



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**MIASTENIA GRAVIS JUVENIL EN EDAD PEDIÁTRICA.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1995 AL 2010.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:
N E U R O L O G Í A P E D I Á T R I C A

PRESENTA:
DRA. ANABEL GUZMÁN MARTÍNEZ

TUTORES DE TESIS:
DRA. PATRICIA HERRERA MORA
M. en C. LUISA DIAZ GARCÍA



MÉXICO, D.F.

Junio 2011



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.

**MIASTENIA GRAVIS JUVENIL EN EDAD PEDIÁTRICA.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1995 AL 2010.**

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. PATRICIA HERRERA MORA
TUTOR DE TESIS

M. en C. LUISA DIAZ GARCÍA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	2
- Epidemiología.....	3
- Fisiología.....	4
- Fisiopatología autoinmune.....	6
- Manifestaciones clínicas.....	9
- Clasificación.....	12
- Diagnóstico.....	13
- Estudios complementarios.....	16
- Diagnóstico diferencial.....	16
- Tratamiento.....	17
- Pronóstico.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	20
VARIABLES.....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	29
CRONOGRAMA.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	33
ANEXO 2. GRÁFICOS.....	35
ANEXO 3. CUADROS.....	39
ANEXO 4. CÁLCULO DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP Y VPN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	40

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la oportunidad de estar aquí, por ponerme en este camino, Gracias Señor.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma máter y a la Facultad de Medicina, cuyo lema siempre tengo presente “Allis Vivere”.

A mis padres, quienes han sido el pilar de mi formación. Siempre tengo presentes sus palabras: Si has logrado con firmeza y seguridad comenzar el paso que das es el principio de un gran caminar.

A Ale, es por ti y para ti que sigo adelante, eres lo más importante de mi vida. Te amo.

A toda mi familia, por su confianza y cariño incondicional.

A mis compañeros de generación: Mauricio, Ricardo, Roberto y Gelder, quienes me cuidaron y me hicieron sentir como la “Sarita” de Neurología.

A mis maestros de Neurología que contribuyeron a mi formación académica.

A la Dra. Matilde Ruiz por sus enseñanzas, por los retos que me ponía, por sus críticas y sus reconocimientos.

A la Dra. Patricia Herrera, mi tutora de tesis, por brindarme su apoyo para la realización de este proyecto.

Al Dr. Guillermo Dávila, con particular aprecio, por ser un verdadero ejemplo de lo que ser un maestro significa...Ud. me enseñó mucho más que Neurología.

A todos mis queridos pacientes, que sin saberlo han sido el mejor libro del que he podido aprender.

**MIASTENIA GRAVIS JUVENIL EN EDAD PEDIÁTRICA.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1995 AL 2010**

RESUMEN

Introducción: La Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) es la enfermedad más frecuente dentro del grupo de entidades que afectan a la unión neuromuscular. En edad pediátrica muestra diferencias en el comportamiento clínico y evolución. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y con el apoyo de pruebas clínicas, neurofisiológicas y exámenes de laboratorio.

Objetivo: Describir el curso clínico de la MGJ, estudios de laboratorio, gabinete, tratamiento y evolución de los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del INP durante el periodo comprendido de 1995-2010. **Materiales y método:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se recopilaron datos de 37 pacientes con diagnóstico de MGJ y se realizó análisis descriptivo.

Resultados: La MGJ se presentó en 30 pacientes (81%) del sexo femenino y 7 pacientes (19%) del sexo masculino. La edad promedio de inicio fue de 6.5 años en las niñas y 8 años en los niños. La oftalmoparesia y fatigabilidad muscular fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. La escala de Osserman al momento del diagnóstico fue de predominio ocular en 18 pacientes (48%). Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina fueron positivos en el 73.5% de los pacientes, la prueba de estimulación repetitiva fue positiva en el 81% de los pacientes y la prueba de edrofonio resultó positiva en el 100% de los pacientes. No se comprobaron alteraciones en la tomografía de mediastino en ningún paciente. Los fármacos más utilizados fueron piridostigmina, prednisona y azatioprina.

Conclusiones: El diagnóstico de la MGJ en edad pediátrica sigue siendo un reto. El principal diagnóstico diferencial es la MG congénita por lo que a todos los niños menores de 6 años se les debe realizar determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina para descartarla. En menores de 6 años se puede considerar MGJ cuando presentan anticuerpos contra receptor de acetilcolina positivos y/o adecuada respuesta al tratamiento inmunosupresor. No existe un algoritmo de tratamiento farmacológico ideal para MGJ en edad pediátrica.

Palabras Clave: *Miastenia Gravis Juvenil, Escala Osserman, estudios neurofisiológicos, prueba estimulación repetitiva, electromiografía de fibra única, prueba edrofonio, plasmaféresis, inmunoglobulina, timectomía.*

ABSTRACT

Introduction: Juvenile myasthenia gravis (JMG) is the most common disease among the group of entities that affect the neuromuscular junction. Pediatric patients have differences in clinical behavior and evolution. The diagnosis is based on clinical and support of clinical trials, laboratory tests and neurophysiological studies. **Objective:** To describe the clinical course of the JMG, laboratory test, treatment and outcome of patients attending the Neurology Department of the INP during the period of 1995-2010. **Materials and methods:** Cross sectional and retrospective study. Data were collected from 37 patients diagnosed with JMG, descriptive analysis was performed. **Results:** JMG was observed in 30 patients (81%) females and 7 patients (19%) male. The average age of onset was 6.5 years in girls and 8 years in children. Ophthalmoparesis and generalized weakness were the most frequent clinical manifestations. Osserman scale at diagnosis was ocular dominance in 18 patients (48%). Serum acetylcholine receptor antibodies were present in 73.5% of patients, repetitive nerve stimulation was positive in 81% of patients and the edrophonium test was positive in 100% of patients. No abnormalities were found on CT of the mediastinum in any patient. The drugs most used were pyridostigmine, prednisone and azathioprine. **Conclusions:** JMG diagnosis in pediatric patients remains a challenge. All children under 6 years should undergo detection of antibodies to the acetylcholine receptor to rule out congenital MG. In children under 6 years can be considered JMG when presenting serum acetylcholine receptor antibodies positive and / or adequate response to treatment. There is no ideal drug treatment algorithm for pediatric JMG.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el curso clínico de la Miastenia Gravis Juvenil de los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de 1995 – 2010?

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La Miastenia Gravis se encuentra dentro del grupo de enfermedades que afectan a la unión neuromuscular.¹⁻³ Existen tres subtipos de Miastenia gravis en la infancia:

- a) Miastenia Gravis Juvenil: Enfermedad autoinmune producida por la existencia de anticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina postsinápticos de la unión neuromuscular que provoca debilidad y fatigabilidad muscular.¹⁻⁴
- b) Síndrome miasténico congénito: Grupo heterogéneo de trastornos hereditarios asociados con la disfunción de los distintos componentes de la unión neuromuscular, sin evidencia de un proceso inmunológico.
- c) Miastenia Gravis Neonatal: Enfermedad transitoria que resulta de la transferencia de anticuerpos de una madre miasténica al bebé, lo que provoca inhibición de la función del receptor de acetilcolina durante las primeras semanas después del nacimiento.¹⁻⁴

Este protocolo se enfocó únicamente a la Miastenia Gravis Juvenil.

EPIDEMIOLOGIA

La Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) es un desorden poco común que presenta una prevalencia de aproximadamente 125 casos por millón de población.¹⁻³ La tasa de prevalencia ha aumentado con el tiempo, probablemente debido a mejoras en el diagnóstico y se puede estimar que hay aproximadamente 60.000 pacientes con MGJ en los Estados Unidos.⁵

En los primeros 18 años de vida presenta una prevalencia menor que en la población general, siendo de 4 por cada 100,000 habitantes, lo que representa del 10 al 15% de todos los pacientes con Miastenia Gravis.⁵⁻⁷ Se reporta que las niñas son más afectadas que los niños con una proporción de 1.3 a 1 en edad prepuberal y de 1.8 a 1 en edad peripuberal.⁷⁻¹⁰

En México se desconoce la incidencia y prevalencia real de este padecimiento, aunque es de suponer que no debe ser diferente a lo reportado en otras latitudes con una prevalencia de 5-12.5/100,000. En reportes aislados publicados en revistas nacionales han dado cuenta de algunas de las características de la MGJ en medios hospitalarios, sobre todo de la capital del país en donde se ha descrito su patogénesis, comorbilidad, tratamiento y pronóstico.¹¹

El inicio de la MGJ es influido por la edad y el sexo. La edad de presentación más frecuente de MGJ en este grupo es alrededor de los 6 años en adelante. Los pacientes con MGJ presentan las siguientes características:

1. Edad de inicio después del año de vida, con presencia de anticuerpos contra receptor de acetilcolina (paciente seropositivo) y/o mejoría posterior a tratamiento inmunosupresor o timectomía.
2. Ausencia de historia familiar de miastenia gravis.⁷

El principal diagnóstico diferencial en niños menores de 5 años es la Miastenia Gravis congénita, B. Anlar propone los siguientes criterios para MG congénita:

1. Edad de inicio antes del año de vida.
2. Edad de inicio antes de los 5 años y antecedente de un familiar con miastenia gravis.
3. Edad de inicio antes de los 2 años, con ausencia de anticuerpos contra receptor de acetilcolina (paciente seronegativo) y sin respuesta a tratamiento inmunosupresor.⁷

La MGJ se ha asociado con ciertas clases de HLA clase II en población mexicana, entre ellos: A1, A3, B7, B8, DRW3 DRW2 así como también la asociación a otras enfermedades autoinmunes lo que sugiere un defecto en la regulación inmunológica y sugiriendo que la predisposición puede ser hereditaria.¹²

FISIOLOGÍA

Estructura y función de la Unión Neuromuscular.

La unión neuromuscular (UNM) es la zona de contacto entre la fibra nerviosa terminal y la membrana especializada de la fibra muscular. La terminación nerviosa se subdivide en muchos botones sinápticos, que contienen vesículas cargadas de acetilcolina. El botón sináptico y la superficie del músculo se separan por la hendidura sináptica, un espacio de 20 nm de espesor, que contiene la acetilcolinesterasa y otras proteínas y proteoglicanos que participan en la estabilización de la estructura de UNM.

La función de la UNM es transmitir la información entre las motoneuronas alfa para la producción de contracciones musculares sostenidas (posturas) y continuadas (movimientos). El potencial de acción generado al llegar al botón sináptico abre los canales de calcio dependientes de voltaje y la entrada intracelular del mismo desencadena la fusión de las membranas de las vesículas pre sinápticas con liberación de moléculas de acetilcolina en la hendidura sináptica.^{1, 3, 12-14}

La acetilcolina es en parte hidrolizada por la acetilcolinesterasa pero una cantidad suficiente se une a los receptores de acetilcolina, abriendo los canales de sodio dependientes de la unión de la acetilcolina. El sodio penetra rápidamente dentro de la fibra muscular despolarizando la membrana muscular post sináptica. La despolarización de la membrana muscular post sináptica abre los canales de sodio dependientes del voltaje, con aún mayor entrada de sodio y creando un potencial post sináptico (PPS) de 40 mV, o sea por encima del umbral para desencadenar un potencial de acción muscular propagado en la membrana muscular adyacente a la post sináptica que produce los mecanismos involucrados en la contracción y relajación musculares.

