

11227
46

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO

TITULO DE LA TESIS

" MIASTENIA GRAVIS "



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares



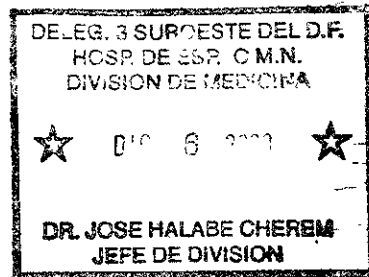
Unidad de Servicios Escolares
IMMM de (Postgrado)

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA DR RENE MORALES LOZADA

286831

ASESOR DE LA TESIS DR JOSE HALABE CHEREM



2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TITULO DE LA TESIS

" M I A S T E N I A G R A V I S "

AUTOR:

DR. RENE MORALES LOZADA

RESIDENTE DE TERCER AÑO EN MEDICINA INTERNA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA "

" CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI I. M. S. S. "

S E D E

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA "

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEDICINA INTERNA

ASESOR DE LA TESIS

DR. JOSE HALABE CHEREM

JEFE DE MEDICINA INTERNA DE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

" DR. BERNARDO SEPULVEDA "

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POST-GRADO EN MEDICINA
INTERNA Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPUL
VEDA " CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI I. M. S. S.

DR. JOSE HALABE CHEREM

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL DE -
ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA ", CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI I. M. S. S.

DR. NIELS WACHER RODARTE

" M I A S T E N I A G R A V I S "

I N T R O D U C C I O N

HACE 20 AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DEL DEFICIT DE ACETIL COLINA EN LA UNION NEUROMUSCULAR EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS EN DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD EN EL MODELO ANIMAL, UNA NUEVA LUZ SOBRE LO DESCRITO HACE 300 AÑOS POR EL FISIOLOGO THOMAS WILLIMS. DURANTE DOS DECADAS EL PROGRESO REMARCABLE FUE HECHO POR EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD. LA MIASTENIA GRAVIS ES UNA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES QUE TUVIERON UN GRAN MODELO DE PRODUCCION EN CUENTO AL ORIGEN DE LA MISMA.

LA DEBILIDAD Y LA FATIGABILIDAD FUERON LOS DATOS CLAVES PARA PENSAR EN MIASTENIA GRAVIS, LOS ANTICUERPOS ATACAN DIRECTAMENTE A LOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA EN LA UNION NEUROMUSCULAR. SEVEROS MECANISMOS PARA LA DEPRESION DEL NUMERO DE RECEPTORES PARA LA ACETIL COLINA ESTUVIERON CONTRIBUYENDO PARA LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD; EL OBJETIVO ANTIGENICO DEL RECEPTOR DE ACETIL COLINA ESTUVIERON PURIFICADOS POR VARIAS FUENTES, INCLUYENDO EL MUSCULO HUMANO, LA ESTRUCTURA MOLECULAR ES AHORA DESCONOCIDA. GENES PARA LA SUBUNIDAD DEL RECEPTOR DE ACETIL COLINA ESTUVIERON CLONADOS, Y ESTAS SUBUNIDADES FUERON PRODUCIDAS POR INGENIERIA GENETICA. UN MODELO EXPERIMENTAL DE LA MIASTENIA GRAVIS CON EL USO MODERNO DE LA INMUNOTERAPIA FUE MEJORADO.

DEPUES DE LOS AVANCES, UNA IMPORTANTE ABERTURA EN CUANTO A LO DESCONOCIDO DISMINUYO. LOS FACTORES DE INICIO Y MANTENIMIENTO EN LA RESPUESTA INMUNE EN LA MIASTENIA GRAVIS YA NO FUE DESCONOCIDA LA INMUNOLOGIA CELULAR DE LA ENFERMEDAD ES AHORA EL OBJETIVO DE INTENSO ESTUDIO. EL OBJETIVO ES DETERMINAR CON PRESISION EL PAPEL DE LAS CELULAS T Y B ESPECIFICAMENTE EN LA INTERACCION PRODUCIDA SOBRE LOS RECEPTORES EN LA

PRODUCCION DE AUTOANTICUERPOS, LA ETEROIGENEIDAD DE LA RESPUESTA INMUNE DE LAS CELULAS T Y B DE RECEPTOR DE ACETIL COLINA ES CREAR UN DESAFIO.

LA MIASTENIA GRAVIS NO ES RARA, LA PREVELENCIA ES DE 50 A 125 CASOS POR CADA MILLON DE PERSONAS APROXIMADAMENTE 25.000 SON LOS AFECTADOS EN E.U., LA INCIDENCIA EN CUANTO A LA EDAD Y RELACION AL SEXO ES DURANTE LA SEGUNDA Y TERCERA DECADA DE LA VIDA EN LAS MUJERES, Y ALOS HOMBRE SOBRE LA SEXTA Y SEPTIMA. EL PRINCIPAL PUNTO FUE DEBILIDAD Y FATIGA DEL MUSCULO ESQUELETICO USUALMENTE OCURRIENDO EN UNA DISTRIBUCION CARACTERISTICA, LA DEBILIDA DE LOS MUSCULOS ES INCREMENTDA CON EL EJERCICIO, CARACTERISTICAMENTE EXISTE PTOSIS Y DIPLOPIA OCURRE TEMPRANAMENTE EN LA MAYORIA DELOS PACIENTES.

