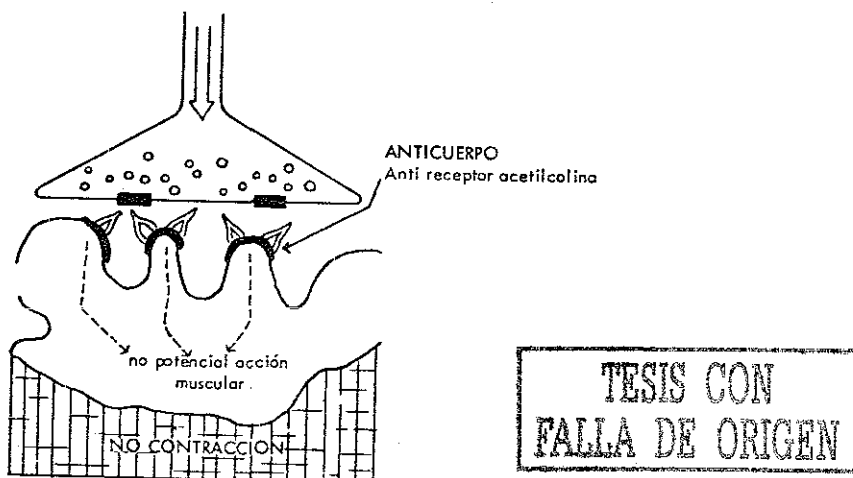


Ach acetilcolina.
 AchE acetilcolinesterasa.
 AchR receptor acetilcolina.
 EPP potencia de placa terminal.
 MEPP potencia de placa terminal miniatura.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

FUNCION NEUROMUSCULAR EN MIASTENICOS.-

Los músculos de pacientes miasténicos muestran de un 70 a 80% de reducción en el número de receptores de acetilcolina. Se supone que la disminución de receptores puede acontecer por el efecto de la transmisión. Se ha postulado que en la MG existe un defecto en la sensibilidad del músculo estriado a la acetilcolina, pero también parece existir un defecto en la síntesis de la acetilcolina (ACh). Hay evidencias de que los anticuerpos receptores de ACh bloquean el sitio activo al receptor de proteína y aceleran su degradación. En la figura No. 2 se muestra la alteración neuromuscular de la MG. (23)



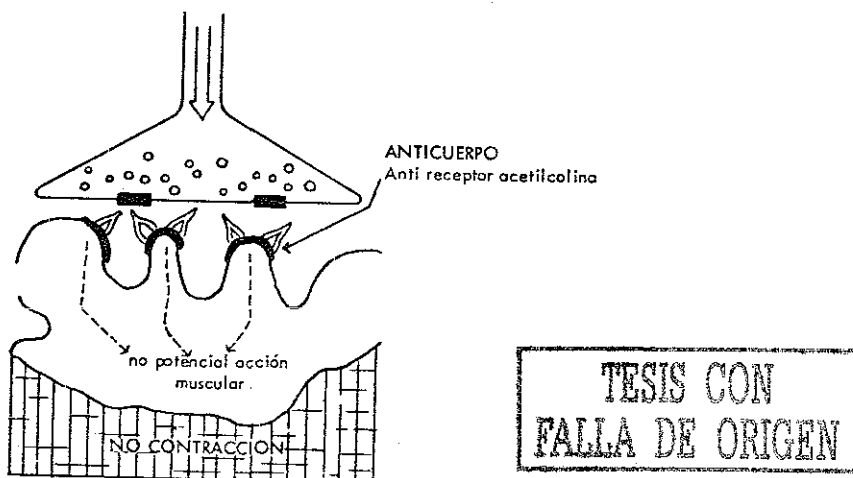
MODELOS EXPERIMENTALES DE MIASTENIA GRAVIS AUTOINMUNE. (EAMG) (24)

El primer modelo de EAMG se reprodujo en conejos inmunizados con receptores nicotínicos ACh de afinidad purificada, aislados de órganos eléctricos de las anguilas: los conejos desarrollaron debilidad muscular.

El segundo modelo se llevó a cabo inyectando anticuerpos MG humanos a ratones y éstos desarrollaron debilidad y/o disminución en la amplitud de potenciales miniatura de membrana (mepps).

FUNCION NEUROMUSCULAR EN MIASTENICOS.-

Los músculos de pacientes miasténicos muestran de un 70 a 80% de reducción en el número de receptores de acetilcolina. Se supone que la disminución de receptores puede acontecer por el efecto de la transmisión. Se ha postulado que en la MG existe un defecto en la sensibilidad del músculo estriado a la acetilcolina, pero también parece existir un defecto en la síntesis de la acetilcolina (ACh). Hay evidencias de que los anticuerpos receptores de ACh bloquean el sitio activo al receptor de proteína y aceleran su degradación. En la figura No. 2 se muestra la alteración neuromuscular de la MG. (23)



MODELOS EXPERIMENTALES DE MIASTENIA GRAVIS AUTOINMUNE. (EAMG) (24)

El primer modelo de EAMG se reprodujo en conejos inmunizados con receptores nicotínicos ACh de afinidad purificada, aislados de órganos eléctricos de las anguilas: los conejos desarrollaron debilidad muscular.

El segundo modelo se llevó a cabo inyectando anticuerpos MG humanos a ratones y éstos desarrollaron debilidad y/o disminución en la amplitud de potenciales miniatura de membrana (mepps).

El tercer modelo se realizó en cultivos de fibras musculares de mamíferos, demostrando la consecuencia molecular de interacciones de anticuerpos con receptores de ACh, p.ej., redistribución y degradación acelerada en la conducción iónica.

El cuarto modelo se basa en que la "tinitis" en MG dispara la liberación de una hormona que bloquea a la unión neuromuscular; este modelo implica la inyección de extractos musculares salinos o de tejido tímico con adyuvante en animales, pero éstos no desarrollaron debilidad, y todavía no ha habido documentación convincente de las similitudes electrofisiológicas con la MG.

El quinto modelo es provocado por un defecto en la transmisión neuromuscular por la unión de alfa-neurotoxinas del veneno de cobra hacia los receptores ACh con bloqueo consecuente de su respuesta hacia ACh.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECEPTOR ACh COMO UN AUTOANTIGENO.- (24)

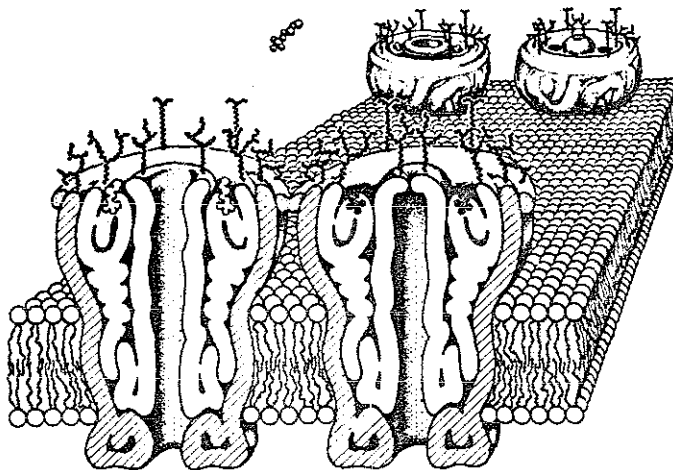
Los receptores ACh están localizados en densidad alta sobre las crestas de las hendiduras especializadas de la membrana postsináptica del músculo esquelético maduro inervado; también están presentes en los timos de mamíferos donde parece que se asocian a células epiteliales. En la figura No. 3 se representa una unión neuromuscular de una rata normal.



Figura No. 3. Unión neuromuscular de una rata normal. Los receptores de ACh están localizados sobre las crestas de las vesículas de la membrana postsináptica - ($\pm 30,000/ \mu m$). Las pequeñas vesículas en la membrana nerviosa terminal liberan acetilcolina dentro del espacio sináptico en respuesta a la estimulación nerviosa. (x21,800; ampliación original de Engel y Cols.)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los receptores ACh son glicoproteínas especializadas que atraviesan la bi-capa lipídica de la membrana postsináptica y tiene un peso molecular aproximado de 300,000 daltons. Cada receptor molecular tiene mas de un sitio de unión para el neurotransmisor ACh. Estos están unidos a un canal iónico único que se abre en respuesta a la unión de ACh. Las alfa-neurotoxinas del veneno de cobra, p ej., alfa-bungarotoxina, son moléculas polipéptidas de + 8,000 daltons que se unen con gran afinidad a los sitios de unión ACh. Estas proteínas son fácilmente medibles con radioactividad y marcadores de electrones densos y pueden ser utilizados para demostrar y cuantificar la proteína receptora. La mejor proteína receptora caracterizada es la del órgano eléctrico del Torpedo, consistente en cuatro subunidades de polipéptidos como se muestra en la figura No. 4



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura No. 4. Representación esquemática de cuatro proteínas moleculares receptoras de ACh entre una membrana bi-lípida. Cada molécula del receptor de Torpedo está compuesta de 4 subunidades polipéptidas glicosiladas. Por lo menos hay dos sitios de unión para ACh y están confinados a una subunidad. El canal iónico asociado con el receptor, cerrado en reposo, se abre en respuesta a la unión de ACh y permite la entrada del Na^+ y la salida del K^+ . Esto lleva a una despolarización con la consecuente activación de elementos contráctiles. (De Lindstrom, J. [1979] *Advances in Immunology*, Vol 27, E. J. Dixon & H.G. Kunkel (Eds.), Academic Press, Inc., New York).

LA PATOGENICIDAD DE ANTICUERPOS RECEPTORES ACh.

La presencia en suero de anticuerpos hacia receptores ACh provee un examen diagnóstico valorable y sensitivo para la MG. Los anticuerpos reactivos de los receptores ACh del músculo humano son demostrables en el 87% de los pacientes con MG y no han sido reportados en otras condiciones que no sea la MG. Parece ser que la severidad de la enfermedad no se ha encontrado conrelacionada con el título del anticuerpo; pero las siguientes observaciones de que los anticuerpos receptores anti ACh, hasta ahora indeterminadas especificidades antigénicas, son responsables de la transmisión neuromuscular deteriorada en la MG. Primero, la recuperación en la fuerza muscular de un niño recién nacido de una madre con MG fue temporalmente asociada a la desaparición de anticuerpos receptores ACh detectables en el suero del niño. Segundo, cuando las inmunoglobulinas circulantes fueron depletadas por cambio de plasma en pacientes con MG la fuerza muscular mejoró temporalmente pero empeoró cuando el título de anticuerpos hacia ACh específicos aumentó en el plasma. Tercero, puede inducirse un modelo de MG en ratones con la inyección de inmunoglobulinas aisladas del suero de pacientes con MG.

Hay una creciente evidencia por la heterogeneidad de especificidades antigénicas entre anticuerpos contra receptores ACh. Parece que los únicos anticuerpos de ciertas especificidades son relevantes en la patogénesis de la MG. Por ejemplo, determinantes antigénicos inaccesibles (aquellas no expuestas en la superficie de la membrana muscular) no podrían ser órgano blanco para interacción in vivo del anticuerpo aunque los anticuerpos dirigidos hacia aquellos determinantes podrían ser generados en la iniciación de o como consecuencia de MG. La heterogeneidad del anticuerpo provee una explicación para la falla reportada de la correlación entre los títulos de anticuerpos detectados, por un lado por radioinmunoensayo (inmunoprecipitación sensitiva) y por otro lado por la severidad de la enfermedad y la respuesta a la terapia con timentomía y con esteroides.

En algunos pacientes la ausencia de anticuerpos circulantes puede resultar de la extracción de anticuerpos por el receptor del músculo, un fenómeno que ha sido documentado en nefritis membranosa anti-glomerular basal y en tiroiditis experimental. Se describen cuatro meca-

nismos que ilustran cómo los diferentes determinantes antigénicos de la molécula receptora de ACh pueden interactuar con anticuerpos, (cómo los anticuerpos pueden alterar la transmisión neuromuscular). Los conceptos ilustrados derivan de diferentes orígenes, p.ej., de modelos experimentales de MG, de biopsias de placas terminales de pacientes con MG y de estudios de células musculares cultivadas y aisladas. Es posible que en pacientes individuales y en estadios diferentes de la enfermedad cada uno de estos mecanismos juegue algún papel en alterar la transmisión neuromuscular en la MG.

DAÑO DE LA MEMBRANA MEDIADO POR COMPLEMENTO. (25)

La presencia de IgG en el componente C3 del complemento en las membranas postsinápticas de las uniones neuromusculares de la MG humana fue demostrada por Engel convincentemente en 1977. Este autor ha propuesto que la activación secuencial subsecuente de C5 a C9 completaría la fase de ataque de la secuencia de reacción del complemento, y asentaron el estadio de destrucción lítica de la membrana postsináptica. Ello conlleva a la posibilidad de que el anticuerpo o complejo inmune puede bloquear a los receptores competitivamente. La transferencia pasiva de complejos inmunes miasténicos ayudarían a diferenciar entre tres posibilidades importantes:

- 1.- lisis de membrana sináptica
- 2.- bloqueo inmunológico y
- 3.- modulación inducida por IgG de receptores ACh.

Los anticuerpos (24) del suero de pacientes con MG y de ratas con EAMG pueden activar el sistema de complemento cuando ellos interactúan in vitro con receptores ACh. Aun más, los componentes de complemento son encontrados en asociación con IgG sobre la membrana postsináptica en MG y EAMG. La activación del complemento puede dañar a la membrana por lo menos por dos vías: i) vía complejión de la secuencia lítica (a través de C9), ó, ii) por promoción de la quimiotaxis (a través de C5 y otros mediadores posibles), y fagocitosis (a través de C3v). La operación de estos dos mecanismos han sido demostrados en el modelo de EAMG.