Normalmente hay un *margen de seguridad* de liberación entre las moléculas de acetilcolina y el número de receptores de acetilcolina para realizar una transmisión exitosa pero cuando alguno de los mecanismos falla ya sea en cuanto a la cantidad de receptores de acetilcolina o la cantidad de acetilcolina producida se da la sintomatología caracterizada por debilidad muscular.

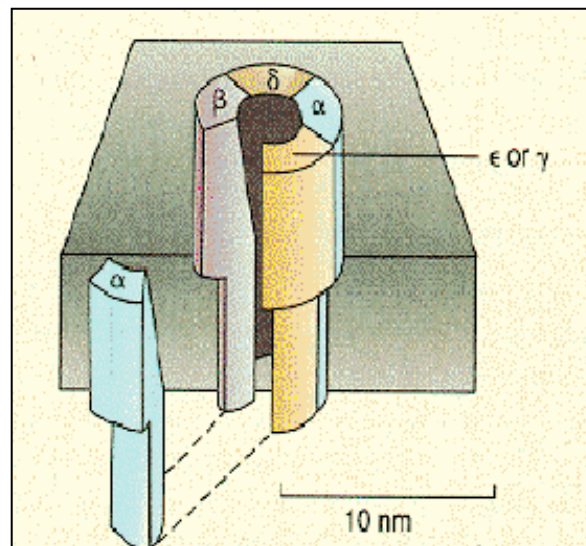
La UNM de los músculos extraoculares es especialmente susceptible a desarrollar debilidad muscular. Esto es debido a que tienen pliegues sinápticos menos prominentes, y por lo tanto menos receptores de acetilcolina postsinápticos y canales de sodio, y un reducido margen de seguridad. Están sujetos a una descarga neuronal de muy alta frecuencia, lo que les hace propensos a la fatiga.¹³⁻¹⁴

Receptores de Acetilcolina.

El receptor de acetilcolina es una proteína transmembrana formada por: 2 subunidades α idénticas (que constituyen importantes elementos estructurales a los sitios vinculante con acetilcolina) y 3 subunidades diferentes, denominadas β , γ y δ .

En la forma adulta la subunidad gamma es sustituida por la subunidad ϵ , que le confiere propiedades cinéticas más rápidas en relación con el canal iónico situado en la parte central del receptor. Algunos músculos de adultos, en particular, los músculos extraoculares, siguen expresando el receptor de acetilcolina embrionario.^{1-3, 13-14}

Figura 1. Receptor de Acetilcolina

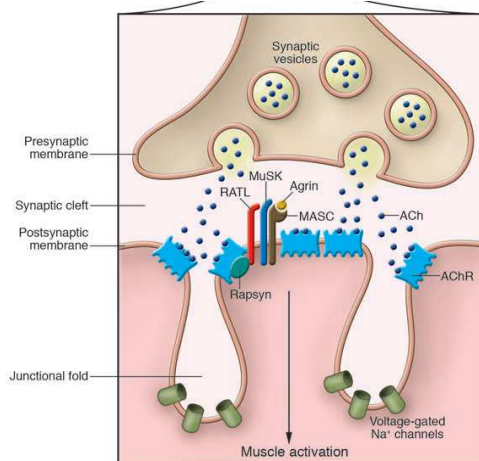


Otras proteínas postsinápticas transmembrana.

Existen otras proteínas post sinápticas transmembrana, entre ellas la tirosina muscular específica quinasa (MuSK), que es el principal autoantígeno en algunos pacientes con MGJ. La expresión de MuSK en desarrollo y madurez muscular es similar al del receptor de acetilcolina. En el músculo maduro, la proteína MuSK está presente sólo en un lugar destacado en la UNM, donde forma parte del receptor para agrin.

Agrin es una proteína sintetizada por las neuronas motoras y secretada a la lámina basal sináptica. La señalización mediada por la interacción Agrin / MuSK desencadena y mantiene la agrupación del receptor de acetilcolina. La rapsina es una proteína periférica de la membrana expuesta en la superficie citoplasmática de la membrana postsináptica, necesaria para la agrupación del receptor de acetilcolina.¹³⁻¹⁴

Figura 2. Proteínas postsinápticas transmembrana.



Referencia: Conti-Fine B, et. al. Myasthenia gravis: past, present, and future. Journal of Clinical Investigation Vol 116 Num 11 Nov 2006.

FISIOPATOLOGÍA AUTOINMUNE.

La MGJ cumple los criterios estrictos de un trastorno autoinmune debido a que:

1. Los anticuerpos están presentes en el lugar de la patología, la unión neuromuscular (UNM),
2. La inmunización de animales con el receptor de acetilcolina reproduce la enfermedad, y
3. Las terapias que eliminan anticuerpos disminuyen la gravedad de los síntomas de la MG. ¹⁵

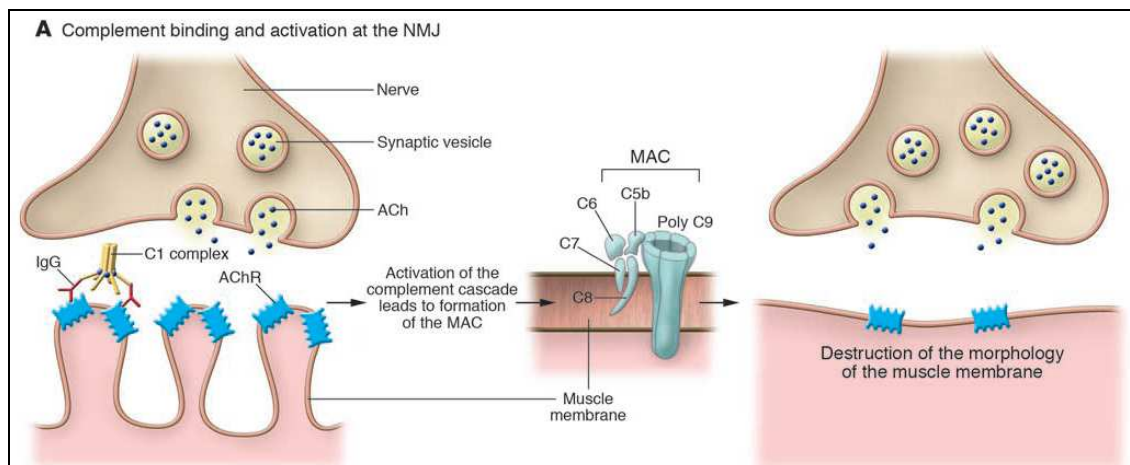
Mecanismos efectores de los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina.

Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina afectan la transmisión neuromuscular por lo menos con 3 mecanismos:

1. Activación del complemento en la UNM:

La UNM de los pacientes con MGJ activa la cascada del complemento y el complejo de ataque a membrana (MAC), produciendo disminución del número de receptores y destrucción de la morfología de la membrana muscular postsináptica. Diferentes líneas de evidencia indirecta sugieren que la activación del complemento en la placa neuro muscular podría ser la principal causa de la pérdida de receptor de acetilcolina, y el fracaso de la transmisión neuromuscular.

Figura 3. Activación del complemento en la UNM.

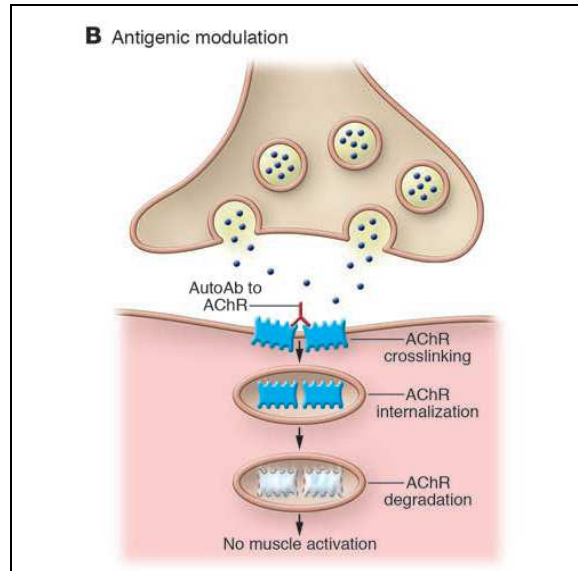


Referencia: Conti-Fine B, et. al. Myasthenia gravis: past, present, and future. Journal of Clinical Investigation Vol 116 Num 11 Nov 2006.

2. Degradación acelerada de los receptores de acetilcolina:

Proceso conocido como modulación antigénica: que es la capacidad de un anticuerpo para cruzar la barrera, iniciando así una señal celular que causa la endocitosis acelerada y degradación de los receptores de acetilcolina.

Figura 4. Degradación acelerada de los receptores de acetilcolina.

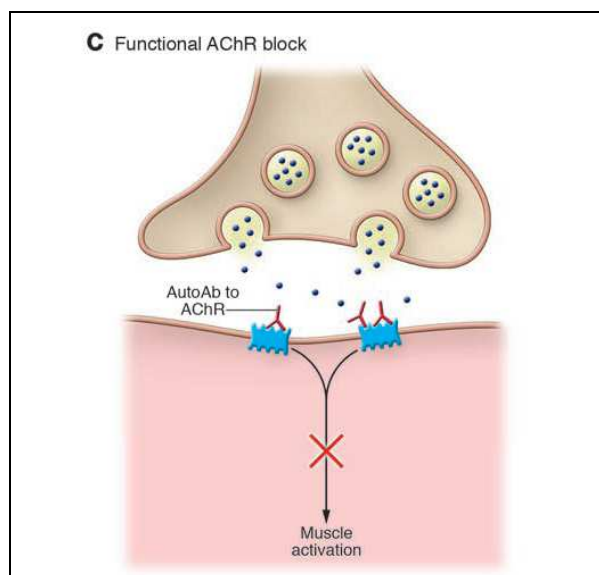


Referencia: Conti-Fine B, et. Al. Myasthenia gravis: past, present, and future. Journal of Clinical Investigation Vol 116 Num 11 Nov 2006.

3. Bloqueo funcional de los receptores de acetilcolina:

Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina tienen la propiedad de bloquear el sitio de unión con la acetilcolina. No obstante que esto representa un potente mecanismo, se encuentran en pequeñas cantidades y desempeñan un papel menor en la mayoría de los casos.^{1-3, 13-14}

Figura 5. Bloqueo funcional de los receptores de acetilcolina.