EN LOS MUSCULOS EXTRAOCULARES SE PRESENTAN EN EL 15% DE ESTOS, LOS MUSCULOS FACIALES Y RESPIRATORISO FUERON AFECTADOS CARACTERISTICAMENTE IMPOSIBILITADOS PARA SONREIR Y DIFICULTAD PARA LEVANTAR LOS PARPADOS, GENERALMENTE ESTA DEBILIDAD ES VISTA EN EL 85% DE LOS AFECTADOS, POSTERIORMENTE ALTERACION DE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS COMO DIAFRAGMA Y MUSCULOS INTERCOSTALES; LA DEBILIDAD SEVERA DE ESTOS REQUIERE SEA MANEJADA CON VENTILACION MECANICA ASISTIDA, LA EXAMINACION FISICA ES LIMITADA AL SISTEMA MOTOR CON ALTERACION DE LOS REFLEJOS Y LA SENSIBILIDAD ESTA CONSERVADA.

LA SEVERIDAD DE LA MIASTENIA GRAVIS USUALMENTE GRADUADA Y REGIONALIZADA ACORDE A LA ADPTACION DE LA ESCALA DE OSSERMAN. GRADO 1. ENFERMEDAD FÓCAL COMPROMETIDA (MUSCULOS EXTRAOCULARES).

GRADO 2. ENFERMEDAD GENERALIZADA DE LEVE A MODERADA (2a) y MODERADA (2b).

GRADOS 3. ENFERMEDAD GENERALIZADA.

4.- CRISIS CON COMPROMISO DE LA VIDA Y DE LA RESPIRACION.

LA NORMALIDAD BASICA EN LA MIASTENIA GRAVIS ES EL DECREMENTO EN EL NUMERO DE RECEPTORES DE ACETIL COLINA EN LA UNION NEUROMUSCULAR. DOS ESTUDIOS DE BIOPSIA DE MUSCULO EN ESPECIMENES TUVIERON UNA TERCERA PARTE SOBRE LOS MUCHOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA EN GENERAL LA DEGRADACION DE LA REDUCCION DE LOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA DE LOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA CORRELACIONAN CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD. LOS PACIENTES CON DEBILIDAD RESTRINGIDA DE LOS MUSCULOS EXTRAOCULARES TUVIERON UN NUMERO REDUCIDO DE LA UNION NEUROMUSCULAR DE LOS RECEPTORES DE ACTIL COLINA JUNTO CON LOS QUE SE AFECTABAN A LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS.

LA UNION NEUROMUSCULAR EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS CON CAMBIOS MORFOLOGICOS DE SIMPLIFICACION DEL MODELO DE MEMBRANA POSINAPTICA Y EL INCREMENTO DE ABERTURA DEL NERVIO TERMINAL DIERON UNA PROBABLE HIPOTESIS EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD.

LOS CAMBIOS DE LA UNION NEUROMUSUCULAR PARA LOS CLINICOS Y ELECTROFISIOLOGOS SOBRE LA ENFERMEDAD SON AHORA ESTUDIADOS. LOS PRINCIPIOS BASICOS DE LA CONTRACCION DEL MUSCULO DEPENDE SOBRE LA TRANSMISION DE LA UNION NEUROMUSCULAR Y ESTA A SU VEZ DEPENDE DEL NUMERO DE INTERACCIONES DE LAS MOLECULAS DE ACTIL COLINA Y SU RECEPTOR. EL RECEPTOR ACETIL COLINA NICOTINICO DEL MUSCULO ESQUELETICO ES EL OBJETIVO DE LA RESPUESTA AUTOINMUNE DE LA MIASTENIA GRAVIS ESTA ES UNA GLUCOPROTEINA CON PESO MOLECULAR DE 250.000 LOS PROYECTOS DE LA MEMBRANA ES COMPUESTA POR 5 SUB UNIDADES Y UN CANAL CENTRAL ESTE A SU VEZ CONSISTE EN DOS SUBUNIDADES ALFA, BETA, GAMA, LAMDA, EPSILON, DE LAS DOS UNIDADES ALFA TIENE UNA LIGADURA LOCALIZADA EXTRACELULARMENTE Y FORMADA POR AMINOACIDOS EN NUMERO DE 192 A 193 FUNCIONALMENTE EL CANAL DEL RECEPTOR ES CERRADO EN EL ESTDO DE REPOSO. EL SITIO DE LA LIGADURA DE LA SUB-

UNIDAD ALFA ES OCUPADO POR LA ACETIL-COLINA, EL CANAL ABIERTO TRANSMITE EL RAPIDO PASO DE CATIONES NORMALMENTE AL RECEPTOR DE LA ACETIL-COLINA FUNCIONA ASI, LOS NERVIOS MOTORES MOTORES TIENE UN ROL IMPORTANTE EN EL PROCESO DE REGULACION DE LA SINTESIS COMPUESTA POR SUBUNIDADES DISTRIBUIDA Y DE GRADADA POR EL RECEPTOR. LA EVIDENCIA DE SUBSTANCIA NEUROMUSCULAR TUVO UN ROL EN LA CLASE DE REGULACION NEURONAL. EL RECEPTOR HUMANO DE LA ACETIL-COLINA ES COMUNMENTE CAPTADO POR DIAGNOSTICO DE RADIO INMUNOENSAYO DE ANTICUERPOS DE ACETIL-COLINA, UNO DE LOS MAS IMPORTANTES AVANCES EN LA BIOLOGIA DEL RECEPTOR TUVO LA SECUENCIA Y CLONACION DE LOS GENES POR EL RECEPTOR DE LA SUBUNIDAD, MUCHAS ESPECIES INCLUYENDO LOS HUMANOS. LA TECNOLOGIA DE INGENIERIA GENETICA ES AHORA POSIBLE LA PRODUCCION Y FUSION DE PROTEINAS QUE CONSISTE EN LARGAS Y ESTRECHAS TIRAS DE ACETIL-COLINA. LA ESTRUCTURA Y FUNCIONALIDAD INTACTA DE LOS RECEPTORES DE ACETIL-COLINA TUVIERON UNA PRODUCCION PARA INSERTAR SUBUNIDADES RNA MENSAJEROS EN CELULAS DE OOCITOS. LOS RECEPTORES DE ACETIL-COLINA GENERARON MODERNA BIOTECNOLOGIA DE ESTREMA IMPORTANCIA EN LA ESTRATEGIA FUTURA TERAPEUTICAS.