IGg es la clase de anticuerpo considerado como responsable de disparar la fagocitosis; todos estos mecanismos se ilustran en la figura No. 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

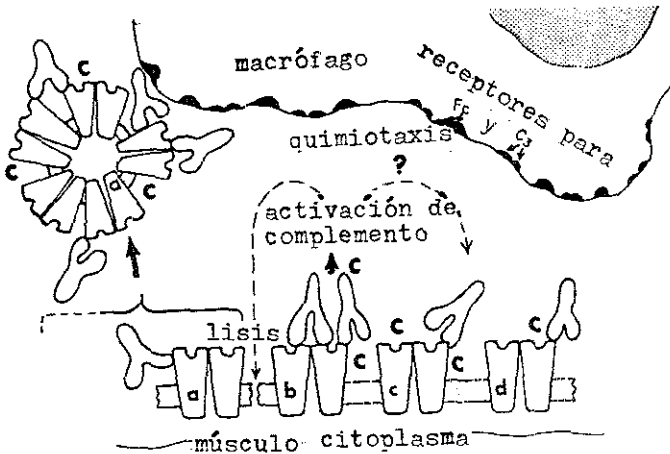


Fig.No.5. Representación esquemática de un segmento de músculo de membrana postsináptica acoplado cuatro receptores moleculares ACh, a d. La unión de IGg a los receptores ACh conlleva a una activación del complemento y lisis focal de la membrana con extrusión dentro del amplio espacio sináptico de fragmentos de membrana acoplado receptores ACh, IGg y componentes de complemento. En la fase aguda de EAMG en ratas la activación del complemento promueve una respuesta celular mononuclear inflamatoria y la membrana opsonizada es fagocitada. V.A.Lennon.

El título de anticuerpo IGg contra receptores ACh (AChR) es más - alto en la MG asociada con timoma y éstos caen en todos los procedimientos inmunosupresores.

Se encuentran anticuerpos antitimosina, factores antinucleares, sustancias antitiroideas y antigástricas; también se puede encontrar factor reumatoide en sangre; pacientes con pénfigo vulgar tienen anticuerpos antiepiteliales; se han reportado anticuerpos nucleares antiespermatogonia

antineuronal específicos en pacientes miasténicos, lo cual apoya la sugerencia de predisposición genética de enfermedades autoinmunes que pueden incluir a la MG cuando hay titulación elevada de anticuerpos - anti-AChR.

ENLACES-CRUZADOS DE RECEPTORES ACh POR ANTICUERPOS. (24)

La radioactividad etiquetó que la alfa-bungarotoxina bloquea específica y casi irreversiblemente a los receptores ACh. Así, su destrucción después del bloqueo del músculo vivo es un indicador seguro del metabolismo de receptores ACh cultivados de músculo de rata cambian con una vida media de 14 a 18 horas. En la presencia de anticuerpos con MG los receptores son degradados a una velocidad más rápida (vida media de \pm 5 hrs.). La degradación acelerada de receptores depende de su interacción específica con anticuerpos bivalente. Fragmentos aislados $F(ab)_2$ de anticuerpos receptores de ACh ocasionan degradación acelerada de receptores, pero anticuerpos partidos en fragmentos monovalentes Fab no aceleran la degradación de receptores ACh a menos de que se agregue un anticuerpo como puente para los anticuerpos monovalente. Es digno de hacerse notar que receptores ACh sintetizados después de la adición de anticuerpos no son sometidos a degradación acelerada. Así, la degradación acelerada de receptores ACh es un fenómeno altamente selectivo que solamente involucra a aquellos receptores de superficie en los cuales los anticuerpos están limitados. En diafragmas normales de rata los receptores ACh de unión pasan por un cambio despacio energía-dependiente con una vida-media estimada en \pm 11 días. Cuando se agregan anticuerpos receptores anti-ACh, presumiblemente en ausencia de complemento al medio perfusionado de diafragmas aislados normales, el índice de cambio está aumentado alrededor del 65%. Este aumento resultaría en una reducción del 40% del nivel constante de los receptores de unión si la síntesis de receptores ACh intercambiada por anticuerpo.

Debido a que los anticuerpos son bivalentes es posible para un sólo anticuerpo molecular bloquear sitios antigénicos idénticos de estructuras adyacentes. Este fenómeno es responsable de la aglutinación de antígenos fraccionados, como se muestra en la figura No. 6

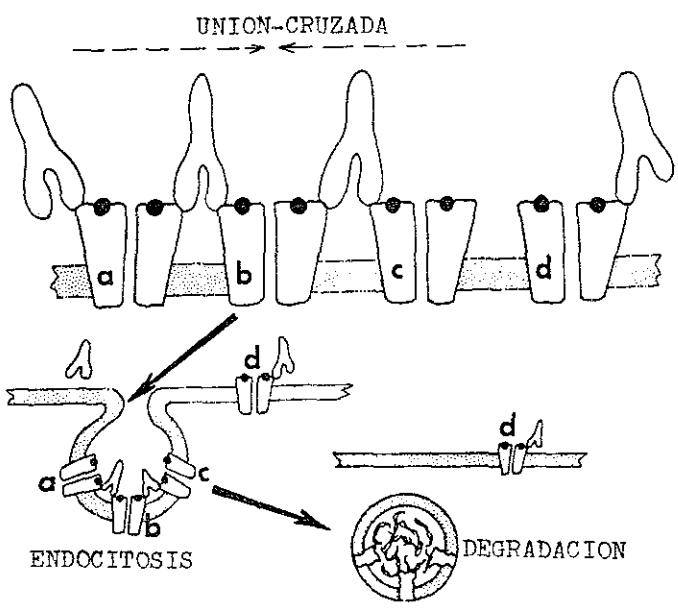


Figura No. 6. Representación esquemática de un segmento de membrana postsináptica con cuatro receptores moleculares ACh, a d. Enlace de dos determinantes antigénicos sobre moléculas adyacentes por un anticuerpo molecular único (bivalente) dispara la endocitosis selectiva y degradación de aquellos receptores. La reducción en el número de receptores ACh de superficie en la constante presencia de anticuerpo es un ejemplo de modulación anticuerpo-inducido. La degradación de receptores ACh inducida por anticuerpos in vitro se cree que sea una aceleración del proceso normal del cambio del receptor ACh.

INHIBICION DE LA UNION DE ACh.-

En la siguiente figura (No.7) están representados tres mecanismos teóricos por los cuales los anticuerpos de especificidades antigénicas diferentes pueden inhibir la unión de ACh a uno de sus sitios-sobre el receptor molecular. Los anticuerpos hacia los sitios de unión per se pueden inhibir directamente las uniones de ACh. Anticuerpos interactuando con determinantes antigénicos adyacentes al sitio de ACh pueden inhibir la unión por impedimento alostérico, en donde los anticuerpos dirigidos a una región remota del receptor pueden inhibir el enlace por inducción en un cambio en la conformación del sitio ACh. La habilidad de los anticuer-

pos para inhibir la unión en los sitios de ACh no ha sido estudiada con alfa-neurotoxinas de cobra.

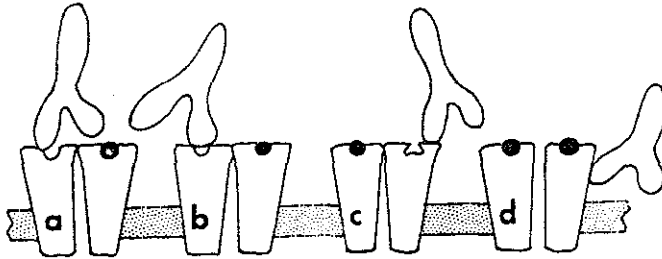


Figura No.7. La unión de ACh (bolitas negras) concebiblemente - serían inhibidas por anticuerpos moleculares de tres especificidades antigénicas diferentes: i) anticuerpos dirigidos hacia un sitio adyacente en el sitio de unión ACh en a provocando - una hidrancia alostérica de la unión ACh; ii) anticuerpos dirigidos al sitio ACh sobre b bloquearían directamente la unión de ACh; iii) anticuerpos dirigidos a una parte remota del receptor, c, inhibirían la unión induciendo un cambio en conformación del sitio ACh.

Sería sorprendente si no existieran autoanticuerpos dirigidos - al sitio ACh en MG. Se han encontrado anticuerpos que unen a tales sitios sobre receptores hormonales en ejemplos de autoinmunidad endocrina órgano-específica en el hombre. Así, se han demostrado anticuerpos reactivos con los sitios de unión de receptores de insulina en ciertas formas de diabetes mellitus, y en la enfermedad de graves están involucrados anticuerpos reactivos con los sitios de unión sobre membranas celulares acinosas del tiroides. Los anticuerpos específicamente reactivos con la región de unión de ACh pudieran ser un factor crítico en la neurotransmisión alterada cuando un número limitado de receptores permanece en una membrana postsináptica estructuralmente dañada por el sistema inmune.

INTERFERENCIA CON LA CONDUCTANCIA IÓNICA.-

El enlace de ACh a su receptor en membranas de músculo vivo provoca una abertura transitoria de un canal iónico asociado con la molécula re

ceptora. La entrada del Na^+ y la salida del K^+ resultan de un flujo corriente neto hacia adentro que despolariza la membrana celular, dando aumento en un potencial de placa terminal, lo cual, si es suficiente en magnitud, causará o generará un potencial de acción y activará al sistema contráctil. Cull-Candy y Cols. encontraron que los canales iónicos ACh-inducidos en muestras biopsiadas de músculos de pacientes con MG no difieren de los normales. Aunque la magnitud de estos efectos in vitro es muy poca, los anticuerpos, capaces parcialmente de conductancia iónica alterada de los pocos receptores ACh restantes en una membrana postsináptica severamente dañada, podrían ser un factor crítico en determinar la falla de la transmisión neuromuscular en MG. La rápida mejoría clínica en la fuerza muscular que ha ocurrido en pacientes entre los dos días de iniciado el cambio de plasma podría deberse, en parte, a la extracción de anticuerpos capaces de alterar la función iónica de los receptores ACh. A continuación se representan tres posibles determinantes antigénicos que pudieran asociarse con los canales iónicos (figura No. 8): una determinante conformacional formada por el canal cerrado; una segunda, formada por el canal abierto y una tercera descansando inmediatamente por arriba del canal.

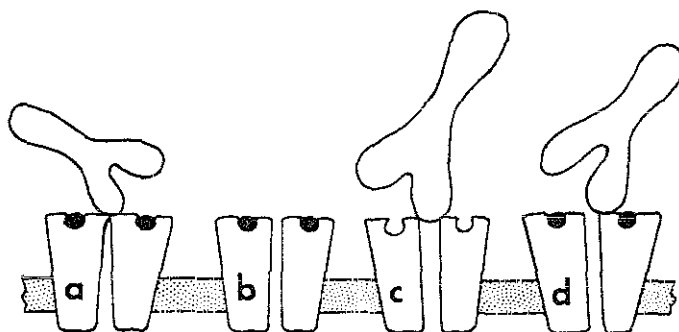


Figura No. 8. Tres ejemplos de determinantes antigénicos posiblemente asociados con el canal iónico: i) unión de anticuerpo a una determinante a, formado por el canal cerrado, inhibiría la apertura del canal en respuesta a la unión ACh (bola negra); ii) anticuerpo uniéndose a un determinante sobre c, expresado por el canal abierto, inhibiría el paso de iones; iii) anticuerpo uniéndose a un determinante sobre d, inmediatamente por arriba del canal, impediría la función del mismo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION DE LA MIASTENIA GRAVIS - (25).

En 1965 Simpson clasificó a la MG como sigue:

- I - miastenia ocular
- IIa - miastenia generalizada media con poca progresión; no crisis; fármaco-sensible
- IIb - miastenia moderada generalizada; involucración esquelética y bulbar severa pero sin crisis; la respuesta a los fármacos es menos satisfactoria
- III - miastenia aguda fulminante; progresión rápida de síntomas severos con crisis respiratorias y pobre respuesta a las drogas; - alta incidencia de timomas; mortalidad elevada
- IV - miastenia tardía severa; lo mismo que en III pero toma 2 años en llegar a la clase I ó II; crisis; alta mortalidad.

Posteriormente la clasificación anterior fue modificada por Perlo y actualmente es la más utilizada:

- grado I - forma ocular
- " IIa - forma generalizada moderadamente severa con síntomas oculares
- " IIb - forma generalizada moderadamente severa con afectación ocular y levemente bulbar
- " IIc - miastenia generalizada moderadamente severa con afectación bulbar
- " III - forma grave y aguda que se desarrolla en semanas o meses; afectación bulbar importante
- " IV - forma tardía con severa afectación bulbar.

HISTORIA NATURAL.-

La MG afecta a todas las razas. El índice de prevalencia se estima de 1 en 50,000 a 1 en 10,000 de la población. Las mujeres son dos veces más afectadas que los hombres, con proporción de 4.5 a 1 en la -



CLASIFICACION DE LA MIASTENIA GRAVIS - (25).

En 1965 Simpson clasificó a la MG como sigue:

- I - miastenia ocular
- IIa - miastenia generalizada media con poca progresión; no crisis; fármaco-sensible
- IIb - miastenia moderada generalizada; involucración esquelética y bulbar severa pero sin crisis; la respuesta a los fármacos es menos satisfactoria
- III - miastenia aguda fulminante; progresión rápida de síntomas severos con crisis respiratorias y pobre respuesta a las drogas; - alta incidencia de timomas; mortalidad elevada
- IV - miastenia tardía severa; lo mismo que en III pero toma 2 años en llegar a la clase I ó II; crisis; alta mortalidad.

Posteriormente la clasificación anterior fue modificada por Perlo y actualmente es la más utilizada:

- grado I - forma ocular
- " IIa - forma generalizada moderadamente severa con síntomas oculares
- " IIb - forma generalizada moderadamente severa con afectación ocular y levemente bulbar
- " IIc - miastenia generalizada moderadamente severa con afectación bulbar
- " III - forma grave y aguda que se desarrolla en semanas o meses; afectación bulbar importante
- " IV - forma tardía con severa afectación bulbar.