Referencia: Conti-Fine B, et. Al. Myasthenia gravis: past, present, and future. Journal of Clinical Investigation Vol 116 Num 11 Nov 2006.

Papel de las moléculas HLA y las células T CD4 +.

Se denomina HLA al complejo de antígeno leucocitario humano, el cual es un grupo de genes implicados en el reconocimiento inmunológico entre células del sistema inmunitario. El HLA se encarga de codificar los antígenos de histocompatibilidad, éstos a su vez son los responsables de captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlas en las células T específicas del antígeno.

Existe un importante papel de las moléculas HLA de clase II, que presentan los epítomos del antígeno específico de las células T CD4 +. Los pacientes con MGJ, al igual que pacientes con otras enfermedades autoinmunes, expresan algunos alelos HLA con mayor frecuencia que esperada en la población general. Unos productos de genes HLA de clase II, el DR3 y el DW3 se encuentran con frecuencia en pacientes con MGJ. En un estudio realizado en población mestiza mexicana se demostró una mayor frecuencia de HLA-DR11 en pacientes con MGJ asociado a timoma, lo que sugiere que este alelo podría ser un marcador genético para este subgrupo de pacientes.¹²

Las citocinas Th1 pro inflamatorias inducen la expresión de HLA de clase II en el músculo, lo que facilita la presentación de los epítomos del receptor de acetilcolina y aumenta la producción de IFN inducida por las citocinas y sus receptores en el músculo, el timo y los ganglios linfáticos en pacientes con MGJ. Una disminución en la expresión de citocinas pro inflamatorias se correlaciona con menor severidad de los síntomas.¹⁴

Papel del timo en la miastenia gravis juvenil.

El desarrollo de las enfermedades autoinmunes implica una ruptura de los mecanismos que controlan los linfocitos auto-reactivos. El mecanismo principal que mantiene auto-tolerancia es la supresión del timo de células T autorreactivas con una alta afinidad por autoantígenos.¹⁵

Datos recientes sugieren que estas células T reguladoras juegan un papel importante en la generación y mantenimiento de la tolerancia periférica.¹⁶

De hecho, hay estudios que indican que la respuesta inmune es controlada por una subpoblación de células T CD4 que expresan constitutivamente el CD25 (receptor de interleucina 2 - α [IL-2R α]). El timo es una fuente primaria de este subconjunto de células T CD4/CD25 que participan en la represión de células T autorreactivas en la periferia.¹⁷ La MGJ es una enfermedad autoinmune en la que se cree que el timo es el órgano de iniciación de la patogénesis y la timectomía es una terapia común para muchos pacientes.

La MGJ también se caracteriza por una alta incidencia de anomalías morfológicas del timo. Más de la mitad de los pacientes, especialmente las mujeres jóvenes con títulos altos de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina presentan hiperplasia del timo, que se caracteriza

por numerosos folículos linfoides con centros germinales similares a las que se encuentran en los nódulos linfáticos.¹⁸

Además hasta el 10% de los pacientes con MGJ presentan asociación con timoma y se ha observado que estos pacientes tienen una debilidad más severa y generalizada, así como títulos más altos del anticuerpo contra el receptor de acetilcolina. La mayoría de los tumores tímicos son benignos, bien diferenciados y encapsulados. Se debe realizar tomografía de tórax en todo paciente con MGJ para excluir la presencia de timoma.¹⁰ El timo hiperplásico de pacientes con MGJ contiene células T activadas autorreactivas contra el receptor de acetilcolina y células B productoras de anticuerpos, lo que sugiere que la hiperplasia del timo es el sitio efector de la respuesta de autoanticuerpos en la MGJ.¹⁶⁻¹⁸

En pacientes jóvenes con MGJ el timo origina una respuesta inmune en contra del receptor de acetilcolina y es una fuente de anticuerpos específicos contra el receptor de acetilcolina. Las líneas de células T que son específicas para receptores de acetilcolina pueden ser clonadas desde el timo. Esto ocurre debido a la presencia de células mioides en este órgano. Las células mioides son de tipo muscular y presentan anticuerpos antireceptor de acetilcolina, rodeadas por macrófagos y linfocitos T, lo que las hace vulnerables a un ataque inmune. Si se produce alguna alteración en las células mioides se puede desencadenar una respuesta autoinmune.¹⁴⁻¹⁷

Infecciones y miastenia gravis juvenil

Se especula que el disparador en la MGJ es una infección viral a través de un mimetismo molecular. Se ha encontrado cierta homología entre el virus herpes simple y los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Existe la evidencia de que hay microorganismos que comparten epítopes con el receptor: Klebsiella Pneumoniae y Escherichia. Coli enterocolítica. Además de homología entre la subunidad alfa del receptor de acetilcolina y el péptido de la glicoproteína D del virus herpes simple.¹⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MGJ causa una debilidad muscular transitoria o persistente y generalmente fluctuante de un grupo o de todos los músculos. Los síntomas empeoran con el ejercicio y mejoran con el reposo. Las infecciones, el estrés emocional y el trauma físico pueden ser un factor precipitante en alrededor del 10% de los casos.^{1-3, 9, 18}

Las formas de presentación de la MGJ pueden ser: ocular, bulbar o generalizada.

Presentación Ocular

En el 85% de los pacientes, la sintomatología inicial es ocular, los músculos mas involucrados son el elevador del parpado superior y los músculos extraoculares, sin

comprometer al reflejo fotomotor Los signos precoces y constantes de la miastenia gravis ocular son:

- a) Ptosis palpebral unilateral o bilateral
- b) Diplopía, que mayormente es horizontal.
- c) Oftalmoparesia y/o oftalmoplejia

Los síntomas se acentúan al final del día o durante el esfuerzo físico y mejoran con el reposo. Hasta un 30% de los pacientes evolucionan a una presentación generalizada.¹⁸⁻¹⁹ En la edad pediátrica es la presentación más frecuentemente reportada.²⁰

Presentación Bulbar

La debilidad de los músculos faciales, palatinos, masticatorios y/o de la lengua pueden producir las dificultades para la masticación, deglución, fonación o respiración, su presencia es un signo de gravedad y se debe dar protección de la vía aérea, ya que la debilidad puede condicionar dificultad para el control de las secreciones, con el riesgo de broncoaspiración. La voz puede ser inicialmente nasal pudiendo llegar a ser ininteligible, tornando la voz en un timbre y tono bajo.

Presentación Generalizada

Las formas generalizadas desde el comienzo ocurren en el 30 % de los niños y adolescentes con MGJ. Al comienzo la fatiga se ignora ya que nunca llega al extremo de parálisis generalizada. Los signos de fatiga y debilidad son más evidentes al final del día. En estadios leves la afección de los músculos flexores del cuello pueden ser la única manifestación de la debilidad generalizada, éstos músculos son frecuentemente más débiles que los músculos extensores, aunque cualquier músculo de las extremidades o tronco pueden estar afectados.

En general los músculos de las extremidades superiores son más débiles que los músculos de las extremidades inferiores. En las extremidades superiores los músculos deltoides y de los extensores de la muñeca son los mas frecuentemente involucrados; y los tríceps son más débiles que los bíceps. En las extremidades inferiores los dorsiflexores del pie son los más afectados, seguidos en frecuencia por los músculos flexores de la cadera, los gastronemios y los cuádriceps. El diagnóstico es por exclusión de causas de decaimiento y cansancio y actividades físicas.^{1-3, 9, 18}

Crisis miasténicas

La forma de comienzo con crisis miasténica es una emergencia médica que ocurre entre el 7 y 10% de los pacientes con MGJ, con más frecuencia en los post púberes. La fatiga se manifiesta por disnea durante la actividad que desaparece con el reposo hasta que se hace persistente en el curso de 12 a 24 horas acompañada de distagia, disfonía, sudoración,

taquicardia y parálisis de las extremidades con incapacidad para caminar e insuficiencia respiratoria. El paciente puede requerir ventilación mecánica y hospitalización en una unidad de cuidados intensivos. Para el tratamiento se requiere de plasmaféresis y/o gamma globulina endovenosa así como con inhibidor de acetilcolinesterasa.²¹

Curso

La severidad de los síntomas progresa de semanas a meses, desde las formas más leves a las más severas. La debilidad muscular tiende a extenderse desde los músculos oculares a los faciales, bulbares y luego tronco y extremidades. Las enfermedades intercurrentes como las virales o bacterianas respiratorias se identifican como la causa más frecuente que desencadena descompensación y agravamiento de los síntomas, con crisis miasténicas con compromiso respiratorio rápido y severo.^{1, 19, 22-23}

Otras condiciones intercurrentes que pueden desencadenar crisis miasténicas son: post cirugía, puerperio, menstruaciones, medicamentos tales como antibióticos, (aminoglucósidos, tetraciclinas y eritromicinas), antiarrítmicos (propranolol, quinina, lidocaína), antipsicóticos (litio, clorpromazina), antiepilépticos (fenitoina y carbamazepina)²⁴.

Enfermedades asociadas a miastenia gravis juvenil

La miastenia gravis juvenil se ha asociado con otras enfermedades autoinmunes hasta en un 5 a 30%. Dentro de las más frecuentes se encuentran hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide y lupus eritematoso.²⁴⁻²⁵

Existen estudios que muestran que enfermedades tiroideas autoinmunes se encuentran presentes hasta en un 5 a 10% de los pacientes con MGJ de presentación ocular. Asimismo se ha observado una alta frecuencia de anticuerpos tiroideos en pacientes con miastenia gravis ocular en comparación con pacientes con miastenia gravis generalizada.²⁶ Se ha observado también una asociación de miastenia gravis juvenil y enfermedad de Hashimoto o polimiositis en la población pediátrica²⁷

En relación a la asociación de MGJ y lupus eritematoso sistémico, existen estudios que mencionan la relación temporal entre ambas entidades y que se pueden agrupar en tres escenarios: presentación de ambas patologías en forma aguda (con diagnóstico simultáneo), aparición de LES en un paciente miasténico conocido y desarrollo de MGJ en un paciente con LES conocido.

También se han encontrado títulos elevados de anticuerpos antinucleares y anti DNA nativo en pacientes con MGJ. La importancia clínica de establecer tempranamente la asociación, radica en el potencial enmascaramiento mutuo que podría generar la inmunosupresión empleada en el tratamiento de ambas entidades.²⁸⁻²⁹

CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones de la Miastenia Gravis Juvenil, la más aceptada es la clasificación de Osserman modificada, la cuál se divide dependiendo del patrón de distribución de los grupos musculares afectados, la rapidez de instauración de los síntomas y la gravedad del cuadro. Esta escala es clínica, está validada y es la más frecuentemente utilizada. Se han implementado otras escalas como la Escala de la Fundación Americana de Miastenia Gravis (MGFA, por sus siglas en inglés) y la Escala Cuantitativa del grado de severidad de Miastenia Gravis.³⁰⁻³¹

Tabla 1. Clasificación de Osserman modificada³⁰

Clasificación de Osserman	
Grupo I	Miastenia Gravis Ocular
Grupo IIa	Afectación musculoesquelética <i>moderada</i> y afectación ocular en ausencia de compromiso respiratorio.
Grupo IIb	Afectación musculoesquelética <i>severa</i> de músculos bulbares con compromiso ocular.
Grupo III	Afectación musculoesquelética <i>rápidamente progresiva</i> asociada a compromiso ocular y de músculos bulbares con déficit respiratorio.
Grupo IV	MG crónica con severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar resultante de la progresión gradual de los tipos I, II y III.