INMUNOPATOGENESIS DE LA MIASTENIA GRAVIS.

ACEPTANDO LAS NORMALIDADES EN LA MIASTENIA GRAVIS CON PROCESOS MEDIADOS POR ANTICUERPOS, EL SOPORTE Y EVIDENCIA PRESENTA 5 CRITERIOS QUE DEFINEN A LA PATOGENESIS: DESORDENES MEDIADOS POR ANTICUERPOS, 5 ANTICUERPOS ESTAN PRESENTES DEL 80-AL 90% DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS TENIENDO ANTICUERPOS SERICOS DE RECEPTOR DE ACETIL-COLINA SIENDO DETECTADOS POR ENSAYO ESTANDAR, LA INTERACCION DE ANTICUERPOS CON ANTIGENO DEL RECEPTOR DE ACETIL-COLINA, EN MIASTENIA GRAVIS EN PRESENCIA DE UNO Y SEIS EN LA UNION NEUROMUSCULAR SOBRE LOS RECEPTORES DE ACETIL-COLINA FUERON DEMOSTRADOS POR-

UNIDAD ALFA ES OCUPADO POR LA ACETIL-COLINA, EL CANAL ABIERTO TRANSMITE EL RAPIDO PASO DE CATIONES NORMALMENTE AL RECEPTOR DE LA ACETIL-COLINA FUNCIONA ASI, LOS NERVIOS MOTORES MOTORES TIENE UN ROL IMPORTANTE EN EL PROCESO DE REGULACION DE LA SINTESIS COMPUESTA POR SUBUNIDADES DISTRIBUIDA Y DEGRADADA POR EL RECEPTOR. LA EVIDENCIA DE SUBSTANCIA NEUROMUSCULAR TUVO UN ROL EN LA CLASE DE REGULACION NEURONAL. EL RECEPTOR HUMANO DE LA ACETIL-COLINA ES COMUNMENTE CAPTADO POR DIAGNOSTICO DE RADIO INMUNOENSAYO DE ANTICUERPOS DE ACETIL-COLINA, UNO DE LOS MAS IMPORTANTES AVANCES EN LA BIOLOGIA DEL RECEPTOR TUVO LA SECUENCIA Y CLONACION DE LOS GENES POR EL RECEPTOR DE LA SUBUNIDAD, MUCHAS ESPECIES INCLUYENDO LOS HUMANOS. LA TECNOLOGIA DE INGENIERIA GENETICA ES AHORA POSIBLE LA PRODUCCION Y FUSION DE PROTEINAS QUE CONSISTE EN LARGAS Y ESTRECHAS TIRAS DE ACETIL-COLINA. LA ESTRUCTURA Y FUNCIONALIDAD INTACTA DE LOS RECEPTORES DE ACETIL-COLINA TUVIERON UNA PRODUCCION PARA INSERTAR SUBUNIDADES RNA MENSAJEROS EN CELULAS DE OOCITOS. LOS RECEPTORES DE ACETIL-COLINA GENERARON MODERNA BIOTECNOLOGIA DE ESTREMA IMPORTANCIA EN LA ESTRATEGIA FUTURA TERAPEUTICAS.

INMUNOPATOGENESIS DE LA MIASTENIA GRAVIS.

ACEPTANDO LAS NORMALIDADES EN LA MIASTENIA GRAVIS CON PROCESOS MEDIADOS POR ANTICUERPOS, EL SOPORTE Y EVIDENCIA PRESENTA 5 CRITERIOS QUE DEFINEN A LA PATOGENESIS: DESORDENES MEDIADOS POR ANTICUERPOS, 5 ANTICUERPOS ESTAN PRESENTES DEL 80-AL 90% DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS TENIENDO ANTICUERPOS SERICOS DE RECEPTOR DE ACETIL-COLINA SIENDO DETECTADOS POR ENSAYO ESTANDAR, LA INTERACCION DE ANTICUERPOS CON ANTIGENO DEL RECEPTOR DE ACETIL-COLINA, EN MIASTENIA GRAVIS EN PRESENCIA DE UNO Y SEIS EN LA UNION NEUROMUSCULAR SOBRE LOS RECEPTORES DE ACETIL-COLINA FUERON DEMOSTRADOS POR-

DEMOSTRADOS POR EL USO DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO Y TECNICA INMUNOQUIMICAS; LA TRANSFERENCIA PASIVA DE LA ENFERMEDAD REPRODUCIDA TUVO LA MAS DIRECTA EVIDENCIA DEL ROL PATOLOGICO DE LOS ANTICUERPOS, LA INYECCION REPETIDA DE IgG EN PACIENTES REPRODUCE LAS CARACTERITICAS MAS NOTABLES DE LA ENFERMEDAD EN MIASTENIA GRAVIS; LA INMUNIZACION CON PRODUCCION DE ANTICUERPOS EN UN MODELO DE LA ENFERMEDAD. LA INMUNIZACION DE LA VARIEDAD DE ESPECIES ANIMAL EN LOS PACIENTES DEMUESTRA LA RESPUESTA INMUNE DIRECTA DEL RECEPTOR DE ACETIL COLINA ESTA SIENDO CAPTABLE SU REPRODUCCION FISIOLOGICA, CLINICA Y DIAGNOSTICA MAS NOTABLE EN LA MIASTENIA GRAVIS.