HISTORIA NATURAL.-

La MG afecta a todas las razas. El índice de prevalencia se estima de 1 en 50,000 a 1 en 10,000 de la población. Las mujeres son dos veces más afectadas que los hombres, con proporción de 4.5 a 1 en la -



primera década, pero revirtiéndose en edades más avanzadas. La edad promedio de su establecimiento es a los 20 años para cada sexo, pero debido a las curvas de distribución diferentes la edad promedio es un poco menor para las mujeres (26 años), que para los hombres (31 años). Estas edades se refieren a pacientes sin timoma. Los timomas aparecen en el 10 al 20% de los casos y el 60% de ellos son más frecuentes en los hombres con edad superior a los 40 años, siendo raros por debajo de los 30 años de edad.

SIGNOS Y SINTOMAS --

El hallazgo característico de la MG es la variabilidad en la intensidad de los músculos afectados más que el cansancio en general; varían en el curso de un mismo día progresando clásicamente hacia la tarde. La debilidad que aparece es generalmente por el ejercicio físico pero el estado emocional es un desencadenante importante.

Los músculos más comúnmente afectados son los inervados por los nervios craneales; se afectan principalmente y en forma inicial los músculos extraoculares y los elevadores del párpado (más del 90% de los casos), generalmente asociado a debilidad del músculo orbicular de los párpados, casi una combinación diagnóstica. También están afectados los músculos tríceps braquial, cuádriceps femoral y la lengua (la atrofia de la lengua es selectiva dando lugar a surcos triples longitudinales y, aunque raros, son característicos de la MG). Existe debilidad al deglutir y al hablar así como dificultad en sostener hacia atrás la cabeza y debilidad de las extremidades (más las superiores que las inferiores). Afortunadamente los músculos del tórax y del diafragma son involucrados hasta después, sin embargo, cualquier músculo o parte del mismo puede afectarse y generalmente la distribución es asimétrica.

Sorprendentemente los reflejos osteotendinosos están exaltados y puede haber clonus (pero con respuesta plantar flexora). La ausencia persistente de muchos reflejos tendinosos podrían sugerir que la debilidad es debida a miastenia carcinomatosa (de la cual se hablará posteriormente) en lugar de MG, pero la ausencia localizada puede deberse a atrofia muscular.

primera década, pero revirtiéndose en edades más avanzadas. La edad promedio de su establecimiento es a los 20 años para cada sexo, pero debido a las curvas de distribución diferentes la edad promedio es un poco menor para las mujeres (26 años), que para los hombres (31 años). Estas edades se refieren a pacientes sin timoma. Los timomas aparecen en el 10 al 20% de los casos y el 60% de ellos son más frecuentes en los hombres con edad superior a los 40 años, siendo raros por debajo de los 30 años de edad.

SIGNOS Y SINTOMAS --

El hallazgo característico de la MG es la variabilidad en la intensidad de los músculos afectados más que el cansancio en general; varían en el curso de un mismo día progresando clásicamente hacia la tarde. La debilidad que aparece es generalmente por el ejercicio físico pero el estado emocional es un desencadenante importante.

Los músculos más comúnmente afectados son los inervados por los nervios craneales; se afectan principalmente y en forma inicial los músculos extraoculares y los elevadores del párpado (más del 90% de los casos), generalmente asociado a debilidad del músculo orbicular de los párpados, casi una combinación diagnóstica. También están afectados los músculos tríceps braquial, cuádriceps femoral y la lengua (la atrofia de la lengua es selectiva dando lugar a surcos triples longitudinales y, aunque raros, son característicos de la MG). Existe debilidad al deglutir y al hablar así como dificultad en sostener hacia atrás la cabeza y debilidad de las extremidades (más las superiores que las inferiores). Afortunadamente los músculos del tórax y del diafragma son involucrados hasta después, sin embargo, cualquier músculo o parte del mismo puede afectarse y generalmente la distribución es asimétrica.

Sorprendentemente los reflejos osteotendinosos están exaltados y puede haber clonus (pero con respuesta plantar flexora). La ausencia persistente de muchos reflejos tendinosos podrían sugerir que la debilidad es debida a miastenia carcinomatosa (de la cual se hablará posteriormente) en lugar de MG, pero la ausencia localizada puede deberse a atrofia muscular.

La sensación normal es la regla, aunque algunos casos de MG han sido reportados con pérdida de la sensibilidad en forma inexplicable, especialmente anestesia transitoria del trigémino.

ALTERACIONES DE OTROS ORGANOS.- (24).

Tiroides. Los pacientes con MG pueden tener tanto hipo como hipertiroidismo con una frecuencia de 5%. Puede encontrarse hipertiroidismo antes, durante o después de detectada la MG; la incidencia puede ser tan alta como del 9% en hombres y de 18% en mujeres. Es común el disrepto exoftalmos y el engrosamiento de los párpados superiores. Muchos pacientes se quejan de excesiva sudoración aun sin estar tomando drogas anticolinesterasa.

Ocasionalmente se han asociado otras enfermedades inmunológicas a la MG tales como el lupus eritematoso diseminado, pénfigo vulagr, colitis ulcerativa, sarcoidosis, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, enfermedad de Sjögren y otras asociaciones como la anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto, reticulosis, diabetes mellitus, herpes zoster y otras.

FACTORES GENETICOS.- (25).

Algunos autores sugirieron que el factor genético podría tener expresiones variables, aconteciendo en familiares con liga con enfermedades tiroideas, artropatía, anemia perniciosa y diabetes mellitus. Hay frecuente asociación con haplotipos HLA-A1-B8-Dw3, pero está claro que la asociación no es directa ni obligatoria. Otros sistemas de antígeno de histocompatibilidad, tales como el antígeno LD, situados cerca del locus LD llevando genes HL-A, pueden exhibir una asociación más fuerte con MG y con desórdenes autoinmunes. Los factores genéticos probablemente constituyen factores de riesgo para enfermedades autoinmunes

MIASTENIA NEONATAL.- (26)

La MG neonatal afecta cerca del 12% de los niños nacidos de madres miasténicas. Los síntomas neuromusculares se notan generalmente en

La sensación normal es la regla, aunque algunos casos de MG han sido reportados con pérdida de la sensibilidad en forma inexplicable, especialmente anestesia transitoria del trigémino.

ALTERACIONES DE OTROS ORGANOS.- (24).

Tiroides. Los pacientes con MG pueden tener tanto hipo como hipertiroidismo con una frecuencia de 5%. Puede encontrarse hipertiroidismo antes, durante o después de detectada la MG; la incidencia puede ser tan alta como del 9% en hombres y de 18% en mujeres. Es común el disrepto exoftalmos y el engrosamiento de los párpados superiores. Muchos pacientes se quejan de excesiva sudoración aun sin estar tomando drogas anticolinesterasa.

Ocasionalmente se han asociado otras enfermedades inmunológicas a la MG tales como el lupus eritematoso diseminado, pénfigo vulagr, colitis ulcerativa, sarcoidosis, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, enfermedad de Sjögren y otras asociaciones como la anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto, reticulosis, diabetes mellitus, herpes zoster y otras.

FACTORES GENETICOS.- (25).

Algunos autores sugirieron que el factor genético podría tener expresiones variables, aconteciendo en familiares con liga con enfermedades tiroideas, artropatía, anemia perniciosa y diabetes mellitus. Hay frecuente asociación con haplotipos HLA-A1-B8-Dw3, pero está claro que la asociación no es directa ni obligatoria. Otros sistemas de antígeno de histocompatibilidad, tales como el antígeno LD, situados cerca del locus LD llevando genes HL-A, pueden exhibir una asociación más fuerte con MG y con desórdenes autoinmunes. Los factores genéticos probablemente constituyen factores de riesgo para enfermedades autoinmunes

MIASTENIA NEONATAL.- (26)

La MG neonatal afecta cerca del 12% de los niños nacidos de madres miasténicas. Los síntomas neuromusculares se notan generalmente en

Tos primeros días de vida. La alteración es autolimitante y el promedio de duración de los síntomas son de 3 semanas (rango de 1 a 6 semanas),- aunque el defecto de transmisión algunas veces puede detectarse mucho - después. La miastenia gravis neonatal no puede ser relacionada con la - duración o con la severidad de la enfermedad materna ni a ninguna alteración en los síntomas maternos durante el embarazo ni a la timectomía.

La miastenia neonatal provee evidencia temprana de un factor circulante, que ahora se piensa que sea un anticuerpo receptor IgG materno. Se ha demostrado repetidamente la presencia de anticuerpos AChR en los sueros de los niños sanos y en los afectados de madres miasténicas.

TIMO Y MIASTENIA GRAVIS.- (24).

El papel del timo en la MG permanece oscuro. Las anomalías histopatológicas del timo en MG fueron reconocidas al inicio de este siglo, y el beneficio de la timectomía en un gran número de pacientes había sido conocido empíricamente a finales de los años 30. El timo normal es primariamente un órgano linfóide y carece de estructuras características de órganos linfoides secundarios (p.ej., bazo y ganglios linfáticos) como son los centros germinales los cuales son la marca de la síntesis - de anticuerpo activo. Los componentes celulares mayores del timo normal son los linfocitos T, macrófagos y células epiteliales, alguna de la cual se cree que secreta una hormona responsable de la diferenciación de -- célula-T. Al inicio de este siglo se reconoció que el timo contiene células estriadas semejando a las células del músculo esquelético. Su origen (epitelial?) es desconocido, pero su relación con el músculo esquelético fue establecido por la demostración de que el suero de \pm 30% de los pacientes con MG contiene anticuerpos reactivos con estriaciones cruzadas presentes en las así llamadas células mioideas tan bien como en el músculo esquelético. Más recientemente se ha demostrado que el timo contiene receptores nicotínicos ACh, el autoantígeno de MG, y células que dan un aumento in vitro para contracción muscular.

En la MG el timo está grande y contiene centros germinales y numerosas células B. El timo en la MG podría ser un sitio principal de auto inmunización contra receptores ACh. En base a esta sugerencia es la demos

La sensación normal es la regla, aunque algunos casos de MG han sido reportados con pérdida de la sensibilidad en forma inexplicable, especialmente anestesia transitoria del trigémino.

ALTERACIONES DE OTROS ORGANOS.- (24).

Tiroides. Los pacientes con MG pueden tener tanto hipo como hipertiroidismo con una frecuencia de 5%. Puede encontrarse hipertiroidismo antes, durante o después de detectada la MG; la incidencia puede ser tan alta como del 9% en hombres y de 18% en mujeres. Es común el disrepto exoftalmos y el engrosamiento de los párpados superiores. Muchos pacientes se quejan de excesiva sudoración aun sin estar tomando drogas anticolinesterasa.

Ocasionalmente se han asociado otras enfermedades inmunológicas a la MG tales como el lupus eritematoso diseminado, pénfigo vulagr, colitis ulcerativa, sarcoidosis, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, enfermedad de Sjögren y otras asociaciones como la anemia hemolítica, tiroiditis de Hashimoto, reticulosis, diabetes mellitus, herpes zoster y otras.

FACTORES GENETICOS.- (25).

Algunos autores sugirieron que el factor genético podría tener expresiones variables, aconteciendo en familiares con liga con enfermedades tiroideas, artropatía, anemia perniciosa y diabetes mellitus. Hay frecuente asociación con haplotipos HLA-A1-B8-Dw3, pero está claro que la asociación no es directa ni obligatoria. Otros sistemas de antígeno de histocompatibilidad, tales como el antígeno LD, situados cerca del locus LD llevando genes HL-A, pueden exhibir una asociación más fuerte con MG y con desórdenes autoinmunes. Los factores genéticos probablemente constituyen factores de riesgo para enfermedades autoinmunes

MIASTENIA NEONATAL.- (26)

La MG neonatal afecta cerca del 12% de los niños nacidos de madres miasténicas. Los síntomas neuromusculares se notan generalmente en

Tos primeros días de vida. La alteración es autolimitante y el promedio de duración de los síntomas son de 3 semanas (rango de 1 a 6 semanas),- aunque el defecto de transmisión algunas veces puede detectarse mucho después. La miastenia gravis neonatal no puede ser relacionada con la duración o con la severidad de la enfermedad materna ni a ninguna alteración en los síntomas maternos durante el embarazo ni a la timectomía.

La miastenia neonatal provee evidencia temprana de un factor circulante, que ahora se piensa que sea un anticuerpo receptor IgG materno. Se ha demostrado repetidamente la presencia de anticuerpos AChR en los sueros de los niños sanos y en los afectados de madres miasténicas.

TIMO Y MIASTENIA GRAVIS.- (24).

El papel del timo en la MG permanece oscuro. Las anomalías histopatológicas del timo en MG fueron reconocidas al inicio de este siglo, y el beneficio de la timectomía en un gran número de pacientes había sido conocido empíricamente a finales de los años 30. El timo normal es primariamente un órgano linfóide y carece de estructuras características de órganos linfoides secundarios (p.ej., bazo y ganglios linfáticos) como son los centros germinales los cuales son la marca de la síntesis de anticuerpo activo. Los componentes celulares mayores del timo normal son los linfocitos T, macrófagos y células epiteliales, alguna de la cual se cree que secreta una hormona responsable de la diferenciación de célula-T. Al inicio de este siglo se reconoció que el timo contiene células estriadas semejando a las células del músculo esquelético. Su origen (epitelial?) es desconocido, pero su relación con el músculo esquelético fue establecido por la demostración de que el suero de \pm 30% de los pacientes con MG contiene anticuerpos reactivos con estriaciones cruzadas presentes en las así llamadas células mioideas tan bien como en el músculo esquelético. Más recientemente se ha demostrado que el timo contiene receptores nicotínicos ACh, el autoantígeno de MG, y células que dan un aumento in vitro para contracción muscular.