Referencia: Osserman KE. *Myasthenia Gravis*. New York: Grune & Stratton; 1958, p. 80.

Escala de la Fundación Americana de Miastenia Gravis post intervención (MGFA)

Esta clasificación valora el curso clínico de los pacientes con MGJ dependiendo de la respuesta al tratamiento.

- 1 = Asintomático con o sin tratamiento
- 2 = Mejoría parcial
- 3 = Sin cambio
- 4 = Empeoramiento
- 5 = Muerte

Escala Cuantitativa del grado de severidad de Miastenia Gravis

Esta escala se basa en medición cuantitativa por puntos del grado de debilidad muscular, se otorga un puntaje, siendo el rango normal de 0 – 39 puntos y posteriormente se otorga el grado de severidad de leve, moderado y severo. Se utiliza en conjunto con la escala clínica de Osserman.³¹

Escala Cuantitativa del grado de severidad de Miastenia Gravis

Prueba	Ninguno	Leve	Moderado	Severo	Puntaje
Grado	0	1	2	3	
Diplopía a la mirada extrema, medido en segundos.	61	11-60	1-10	Espontáneo	

Ptosis, medido en segundos.	61	11-60	1-10	Espontáneo	
Deglutir ½ taza de agua.	Normal	Tos leve	Tos severa o regurgitación nasal	No logra deglutir	
Lenguaje al contar del 1 al 50.	Lenguaje fluido	Disartria al contar 30-49	Disartria al contar 10-29	Disartria al contar 1-9	
Elevar brazo derecho en ángulo 90°, medido en segundos.	240	90-239	10-89	0-9	
Elevar brazo izquierdo en ángulo 90°, medido en segundos.	240	90-239	10-89	0-9	
Capacidad vital, medido e porcentaje.	> 80%	65-79%	50-64%	< 50%	
Elevar cabeza en decúbito supino en ángulo 45°, medido en segundos.	120	30-119	1-29	0	
Elevar pierna derecha en ángulo 45°, medido en segundos.	100	31-99	1-30	0	
Elevar pierna izquierda en ángulo 45°, medido en segundos.	100	31-99	1-30	0	
Puntaje total (normal 0 – 39): _____					

Referencia: Jaretzki All, Barohn RJ. Myasthenia gravis recommendations for clinical reserch Standard. Neurology 2000; 55: 568-83.

En este estudio se utilizó la clasificación de Osserman modificada debido a su fácil aplicación en la práctica diaria. Además se aplicó a los 6 meses la Escala de la Fundación Americana de Miastenia Gravis post intervención para valorar la respuesta al tratamiento.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de MGJ se basa en demostrar debilidad y fatigabilidad precoz de los músculos mediante contracción sostenida o repetitiva de los grupos musculares afectados y la recuperación de la fuerza muscular al cesar la contracción de estos músculos.^{1, 18, 22}

El diagnóstico se realiza mediante la sospecha clínica y:

- 1 – Demostración de anticuerpos séricos contra receptor de acetilcolina y otros anticuerpos.
- 2 – Prueba de cloruro de de edrofonio endovenoso (prueba de tensilon).
- 3 – Pruebas electrofisiológicas.

1 – Demostración de anticuerpos séricos contra receptor de acetilcolina y otros anticuerpos.

1A – Anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (ACR- Acetilcolina)

El antígeno es el receptor de acetilcolina nicotínico. Se detectan entre un 85% y un 90% de los pacientes con miastenia generalizada y un 50% de los pacientes con formas oculares. La demostración de estos anticuerpos clasifica al paciente en MGJ seropositiva. Los títulos de anticuerpos contra receptor de acetilcolina se correlacionan pobremente con la severidad de la enfermedad, sin embargo un decremento en los títulos puede ser visto como mejoría de la sintomatología.

Se han dado resultados falsos positivos en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Aproximadamente en el 15% de los pacientes con MGJ generalizada no se puede demostrar la existencia de anticuerpos, son los llamados miasténicos seronegativos, los cuales no se diferencian clínicamente ni en la respuesta a los inmunosupresores de los que tienen títulos elevados.¹⁴

1B – Anticuerpos contra la proteína kinasa específica muscular (MUSK)

Los pacientes con MGJ seronegativos pueden presentar anticuerpos contra la proteína kinasa específica muscular (MUSK). Estos anticuerpos se expresan durante el desarrollo temprano del músculo y son cruciales para la formación de la unión neuromuscular, estos anticuerpos se unen al dominio extracelular, alterando la transmisión neuromuscular con la consiguiente debilidad miasténica. Dicho anticuerpo se encuentra positivo hasta en 30% de los pacientes seronegativos con MGJ de presentación ocular y del 70% de los pacientes de presentación generalizada o bulbar.²³

1C – Anticuerpos Anti músculo estriado

Algunos pacientes tienen anticuerpos que se unen al tejido muscular esquelético y cardiaco (anti músculo estriado). Estos anticuerpos reaccionan con epítopes sobre las proteínas musculares receptores titin y rianodina, se relacionan con la severidad de la miastenia y se encuentran principalmente en pacientes con timoma.³⁵

1D – Anticuerpos Anti titin

Titin es la tercer proteína más abundante en el sarcómero esquelético y cardiaco, la principal región inmunogénica es llamada titin 30 cercana a la unión de la banda actina/miosina.

1E – Anticuerpos Anti rianodina

Rianodina es un canal que libera calcio, localizado en retículo sarcoplásmico. Existe en 2 formas: R y R1 esquelético y R y R1 cardiaco, es expresado principalmente en tejido muscular estriado pero también se encuentra en epitelio y neuronas. La sensibilidad y especificidad de esos anticuerpos para timoma es del 70%.¹⁴

2 – Prueba del cloruro de edrofonio endovenoso (Prueba de Tensilón).

El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetil colinesterasa de acción corta. La prueba consiste en primer término en valorar la fuerza muscular previa y posteriormente a la administración del fármaco. El objetivo de la prueba es corregir la debilidad muscular al aumentar la concentración de acetilcolina en la hendidura sináptica.

Se administra vía endovenosa una dosis de prueba a 0.01mg/kg, para comprobar si presenta efectos adversos, si la tolera, se administra el total de la dosis a 0.2 mg/kg. Los niños que pesan menos de 30 kg deben recibir una dosis total de 1 a 2 mg. A los pocos segundos la ptosis y la oftalmoplejía mejoran y la fatigabilidad de otros músculos mejora notablemente. Los efectos duran de 1 a 2 minutos.

Los efectos colaterales incluyen lagrimeo, salivación, fasciculaciones, cólicos abdominales y bradicardia. Se debe realizar esta prueba en medio hospitalario ya que puede provocar bradicardia hasta llegar al paro cardiaco por lo que es importante tener preparado sulfato de atropina para revertir dichos efectos colaterales.^{1, 22}

3 – Pruebas electrofisiológicas.

Son utilizadas para valorar la actividad eléctrica dentro del músculo, particularmente relacionado al estado funcional de la unión neuromuscular y son:

3A – Prueba de estimulación repetitiva (PER) o Prueba de Jolly

En esta prueba se utiliza una estimulación a 2 – 3 Hz sobre un nervio periférico registrando con ello un potencial de acción muscular, encontrándose un decremento anormal mayor del 10% en la amplitud de los potenciales evocados musculares, los resultados anormales son más comunes para ser encontrados en músculos clínicamente débiles, su sensibilidad en MGJ generalizada es del 75%, sin embargo es menos sensible en miastenia gravis ocular siendo del 50%. Cuando esta prueba es negativa o el paciente cursa con miastenia gravis de presentación ocular debe realizarse un estudio de fibra única.¹³

3B – Electromiografía de fibra única (EMFU)

Consiste en una técnica de registro selectivo en la que se utiliza un electrodo de agujas concéntrico especial con una superficie de registro activa de 25 mm de diámetro, a 3 mm de la punta del mismo, se pueden registrar los potenciales de acción de 2 fibras musculares pertenecientes a una misma unidad motora.

El intervalo entre cada fibra es variable y dependerá del músculo estudiado así como de la descarga consecutiva realizada, la variabilidad en el tiempo de transmisión sináptica es debida a cambios en el tiempo de ascenso de los potenciales de la placa terminal por lo que se le denomina *jitter neuromuscular*, en músculos normales es pequeña la cantidad entre la

variabilidad, por lo que el rango de jitter oscila entre 10 a 50 mm/seg, en pacientes miasténicos esta cantidad se eleva de los 50 a los 100 mm/seg ocurriendo fallas en la transmisión o bloqueo en la placa terminal.

La electromiografía de fibra única es el examen complementario más sensible para demostrar un defecto en la placa neuromuscular de cualquier etiología, tiene una sensibilidad del 95-99%. Sin embargo habrá que aclararse que no es específica para MGJ, Cuando la prueba resulta negativa deben realizarse más estudios para excluir el diagnóstico de Miastenia Gravis Juvenil.³⁶⁻³⁷

Debido al alto costo de la prueba, pocos hospitales cuentan con ella, por lo que la utilización de otras pruebas es lo habitual para confirmar el diagnóstico de MGJ; en pocos casos se solicita la EMFU.