UNA REDUCCION EN LOS NIVELES DE ANTICUERPOS MEJORA LA ENFERMEDAD. LOS NIVLES DE RECEPTORES DE ACETIL COLINA FUERON REDUCIDOS PARA INMUNOSUPRESION SOBRE LA PLASMAFERESIS EL CURSO CLINICO MEJORO EN LA MAYORIA DE LOS PACIENTES.

LA HABILIDAD DE LOS ANTICUERPOS DE LOS PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS ACELERA LA DEGRADACION DE LOS RECEPTORES DE LA ACETIL COLINA SIENDO ESTOS DEMOSTRADOS EN CULTIVOS DE MUSCULO CON EL USO DE ALFA BURGAROTOXINA. LA IgG SERICA APROXIMADAMENTE EN EL 90% DE LOS PACIENTES INDUCEN INCREMENTO EN LA DEGRADACION DE ESTOS. LA HABILIDAD DE LOS PACIENTES CON UNA ACELERADA DEGRADACION DE LOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA DEPENDE DE LA CAPACIDAD DE TENER UN ENLACE CRUZADO AL RECEPTOR. LA IgG SERICA EN EL 50 AL 88% DE LOS PACIENTE CON LA MIASTENIA TIENE UN BLOQUEO DE LOS SITIOS DE LA LIGADURA DE LOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA EN LOS CULTIVOS DE CELULAS MUSCULARES, EL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN LA UNION NEUROMUSCULAR REVELO LA MORFOLOGIA Y LOS CAMBIOS DE APLANDO Y SIMPLIFICACION DE DOBLE POST SINAMPTICO, METODOS INMUNOCITOQUIMICOS DEMOSTRARON LA PRESENCIA DE UN COMPLEJO DE ATAQUE DE MEMBRANA EN LA UNION NERUOMUSCULAR. LA FUNCIONAL ACTIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS EN LA DEGRADACION ACELERADA SOBRE EL BLOQUEO DEL

RECEPTOR DE ACETIL COLINA TUVO CORRESPONDENCIA CON LA SEVERIDAD DE LA DEBILIDAD DE LA MIASTENIA GRAVIS, LOS ANTICUERPOS EN LOS PACIENTES TUVIERON MAS PRONUNCIADO EFECTO SOBRE LA DEGRADACION CONSIDERANDO OTROS PRODUCTOS MAS QUE BLOQUEARAN-LOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA.

PARADOJICAMENTE DEL 10 AL 20% DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS NO TUVIERON ANTICUERPOS PARA ACETIL COLINA DETECTANDOSE RADIO INMUNOENSAYO AUNQUE ESTE GRUPO INCLUYE PACIENTES CON DEBILIDAD LOCALIZADA ESTOS FUERON SUS GRUPOS DE ANTICUERPOS NEGATIVOS. LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS DEL RECEPTOR DE ACETIL COLINA ES DIRECTAMENTE ATRIBUIBLE A CELULAS B. ESTA EXTENSIVA EVIDENCIA QUE TIENE LAS CELULAS T TIENE EL ROL EN LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS RESPONSABLES DE LA MIASTENIA GRAVIS EN ANIMALES Y HUMANOS. LAS CELULAS T EN LA MIASTENIA GRAVIS RESPONDE A ESTIMULOS CON ANTICUERPOS DE RECEPTORES DE ACETIL COLINA INVITRO.

LOS LINFOCITOS DE SANGRE PERIFERICA DE PACIENTES INCLUYERON CELULAS T Y B ESPECIFICAMENTE PARA RECEPTORES DE ACETIL COLINA. LAS LINEAS DE CELULAS T SOBRE LA REACTIVIDAD CLONAL A ACETIL COLINA FUERON AISLADOS DE SANGRE PERIFERICA AUNQUE - LOS LINFOCITOS ESPECIFICOS CONTRA EL RECEPTOR DE ACETIL COLINA FUERON MAS NUMEROSOS EN PACIENTES NORMALES, LOS LINFOCITOS DE LOS SUJETOS NORMALES RESPONDEN AL RECEPTOR DE ACETIL COLINA. UNO DE LOS PROBLEMAS EN MIASTENIA GRAVIS ES OTRA ENFERMEDAD INMUNE, EL TIMO FUE IMPLICADO COMO UN POSIBLE SITIO DE ORIGEN. EN EL 75% DE LOS PACIENTES. EL 85 % TIENE HIPERPLASIA Y EL 15 % TIENE TIMOMAS, LA TIMECTOMIA RESULTA BENEFICA EN LOS PACIENTES, LA POSIBILIDAD DE UNA INFECCION VIRAL. EN EL TIMO SE HA VISTO EN ALGUNOS PACIENTES LA HIPOTESIS DE LA MIASTENIA GRAVIS ES PROBABLE SEA UNA RESPUESTA INMUNE A UN

RECEPTOR DE ACETIL COLINA TUVO CORRESPONDENCIA CON LA SEVERIDAD DE LA DEBILIDAD DE LA MIASTENIA GRAVIS, LOS ANTICUERPOS EN LOS PACIENTES TUVIERON MAS PRONUNCIADO EFECTO SOBRE LA DEGRADACION CONSIDERANDO OTROS PRODUCTOS MAS QUE BLOQUEARAN-LOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA.