En la MG el timo está grande y contiene centros germinales y numerosas células B. El timo en la MG podría ser un sitio principal de autoinmunización contra receptores ACh. En base a esta sugerencia es la demos

Tos primeros días de vida. La alteración es autolimitante y el promedio de duración de los síntomas son de 3 semanas (rango de 1 a 6 semanas),- aunque el defecto de transmisión algunas veces puede detectarse mucho - después. La miastenia gravis neonatal no puede ser relacionada con la - duración o con la severidad de la enfermedad materna ni a ninguna alteración en los síntomas maternos durante el embarazo ni a la timectomía.

La miastenia neonatal provee evidencia temprana de un factor circulante, que ahora se piensa que sea un anticuerpo receptor IgG materno. Se ha demostrado repetidamente la presencia de anticuerpos AChR en los sueros de los niños sanos y en los afectados de madres miasténicas.

TIMO Y MIASTENIA GRAVIS.- (24).

El papel del timo en la MG permanece oscuro. Las anomalías histopatológicas del timo en MG fueron reconocidas al inicio de este siglo, y el beneficio de la timectomía en un gran número de pacientes había sido conocido empíricamente a finales de los años 30. El timo normal es primariamente un órgano linfóide y carece de estructuras características de órganos linfoides secundarios (p.ej., bazo y ganglios linfáticos) como son los centros germinales los cuales son la marca de la síntesis - de anticuerpo activo. Los componentes celulares mayores del timo normal son los linfocitos T, macrófagos y células epiteliales, alguna de la cual se cree que secreta una hormona responsable de la diferenciación de -- célula-T. Al inicio de este siglo se reconoció que el timo contiene células estriadas semejando a las células del músculo esquelético. Su origen (epitelial?) es desconocido, pero su relación con el músculo esquelético fue establecido por la demostración de que el suero de \pm 30% de los pacientes con MG contiene anticuerpos reactivos con estriaciones cruzadas presentes en las así llamadas células mioideas tan bien como en el músculo esquelético. Más recientemente se ha demostrado que el timo contiene receptores nicotínicos ACh, el autoantígeno de MG, y células que dan un aumento in vitro para contracción muscular.

En la MG el timo está grande y contiene centros germinales y numerosas células B. El timo en la MG podría ser un sitio principal de auto inmunización contra receptores ACh. En base a esta sugerencia es la demos

tración de que los linfocitos cultivados de timos de pacientes con MG sintetizan anticuerpos receptores anti-ACh in vitro.

La inmunidad celular hacia los receptores ACh ha sido demostrada por ensayos de transformación de linfocitos en sangre periférica de pacientes con MG y por la reacción cutánea retardada en ratas.

CRISIS MIASTENICA.- (25).

Hay poca justificación para este término tradicional, lo cual implica una exacerbación espontánea, repentina, de actividad. Es verdad que la debilidad está aumentada por el ejercicio físico poco frecuente, por el enfado emocional, por una infección o por el parto pero responde al manejo de la situación de stress. La crisis miasténica es rara en los pacientes bien manejados.

CRISIS COLINERGICA .-

Los efectos muscarínicos moderados anticolinesterásicos son: cólicos, diarrea y náusea; los efectos más severos son poco comunes y se caracterizan por vómitos, diaforesis, hipersalivación, lagrimeo, miosis y palidez e indican que la dosis se está acercando a un nivel peligroso. El dato más valorable de peligro inminente es el tamaño de la pupila. Co medicación oral es poco común que se presente bradicardia pero si existe - puede llegar hasta el paro cardiaco. Con severo envenenamiento colinérgico ocurre hipotensión arterial y en los casos más severos la confusión y el coma indican bloqueo de sinapsis cerebral. Ante estas situaciones es - obligatorio el uso de antagonistas como el sulfato de atropina (0.3 a 0.6 mg) aplicado i.v., pero no se necesita dar si la droga colinérgica es administrada oralmente o por inyección subcutánea, a menos de que el cólico sea intolerable.

La parálisis colinérgica requiere tratamiento urgente. Se debe aplicar cánula endotraqueal e iniciarse la respiración con presión posi-

tración de que los linfocitos cultivados de timos de pacientes con MG sintetizan anticuerpos receptores anti-ACh in vitro.

La inmunidad celular hacia los receptores ACh ha sido demostrada por ensayos de transformación de linfocitos en sangre periférica de pacientes con MG y por la reacción cutánea retardada en ratas.

CRISIS MIASTENICA.- (25).

Hay poca justificación para este término tradicional, lo cual implica una exacerbación espontánea, repentina, de actividad. Es verdad que la debilidad está aumentada por el ejercicio físico poco frecuente, por el enfado emocional, por una infección o por el parto pero responde al manejo de la situación de stress. La crisis miasténica es rara en los pacientes bien manejados.

CRISIS COLINERGICA .-

Los efectos muscarínicos moderados anticolinesterásicos son: cólicos, diarrea y náusea; los efectos más severos son poco comunes y se caracterizan por vómitos, diaforesis, hipersalivación, lagrimeo, miosis y palidez e indican que la dosis se está acercando a un nivel peligroso. El dato más valorable de peligro inminente es el tamaño de la pupila. Co medicación oral es poco común que se presente bradicardia pero si existe - puede llegar hasta el paro cardiaco. Con severo envenenamiento colinérgico ocurre hipotensión arterial y en los casos más severos la confusión y el coma indican bloqueo de sinapsis cerebral. Ante estas situaciones es - obligatorio el uso de antagonistas como el sulfato de atropina (0.3 a 0.6 mg) aplicado i.v., pero no se necesita dar si la droga colinérgica es administrada oralmente o por inyección subcutánea, a menos de que el cólico sea intolerable.

La parálisis colinérgica requiere tratamiento urgente. Se debe aplicar cánula endotraqueal e iniciarse la respiración con presión posi-

tración de que los linfocitos cultivados de timos de pacientes con MG sintetizan anticuerpos receptores anti-ACh in vitro.

La inmunidad celular hacia los receptores ACh ha sido demostrada por ensayos de transformación de linfocitos en sangre periférica de pacientes con MG y por la reacción cutánea retardada en ratas.

CRISIS MIASTENICA.- (25).

Hay poca justificación para este término tradicional, lo cual implica una exacerbación espontánea, repentina, de actividad. Es verdad que la debilidad está aumentada por el ejercicio físico poco frecuente, por el enfado emocional, por una infección o por el parto pero responde al manejo de la situación de stress. La crisis miasténica es rara en los pacientes bien manejados.

CRISIS COLINERGICA .-

Los efectos muscarínicos moderados anticolinesterásicos son: cólicos, diarrea y náusea; los efectos más severos son poco comunes y se caracterizan por vómitos, diaforesis, hipersalivación, lagrimeo, miosis y palidez e indican que la dosis se está acercando a un nivel peligroso. El dato más valorable de peligro inminente es el tamaño de la pupila. Co medicación oral es poco común que se presente bradicardia pero si existe - puede llegar hasta el paro cardiaco. Con severo envenenamiento colinérgico ocurre hipotensión arterial y en los casos más severos la confusión y el coma indican bloqueo de sinapsis cerebral. Ante estas situaciones es - obligatorio el uso de antagonistas como el sulfato de atropina (0.3 a 0.6 mg) aplicado i.v., pero no se necesita dar si la droga colinérgica es administrada oralmente o por inyección subcutánea, a menos de que el cólico sea intolerable.

La parálisis colinérgica requiere tratamiento urgente. Se debe aplicar cánula endotraqueal e iniciarse la respiración con presión posi-

tiva. Si esto va a ser prolongado puede ser necesario efectuar traqueostomía. Debe aplicarse sulfato de atropina i.v. (2 mg/hr) hasta que se desarrollen signos tóxicos de atropina. Los antídotos específicos para el envenenamiento anticolinesterasa no son satisfactorios en la práctica clínica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA MIASTENIA GRAVIS.- (25).

La MG comúnmente es tomada como histeria ya que se puede precipitar por alteraciones emocionales y los signos físicos pueden estar ausentes si el paciente ha descansado antes de la exploración. La naturaleza intermitente de los síntomas y la ocurrencia frecuente de diplopía así como la disartria y otros síntomas bulbares pueden sugerir esclerosis múltiple. Las enfermedades de neurona motora, parkinsonismo, neuropatía periférica y alteraciones endocrinas, particularmente la tirototoxicosis, pueden causar debilidad que aumenta con el esfuerzo; también pueden confundirse con la MG los estados hipokalémicos, la parálisis periódica, la mioglobiuria paroxística y otras alteraciones causadas por parálisis transitorias.

Las alteraciones más difíciles de diferenciar de la MG son las condiciones llamadas "pseudoptosis", miopatía mitocondrial y los síntomas congénitos con parálisis faciales y extraoculares, incluyendo la ptosis congénita, miopatía ocular y el síndrome de VonGraefe-Moebius. Ninguna de estas condiciones responde favorablemente a las drogas anticolinesterasa.

OTROS SINDROMES MIASTENICOS

El síndrome de fuerza muscular progresivamente ascendente durante la contracción muscular continua o repetida, la cual mejora con el descanso, resultará de cualquier desorden que disminuya el factor de seguridad para la transmisión neuromuscular corta de bloqueo completo. Debe apreciarse que muchos de los tipos descritos en la literatura sólo son detectados durante estudios electromiográficos y farmacológicos y que no muestran fatigabilidad en exámenes clínicos.

tiva. Si esto va a ser prolongado puede ser necesario efectuar traqueostomía. Debe aplicarse sulfato de atropina i.v. (2 mg/hr) hasta que se desarrollen signos tóxicos de atropina. Los antídotos específicos para el envenenamiento anticolinesterasa no son satisfactorios en la práctica clínica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA MIASTENIA GRAVIS.- (25).

La MG comúnmente es tomada como histeria ya que se puede precipitar por alteraciones emocionales y los signos físicos pueden estar ausentes si el paciente ha descansado antes de la exploración. La naturaleza intermitente de los síntomas y la ocurrencia frecuente de diplopía así como la disartria y otros síntomas bulbares pueden sugerir esclerosis múltiple. Las enfermedades de neurona motora, parkinsonismo, neuropatía periférica y alteraciones endocrinas, particularmente la tirototoxicosis, pueden causar debilidad que aumenta con el esfuerzo; también pueden confundirse con la MG los estados hipokalémicos, la parálisis periódica, la mioglobiuria paroxística y otras alteraciones causadas por parálisis transitorias.

Las alteraciones más difíciles de diferenciar de la MG son las condiciones llamadas "pseudoptosis", miopatía mitocondrial y los síntomas congénitos con parálisis faciales y extraoculares, incluyendo la ptosis congénita, miopatía ocular y el síndrome de VonGraefe-Moebius. Ninguna de estas condiciones responde favorablemente a las drogas anticolinesterasa.

OTROS SINDROMES MIASTENICOS

El síndrome de fuerza muscular progresivamente ascendente durante la contracción muscular continua o repetida, la cual mejora con el descanso, resultará de cualquier desorden que disminuya el factor de seguridad para la transmisión neuromuscular corta de bloqueo completo. Debe apreciarse que muchos de los tipos descritos en la literatura sólo son detectados durante estudios electromiográficos y farmacológicos y que no muestran fatigabilidad en exámenes clínicos.

tiva. Si esto va a ser prolongado puede ser necesario efectuar traqueostomía. Debe aplicarse sulfato de atropina i.v. (2 mg/hr) hasta que se desarrollen signos tóxicos de atropina. Los antídotos específicos para el envenenamiento anticolinesterasa no son satisfactorios en la práctica clínica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA MIASTENIA GRAVIS.- (25).

La MG comúnmente es tomada como histeria ya que se puede precipitar por alteraciones emocionales y los signos físicos pueden estar ausentes si el paciente ha descansado antes de la exploración. La naturaleza - intermitente de los síntomas y la ocurrencia frecuente de diplopía así como la disartria y otros síntomas bulbares pueden sugerir esclerosis múltiple. Las enfermedades de neurona motora, parkinsonismo, neuropatía periférica y alteraciones endocrinas, particularmente la tirotoxicosis, pueden causar debilidad que aumenta con el esfuerzo; también pueden confundirse con la MG los estados hipokalémicos, la parálisis periódica, la mioglobiuria paroxística y otras alteraciones causadas por parálisis transitorias.

Las alteraciones más difíciles de diferenciar de la MG son las - condiciones llamadas "pseudoptosis", miopatía mitocondrial y los síntomas congénitos con parálisis faciales y extraoculares, incluyendo la ptosis congénita, miopatía ocular y el síndrome de VonGraefe-Moebius. Ninguna de estas condiciones responde favorablemente a las drogas anticolinesterasa.

OTROS SINDROMES MIASTENICOS

El síndrome de fuerza muscular progresivamente ascendente durante la contracción muscular continua o repetida, la cual mejora con el descanso, resultará de cualquier desorden que disminuya el factor de seguridad para la transmisión neuromuscular corta de bloqueo completo. Debe apreciarse que muchos de los tipos descritos en la literatura sólo son de tectados durante estudios electromiográficos y farmacológicos y que no - muestran fatigabilidad en exámenes clínicos

DEFICIENCIA DE COLINESTERASA.-

La deficiencia de pseudocolinesterasa puede ser congénita o adquirida. En la vida normal no hay debilidad muscular pero ocurre apnea prolongada si a una persona afectada se le administra una droga relajante despolarizadora (p.ej., succinilcolina) y esta alteración debe distinguirse de la miastenia carcinomatosa.