Es importante recordar que los resultados de estas pruebas pueden ser inespecíficos, y otras enfermedades como miopatías, neuropatías y axonopatías pueden dar falsos positivos de MGJ; por esta razón, se consideran como soporte a los datos clínicos, pruebas farmacológicas y pruebas inmunológicas.³⁶⁻³⁸

Prueba de hielo

El frío mejora la transmisión neuromuscular. Esta prueba se utiliza en la MGJ ocular, se mide la apertura ocular antes y después de la aplicación de hielo en el párpado que presenta ptosis palpebral por 2 minutos. La prueba es considerada positiva para miastenia gravis ocular cuando hay un incremento de la fisura palpebral por 2 mm o más del basal.¹

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Otros estudios que deben realizarse en pacientes con MGJ son: radiografía de tórax, TAC y/o RM de tórax, con el objetivo de descartar la presencia de timoma.^{1,14,18,22} Asimismo deben realizarse los estudios necesarios para descartar asociación con otras enfermedades autoinmunes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la MGJ es amplio, debe diferenciarse de otras patologías que provocan síntomas similares de debilidad muscular. Pueden subdividirse dependiendo de la forma de presentación clínica.³⁹

Presentación Generalizada

- Otros desórdenes de la unión neuromuscular:
 - Síndrome miasténico de Eaton Lambert
- Neurotoxinas:
 - Botulismo

- Bungarotoxina
- Polirradiculopatías inflamatorias desmielinizantes
 - Síndrome de Guillan Barre motor puro agudo
 - Parálisis por picadura de garrapata
- Miopatías (inflamatoria, idiopática, metabólica, distrofias)
- Sobredosis de piridostigmina

Presentación Bulbar

- Infartos de tallo cerebral
- Enfermedad de neurona motora superior (parálisis pseudobulbar)

Presentación Ocular

- Citopatía mitocondrial
- Distrofia muscular orofaríngea
- Oftalmoplejía crónica progresiva
- Oftalmopatía tiroidea
- Lesiones de tallo cerebral

Además debe diferenciarse de otras formas de Miastenia Gravis:

+ *Miastenia gravis neonatal*

+ *Síndromes miasténicos congénitos*

TRATAMIENTO

No existe un esquema terapéutico que pueda ser utilizado con todos los pacientes. Hay diversos planes de tratamiento para pacientes con MGJ basados sobre todo en sus síntomas, la edad y la severidad de la enfermedad. La meta terapéutica es inducir una remisión sostenida o permanente.⁴⁰

El tratamiento se divide en varias categorías, incluyendo inhibidores de la colinesterasa, corticoesteroides y otros inmunosupresores, así como plasmaféresis, inmunoglobulinas y tratamiento quirúrgico con timentomía^{1, 14, 18, 22, 40-41}

Tabla 2. Tratamiento para Miastenia Gravis Juvenil.^{1, 14, 40, 41}

<i>Fármaco</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Indicación y Nivel de evidencia</i>	<i>Dosis</i>	<i>Efectos adversos</i>
<i>Inhibidores de colinesterasa</i>	Inhiben la destrucción de acetilcolina en la UNM al bloquear la acetilcolinesterasa.	Tratamiento de primera línea para todas las formas de MGJ (clase IV) ⁴¹	<i>Piridostigmina</i> <i>Niños:</i> 7 mg/kg/día <i>Adultos:</i> 90 a 720 mg/ día <i>Dosificación c/4 hrs</i>	<i>Muscarínicos:</i> hipermotilidad intestinal, aumento de sudoración, bradicardia. <i>Nicotínicos:</i> fasciculaciones, calambres musculares

<i>Corticosteroides</i>	Inhíbe la síntesis de ADN y ARN e interfiere con la función de las células T.	Pacientes refractarios a los inhibidores de la acetilcolinesterasa (clase IV) ⁴¹	<i>Niños:</i> 1-2 mg/kg/día <i>Adultos:</i> 10-80 mg/día	Osteoporosis, hipertensión, aumento de peso, hiperglucemia, glaucoma, catarata, sangrado gastrointestinal, miopatía.
<i>Azatioprina</i>	Inhíbe la síntesis de ADN y ARN e interfiere con la función de las células T.	Pacientes refractarios a inhibidores de acetilcolinesterasa y esteroides o cuando la inmunosupresión a largo plazo es necesario. (clase III) ⁴¹	1-2 mg/kg/día	Anorexia, náusea, vómitos, trombocitopenia, leucopenia, hepatitis, pancreatitis.
<i>Ciclofosfamida</i>	Inhíbe la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos	Pacientes refractarios a los inhibidores de acetilcolinesterasa y esteroides (clase III) ⁴¹	4 – 8 mg/kg/día	Daño renal, hipertensión arterial, anorexia, náusea, vómitos, trombocitopenia, leucopenia.
<i>Micofenolato de mofetilo</i>	Inhíbe la síntesis de la guanosina en las células T y B activadas. Impide la proliferación de linfocitos de forma selectiva. ⁴²	Pacientes refractarios a los inhibidores de acetilcolinesterasa y esteroides (clase III) ⁴¹⁻⁴²	1.5-3 mg/kg/día	Anorexia, náusea, vómitos, intolerancia gástrica.
<i>Ciclosporina</i>	Inhíbe la función de células T a través de la inhibición de la señalización de la calcineurina. ⁴¹	Pacientes refractarios a los inhibidores de acetilcolinesterasa y esteroides. (clase III) ⁴¹	1-2 mg/kg/día	Falla renal, hipertensión arterial, anorexia, náusea, vómitos, trombocitopenia, y leucopenia.
<i>Tacrolimus</i>	Inhíbe la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos y reduce los anticuerpos contra receptor de acetilcolina séricos. Suprime la producción de IL-2 ¹³	Pacientes refractarios a los inhibidores de acetilcolinesterasa y esteroides, y en pacientes timectomizados con o sin prednisona o prednisolona previa. (clase III) ⁴¹	1-5 mg/kg/día	Hipertensión arterial, anorexia, náusea, vómitos, trombocitopenia, y leucopenia, temblores, cefaleas, diarrea o insomnio.
<i>Plasmaféresis</i>	Remueve los títulos de anticuerpos séricos contra receptor de acetilcolina. ⁴³⁻⁴⁴	Pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y en la preparación de pacientes en los que se realizará timectomía. (clase IV) ⁴¹⁻⁴⁴	50 ml/kg de plasma divididos en 4 a 6 recambios.	Hipertensión arterial, fiebre, rash cutáneo.
<i>Inmunoglobulina</i>	Neutralización de anticuerpos, modulación de respuestas de linfocitos B, inhibición de la síntesis de otras citocinas, la deposición del complemento. ⁴⁵⁻⁴⁷	Pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y en la preparación de pacientes en los que se realizará timectomía. (clase IV) ⁴¹	0.4 mg/kg/día por 5 días	Cefalea, fiebre, mialgias, anorexia, náusea, vómitos, hipertensión arterial.

<i>Timectomía</i>	Elimina las células T producidas en el timo, disminución de activación de la vía del complemento ⁴⁸⁻⁵⁰	Pacientes con MGJ y presencia de timoma. (clase II) Pacientes refractarios a tratamiento farmacológico. (clase IV) ⁴¹	Timectomía vía transcervical, transesternal y toracotomía lateral. ⁵¹⁻⁵⁵	Sangrado, hipotensión, hipoparatiroidismo
-------------------	---	--	---	---

Otros agentes menos empleados en MGJ

Se emplean solamente en casos refractarios a los esteroides o los inmunosupresores anteriormente señalados. Entre ellos se encuentran el trasplante de medula ósea o el rituximab, un anticuerpo monoclonal contra el marcador CD20 en la superficie de las células B⁵⁶ El Etanercept, un recombinante soluble de los receptores TNF que competitivamente bloquea la acción del TNF, es efectivo en pequeñas series.⁵⁷

PRONÓSTICO

La frecuencia de cada una de estas presentaciones es diferente y se tiene distinto pronóstico dependiendo del subtipo de MGJ: ^{1-2, 14, 58-60}

Tabla 1. Clasificación Clínica de Osserman

Grado	Afección	Pronóstico	% de prevalencia
I	Ocular	Bueno	5
II a	General	Bueno	21
II b	General bulbar	Regular	3
III	Agudo respiratorio	Malo	28
IV	Respiratorio	Malo	3

Referencia: Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994; 330: 1797-810

JUSTIFICACIÓN

La Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) es la enfermedad más común dentro del grupo de entidades que afectan a la unión neuromuscular a nivel mundial. En el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la forma de presentación más frecuente así como la evolución en relación a la remisión parcial o total de la enfermedad. Además no se cuenta con estudios en edad pediátrica en México y existe poca literatura científica sobre MGJ en este grupo de edad.

Se realizó una revisión a partir del año 1995 debido a que no se tiene acceso a los expedientes clínicos antes de esta fecha ya que expedientes anteriores se encuentran microfilmados, además de que no se contaba anteriormente con electromiografía de fibra única y prueba de estimulación repetitiva para diagnóstico de los pacientes con MGJ.

La información obtenida de este estudio servirá como base para futuros proyectos de investigación de esta enfermedad.

OBJETIVO GENERAL:

- Describir el curso clínico de la Miastenia Gravis Juvenil, estudios de laboratorio, gabinete, tratamiento y evolución de los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del INP durante el periodo comprendido de 1995 – 2010.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características clínicas de los pacientes acuden al Servicio de Neurología del INP.
- Describir el tipo de Miastenia Gravis Juvenil más frecuente de los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del INP.
- Describir cuántos pacientes con Miastenia Gravis ocular presentan remisión total o parcial y cuántos evolucionan a una Miastenia Gravis generalizada de los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del INP.
- Describir los hallazgos de los estudios clínicos, de laboratorio y neurofisiológicos que se encuentran positivos en los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del INP.
- Describir el tratamiento farmacológico utilizado en Miastenia Gravis Juvenil de los pacientes que acuden al Servicio de Neurología del INP.
- Describir si en los pacientes con Miastenia Gravis Juvenil se asocia otra enfermedad autoinmune o timoma.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

Es una serie de casos, descriptiva y retrospectiva.

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes de 1 a 18 años de edad atendidos en el Servicio de Neurología del INP durante el periodo comprendido de 1995 – 2010.
2. De cualquier sexo.
3. Con diagnóstico clínico de Miastenia Gravis Juvenil y confirmado con al menos uno de los siguientes estudios: de laboratorio, neurofisiológicos o prueba de edrofonio.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis Juvenil que no contaron con por lo menos 6 meses de seguimiento.

VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala
Edad del diagnóstico	Tiempo de existencia de un individuo desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico de miastenia gravis juvenil.	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Característica biológica que distingue entre macho y hembra.	Cualitativa dicotómica	0 = Masculino 1 = Femenino
Historia familiar de miastenia gravis	Conocer si existe antecedente de miastenia gravis en la familia.	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente
Oftalmoparesia	Disminución en la movilidad de los músculos extra oculares (MEO)	Cualitativa politómica	0 = Ausente 1 = Solo ptosis 2 = Ptosis + afección MEO unilateral 3 = Ptosis + afección MEO bilateral 4 = Sólo afección MEO (sin involucro de párpados).
Oftalmoplejía	Inmovilidad de los músculos extra oculares.	Cualitativa politómica	0 = Ausente 1 = Unilateral 2 = Bilateral
Disfagia	Dificultad para la deglución.	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente
Disartria	Dificultad para la articulación de la palabra.	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente
Dificultad respiratoria	Sensación de incomodidad por dificultad al respirar.	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente
Hipotonía	Tono muscular inferior al normal.	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente
Debilidad facial	Debilidad de los músculos de la expresión facial.	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente
Fuerza de extremidades	Clasificar la fuerza de los músculos de extremidades superiores o inferiores en grados de fuerza.	Cualitativa politómica	0 = Ausente 1 = Contracción muscular 2 = Movimiento del músculo sin vencer gravedad 3 = Movimiento del músculo que vence gravedad pero no resistencia. 4 = Vence resistencia parcial 5 = Normal
Fatigabilidad muscular	Imposibilidad de generar una fuerza requerida por falla en la transmisión neuromuscular	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente

Clasificación de Osserman al momento del diagnóstico	Escala para evaluar el grado de severidad de la Miastenia Gravis Juvenil al momento del diagnóstico.	Cualitativa politómica	0 = I 1 = IIa 2 = IIb 3 = III 4 = IV
Crisis miasténica	Recaída severa durante la evolución de la enfermedad, caracterizada por debilidad severa generalizada con afección bulbar y/o respiratoria.	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1 = Presente
Anticuerpos contra receptor de acetilcolina	Cuantificación de anticuerpos contra la proteína post sináptica transmembrana que responde a la unión de acetilcolina.	Cualitativa politómica	0 = Negativo 1 = Positivo 2 = Indeterminado 3 = No se realizó
Anticuerpos anti Musk	Cuantificación de anticuerpos contra la proteína tirosin quinasa muscular específica.	Cualitativa politómica	0 = Negativo 1 = Positivo 2 = Indeterminado 3 = No se realizó
Prueba edrofonio	Corrección de la debilidad muscular al administrar cloruro de edrofonio al paciente.	Cualitativa politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
Prueba de hielo	Corrección de la debilidad muscular al aplicar hielo al paciente.	Cualitativa politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
Prueba de estimulación repetitiva (PER)	Estudio neurofisiológico que registra un potencial de acción en el que hay decremento en la respuesta eléctrica mayor al 10% del basal.	Cualitativa politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
Electromiografía de fibra única (EMFU)	Estudio neurofisiológico selectivo para registrar potenciales de acción de una fibra muscular.	Cualitativa politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax	Estudio para determinar la existencia de timoma.	Cualitativa politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
Afección del timo	Asociación con alguna patología del timo	Cualitativa politómica	0 = Ninguna 1 = Hiperplasia tímica 2 = Timoma
Otras enfermedades autoinmunes	Asociación con otra enfermedad autoinmune relacionada con MGJ	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Si, especificar
Tratamiento	Manejo farmacológico utilizado en los pacientes que son diagnosticados con Miastenia Gravis Juvenil.	Cualitativa politómica	0 = Ninguno 1 = Piridostigmina 2 = Esteroides 3 = Gammaglobulina 4 = Plasmaféresis 5 = Azatioprina 6 = Micofenolato 7 = Otro (especificar)

Efectos secundarios	Aquellos efectos no deseados, secundarios a utilización del fármaco.	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Sí, especificar
Complicaciones de la prueba de edrofonio	Presencia de efectos adversos secundarios a administración de edrofonio.	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Sí
Tiempo de seguimiento	Duración del seguimiento de la enfermedad en meses.	Cuantitativa discreta	Meses
Evolución de la enfermedad después del tratamiento (a 6 meses)	Escala de Osserman para evaluar el grado de severidad de la MGJ después de tratamiento.	Cualitativa politómica	0 = Asintomático 1 = I 2 = IIa 3 = IIb 4 = III 5 = IV
Evolución de la enfermedad aplicando la escala MGFA	Clasificación de la Fundación Americana de Miastenia Gravis (MGFA) para valorar respuesta al tratamiento.	Cualitativa politómica	1= Asintomático 2= Mejoría parcial 3= Sin cambios 4= Empeoramiento
Procesos infecciosos intercurrentes	Presencia de infecciones durante exacerbación de la sintomatología de MGJ.	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Sí
Falleció durante la enfermedad	Conocer si el paciente falleció debido a MGJ.	Cualitativa dicotómica	0 = No 1 = Sí

MÉTODO

Se solicitó en archivo clínico los expedientes de pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis Juvenil atendidos en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre de 2010 y se obtuvieron los datos según la hoja de recolección anexa. Se retiraron del estudio aquellos expedientes que no contaron con por lo menos 6 meses de seguimiento. Asimismo se revisó la bitácora de registro de internamientos hospitalarios y de interconsultas en el Servicio de Neurología del INP.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En virtud de que se trata de una serie de casos, se realizó análisis descriptivo. En el caso de las variables cualitativas se realizaron porcentajes y proporciones de las siguientes variables: sexo, historia familiar, oftalmoparesia, disartria, disfagia, dificultad respiratoria, hipotonía, debilidad facial y de extremidades, fatigabilidad muscular, clasificación de Osserman, anticuerpos contra receptor de acetilcolina, anti MuSK, prueba de edrofonio, prueba de estimulación repetitiva, EMFU, TAC tórax, afección del timo, otras enfermedades, tratamiento, efectos secundarios, procesos infecciosos intercurrentes, muerte durante la enfermedad. En el caso de las variables cuantitativas se realizaron promedios de las siguientes variables: edad del diagnóstico y tiempo de seguimiento.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando que se trata de una serie de casos no se realizó cálculo del tamaño de la muestra dado que esta fue a conveniencia debido a que se tomaron en cuenta todos los expedientes clínicos del periodo comprendido de 1995 a 2010 de pacientes con diagnóstico de MGJ.

CONSIDERACIONES ETICAS

Esta investigación fue un estudio sin riesgo dado que se llevó a cabo en expedientes clínicos. Sin embargo el investigador responsable y sus colaboradores nos comprometemos a salvaguardar el anonimato y la confidencialidad de los pacientes cuyos expedientes fueron revisados.

RESULTADOS

Se revisaron 130 expedientes con probable diagnóstico de MGJ en el archivo clínico. Se retiraron del estudio 83 expedientes por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando 47 expedientes, de éstos se excluyeron 7 expedientes debido a que el seguimiento fue exclusivo del servicio de Inmunología. Se eliminaron 3 pacientes debido a que los anticuerpos contra el receptor de Ach fueron indeterminados y no hubo respuesta al tratamiento inmunosupresor, quedando con un total de 37 expedientes.

De los 37 pacientes, 7 (19%) eran del sexo masculino y 30 (81%) del sexo femenino. *Ver Gráfico 1.* En ninguno de los pacientes se tuvo el antecedente de historia familiar positiva para miastenia gravis.

La edad de diagnóstico promedio en las niñas fue de 6.5 años y la mediana 6 años (siendo la mínima de 1 año 4 meses y la máxima de 16 años). La edad de diagnóstico promedio en los niños fue de 8 años y la mediana también de 8 años (siendo la mínima de 5 años y la máxima de 11 años). *Ver Gráfico 2.*

La mitad de la población, 18 pacientes (48%) se encontraba en edades comprendidas entre 1 a 6 años. De los cuales 16 pacientes (88.5%) son del sexo femenino y 2 pacientes (11.5%) del sexo masculino.

En cuanto al cuadro clínico 35 de los 37 pacientes (94.5%) presentaban ptosis y oftalmoparesia, 33 (89%) tenían debilidad muscular progresiva durante el día (fatigabilidad muscular), 19 (51%) debilidad muscular generalizada, 12 (32.5%) disfagia, 8 (21.5%) disartria, 7 (19%) dificultad respiratoria, 3 (8%) debilidad facial, 2 (5.4%) oftalmoplejía y 1 (2.5%) hipotonía muscular generalizada. *Ver Gráfico 3.*

Dentro de las manifestaciones oculares de la MGJ, la ptosis palpebral bilateral asociada a afección de otro MEO se presentó en 14 pacientes (35%), la ptosis palpebral bilateral sin afección de otro MEO en 14 pacientes (32.5%), la ptosis palpebral unilateral sin afección de otro MEO en 3 pacientes (5.5%) y la ptosis palpebral unilateral con afección de otro MEO en 4 pacientes (8%). *Ver Cuadro 1 y Gráfico. 4.*

En la Escala de Osserman al momento del diagnóstico se observó a siguiente distribución: 18 pacientes (48%) tuvieron presentación ocular, 6 pacientes (16%) presentación generalizada leve, 8 pacientes (22%) generalizada con manifestaciones bulbares (disfagia, disfonía, disartria), 4 pacientes (11%) debilidad respiratoria aguda y 1 paciente (3%) debilidad respiratoria crónica. *Ver Gráfico 5.*

El comportamiento clínico en los niños menores de 6 años fue el siguiente: 16 pacientes tuvieron presentación ocular (Osserman I), un paciente presentación generalizada leve (Osserman IIa) y otro presentación respiratoria aguda (Osserman III).

En cuanto a las pruebas diagnósticas para MGJ se realizó determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en 34 pacientes (92%), de los cuales en 25 pacientes (73.5%) resultaron positivas y en 9 pacientes (26.4%) negativas.

La determinación de anticuerpos Anti Musk se realizó en 2 pacientes (5.5%) con resultado negativo en ambos casos. La prueba de edrofonio resultó positiva en los 19 pacientes (100%) a los que se les realizó. La prueba de hielo resultó positiva en 5 de 6 pacientes (83%).

Dentro de los estudios neurofisiológicos se realizaron PER en 32 pacientes (86.5%), siendo positivas en 26 pacientes (81%) y con resultado negativo en 6 pacientes (19%). La EMFU se realizó en 3 pacientes (7.5%), siendo positiva en 1 paciente (33.3%) y negativa en 2 pacientes (66.6%). *Ver Cuadros 2 y 3.*

Dentro de los estudios de gabinete se realizó TAC de tórax a 26 pacientes (70%) sin evidencia de alteraciones en todos los casos. Se encontró asociación con otras enfermedades autoinmunes en 4 pacientes (11%), siendo las patologías las siguientes: tiroiditis 2 pacientes (5%), artritis idiopática juvenil 1 paciente (2.5%) y neurolupus 1 paciente (2.5%).

El diagnóstico diferencial de la MGJ en esta serie se realizó con la oftalmoplejía crónica progresiva, miastenia gravis congénita y citopatía mitocondrial.

En cuanto al tratamiento farmacológico en los 37 pacientes (100%) se utilizó piridostigmina en dosis entre 1 a 15 mg/kg/día; en 34 pacientes (91%) se utilizó prednisona en dosis de 0.25 a 2.3 mg/kg/día; en 15 pacientes (40.5%) Azatioprina en dosis entre 1.2 a 3.1

mg/kg/día; en 9 pacientes (24%) Metotrexate en dosis entre 0.2 y 1.5 mg/kg/día; en 8 pacientes Ciclofosfamida (21.5%) en dosis entre 0.8 y 1.6 mg/kg/día y en 5 pacientes (13.5%) Micofenolato a dosis entre 30 a 70 mg/kg/d. Para las crisis miasténicas se utilizó gammaglobulina en 3 pacientes (8%) a dosis de 1-2 mg/kg/d y plasmaféresis en 2 pacientes (5.4%) a dosis de 30-50 ml/kg. *Ver cuadro 4 y gráfico 7.*

Los efectos secundarios por la administración de los fármacos se presentaron en 4 pacientes (11%). La prednisona se asoció con aumento de peso y resistencia a la insulina en 2 pacientes, con la azatioprina 1 paciente presentó náuseas, vómitos y leucopenia y con micofenolato 1 paciente presentó náusea, vómito e intolerancia gástrica. En todos los pacientes se suspendieron los fármacos por los efectos adversos.