PARADOJICAMENTE DEL 10 AL 20% DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS NO TUVIERON ANTICUERPOS PARA ACETIL COLINA DETECTANDOSE RADIO INMUNOCENSAYO AUNQUE ESTE GRUPO INCLUYE PACIENTES CON DEBILIDAD LOCALIZADA ESTOS FUERON SUB GRUPOS DE ANTICUERPOS NEGATIVOS. LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS DEL RECEPTOR DE ACETIL COLINA ES DIRECTAMENTE ATRIBUIBLE A CELULAS B. ESTA EXTENSIVA EVIDENCIA QUE TIENE LAS CELULAS T TIENE EL ROL EN LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS RESPONSABLES DE LA MIASTENIA GRAVIS EN ANIMALES Y HUMANOS. LAS CELULAS T EN LA MIASTENIA GRAVIS RESPONDE A ESTIMULOS CON ANTICUERPOS DE RECEPTORES DE ACETIL COLINA INVITRO.

LOS LINFOCITOS DE SANGRE PERIFERICA DE PACIENTES INCLUYERON CELULAS T Y B ESPECIFICAMENTE PARA RECEPTORES DE ACETIL COLINA. LAS LINEAS DE CELULAS T SOBRE LA REACTIVIDAD CLONAL A ACETIL COLINA FUERON AISLADOS DE SANGRE PERIFERICA AUNQUE - LOS LINFOCITOS ESPECIFICOS CONTRA EL RECEPTOR DE ACETIL COLINA FUERON MAS NUMEROSOS EN PACIENTES NORMALES, LOS LINFOCITOS DE LOS SUJETOS NORMALES RESPONDEN AL RECEPTOR DE ACETIL COLINA. UNO DE LOS PROBLEMAS EN MIASTENIA GRAVIS ES OTRA ENFERMEDAD INMUNE, EL TIMO FUE IMPLICADO COMO UN POSIBLE SITIO DE ORIGEN. EN EL 75% DE LOS PACIENTES. EL 85 % TIENE HIPERPLASIA Y EL 15 % TIENE TIMOMAS, LA TIMECTOMIA RESULTA BENEFICA EN LOS PACIENTES, LA POSIBILIDAD DE UNA INFECCION VIRAL EN EL TIMO SE HA VISTO EN ALGUNOS PACIENTES LA HIPOTESIS DE LA MIASTENIA GRAVIS ES PROBABLE SEA UNA RESPUESTA INMUNE A UN

AGENTE INFECCIOSO, SE OBTUVIERON PARA SEIS DE CUARENTA PACIENTES EN LOS CUALES SE EVIDENCIO VIRUS HERPES SIMPLE, LOS FACTORES GENETICOS Y ANORMALIDADES DE LA REGULACION INMUNE ESTA INCREMENTADO EN LA MIASTENIA GRAVIS. ESTA MODERADA ASOCIACION DE MIASTENIA GRAVIS CON LOS ANTIGENOS HLA-DQW2 ESTA AUN CONTROVERSIAL.

CARACTERISTICAS CLINICAS

PUEDE APARECER ACUALQUIER EDAD LOS SINTOMAS FLUCTUAN DURANTE EL DIA Y ESTAN PROVOCADOS POR EL EJERCICIO LA DISTRIBUCION CARACTERISTICA: MUSCULOS CRANEALES, PARPADOS, MUSCULOS EXTRINSECOS, VOZ NASAL O ININTELIGIBLE, DISFAGIA, Y EN EL 84 PORCIENTE AFECTACION DE LOS MUSCULOS DE LAS EXTREMIDADES. AMENUDO LOS MUSCULOS PROXIMALES DE FORMA ASIMETRICA, LOS REFLEJOS TENDINOSOS ESTAN CONSERVADOS POR LOS MUSCULOS DEBILITADOS.

DIAGNOSTICO

LOS PACIENTES QUE TIENEN USUALMENTE EL DIAGNOSTICO DE MIASTENIA SE INICIA CON TRATAMIENTO EN FORMA INEQUIVOCA, LA HISTORIA FISICA MAS IMPORTANTE ES INICIO DEL DIAGNOSTICOS EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD ES CONFIRMADA POR EL LABORATORIO TENIENDO UN ORDEN DE SEGUIMIENTO, EL TEST DE ANTICOLINESTERASA Y LA ESTIMULACION REPETITIVA DEL NERVIO, LA ELECTROMIOGRAFIA, DROGA DE INHIBICION DE LA ENZIMA ACETILCOLINESTERASA ESTA ES RELACIONADA CON EL NUMERO DE RECEPTORES DE LA UNION NEUROMUSCULAR. EDROPHONIUM (TENSILON) ES COMUNMENTE USADO PARA EL TEST ANTICOLINESTERASA EN EL SEGUIMIENTO RAPIDO (30 seg.) Y LA CORTA DURACION (5 min.) SE VE EL EFECTO.