La deficiencia adquirida de la pseudocolinesterasa es causada por enfermedad hepática, por el embarazo y el uso de ciertas drogas como la fenelzina (un inhibidor de la monoaminooxidasa) y el ecotiofato (un compuesto organofosforado utilizado como gotas oculares para el glaucoma). El tratamiento más importante y sólo necesario para la respuesta prolongada a la succinilcolina es la ventilación pulmonar adecuada, continuada por muchas horas si es necesario.

MIASTENIA NUTRICIONAL, METABOLICA Y TOXICA.-

Un padecimiento llamado Kubisagari fue descrito en Japón a finales del siglo XIX. Fue un ataque de parálisis con ptosis y síntomas bulbares. En los campos de prisioneros de guerra del Lejano Este ocurrieron epidemias similares debidos probablemente a deficiencia nutricional, aunque sin poder excluir una neurotoxina; la aplicación de tiamina hacía desaparecer los síntomas.

Ha sido descrita por algunos autores franceses la debilidad muscular de tipo miasténico en los masticadores de tabaco que ha fermentado *Clostridium perfringens* como resultado de la contaminación. Generalmente este organismo causa miositis severa (gangrena caseosa) y es posible que el responsable de los síndromes descritos fuera un daño muscular mínimo, pero es interesante la consideración de la posibilidad de una exotoxina como la que produce el *Clostridium botulinum*.

Cierto número de pacientes han desarrollado una MG típica mientras

toman D-penicilinas para artritis reumatoide o enfermedad de Wilson. Se han reportado descensos importantes de IgA sérica y otras inmunoglobulinas con tratamiento de penicilamina para padecimientos inmunológicos y habiendo inducido una reacción lúpica. Parece ser que la miastenia resulta directamente de la droga (y no de su asociación con la artritis reumatoide) y que tiene una patogenia inmunológica. Desaparece cuando se suspende la D-penicilamina. Tres de siete pacientes de miastenia inducida por penicilamina tuvieron haplotipos HL-A1 y HL-8.

POLIMIOSITIS Y PADECIMIENTOS ASOCIADOS.-

Se encuentra comúnmente presente una debilidad de tipo miasténico en algún estadio de la polimiositis y de la dermatomiositis. El descenso de la respuesta neuromuscular es indistinguible de la MG y generalmente hay una respuesta inicial favorable al edrofonio o a la neostigmina. Típicamente la debilidad es transitoria o la respuesta a drogas anticolinérgicas no se mantiene después de las primeras dosis. Ocurre un síndrome miasténico similar en el lupus eritematoso diseminado, pero la MG clásica también ocurre en este padecimiento. La interpretación más razonable es que todos los padecimientos autoinmunes frecuentemente muestran semejanzas clínicas y serológicas y asociación con tumores tímicos. La dermatomiositis está particularmente relacionada al carcinoma

SINDROME CARCINOMATOSO.-

En 1953 se reportó una apnea prolongada posterior a la administración de succinilcolina en un paciente con neoplasia bronquial y en los siguientes 2 años se reportaron pacientes similares. Debido a que el bloqueo muscular fue revertido con edrofonio estos autores reconocieron una respuesta anormal en la placa terminal semejante a la que ocurre en la MG. Posteriormente encontraron que el síndrome se encuentra relacionado a tumores malignos, ya fuese aconteciendo contemporáneamente o precediéndole por varios años, pero principalmente con predominio en hombres mayores de 40 años.

Generalmente es un carcinoma de células avculares en bronquios. El síndrome ha ocurrido con menos frecuencia en sarcomas de células reticulares intratorácico y con carcinoma de mama, colon, estómago, próstata y otros órganos.

Los síntomas son generalmente debilidad y fatigabilidad de los músculos proximales de las extremidades, particularmente de la cintura pélvica y muslos. Con frecuencia un examen manual minucioso revela un retraso en el desarrollo de la fuerza a la contracción voluntaria máxima. Puede haber ptosis, pero una de las diferencias primordiales de la MG es que los síntomas que involucran debilidad muscular, ocular y bulbar puede que no ocurran o sean leves o transitorios, y que los reflejos tendinosos se encuentran deprimidos o ausentes. Las quejas comunes son: dolor de los miembros inferiores, parestesias periféricas, sequedad de boca y pérdida de fuerza.

Las drogas anticolinesterásicas como la piridostigmina mejoran la fuerza muscular, pero son mucho menos efectivas que en la MG y tienden a disminuir su efectividad de una a dos semanas; en estos casos se recomienda hidrocóloruro de guanidina a dosis de 20 a 30 mg/día, dividida en cuatro dosis.

DROGAS QUE PUEDEN BAJAR EL FACTOR DE SEGURIDAD.- (25).

- Los enemas pueden bajar el factor de seguridad: se desconoce el mecanismo
- Los corticosteroides, la adrenocorticotrofina y la tiroxina pueden causar deterioro temporal
- Los depresores respiratorios incluyendo los sedantes y la morfina deben usarse con cuidado, pero el diazepam es relativamente seguro
- Los síndromes miasténicos son raramente ocasionados por la penicilamina y por las drogas bloqueadoras beta-adrenérgicas, pero no hay evidencia de que ellas agraven la miastenia gravis espontánea.

INHIBIDORES DE LA PRODUCCION O LIBERACION DE ACh.- (25)..

Un número de antibióticos aminoglucósidos tienen esta acción, incluyendo la estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, biomicina, bacitracina, polimixina A y B y la colistina, especialmente en la insuficiencia renal. Puede estar implicado el calcio sérico ionizado en una acción pre-sináptica.

BLOQUEADORES DE RECEPTORES ACh O DE RESPUESTA MUSCULAR.-

Cualquier droga bloqueadora neuromuscular debe ser usada con precaución en la MG. A pesar de la alta sensibilidad al curare el mejor relajante es la D-tubocurarina si se requiere cirugía porque su modo de acción es intercambiable y es antagonizada por la neostigmina.

Los estabilizadores de membrana (hidantoinatos, quinidina, quinina, procaína, procainamida), son en principio riesgosos pero rara vez causan deterioro significativo en la MG.

DIAGNOSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS.-

ELECTROMIOGRAFIA.- El registro electromiográfico en MG muestra la pérdida de poder de un nervio motor cuando es estimulado repetidamente; está acompañado de un descenso del potencial de acción evocado del músculo, mientras que el potencial de acción evocado del nervio, inducido antidrómicamente, es cambiante en amplitud.

Los hallazgos eléctricos iniciales son: a) amplitud anormal de potenciales espontáneos miniatura de placas terminales (mepps), b) mecanismos de potenciación pre-sináptica, c) falla a la transmisión debido a una baja en el factor de seguridad.

INHIBIDORES DE LA PRODUCCION O LIBERACION DE ACh.- (25)..

Un número de antibióticos aminoglucósidos tienen esta acción, incluyendo la estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, biomicina, bacitracina, polimixina A y B y la colistina, especialmente en la insuficiencia renal. Puede estar implicado el calcio sérico ionizado en una acción pre-sináptica.

BLOQUEADORES DE RECEPTORES ACh O DE RESPUESTA MUSCULAR.-

Cualquier droga bloqueadora neuromuscular debe ser usada con precaución en la MG. A pesar de la alta sensibilidad al curare el mejor relajante es la D-tubocurarina si se requiere cirugía porque su modo de acción es intercambiable y es antagonizada por la neostigmina.

Los estabilizadores de membrana (hidantoinatos, quinidina, quinina, procaína, amida), son en principio riesgosos pero rara vez causan deterioro significativo en la MG.

DIAGNOSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS.-

ELECTROMIOGRAFIA.- El registro electromiográfico en MG muestra la pérdida de poder de un nervio motor cuando es estimulado repetidamente; está acompañado de un descenso del potencial de acción evocado del músculo, mientras que el potencial de acción evocado del nervio, inducido antidrómicamente, es cambiante en amplitud.

Los hallazgos eléctricos iniciales son: a) amplitud anormal de potenciales espontáneos miniatura de placas terminales (mepps), b) mecanismos de potenciación pre-sináptica, c) falla a la transmisión debido a una baja en el factor de seguridad.

La evidencia reciente de una lesión al receptor reconcilia a la electromiografía y a los hallazgos patológicos. La amplitud disminuida de mepps espontáneo de músculo intercostal biopsiado puede ser usado como prueba diagnóstica, porque este hallazgo es probablemente único para la miastenia gravis; sin embargo es necesaria una técnica meticulosa para resultados veraces.

La demostración de un factor de seguridad reducido para transmisión es el primer acercamiento para el diagnóstico: la MG no puede ser razonablemente diagnosticada en su ausencia, aunque existen otras acusas para un factor disminuido. Hay tres métodos para demostrarlo:

1. Respuesta muscular descendente para un nervio motor a una estimulación supramaximal repetida
2. "Jitter" neuromuscular y bloqueo
3. Curarización regional.

Ninguna de estas pruebas son diagnósticas de MG (y si son normales no la excluyen), pero ése diagnóstico es altamente probable si está demostrado un factor de seguridad bajo y si aumenta rápidamente por la inyección de edrofonio.

PRUEBAS FARMACOLOGICAS.-

Las pruebas más ampliamente usadas son aquellas que involucran una respuesta terapéutica a las drogas anticolinesterasa, confirmando que la debilidad es de tipo miasténico.

PRUEBA DE EDROFONIO (TENSILON). El corto efecto antimasténico del cloruro de edrofonio lo hace muy adecuado para una respuesta terapéutica. Se carga una jeringa de 1 ml (10 mg) para aplicación i.v. Inicialmente debe inyectarse 2 mg para detectar sensibilidad, y si no hay respuesta deben inyectarse los 8 mg restantes después de 30 segundos. De 0.5 a 1 minuto hay mejoría si la debilidad es debida a MG, pero la debilidad regresa de 4 a 5 minutos después. Algunos sujetos normales no experimentan efectos obvios -

mientras que otros tienen sensación de estiramiento alrededor de los ojos y durante pocos segundos pueden observarse fasciculaciones. Si la debilidad es debida a una crisis colinérgica ésta es aumentada transitoriamente y puede ocurrir la fasciculación. Desafortunadamente la debilidad puede - aumentarse hasta poner en peligro la vida del paciente. Los resultados - falsos-positivos son muy raros.

La mejoría subjetiva nunca debe relegarse, especialmente cuando la prueba es utilizada para determinar el tratamiento adecuado. La prueba es mejor realizada al tiempo de mayor actividad de la droga terapéutica. Cuando se ha utilizado la piridostigmina para la prueba ésta debe de utilizarse dos horas después de administrada la dosis. Puede ser necesario un segundo examen si la respuesta es equívoca.

Una respuesta equívoca o "adecuada" siempre debe de tomarse en -- cuenta para considerar que la siguiente dosis puede ser peligrosa.

PRUEBA DE NEOSTIGMINA.- Aunque la latencia es mayor, una respuesta favorable a la inyección de neostigmina demuestra la evidencia más convincente - de MG porque su duración es suficiente para permitir pruebas repetidas de todos los músculos. Se inyectan i.m. 1.5 mg de metilsulfato de neostigmina, sola o combinada con 0.6 mg de sulfato de atropina. La mejoría comienza de de 10 a 15 minutos, pero es obvia después de los 30 minutos; hay peligro - de fibrilación ventricular y de paro cardiaco. La droga nunca debe aplicarse i.v. (0.5 mg) a menos de que esté precedida de atropina. La respuesta a 15 mg de bromuro de neostigmina por vía oral puede ser suficiente para hacer claro el diagnóstico. Si cualquiera de las vías parenterales son equívocas y el diagnóstico de MG es altamente probable sobre antecedentes clínicos, es mejor llevar a cabo un ensayo terapéutico con medicación oral por una semana.

SENSIBILIDAD A LA ACETILCOLINA - La respuesta del músculo miasténico a la inyección intra-arterial de la acetilcolina ha sido origen de muchas discusiones y los resultados reportados van desde lo normal hasta hipersensitiva. Los hallazgos conflictivos fueron resueltos por Enback quien mostró - que los más fueron obtenidos con grandes dosis antifisiológicas de acetil-

colina..

EL EFECTO WALKER.- Mary Walker (1938), consideró que la fatiga de los músculos del antebrazo podrían inducir parálisis de los músculos extra-oculares en un paciente miasténico. Muchos describieron que había ptosis después de la aplicación de un torniquete el cual ha impedido el retorno venoso de una extremidad sometida a ejercicio. Patten (1975) postuló que los músculos ejercitados bajo condiciones hipóxicas liberan muchas sustancias inhibitorias de la función muscular. Argumentó que el ácido láctico puede afectar adversamente a la función del músculo normal y al miasténico y que esto sucedería en el fenómeno de Mary Walker, posiblemente bajando los niveles séricos del calcio el cual puede disminuir la liberación de ACh. Esta interesante hipótesis requiere estudios posteriores..

DETERMINACION DE ANTICUERPOS.- (27)..

El anticuerpo anti-receptor de acetilcolina es un anticuerpo IgG heterogéneo detectable en el suero de cerca del 90% de pacientes con síntomas generalizados (75% de aquellos con padecimiento localizado a nivel ocular) el cual lleva a la pérdida de función de los receptores de la ACh; esto subraya la alteración de la transmisión neuromuscular. El anticuerpo es específico para la MG, de tal forma que provee un examen diagnóstico de gran valor. El anticuerpo específico no se detecta en pacientes con miastenia congénita, un padecimiento que generalmente se presenta en los primeros dos años de vida, en los cuales el mecanismo inmunológico no parece jugar parte.

RADIOLOGIA EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS.- (28,29,30,31,32,33).

Se han utilizado muchas técnicas para detectar timomas, incluyendo a la tomografía lineal; pero no se ha considerado que ninguna tenga la sensibilidad de la tomografía axial computada, (TAC), en mediastino. - Aunque la TAC puede detectar pequeños timomas, ésta ha sido inconsistente en diferenciar entre un timoma y una hiperplasia del timo.