El tiempo de seguimiento en promedio fue de 49 meses, con una mínima de 6 meses y máxima de 180 meses. Posterior al tratamiento se encontró que 18 pacientes (49%) se encontraban asintomáticos.

Se encontró que de los 18 pacientes con Osserman I al momento del diagnóstico, 11 pacientes continuaron con la misma presentación, 7 pacientes se encontraron asintomáticos durante el seguimiento y ninguno evolucionó a presentación generalizada.

De los 6 pacientes con Osserman IIa, 1 paciente persistió con la misma presentación y 5 pacientes se encontraron asintomáticos posterior al tratamiento. De los 8 pacientes con Osserman IIb, sólo 1 paciente mantuvo la misma presentación, 5 pacientes se encontraron asintomáticos y 2 pacientes evolucionaron a Osserman IIa. De los 4 pacientes con Osserman III ninguno persistió con dicha presentación, 2 pacientes quedaron asintomáticos y 1 evolucionó a Osserman IIa y otro a Osserman IIb. El único paciente con Osserman IV evolucionó a Osserman IIa. *Ver cuadro 5 y gráfico 6.*

Posterior al tratamiento farmacológico se realizó evaluación de la escala MGFA observando: 19 pacientes asintomáticos, 18 pacientes con mejoría parcial, ningún paciente se mantuvo sin cambios y no hubo fallecimientos. Se presentó remisión espontánea en el 8% de los casos, remisión con fármacos a los 12 meses en el 44% de los casos y mejoría parcial en el 48% de los casos. En cuanto a las infecciones intercurrentes se presentaron infecciones de vías respiratorias superiores que exacerbaron el cuadro clínico en 9 pacientes y ningún paciente falleció durante la evolución de la enfermedad.

DISCUSIÓN

La Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) muestra diferencias en el comportamiento clínico, diagnóstico y tratamiento durante la edad pediátrica ⁴⁻⁹. En nuestro estudio se encontraron 37

casos de MGJ durante los últimos 15 años con predominio del sexo femenino con una proporción de 4 a 1, acorde a lo reportado en la literatura mundial.²⁻⁹

La edad del diagnóstico mínima fue de 1 año 4 meses y máxima de 16 años, llama la atención que 48% de nuestra población fue menor a 6 años lo que contrasta con lo reportado por otros autores en donde se refiere que el comienzo de la MGJ es de predominio en la adolescencia.³⁻⁸

Las manifestaciones clínicas predominantes en esta serie fueron oculares (ptosis palpebral bilateral más afección de otro músculo extra ocular) y fatigabilidad muscular, coincidiendo con lo reportado en otros estudios.^{1-3,7,13,19}

Los pacientes con MGJ con presentación ocular tuvieron menor remisión total en comparación con los pacientes con otra presentación clínica. Los japoneses reportan una remisión del 75-90% de los casos y mejoría en el 50% por lo que consideramos que el curso natural de la MGJ esta influenciado por el grupo étnico por lo que habrá que hacer comparaciones raciales.

La Escala de Osserman tipo I predominó en el 48% de los casos a diferencia de lo reportado en la MGJ del adulto donde se refiere que el 10% tiene presentación ocular y 90% presentación generalizada.^{4,-9,11,37,54} Las crisis miasténicas se encontraron en el 24% de los casos, con un predominio en el sexo femenino.

Las pruebas diagnósticas más utilizadas en este estudio fueron la determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y la PER. En relación a los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina si éstos resultaban positivos confirmaban el diagnóstico de MGJ y descartaban MG congénita. En este estudio fueron detectables en el 73% de nuestros pacientes con MG ocular y 80% de los pacientes con MG generalizada. Estos anticuerpos pueden encontrarse negativos hasta en un 36-50% de los casos, principalmente en la forma ocular, en preescolares y escolares, sin que esto descarte la MGJ.^{1-2,14,32-37}

Se aplicaron otras pruebas serológicas como los anticuerpos AntiMusk en el 5% de los pacientes con manifestaciones oculares, reportándose negativos. La determinación de anticuerpos Anti Musk se realiza cuando el paciente es seronegativo a anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y se asocia a manifestaciones oculobulbares y bulbar respiratorio y son detectables en el 30-40% de los casos^{32-34,41,61}.

La PER fue positiva en el 64% de la MG ocular y 90% MG generalizada lo que coincide con lo reportado por otros autores.^{13-14, 20, 36-37}

Otras pruebas diagnósticas utilizadas fueron la prueba de cloruro de edrofonio (tensilón) que detectó el 100% de nuestra población. La sensibilidad de la prueba alcanza hasta el 90% de los casos.^{14, 37}. Sin embargo tiene el inconveniente de ser poco específica, ya que la prueba resultó falsamente positiva en pacientes con oftalmoplejía crónica progresiva, citopatía mitocondrial y MG congénita. Además de que no se cuenta con edrofonio en México.

La EMFU se refiere en la actualidad como la mejor prueba diagnóstica para MGJ, ya que tiene una sensibilidad del 90-95%. En este estudio se realizó EMFU en 3 pacientes, en 2 casos los pacientes tenían una edad menor a los 6 años y la prueba fue negativa, ya que los resultados dependen de las habilidades del operador y la cooperación del paciente.³⁶⁻³⁸. Por lo que su sensibilidad disminuye en preescolares y escolares.

En el análisis de las pruebas diagnósticas se concluye que la determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina es la mejor prueba *inicial* debido a que presenta una sensibilidad del 73% y una especificidad del 88%, además de que descarta MG congénita. La prueba de edrofonio y PER sólo indican la presencia de una enfermedad neuromuscular y no son específicas para MGJ ya que no descartan MG congénita, oftalmoplejía crónica progresiva, citopatía mitocondrial u otras enfermedades neuromusculares. La EMFU se solicita en los casos en los que los anticuerpos no son detectables o indeterminados y la prueba de edrofonio y PER son negativas.

Las enfermedades autoinmunes se asociaron en el 11% de la población, las patologías encontradas fueron: tiroiditis, artritis idiopática juvenil y neurolupus, coincidiendo con lo reportado por otros autores^{24,25,26,27,28,29}. Para descartar patología del timo se realizó TAC de mediastino en el 70% de los casos sin evidencia de alteraciones, lo que contrasta con la literatura donde se reportan anomalías tímicas hasta en un 80% de los pacientes (hiperplasia tímica 70% y timoma 10%)^{14-18,50-51}.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se refiere en la literatura mundial que los casos de MGJ en edad pediátrica responden adecuadamente a la monoterapia con piridostigmina⁴⁰⁻⁴¹. Sin embargo en nuestro estudio se observó que el 95% de los pacientes requirió del uso simultáneo de piridostigmina, esteroides e inmunosupresores, tanto en las formas generalizadas como en las oculares.

El uso de inmunosupresores está encaminado a disminuir la dosis de esteroide para evitar el riesgo de complicaciones y efectos colaterales. La combinación de fármacos más utilizados fueron: piridostigmina, prednisona y azatioprina. Otros inmunosupresores utilizados fueron metotrexate, ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo. Los efectos adversos se presentaron en el 11% de la población coincidiendo con lo reportado en la literatura mundial.³⁸

Posterior al tratamiento farmacológico, más de la mitad de la población con presentación ocular persistió con la misma sintomatología y tuvieron menor remisión espontánea en comparación con los pacientes con presentación generalizada, lo que contrasta con lo reportado por otros autores que refieren mejor pronóstico en presentación ocular. ^{4-8,19}

A ningún paciente se le realizó timectomía, sin embargo en 2 pacientes con presentación generalizada y 1 paciente con afección bulbar que no presentaron mejoría con el tratamiento inmunosupresor debieron haberse considerado para este procedimiento.

Las indicaciones de timectomía son: MG generalizada que no responde a tratamiento médico, MG con debilidad bulbar severa y la indicación absoluta es la MG asociada a timoma. La remisión de los síntomas posterior a la timectomía ocurre en el 34% de los pacientes y la respuesta no es inmediata. Este tratamiento es controvertido en edad pediátrica y se ha reportado que en pacientes con MG ocular y antiMusk positivo no presentan beneficio.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de la MGJ en edad pediátrica sigue siendo un reto.
- A todos los niños menores de 6 años como parte del abordaje diagnóstico para MGJ se les debe realizar anticuerpos contra el receptor de acetilcolina para descartar MG congénita.
- En los niños mayores de 1 año se puede considerar MGJ cuando presentan anticuerpos contra receptor de acetilcolina positivos y/o adecuada respuesta al tratamiento inmunosupresor.
- Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina confirman MGJ.
- El principal diagnóstico diferencial en preescolares es la MG congénita.
- En pacientes sin respuesta a tratamiento inmunosupresor se debe considerar otras posibilidades diagnósticas.
- La Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica deberá unir esfuerzos para traer edrofonio a México para poder realizar la prueba de tensilón en pacientes con sospecha de MGJ.
- No existe un algoritmo de tratamiento farmacológico ideal para MGJ en edad pediátrica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Distribución de las actividades	Fecha
Elaboración del protocolo de investigación	Septiembre – octubre 2010
Elaboración del marco teórico	Noviembre – diciembre 2010
Presentación al comité de investigación	Enero – febrero 2011
Recolección de datos de los expedientes clínicos	Febrero – marzo 2011
Análisis de los datos	Marzo - abril 2011
Redacción del manuscrito final	Abril - mayo 2011
Presentación del trabajo final	Mayo - junio 2011

BIBLIOGRAFÍA

1. Swaiman K. *Pediatric Neurology*. 4ª Edición. Chapter 78. Neuromuscular Disorder. 1941-1956.
2. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
3. Meriggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity *The Lancet Neurology*, Volume 8, Issue 5, Pages 475 - 490, May 2009.
4. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 119–123.
5. Philips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Seminary Neurology*. 2004, Mar; 24 1, 17-20.
6. Rodríguez M, Gomez M, et al. Myasthenia gravis in children. Long Term Follow-up. *Ann Neurol* 13:504-510, 1983.
7. B Anlar, Ozdirim E, et al. Myasthenia gravis in childhood. *Acta Paediatrici* 85: 838-42, 1996.
8. Schmidt N, Salinas M. Miastenia gravis en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 76 (3); 291-298, 2005.
9. Morita MP, Gavia AA, et. al. Myasthenia gravis in children. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59 (3B); 681 – 685.
10. Juel V and Massey J. Myasthenia gravis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:44; 1 – 13.
11. Echeverría-Galindo G. et al. Miastenia Gravis en un hospital de referencia del occidente de México. *Rev Mex Neuroci* 2008; 9(4): 278-282.
12. García-Ramos G, Téllez-Zenteno JF, et al. HLA class II genotypes in Mexican Mestizo patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2003; 10: 707-10.
13. Chumillas MJ, Cortés V. Electrodiagnóstico en los trastornos de transmisión neuro muscular *Rev Neurol*, 2000; 30 (1): 65-70.
14. Conti-Fine B, et. Al. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of Clinical Investigation* Vol 116 Num 11 Nov 2006.
15. Drachman DB. Autonomic “myasthenia”: the case for an autoimmune pathogenesis. *The Journal Clin Invest*. Vol 111 Num 6 March 2003. 797-799.
16. Melms A, Schalke B, et al. Thymus in Myasthenia Gravis. *J. Clin. Invest*. Volume 81, March 1988, 902-908.
17. Balandina A, Lécart S, et. al. Functional defect of regulatory CD4+ CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *BLOOD*, 15 January 2005 Vol 105, No. 2.