SIN EMBARGO LOS SINTOMAS PUEDEN PRESENTARSE A CUALQUIER EDAD ESTOS FLUCTUAN A CUALQUIER HORA DEL DIA Y ESTAN PROVOCADOS. -

AGENTE INFECCIOSO, SE OBTUVIERON PARA SEIS DE CUARENTA PACIENTES EN LOS CUALES SE EVIDENCIO VIRUS HERPES SIMPLE, LOS FACTORES GENETICOS Y ANORMALIDADES DE LA REGULACION INMUNE ESTA INCREMENTADO EN LA MIASTENIA GRAVIS. ESTA MODERADA ASOCIACION DE MIASTENIA GRAVIS CON LOS ANTIGENOS HLA-DQW2 ESTA AUN CONTROVERSIAL.

CARACTERISTICAS CLINICAS

PUEDE APARECER ACUALQUIER EDAD LOS SINTOMAS FLUCTUAN DURANTE EL DIA Y ESTAN PROVOCADOS POR EL EJERCICIO LA DISTRIBUCION CARACTERISTICA: MUSCULOS CRANEALES, PARPADOS, MUSCULOS EXTRINSECOS, VOZ NASAL O ININTELIGIBLE, DISFAGIA, Y EN EL 85 PORCIENTE AFECTACION DE LOS MUSCULOS DE LAS EXTREMIDADES. AMENUDO LOS MUSCULOS PROXIMALES DE FORMA ASIMETRICA, LOS REFLEJOS TENDINOSOS ESTAN CONSERVADOS POR LOS MUSCULOS DEBILITADOS.

DIAGNOSTICO

LOS PACIENTES QUE TIENEN USUALMENTE EL DIAGNOSTICO DE MIASTENIA SE INICIA CON TRATAMIENTO EN FORMA INEQUIVOCA, LA HISTORIA FISICA MAS IMPORTANTE ES INICIO DEL DIAGNOSTICOS EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD ES CONFIRMADA POR EL LABORATORIO TENIENDO UN ORDEN DE SEGUIMIENTO, EL TEST DE ANTICOLINESTERASA Y LA ESTIMULACION REPETITIVA DEL NERVIIO, LA ELECTROMIOGRAFIA, DROGA DE INHIBICION DE LA ENZIMA ACETILCOLINESTERASA ESTA ES RELACIONADA CON EL NUMERO DE RECEPTORES DE LA UNION NEUROMUSCULAR. EDROPHONIUM (TENSILON) ES COMUNMENTE USADO PARA EL TEST ANTICOLINESTERASA EN EL SEGUIMIENTO RAPIDO (30 seg.) Y LA CORTA DURACION (5 min.) SE VE EL EFECTO.

SIN EMBARGO LOS SINTOMAS PUEDEN PRESENTARSE A CUALQUIER EDAD ESTOS FLUCTUAN A CUALQUIER HORA DEL DIA Y ESTAN PROVOCADOS -

POR EL EJERCICIO, LA DISTRIBUCION, LA CARACTERISTICA VAN DES DE LOS MUSCULOS CRANEALES PAPPADOS EXTREMIDADES.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

OTRAS CONDICIONES QUE CAUSAN DEBILIDAD DE LOS MUSCULOS CRÁ-NEALES Y MUSCULATURA SIMETRICA DEBE SER CONSIDERADA COMO UNA ENLIDAD DIFERENCIAL EN LA MIASTENIA GRAVIS INCLUYENDO LOS SINDROMES MIASTENIFORMES, DROGAS QUE INDUCEN DEBILIDAD, HIPERTIROIDISMO Y ENFERMEDAD GRAVES, SINDROME LAMBERT HEATON, BOTULISMO, OFTALMOPLERIA PROGRESIVA EXTENSA Y OTRAS LESIONES INTRACRANEALES DE LOS SINDROMES MIASTENICOS CONGENITOS. LOS PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS TIENE UN INCREMENTO EN LA INCIDENCIA DE DESORDENES SEVEROS ASOCIADOS, EL TUMOR TIMICO OCURRE EN EL 12% EN PACIENTES EN LOS QUE SE DETECTA CRECIMIENTO DEL TIMO EN PACIENTES CON 40 AÑOS Y TIENE DIAGNOSTICO DE MIASTENIA LLEGAN A TENER TIMOMA. EN EL HIPERTIROIDISMO SUCEDE EN EL 3 AL 8 % DE PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS AUNQUE EN EL HIPOTIROIDISMO PRODUCE DEBILIDAD. LA PRUEBA DE DETECCION DE HORMONAS TIROIDEAS DEBE SER RUTINA.

ES PRECISO DETERMINAR DESORDENES AUTOINMUNES, LOS DESORDENES QUE INTERFLEREN CON LA INMUNOSUPRESION INCLUYEN A LAS INFECCIONES COMO SON TUBERCULOSIS, DIABTES, ULCERA PETICA, HEMORRAGIAS GASTROINTESTINALES, HIPERTENSION.

TRATAMIENTO

LOS PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS DURANTE LOS AÑOS DE 1958- LA MUERTE ERA 30% DE LOS CASOS, ACTUALMENTE LA MORTALIDAD ES CERC. LA GRAN MAYORIA DE LOS PACIENTES TIENE UNA VIDA NORMAL LOS AGENTES QUE AHORA SE UTILIZAN SON:

1.-LOS QUE AUMENTAN LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR CON AGENTES

CIRUGIA DEL TIMO, INMUNOSUPRESION, Y EN TERMINO CORTO INMUNO
TERAPIA INCLUYENDO INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA.