La radiografía posteroanterior (PA) y lateral del tórax demuestran por lo menos la mitad de los timomas en pacientes con MG. Estas masas se observan mejor en las vistas laterales que en la PA.

Parece ser que la TAC de mediastino es más sensitiva, específica y exacta en el procedimiento de diagnóstico por imágenes en pacientes adultos con MG. La radiografía PA de tórax mostrará convincentemente algunos timomas. La TAC de mediastino ayudará en la caracterización de la naturaleza de la masa mediastinal (p.ej., grasosa, quística, sólida o vascular), - detectada por radiografía de tórax y también determina la posible invasión de la masa a los tejidos adyacentes a los planos faciales. En los pacientes con Rx. de tórax normal que tienen alto riesgo de desarrollar timomas, la TAC puede detectar una masa pequeña mediastinal y puede permitir la diferenciación de timomas pequeños de los timos prominentes normales de los pacientes jóvenes.

Una razón para que la tomografía convencional provea de pequeña información adicional en relación al timo es debido a la ausencia o fallas de densidades radiográficas contrastantes anterior a la aorta donde el timo está localizado. Robert S. Janssen y colaboradores encontraron que la combinación de TAC y tomografía lineal es la combinación más relevante para diagnosticar padecimientos tímicos en pacientes con MG. Individualmente ninguno puede distinguir entre timoma e hiperplasia tímica. La masa calcificada en mediastino anterior en la TAC es indudablemente un timoma. De 36 pacientes evaluados 10 tuvieron timoma detectados en el 100% por la TAC.

Gerald T. Fon y cols., basados en la edad del paciente y en la morfología total de todo el mediastino, se le asignó a la TAC 4° con el -

intento de predecir los hallazgos patológicos del timo. Utilizando este gradiente, 14 de los 16 casos fueron sospechados o definitivamente diagnosticados.

Uno de los casos no diagnosticados por la TAC presentó tumor - microscópico. El timoma no puede ser predecible con un alto grado de confiabilidad en aquellos pacientes menores de 40 años de edad debido a la - dificultad en la diferenciación del timo normal con la hiperplasia tímica.

MANEJO DE LA MIASTENIA GRAVIS.- (34).

A groso modo, hay dos formas de tratamiento de la MG adquirida, la sintomática y la inmunológica. El tratamiento sintomático depende principalmente de las proporciones anti-acetilcolinesterasa tal como la neostigmina la cual trata de compensar el número reducido de receptores de ACh potenciando en efecto de la misma. Aunque esta forma de terapia no ha contribuido grandemente al manejo del padecimiento en los últimos 40 años, no corrige la anomalía primaria y es el de mayor valor en casos moderados. -- Aun más, existen evidencias de que cuando se dá este tipo de drogas en altas cantidades a animales de laboratorio, puede por sí misma reducir subs-tancialmente el número de receptores de ACh, ejerciendo entonces un efecto similar al del padecimiento para el cual fue prescrito.

El tratamiento inmunológico propone o intenta la eliminación de - anticuerpos contra los receptores de la ACh, y así corregir la anomalía inmunológica. En la actualidad, su falta de especificidad lleva a efectos - indeseables. La forma más temprana de tratamiento inmunológico, aunque al - principio nu fue reconocida como tal, es la timectomía. Generalmente la operación no mejoraba la debilidad en pacientes con timoma (ellos debían, a pesar de todo, ser operados por los riesgos de la infiltración local por el - tumor). Cuando los casos sin-timoma fueron considerados en forma aislada, - se hizo claro que en muchos pacientes mostraron mejoría después de la timectomía. Particularmente aquellos pacientes que eran jóvenes al establecimiento de la enfermedad. Un estudio retrospectivo que comparaba a la timectomía con el tratamiento médico (no inmunológico) en pacientes operados por varia

intento de predecir los hallazgos patológicos del timo. Utilizando este gradiente, 14 de los 16 casos fueron sospechados o definitivamente diagnosticados.

Uno de los casos no diagnosticados por la TAC presentó tumor - microscópico. El timoma no puede ser predecible con un alto grado de confiabilidad en aquellos pacientes menores de 40 años de edad debido a la - dificultad en la diferenciación del timo normal con la hiperplasia tímica.

MANEJO DE LA MIASTENIA GRAVIS.- (34).

A groso modo, hay dos formas de tratamiento de la MG adquirida, la sintomática y la inmunológica. El tratamiento sintomático depende principalmente de las proporciones anti-acetilcolinesterasa tal como la neostigmina la cual trata de compensar el número reducido de receptores de ACh potenciando en efecto de la misma. Aunque esta forma de terapia no ha contribuído grandemente al manejo del padecimiento en los últimos 40 años, no corrige la anomalía primaria y es el de mayor valor en casos moderados. -- Aun más, existen evidencias de que cuando se dá este tipo de drogas en altas cantidades a animales de laboratorio, puede por sí misma reducir subsancialmente el número de receptores de ACh, ejerciendo entonces un efecto similar al del padecimiento para el cual fue prescrito.

El tratamiento inmunológico propone o intenta la eliminación de - anticuerpos contra los receptores de la ACh, y así corregir la anomalía inmunológica. En la actualidad, su falta de especificidad lleva a efectos - indeseables. La forma más temprana de tratamiento inmunológico, aunque al - principio nu fue reconocida como tal, es la timectomía. Generalmente la operación no mejoraba la debilidad en pacientes con timoma (ellos debían, a pesar de todo, ser operados por los riesgos de la infiltración local por el - tumor). Cuando los casos sin-timoma fueron considerados en forma aislada, - se hizo claro que en muchos pacientes mostraron mejoría después de la timectomía. Particularmente aquellos pacientes que eran jóvenes al establecimien - to de la enfermedad. Un estudio retrospectivo que comparaba a la timectomía con el tratamiento médico (no inmunológico) en pacientes operados por varia

bles confirmó claramente el valor de la timectomía. Actualmente está indicada en estadios tempranos de la enfermedad (35,36,37,38).

Los resultados reunidos de varios autores indicaron que, de pacientes jóvenes sin tumor, en cerca del 25% puede esperarse una remisión, generalmente en el primer año, y del 40 al 50% mejorarán. La evidencia de mejoría después de la timectomía es menos compulsiva en aquellos que la presentan después de la primera década en los cuales el timo está generalmente atrofiado. ¿Por qué la timectomía es generalmente benéfica en pacientes jóvenes, en los cuales la medula tímica típicamente contiene muchos centros germinales? Los timocitos de la mayoría de estos pacientes producen espontáneamente anticuerpos anti-receptores de ACh en cultivo, y aquellos de pacientes con un timo involucrado, o un timoma, rara vez lo hacen. Pero parece ser que el timo no es un sitio mayor de producción de anticuerpos debido a que los niveles séricos de anticuerpos anti-receptores de ACh generalmente no disminuyen inmediatamente de la timectomía sino que tienden a declinar lentamente por muchos meses, en asociación con una mejoría clínica.

Se sabe que el timo contiene el antígeno específico (receptor de ACh) y el asentamiento de células en él responsables de los efectos estimulantes, pueden ser células especializadas de antígenos-presentes. En la resección de estos asentamientos pueden descansar los efectos benéficos de la timectomía.

El tratamiento inmunológico alternativo necesita ser considerado en aquellos pacientes con síntomas problemáticos para aquellos en que la timectomía ha sido inefectiva o que no está indicada. El valor de la prednisona ha sido establecido en varios estudios y el padecimiento mejora o remite en más del 80% de los casos. Un régimen de día alternado y un aumento lento de la dosis inicialmente baja, generalmente evita la exacerbación temprana de los síntomas, que de otra forma pueden ocurrir. Sin embargo es prudente comenzar el tratamiento en un hospital en pacientes con debilidad generalizada, particularmente si los síntomas bulbares (músculos) están comprometidos. Cuando los síntomas han sido controlados completamente una reducción lenta de la dosis permite la definición de la dosis mínima efectiva. La completa suspensión del medicamento rara vez es posible. La miastenia ocular, en la cual los síntomas están restringidos a los músculos oculares responde

particularmente bien al tratamiento de prednisona y muchos pacientes pueden conservarse asintomáticos con una pequeña dosis de mantenimiento en días alternados. La azatioprina se ha utilizado más en el tratamiento de MG pero no se han presentado grupos controlados. La respuesta es lenta, con frecuencia tomando muchos meses, con una declinación constante en los anticuerpos anti-receptores de ACh. Un inconveniente al uso de la droga son sus efectos potentes en la médula ósea y en la función hepática y un riesgo posiblemente aumentado de un linfoma no-Hodgkin.

Un tratamiento que ha atraído mucho la atención en los últimos años es la plasmaféresis. La obvia respuesta clínica en la mayoría de los pacientes ha sido comprobada electromiográficamente y hay una clara relación inversa entre la fuerza del músculo y el anticuerpo anti-receptor de ACh consistente con un papel patológico de este anticuerpo. El lugar de la plasmaféresis en el manejo de largo plazo es mucho menos claro; aunque algunos investigadores arguyen que puede alterar la historia natural del padecimiento, o quizá trabajar en sinergismo con la terapia de drogas inmunosupresoras; ningún estudio controlado ha sido ofrecido para apoyar este punto de vista; además, grupos controlados no han provisto evidencia de que la plasmaféresis aumente la efectividad del tratamiento con drogas inmunosupresoras o que aumente los efectos benéficos a largo plazo en el proceso del padecimiento.

La prednisona y la azatioprina, en combinación con cursos repetidos de plasmaféresis, probablemente proveen el mejor régimen actual para pacientes severamente afectados. Otras drogas inmunosupresoras, tales como la ciclofosfamida son más tóxicas y no hay evidencia de que sean más efectivas. El tratamiento futuro para la MG debe poder tomar ventaja del hecho de que el antígeno ha sido identificado y de que ambos, el antígeno y el anticuerpo, pueden ser purificados. Esto puede, en su debido curso, llevar al desarrollo de la inmunoterapia específica que controlará selectivamente el proceso de la enfermedad evadiendo así los efectos colaterales de una regulación inmune no específica.

MATERIAL Y METODO.-

Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal a partir de enero de 1977 hasta el 31 de julio de 1983. Se estudiaron a 43 pacientes de los cuales 21 fueron hombres y 22 mujeres, con edades entre 15 y 76 años, con promedio de 37.3 años. Se seleccionaron a los pacientes que tenían miastenia gravis diagnosticada mediante cuadro clínico, pruebas farmacológicas y estudio electrofisiológico; así mismo se realizaron otros exámenes específicos para excluir a aquellos padecimientos que simulan o se asocian a la miastenia gravis.

En forma general dividimos a los pacientes en dos grupos: timestectomizados y no timestectomizados. También se determinó la frecuencia acumulada y el tiempo de evolución del padecimiento. Se hizo la clasificación clínica en cuanto a severidad del cuadro según la establecida por Osserman (40) y modificada por Perlo; así mismo estudiamos padecimientos asociados, complicaciones del tratamiento farmacológico y quirúrgico y finalmente evaluamos los resultados de los mismos, así como su estado actual y los hallazgos histopatológicos del timo de los pacientes operados.

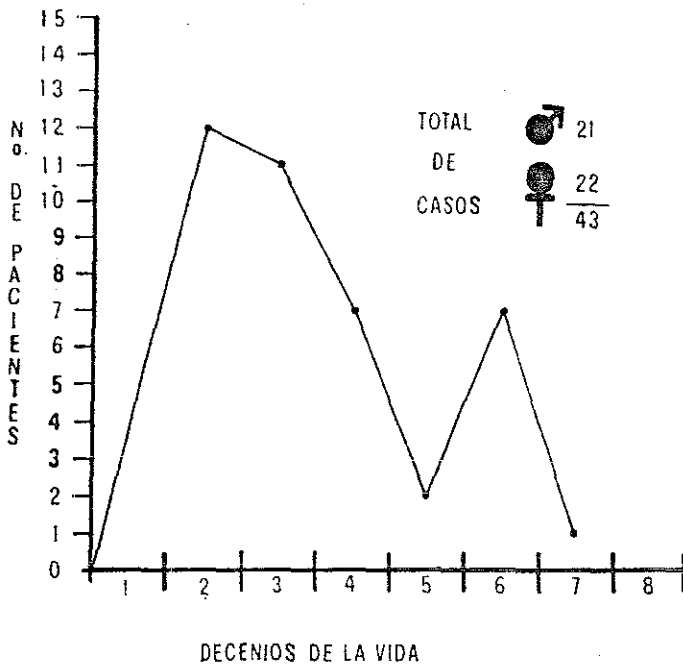
RESULTADOS.-

Del grupo de pacientes no timestectomizados 8 toman medicamentos y están asintomáticos; otros 8 reciben tratamiento y tienen síntomas ligeros; en 4 se desconoce su estado actual; 1 está asintomático sin medicamentos y hubo 1 fallecimiento por insuficiencia respiratoria.

De los pacientes timestectomizados 9 hacen su vida normal sin medicamentos; 5 toman medicamentos y tienen síntomas ligeros; 2 toman medicamentos y tienen síntomas moderados; 1 paciente no respondió al tratamiento quirúrgico ni farmacológico; en 2 se desconoce su estado actual y hubo 1 muerte postoperatoria al octavo día. Se presentaron 11 complicaciones postquirúrgicas sin poner en riesgo la vida de los pacientes y éstas fueron reversibles.