AGENTES ANTICOLINESTERICOS.

EL USO ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS ES LA
PIRIDOSTIGMINA (MESTINON). EL EFECTO BENIGNO COMIENZA A LOS-
30 MINUTOS Y DOS HORAS DESPUES ES SU EFECTO MAXIMO DISMINUYE
GRADUALMENTE POSTERIORMENTE, LA DOSIS DE ADMINISTRACION USA-
DA EN UN PACIENTE RARAMENTE EXCEDE LOS 120 mg. CADA 3 HORAS
UNA DOSIS SUPERIOR UNA DOSIS SUPERIOR PRODUCE DEBILIDAD.

TIMECTOMIA.

LA CIRUGIA DE TIMECTOMIA ESTA INDICADA COMO TERAPEUTICA EN
LA MIASTENIA GRAVIS, COMO PREVENTIVO EN LA EXPANSION DEL TI-
MOMA, ESTA INDUCE REMISION POR LARGO TIEMPO PRODUCIENDO RE-
DUCCION DEL TRATAMIENTO, RECIENTEMENTE EL ESTUDIO DE LA CLI-
NICA MAYO FUERON COMPARADOS CON ESTUDIOS DE GRUPOS A BASE DE
ESTA TECNICA DONDE SE DIO COMO RESULTADO QUE LA REMISION CLI-
NICA OCURRE APROXIMADAMENTE EN EL 35% DE LOS CASOS Y POSTE-
RIORMENTE FUE EN UN 50% SIENDO ESTO SIGNIFICATIVO, LOS MECA-
NISMOS POR LOS CUALES LA TIMECTOMIA BENEFICIO A ESTOS PA-
CIENTES FUE INCIERTO EN GENERAL LOS NIVELES DE LOS RECEPT-
RES DE ACETIL COLINA DESPUES DE LA TIMECTOMIA FUERON CONTRA-
DICTORIOS.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA ESTA INDICADA EN PACIENTES QUE NO
SON ADECUADAMENTE CONTROLADOS POR DROGAS ANTICOLINESTERICAS
LOS AGENTES QUE MAS SE UTILIZAN SON AZATIOPRINA, PREDNISONA,
Y CICLOSPORINA, CUANDO SE MANEJA LOS ESTEROIDES DEBERAN DE
USARSE CON MUCHO CUIDADO YA QUE PUEDEN INDUCIR EXACERVACION
DEL CUADRO HASTA EN EL 48% DE LOS CASOS, EL RIESGO DISMINUYE-
SI SE INCREMENTAN GRADUALMENTE.

-LA ACCION DE LA AZATHIOPRINE SOBRE LAS CELULAS T BASICAMENTE REDUCE EL ANTICUERPO CONTRA EL RECEPTOR DE ACETIL COLINA DEPENDIENTE DE CELULAS T AL IGUAL QUE LA CICLOSPORINA SU EFECTO ES SIMILAR ADEMAS DE INHIBIR LA PRODUCCION DE INTERLEUCINA DOS, LOS EFECTOS COLATERALES SON, NEFROTOXICIDAD E HIPERTENSION.

INMUNOTERAPIA DE TERMINO CORTO.

LA PLASMAFERESIS REMUEVE LOS ANTICUERPOS DE LA CIRULACION Y PRODUCE UN TERMINO CORTO EN LA MEJORIA DE LOS SINTOMAS EN PACIENTE GRAVES SU USO ESTA INDICADO. LOS EFECTOS BENEFICOS SON TEMPORALES SOLO DE UNAS SEMANAS. EL USO DE INMUNOGLOBULINAS ES DE RAPIDA AYUDA YA QUE HASTA EN EL 73% DE LOS PACIENTES AYUDO A SU RECUPERACION AUQNEU SOLO ESTO ES TEMPORAL, EL MECANISMO SE DESCONOCE, LA ACCION ADVERSA ES BAJA SOLO EN EL 10% DE LOS CASOS.

-LA ACCION DE LA AZATHIOPRINE SOBRE LAS CELULAS T BASICAMENTE REDUCE AL CUERPO CONTRA EL RECEPTOR DE ACETIL COLINA DEPENDIENTE DE CELULAS T AL IGUAL QUE LA CICLOSPORINA SU EFECTO ES SIMILAR ADEMAS DE INHIBIR LA PRODUCCION DE INTERFERON GAMMA, LOS EFECTOS COLATERALES SON, NEFROTOXICIDAD E HIPERTENSION.

INMUNOTERAPIA DE TERMINO CORTO.

LA PLASMAFERESIS REMUEVE LOS ANTICUERPOS DE LA CIRCULACION Y PRODUCE UN TERMINO CORTO EN LA MEJORIA DE LOS SINTOMAS EN PACIENTE GRAVES SU USO ESTA INDICADO. LOS EFECTOS BENEFICOS SON TEMPORALES SOLO DE UNAS SEMANAS. EL USO DE INMUNOGLOBULINAS ES DE RAPIDA AYUDA YA QUE HASTA EN EL 73% DE LOS PACIENTES AYUDO A SU RECUPERACION AUNQUE SOLO ESTO ES TEMPORAL, EL MECANISMO SE DESCONOCE, LA ACCION ADVERSA ES BAJA SOLO EN EL 10% DE LOS CASOS.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- FRAMBROUGH DM, DRACHMAN SYTAMOURTIS. NEUROMUSCULAR JUNCTION IN MYASTHENIA GRAVIS: DECREASED ACETYLCHOLINE RECEPTOR. SCIENCE 1973;182:293-5.
- 2.- PATRICK J, LINSTROM J. AUTOIMMUNE RESPONSE TO ACETYLCHOLINE RECEPTOR. SCIENCE 1973;180:871-2.
- 3.- OSSERMAN KE. MYASTHENIA GRAVIS. NEW YORK: GRUNE Y STRATON 1895:80.
- 4.- PESTROCK A, DRACHMAN DB, SELF SGT. MEASUREMENT OF JUNCTIONAL ACETYLCHOLINE RECEPTORS IN MYASTHENIA GRAVIS: CLINICAL CORRELATES. MUSCLE NERVE 1985;8:245-51.
- 4.- KLISTER J, STROUD RM. STRUCTURE AND FUNCTION OF AN ACETYLCHOLINE RECEPTOR. BIOPHYS J. 1982;37:371-83.
- 5.- LIPSKY NG, DRACHMAN DB, PESTROCK A. NEURAL REGULATION OF RNA FOR ALPHA OF ACETYLCHOLINE RECEPTORS: ROLE OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION. EXP NEUROL 1989;105:171-6.
- 6.- LINSTROM JM, SYBOLD ME, LENNON VA. ANTIBODY ACETYLCHOLINE RECEPTOR IN MYASTHENIA GRAVIS: PREVALENCE, CLINICAL CORRELATES, AND DIAGNOSTIC VALUE. NEUROLOGY 1976;26: 1054-9.
- 7.- KAO I, DRACHMAN DB. MYASTHENIA IMMUNOGLOBULIN ACCELERATES ACETYLCHOLINE RECEPTOR DEGRADATION. SCIENCE 1977;196:527-9.
- 8.- DRACHMAN DB, ADAMS RN, JOSIFEK LF, SELF SG. FUNCTIONAL ACTIVITIES OF AUTOANTIBODIES TO ACETYLCHOLINE RECEPTORS AND CLINICAL SEVERITY OF MYASTHENIA GRAVIS. N ENGLAND J MED 1982;307:769-75.

9.- STANLEY EF, DRACHMAN D B.EFFECT OF MYASTENIC IMMUNOGLOBULIN OF ACETYLCHOLINE OF RECEPTOR INTAC MAMMALIAN NEUROMUSCULAR JUNCTION. SCIENCE 1978;200:1285-7.

10.- LINK H, OLSON O, SUNK J, et al. ACETYLCHOLINE RECEPTOR REACTIVE T AND B CELLS IN MYASTENIA GRAVIS AND CONTROLES. J CLIN INVEST 1991;78:2191-5.

11.- YI Q, PISRKANEN R, LEFVERT AK. HUMAN MUSCLE ACETYLCHOLINE RECEPTOR REACTIVE T AND B. CELLS LYMFOCITIS IN THE PERIPHERAL BLOOD AND PATIENTES WITH MYASTENIA GRAVIS. J NEUROIMMUNOL 1993;215-22.

12.- SCADDING GK, VINVENT A, NEWSON-DAVIS J, HENRY K. ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTIBODY SYNTHESIS BY THYMIC LYMFOCITIS CORRELATION: WITH THYMIC HISTOLOGY. NEUROLOGY 1981;31:935-43.

13.- JONHS TR. LONG-TERM CORTICOESTEROID TRETMEN OF MYASTENIA GRAVIS. ANN N Y SCAND SCI 1987;505:568-83.

14.- SEYBOLD ME DRACHMAN DB. GRADUALLY INCREASING DOSES OF PREDNISONE IN MYASTENIA GRAVISREDUCING THE HAZARS OF TREATMENT. N. ENGL J MED 1974;290:81-4.

15.- ABRAMSKY O. AHARONOW A, TEITELBAUM D, FUCHS S. MYASTENIA GRAVIS AND ACETYLCHIOLINE RECEPTOR. EFFECT OF ESTEROIDS IN CLINICAL COURSE AND CELULLAR IMMUNE RESPONSE. ARCH NEUROL 1985;32:684-7.

16.- DWYER JM. MANIPULATING THE IMMUNE SYSTEM WITH IMMUNE CLOBULING. N ENG J MED 1992;326:107-16.

17.- REIM J, MCYNTOSH KR, MARTIN S, DRACHMAN DB. ESPECIFYING IMMUNOTHERAPEUTIC STRATEGY FOR MYASTHENIA GRAVIS: TARGETED ANTIGEN-PRESENTING CELLS. J NEUROIMMUNOL 1992;41:61-70.

18.- WALMAN TA. THE STRUCTURE, FUNCTION, AND EXPRESSION OF INTERLEUKIN-2 RECEPTORS ON NORMAL AND MALIGNANT LYMPHOCYTES. SCIENCE 1986;232:727-32.

19.- DAUW PC, LINDSTROM JM, CASSELL CK, DENIS EH, SHEV EE, SPITLER LE. PLASMAFERESIS AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN MYASTHENIA GRAVIS. N ENGL J MED 1977;297:1134-40.

20.- MICHELS M, HOHLFELD R, HARTUNG H-P, HEININGER K, BE-SINGER U A, TOYKA KV. MYASTHENIA GRAVIS DISCONTINUATION OF LONG-TERM AZATHIOPRINE. ANN NEUROL 1988;24:798.