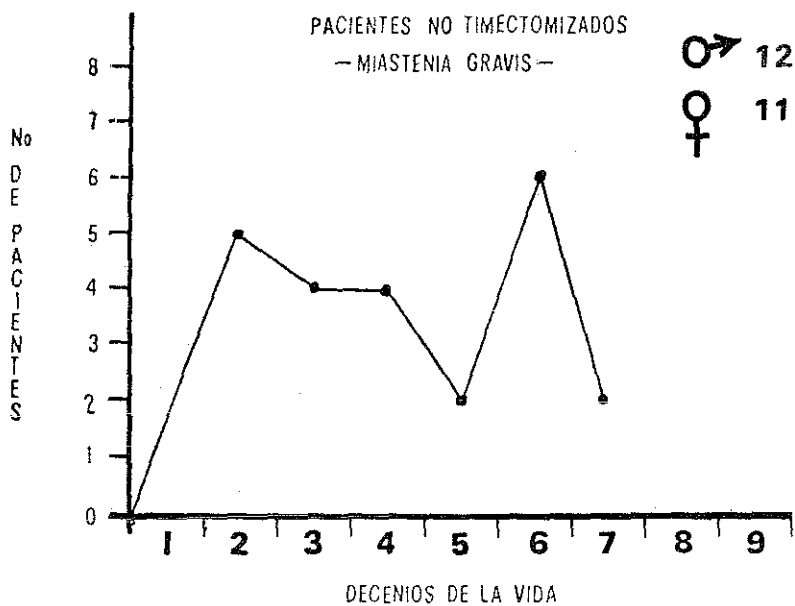
Con respecto a los estudios histopatológicos del timo de los pacientes operados, encontramos 8 con timo normal, 5 con hiperplasia tímica, 4 timolipomas, 2 timos en involución y solamente un timoma.

MIASTENIA GRAVIS



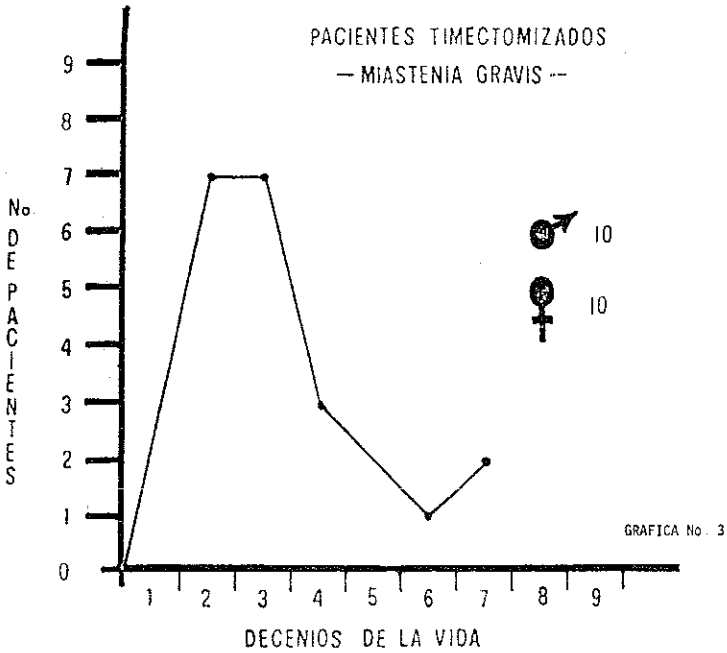
GRAFICA No 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

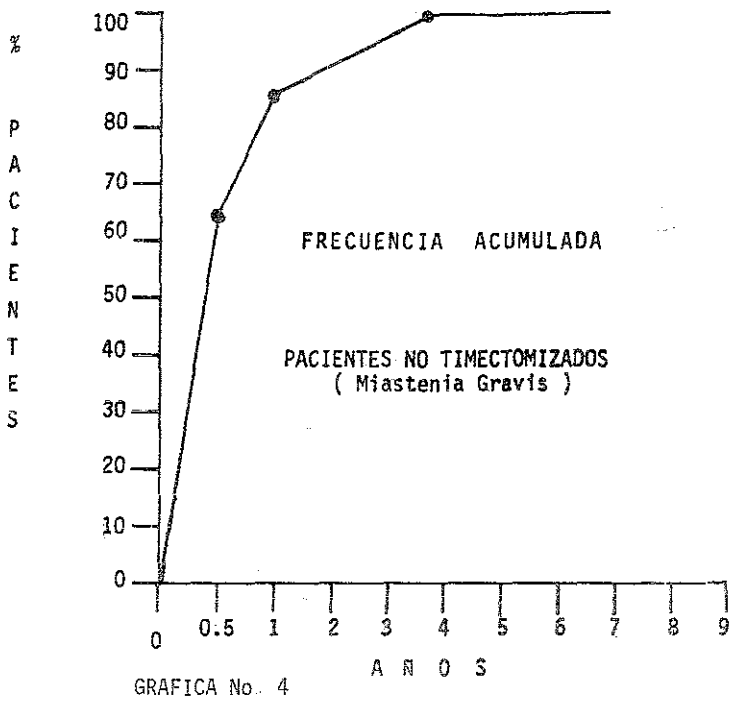


GRAFICA No 2

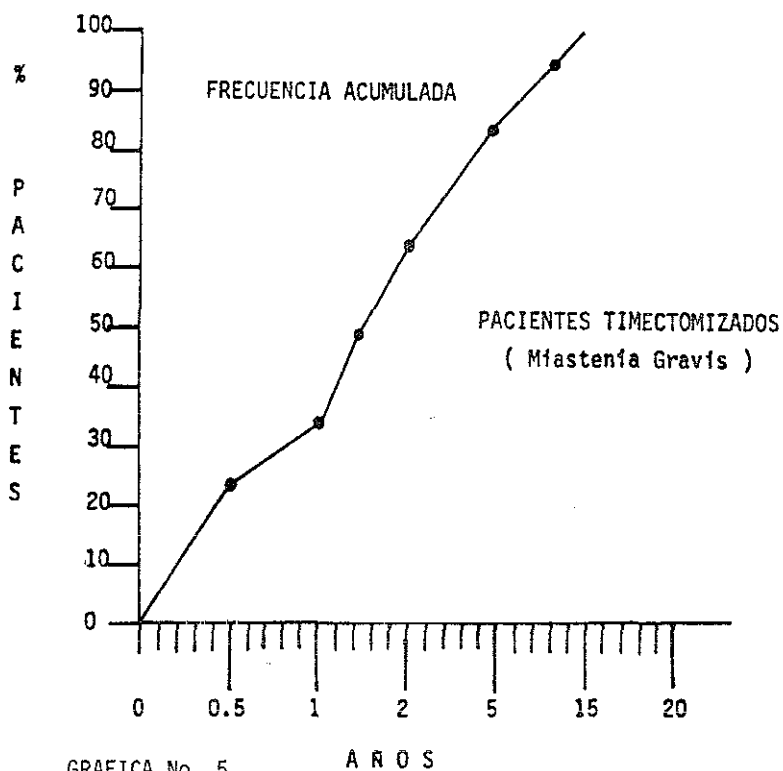
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 1

PACIENTES NO TÍMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

41

CLASIFICACION	EDAD Y SEXO	DURACION DE LOS SINTOMAS	PRUEBA DE TENSILON	ELECTROMIOGRAFIA	TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO	RESPUESTA
I	39 M	4 meses	No	Positiva	Sin trat.	3 años	Sin respuesta
IIa	22 M	3 meses	Positiva	Positiva	Est. + Antic.	1 años	Asintomático
IIa	23 M	5 meses	No	No	Est.	2 años	Asintomático
IIa	30 M	12 meses	Positiva	Neuropatfa*	Est. + Antic.	3 años	Asintomático
IIa	57 M	12 meses	No	Positiva	Est. + Antic.	1 año	Asintomático
IIa	59 M	2 meses	Positiva	No	Antic.	1 año	Asintomático
IIa	60 M	6 meses	No	No	Est. + Antic.	2 años	Sx Moderados
IIa	23 F	48 meses	No	Negativa	Est.	1 años	Sx Ligeros
IIa	23 F	60 meses	Positiva	Negativa	Est.	5 meses	Asintomática
IIa	27 F	60 meses	Positiva	Positiva	Est.	SE DESCONOCE	EVOLUCION
IIa	46 F	4 meses	No	Negativa**	Est.	SE DESCONOCE	EVOLUCION
IIa	48 F	1 mes	No	Positiva	Est.	FALLECIO	FALLECIO
IIa	61 F	2 meses	Positiva	No	Asintomática sin medicamentos		
IIa	66 F	10 meses	No	Negativa	Antic.	4 años	Sx. Ligeros
IIa	63 F	2 meses	Positiva	Positiva	Antic.	3 meses	Sx. Ligeros
IIa	29 F	6 meses	No	Negativa	Antic.	8 meses	Sx Moderados
IIb	36 M	12 meses	No	Negativa	Est + Antic.	3 meses	Sx. Moderados
IIb	59 M	45 días	No	No	Est. + Antic.	2 años	Asintomático
IIb	38 M	3 meses	No	No	Est. + Antic.	15 meses	Sx. Moderados
IIb	76 M	2 meses	Positiva	Negativa	Antic	19 días	Moderados
IIb	34 F	60 meses	Positiva	Positiva	Est + Antic.	19 meses	Se desconoce
IIb	44 F	5 meses	No	No	Est. + Antic	18 meses	Sx Moderados
III	15 F	2 meses	Positiva	No	Est + Antic	1 mes	Se desconoce

Est = Esteroides

Antic = Anticolinesterásicos

Sx = Síntomas

* = Neuropatía periférica distal con degeneración axonal

** = Negativa con medicamentos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

Tabla No 2

Clasificación	Edad y Sexo	Duración de los Síntomas	Prueba de Tensión	Electromiografía	Anatomía Patológica (timo)	Seguimiento	Respuesta
I	30 M	11 días	Positiva	No	Timolipoma	2 años	Sx Ligeros
I	25 M	156 meses	No	Positiva	Involución	3 años	Sx Ligeros
I	34 M	18 días	Positiva	No	Timoma	3 años	Asintomático
IIa	36 M	176 meses	Positiva	Positiva	Hiperplasia	5 años	Asintomático
IIa	43 M	45 días	Positiva	No	Timolipoma	5 años	Asintomático
IIa	65 M	18 meses	No	Neg con medic	Hiperplasia	2 años	Sx Ligeros
IIa	43 F	516 meses	No	Positiva	Hiperplasia	5 años	Asintomática
IIa	26 F	24 meses	No	No	Normal	2 meses	Sx Ligeros
IIa	55 M	4 meses	No	Positiva	Normal	1 año	Asintomático
IIb	29 M	12 meses	No	No	Involución	2 meses	Sx Ligeros
IIb	18 F	17 meses	Positiva	Positiva	Normal	2 años	Asintomática
IIb	21 F	36 meses	No	No	Normal	Se desc.	Desconocido
IIb	21 F	48 meses	No	Negativa	Normal	Se desc.	Desconocido
IIb	34 F	24 meses	Positiva	Positiva	Normal	9 meses	No-respuesta
III	16 M	48 meses	No	No	Hiperplasia	1 año	Sx: Moderados
III	65 M	36 meses	No	No	Timolipoma	3 años	Asintomático
III	17 F	15 días	No	Negativa*	Hiperplasia	5 años	Sx. Moderados
III	21 F	36 meses	Positiva	Positiva	Normal	2 años	Asintomática
IV	23 F	12 meses	Positiva	Positiva	Timolipoma	5 años	Asintomática
IV	26 F	14 meses	No	Positiva	Normal	8 días	Falleció

* Estaba con medicamentos durante este estudio de electromiografía

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES NO TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

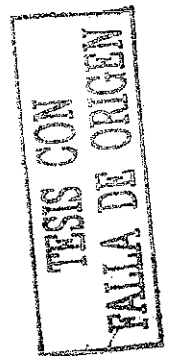
PRUEBAS CON EDROFONIO	(TENSILON)
POSITIVAS	10
NO SE PRACTICO	12

Tabla No. 3

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

PRUEBAS CON EDROFONIO	(TENSILON)
POSITIVAS	9
NO SE PRACTICO	11

Tabla No. 4



PACIENTES NO TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

ELECTROMIOGRAFIAS EN 15 PACIENTES

POSITIVAS	7
NEGATIVAS	8 *

* Uno con medicamento

Tabla No. 5

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

ELECTROMIOGRAFIAS EN 12 PACIENTES

POSITIVAS	9
NEGATIVAS	3 *

* 2 pacientes tomaban medicamentos

Tabla No. 6

PACIENTES NO TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

EVOLUCION DEL PADECIMIENTOS

	M	F
Hasta 6 meses	8	7
7 a 12 meses	3	2
2 a 5 años	<u>0</u>	<u>3</u>
T O T A L	11	12

Tabla No. 7

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

EVOLUCION DEL PADECIMIENTO

	M	F
Hasta 6 meses	4	1
7 a 12 meses	1	1
13 a 18 mese	1	2
19 a 24 meses	1	2
2 a 5 años	1	3
10 a 15 años	2	0
Más de 15 años	<u>0</u>	<u>1</u>
T O T A L	10	10

Tabla No. 8

PACIENTES NO TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

CLASIFICACION			
		M	F
I	1	1	0
IIA	15	6	9
IIB	6	4	2
III	1	0	1
IV	0	0	0
	<hr/>	<hr/>	<hr/>
T O T A L	23	11	12

Tabla No. 9

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

CLASIFICACION			
		M	F
I		3	0
IIA	3	3	0
IIB	6	4	2
III	4	2	2
IV	2	0	2
	<hr/>	<hr/>	<hr/>
T O T A L	20	10	10

Tabla No. 10

PACIENTES NO TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

PADECIMIENTOS ASOCIADOS

HIPERTIROIDISMO	2
DERMATOMIOSITIS	1
PROPTOSIS UNILATERAL	1
DIABETES MELLITUS	1
MONONEUROPATIA CRANEAL MULTIPLE	1
BLOQUEO A-V CONGENITO	1
BLOQUEO A-V POR CARDIOPATIA ATEROSCLEROSA	1
EPILEPSIA	1
MIGRAÑA	1

Tabla No. 11

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

PADECIMIENTOS ASOCIADOS

HIPOTIROIDISMO	1
HIPERTIROIDISMO	1
VITILIGO	1
SIFILIS	1
CARDIOPATIA C..I..A..	1

Tabla No. 12

PACIENTES NO TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

COMPLICACIONES MEDICAS

SINDROME DE CUSHING	7
HIPERTENSION ARTERIAL	2
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	1
NEUMONIA	1
EFFECTOS COLINESTERICOS	1

Tabla No. 13

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	4
ATELECTASIA PULMONAR	3
NEUMONIA	3
RUPTURA PLEURAL	3
NEUMOTORAX IZQUIERDO	1
HEMATOMA MEDIASTINAL	1
LESION DEL NERVI0 FRENICO	1
LESION DE NERVI0 RECURRENTE	1

Tabla No. 14

* Una paciente falleció al 8° día postoperatorio

PACIENTES NO TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- 1 asintomático sin medicamentos
 - 8 asintomáticos con medicamentos
 - 8 con síntomas ligeros (con tratamiento)
 - 4 se desconoce su estado actual
 - 1 sin respuesta
 - 1 falleció por insuficiencia respiratoria
-
-

Tabla No. 15

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- 9 pacientes hacen su vida normal sin medicamentos
 - 5 toman medicamentos y tienen síntomas ligeros
 - 2 toman medicamentos y tienen síntomas moderados
 - 1 paciente del sexo femenino sin respuesta
 - 2 se desconoce su estado actual
 - 1 falleció en el postoperatorio
-
-

Tabla No. 16

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

PACIENTES TIMECTOMIZADOS
(Miastenia Gravis)

ANATOMIA PATOLOGICA	
TIMO NORMAL	8
HIPERPLASIA TIMICA	5
TIMOLIPOMA	4
TIMO EN INVOLUCION	2
TIMOMA	1
T O T A L	20

Tabla No. 17

DISCUSION.-

Una vez establecido el diagnóstico de la MG, así como de su estado clínico se debe individualizar al paciente para su tratamiento ya que - actualmente podemos decidir si éste se manejará sintomáticamente (a base de medicamentos) o bien, si se someterá a tratamiento quirúrgico (timectomía).

En cuanto al tratamiento sintomático el médico tratante debe estar familiarizado con sus efectos colaterales plenamente conocidos y tratar de utilizar la mínima dosis efectiva. Cuando no se logre el control de los síntomas, está justificado el empleo de esteroides, el cual también debe hacerse en forma inicial, a dosis crecientes hasta lograr la desaparición de síntomas y posteriormente disminuir hasta la dosis mínima que mantenga al paciente asintomático.

El diagnóstico de nuestros pacientes se basó en la clínica y sólo en el 50 % de ellos se realizó la prueba de Edrofonio (Tensilón) por la dificultad en conseguir dicho medicamento en nuestro país. En todos los pacientes en los que se practicó dicha prueba, ésta fue positiva, lo cual indica su alta especificidad.

La prueba electrofisiológica tampoco se pudo efectuar en todos - los pacientes debido a la organización del Departamento de Electrofisiología por citas prolongadas, lo que implicaba posponer el tratamiento y exponer al paciente a exacerbación del cuadro miasténico con el consecuente -- riesgo. Sin embargo, hubo un gran número de estudios negativos. La razón de este hecho puede explicarse en base a criterio rígido en la interpretación de la prueba que da como resultado positivo el descenso de más del -- 25 % de potencial de acción.

La evolución del padecimiento en los pacientes no timectomizados fue menor de un año en 20 de los 23 pacientes, a diferencia de los pacientes timectomizados, de los cuales sólo 7 de 20 tenían menos de un año de - evolución, criterio definitivo para decidir acerca del tratamiento quirúrgico por falta de respuesta al tratamiento farmacológico.

Las formas clínicas leves predominaron en el grupo no timectomizado, a diferencia del grupo quirúrgico en quienes se observaron las for-- mas más severas de la enfermedad.

La respuesta al tratamiento fue más espectacular a largo plazo en los pacientes timentomizados ya que en la gran mayoría hubo remisión de síntomas y sólo el 55 % requiere de medicamentos para hacer su vida normal, y la severidad del cuadro ha disminuído. En este grupo todavía no se observan padecimientos autoinmunes mencionados por otros autores. Hubo una sola muerte postoperatoria debido a problemas ventilatorios.

Del grupo no timentomizado, sólo existe una paciente que tuvo una remisión de síntomas y que actualmente no ingiere medicamentos, y el resto de ellos continúa con tratamiento farmacológico. Una paciente desarrolló insuficiencia respiratoria (en su lugar de origen) que la llevó a la muerte.

Las complicaciones que tuvieron los pacientes no timentomizados, fueron secundarias al uso de esteroides y/o a anticolinesterásicos.

Las complicaciones quirúrgicas se manejaron con las medidas habituales inherentes para corregirlas. La paciente que falleció tenía un estadio III, no hubo modificación de su fuerza y esto, aunado a las complicaciones pulmonares llevó a la paciente a su fallecimiento y desafortunadamente no se autorizó su necropsia para esclarecer un poco más la causa del deceso.

En cuanto a los hallazgos histológicos del timo, hubo un solo caso de timoma que curiosamente se presentó en un hombre joven (el cual está asintomático sin medicamentos). La presencia de timo normal, hiperplásico o en involución no estuvo en relación con la severidad clínica de la enfermedad, a diferencia de otros estudios reportados. Dos de los pacientes con timolipoma tuvieron alteraciones tiroideas, hecho constatado por otros investigadores.

Merece comentario especial el paciente que tuvo asociación de MG y Dermatomiositis, quien desarrolló una crisis miasténica cuyo manejo requirió apoyo ventilatorio así como extracción de sangre para separar su plasma y posteriormente retransfundirle el paquete globular y reposición de volumen con soluciones, con lo cual salió de la crisis miasténica. Esto apoya el uso de plasmaféresis que debe efectuarse con la tecnología adecuada y - que en nuestro Hospital debiera implementarse.

CONCLUSIONES.-

- 1.- La MG es una enfermedad poco comun en nuestro medio.
- 2.- La forma clínica de inicio puede modificarse en el curso de la enfermedad.
- 3.- Se asocia a alteraciones tiroideas.
- 4.- Rara vez la MG se asocia a dermatomiositis.
- 5.- Solamente encontramos un timoma, el cual corresponde al 2 3 % de los pacientes timectomizados, a diferencia de lo reportado en la literatura, el cual oscila del 10 al 20 %.
- 6.- La causa de muerte fue por insuficiencia respiratoria tanto - en el caso de la paciente timectomizada como en la no timecto mizada.
- 7.- El tratamiento quirúrgico parece ser un tratamiento más prome tedor, ya que si no se vuelve el paciente asintomático si me jora éste el estadio de la enfermedad.

1. Lindstrom JM, Seybold ME VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody To Acetylcholine Receptor in Myasthenia Gravis. Prevalence, clinical prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-59
2. Lindstrom J, et al. An Assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1977; 7:36-43.
3. Robert P. Lisak et al. In vitro synthesis of antibodies to acetylcholine receptors by peripheral blood mononuclear cells of patients with myasthenia gravis. *Neurology (Cleveland)* 1983;33:604-8.
4. Lennon VA, Seybold ME, Lindstrom JM, Cochrane C, Ulevitch R. Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1978;147:973-83.
5. Bender AN, Ringel SP, Engel WK, Daniels MP, Vogel Z. Myasthenia gravis: a serum factor blocking acetylcholine receptor of the human neuromuscular junction. *Lancet* 1975; 1:607-9.
6. Mittag TW, Tornay A, Massa T. Heterogeneity acetylcholine receptors in denervated muscle: interactions of receptors with immunoglobulin from patients with myasthenia gravis. *Mol Pharmacol* 1978; 14:60-8.
7. Almond RR, Appel SH. Serum acetylcholine receptors antibodies in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 274:235:43.
8. Kao I, Drachman DB et al. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor in adult muscle. *Nature* 1978;274:69-9.
9. Bianca Conti et al. Antibody-Induced degradation of acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Clinical correlates and pathogenetic significance. *Neurology (NY)* 1981;31:1440-4.
10. Lefvert AK, Bergström K, Matell G, et al.: Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: Clinical usefulness and pathogenic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;413-414.
11. Compston A. et al. HLA and neurologic disease. *Neurology* 1978; 28:413-14.
12. John Keesey, MD; Faramarz Naiem, MD; Jon Lindstrom, PhD et al. Acetylcholine Receptor Antibody Titer and HLA-B8 Antigen in Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1978;39:73-77.
13. Gross W, Krüger J, Grschel-Stewart U, et al.: Studies with HLA antigens and cellular and humoral autoimmune phenomena in patients with myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 1977;27;1:240-242.
14. Neiem F, Keesey JC, Herrman C, et al. Association of HLA-B8, DRw3 and anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Tissue Antigens* 1978; 12:381-386.
15. Dalakas MC, Engel WK, McClure JE, et al. Immunocytochemical localization of thymosin alfa-1 in thymic epithelial cells of normal and myasthenic patients and thymic cultures. *J Neurol Sci* 1981;50:239-47.

16. Dalakas MC, Engel WK, McClure, et al. Identification of human thymic epithelial cells with antibodies to thymosin alpha-1 in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:477-85.
17. Marino C Dalakas, John W Rose, John Paul, W. King Engel, John E. McClure, and Allen L. Goldstein, *Neurology (NY)* 1983;33:144-9.
18. Robert P. Lisak, Burton Zweiman et al. Thymic lymphocyte subpopulations in myasthenia gravis. *Neurology (Cleveland)* 1983;33:868-72.
19. C. Warren Olanow, MD, Andrews S Wechsler MD, Allen D. Roses MD. A prospective Study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann of Surgery* 1982;196:113-121.
20. Baron F. Haynes et al. Effects of thymectomy on peripheral lymphocyte in myasthenia gravis: selective effect on T-cells in patients with thymic atrophy. *The Journal of Immunology*. 1983;131:773-77.
21. J.A. Simpson MD., FRCP. Myasthenia gravis validation of a hypothesis. A report of de Joan Vincent Memorial. Lecture-Birmingham, 6th January, 1977.
22. Patrick, J., Lindstrom, B. Culp & J. McMillan. 1973. Studies on purified eel acetylcholine receptor and antibody acetylcholine receptor antibody. *Proc Natl Acad Sci*. 70:3334-3338.
23. Granados Ríos. Timectomía en Miastenia Gravis. Presentación de 12 casos y Revisión de la Literatura. Tesis. Hospital "20 de Noviembre" ISSSTE. 1980.
24. Vanda A. Lennon, M.D., Ph.D.; Immunologic Mechanism in Myasthenia Gravis- A Model of Receptor Disease, en: *Clinical Immunology Update, Reviews for Physicians*. Edward C. Franklin, Editor -in-Chief, 1979:259-289; Edited by Elsevier North Holland, Inc., U.S.A.
25. John A. Simpson; Myasthenia Gravis, en: *Disorders of Voluntary Muscle* 4th Edition: Sir John Walton; Churchill Livingstone Editorial, 1981:583-624. Edited in Great Britain by BAS Printed Limited, Hampshire, Edinburgh London.
26. Ann Kari Lefvert and Per Olof Osterman. Newborns infants to myasthenic mothers. A clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. *Neurology (NY)* 1983; 33:133-8.
26. Ellis K, Gregg H.G. Thymomas-roentgen considerations. *AJR* 1964;91:105-19.
27. Management of myasthenia gravis. (Editorial). *Lancet* 1982 Jul 17;2(8290):136-6.
29. Fon GT, Bein ME, Mancuso HA, Keeseey JC, Luptein AR, Wong WS. Computed Tomography of the anterior mediastinum in myasthenia gravis. *Radiology* 1982; 142:121-5.
30. Swick HM, Preston DF, Mc Quillen MP. Gallium Scans in Myasthenia Gravis. Boston: Houghton Mifflin, 1979:113-23.
31. Robert S. Janssen, Alan D. Kaye, Robert P. Lisak, Norman J. Schatz, Peter A. Arger, and Peter J. Savino. Radiologic evaluation of the mediastinum in myasthenia gravis. *Neurology* 1983;33:534-39.

32. Harper RAK, Guyer PB. The radiological features of thymic tumors - a review of sixty-five cases. Clin Radiol 1965;1965;16:97-105.
33. Arl V. Moore, Melvyn Kerobkin, Barry Powers, Warren Olanow et al .Thymoma Detection by mediastinal CT: patients with myasthenia gravis. AJR 1982; 138:217-222.
34. Managment of Myasthenia Gravis (Editorial). Lancet 1982 Jul 17;2 (8290): 135-6.
35. Donald G. Mulder, MD., Christian Herrman, Jr., MD., John Keesey, MD., Hannibal Edwards, MD. The Am J Surg Jul 1983 (146);61-6.
36. Joseph W. Rubin, M.D., Robert G. Ellison, M.D., H. Victor Moore, M.D., and Ganesh P. Pai Factors affecting response to thymectomy for myasthenia gravis. J Thoracic Cardiovasc Surg 82:720-8,1981.
37. Richard E. Clark, M.D., John P. Marabarger, M.D., Phillip N. West, M.D., et al. Thymectomy for myasthenia gravis in the young adult. J. Thorac Cardiovasc Surg. 80:696-701,1980.
38. Steven Mintz,MD, Scott R. Petersen, MD, David MacForland, MD, Jack Petajan, MD, Ralph C. Richards, MD. The Current Role of Thymectomy for Myasthenia Gravis. The Am J Surg Vol.140, Dec 1980;734-37.
39. Blalock A. Mason MF, Morgan HJ, Riven SS: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which tumor was removed. Ann Surg 110:544-561,1939.
40. Osserman, K.E.: Myasthenia Gravis. New York: Grune and Stratton,1958.