18. Menkes J, Sarnat H, et al. *Child Neurology. Seventh Edition. 2006. Chapter 16. Diseases of the Motor Unit. Pags 979-984.*
19. Marzo M E, Pérez López-Fraile I. Miastenia ocular: evolución clínica y estrategia terapéutica. *Rev Neurol* 1998; 26 (151): 398 – 400.
20. Garófalo-Gómez N, Sardiñas-Hernández N, Vargas-Díaz J. Miastenia grave en la infancia. Presentación de 12 casos. *Rev Neurol* 2002; 34 (10): 908-911.
21. Schneider-Gold C and Toyka K. Myasthenia Gravis: Pathogenesis and Immunotherapy. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(7): A 420–6.
22. Papazian O, Araguez N. Miastenia Gravis Juvenil. *Medicina - Vol 69 - Nº 1, 2009.*
23. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 134–141.
24. Cacho-Díaz B, Ruano-Calderón LA, Valdez-Ferrer SI, Porras M, García-Ramos G, Cantú-Brito C. Miastenia gravis y sus comorbilidades. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7: 449-50.
25. Christensen PB, Jensen TS, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A populationbased study. *Acta Neurol Scand* 1995; 9: 192-5.
26. Marinó M, Ricciardi R, et al. Mild Clinical Expression of Myasthenia Gravis Associated with Autoimmune Thyroid Diseases *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 Vol 82 No. 2, pages 438-443
27. Tsao CY, Mendell JR, et al. Myasthenia gravis and associated autoimmune diseases in children. *J Child Neurol* 2000 Nov;15(11):767-9.
28. Barbosa RE, Córdova JC. Coexistence of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Lupus* 2000; 9: 156-7.
29. Sthoeger Z, Neiman A, et al. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study. *Am J Med Sci* 2006; 331: 4-9.
30. Osserman KE. *Myasthenia Gravis.* New York: Grune & Stratton; 1958, p. 80.
31. Jaretzki All, Barohn RJ. Myasthenia gravis recommendations for clinical reserch Standard. *Neurology* 2000; 55: 568-83.
32. Vincent, A. Mc Conville, J et al. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004. 24 :125-133.
33. Yeh J, Chen W.H, et al. Low frecuency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. *Neurology.* 2004. 62: 2131 – 2132.
34. Ohta K, et al. MusK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs Ach-R Ab-seronegative MG. *Neurology.* 2004. 62: 2132-2133.
35. Fredrik Romi MD, et. al. Strational Antibodies in Miastenia Gravis. *Arch Neurol* 2005. Vol 62. Pag. : 442.46.
36. Gómez-Fernández L, Vega-Treto H, et al. Electromiografía de fibra única en el diagnóstico de la miastenia gravis *Rev Neurol* 2000 30(7) 609-613.
37. Téllez-Zenteno JF , García Ramos G, et. al. Pruebas diagnósticas en miastenia gravis. Conformación de un estándar diagnóstico mediante un método de consenso *Rev Neurol* 2001; 33 (15): 825-832.
38. Palace J, et al. Miasthenia Gravis: diagnostic and management dilemas. *Current Opinion in Neurology* 2001. Vol 14. Pag: 583-89.
39. Kothari M. Myasthenia gravis. *JAOA, Vol 104, No. 9 September 2004, 377 – 384.*
40. Andrews PI. A Treatment Algorithm for Autoimmune Myasthenia Gravis in Childhood. *Annals New York Academy of Sciences.* 789 – 902.
41. Skeie G O, Apostolski S, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology* Feb 2010. 1 – 10 Journal compilation.

42. Ciafaloni E, J.M. Massey, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open-label pilot. *Neurology* 2001;56:97.
43. Gajdos P, Chevret S, et al. Plasmaféresis para la miastenia gravis (Revisión Cochrane). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford Update Software Ltd.
44. Nagayasu T, Yamayoshi T, et al. Beneficial effects of plasmaferesis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:2-7.
45. Pérez Nellar J. Domínguez AM. Estudio comparativo entre inmunoglobulina intravenosa y plasmáféresis en el perioperatorio de la miastenia gravis. *Rev Neurol* 2001; 33 (5): 413-416.
46. Barrón R, Espinosa F. et al. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Rev Aler Mex*, 2005; 52(1): 42-50.
47. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Inmunoglobulina intravenosa para la miastenia gravis (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
48. Kondov G, Trajkovska T, et al. Thymectomy in Myasthenia Gravis: Response and Complications. *Turkish Respiratory Journal*, 2005;6:(1):15-18.
49. Essa M, El-Medany Y, et al. Maximal thymectomy in children with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:187-191.
50. Seybold M. Thymectomy in Childhood Myasthenia Gravis. *Annals New York Academy of Sciences*.
51. Navarro-Reynoso F, Pérez-Romo A, et al. Resultado de la timectomía máxima en miastenia gravis. Experiencia de 20 años en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax en el Hospital General de México. *Rev Nal Enf Resp Mex*, Vol 19, Num 4, Oct-Dic 2006, 252-257.
52. Gronseth G. and Barohn R. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2000;55;7 *Neurology*.
53. Heinen F L, Arroyo H, et al. Timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis en niños. *Rev de Circ infantil* 4, 1993, Pags 152-157.
54. Remes-Troche JM, Téllez-Zenteno JF, Estañol B, García-Ramos G. Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002; 33:545-51.
55. Camacho-Salas A, Colomer-Oferil j, et al. Timectomía en la miastenia grave juvenil. *Rev Neurol*, 2002; 35 (2): 119-123.
56. Lebrun C, Bourg V, et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *European Journal of Neurology*. Vol 16, Issue 2, 246-250, Feb 2009.
57. Rowin J. Etanercept treatment in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:300-4.
58. Cosi V, Romani A, et al Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients. *J Neurol* (1997) 244 : 548-555.
59. Téllez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, García-Ramos G, et al. Prognostic factors of thymectomy in patients with myasthenia gravis: A cohort of 132 patients *European Neurology* 2001; 46:171-7
60. Berrón Pérez R. Enfermedades autoinmunitarias en el niño. 1ª edición. Capítulo 18. Miastenia gravis; 235-267.
61. Linsdtrom J. M, Seyvold M E, Antibody to Acetilcolina receptor and Myasthenia gravis; prevalence, clinical correlate, and diagnostic value. *Neurology*, 1976; 26:1051-1059.
62. Marjorie. Thymectomy in Childhood Myasthenia Gravis. *Annals New Cork Academy of Sciences*. 2003; 25: 731-740.
63. Gary S. Gronseth, Barohn R. Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence based review). *Neurology* 2000. 55:7-15.

ANEXO 1.

Hoja de recolección de datos del protocolo: MIASTENIA GRAVIS JUVENIL EN EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1995 AL 2010.

1. Nombre:	2. Registro:
3. Edad del diagnóstico en años: []	
4. Sexo [] 1 = Femenino 2 = Masculino	
5. Historia familiar de miastenia gravis [] 0 = Ausente 1 = Presente	
6. Oftalmoparesia [] 0 = Ausente 2 = Ptosis palpebral 3 = Ptosis palpebral + afección de otros MOE unilateral 4 = Ptosis palpebral + afección de otros MOE bilateral 5 = Afección MEO sin involucro de párpados	
7. Oftalmoplejía [] 0 = Ausente 1 = Unilateral 2 = Bilateral	
8. Disfagia [] 0 = Ausente 1 = Presente	
9. Disartria [] 0 = Ausente 1 = Presente	
10. Dificultad respiratoria [] 0 = Ausente 1 = Presente	
11. Hipotonía [] 0 = Ausente 1 = Presente	
12. Debilidad facial [] 0 = Ausente 1 = Presente	
13. Fuerza de extremidades [] 0 = No contracción 1 = Contracción 2 = Movimiento activo que no vence gravedad 3 = Movimiento activo que vence gravedad 4 = Movimiento que vence resistencia moderada 5 = Normal	
14. Fatigabilidad muscular [] 0 = Ausente 1 = Presente	
15. Clasificación de Osserman al momento del diagnóstico [] 0 = I 1 = IIa 2 = IIb 3 = III 4 = IV	
16. Presencia de algún evento de crisis miasténica durante su evolución [] 0 = Ausente 1 = Presente	
17. Anticuerpos contra receptor de acetilcolina [] 0 = Negativo 1 = Positivo 2 = Indeterminado 3 = No se realizó	
18. Anticuerpos anti Musk [] 0 = Negativo 1 = Positivo 2 = Indeterminado 3 = No se realizó	

19. Prueba edrofonio [] 0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
20. Prueba de hielo [] 0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
21. Prueba de estimulación repetitiva [] 0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
22. Electromiografía de fibra única (EMFU) [] 0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
23. TAC tórax [] 0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No se realizó
24. Afección del timo [] 0 = Ninguna 1 = Hiperplasia tímica 2 = Timoma
25. Otras enfermedades autoinmunes [] 0 = No 1 = Si Especificar: _____
26. Tratamiento [] 0 = Ninguno Especificar dosis de fármaco: Evolución dosis fármaco 1 = Piridostigmina _____ 2 = Esteroide _____ 3 = Gammaglobulina _____ 4 = Plasmaféresis _____ 5 = Azatioprina _____ 6 = Micofenolato _____ 7 = Metotrexate _____ 8 = Otro (especificar) _____
28. Efectos secundarios al tratamiento [] 0 = No 1 = Si Especifique cuál _____
29. Complicaciones de la prueba de edrofonio [] 0 = No 1 = Sí
30. Tiempo de seguimiento en meses []
31. Evolución de la enfermedad después del tratamiento (6 meses) [] 0 = Asintomático 1 = I 2 = IIa 3 = IIb 4 = III 5 = IV
32. Evolución de la enfermedad aplicando la escala MGFA 1 = Asintomático 2 = Mejoría parcial 3 = Sin cambios 4 = Empeoramiento
33. Infecciones intercurrentes [] 0 = No 1 = Si Especifique cuál _____
34. Falleció durante la enfermedad [] 0 = No 1 = Sí

ANEXO 2. GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de Miastenia Gravis Juvenil por sexo.

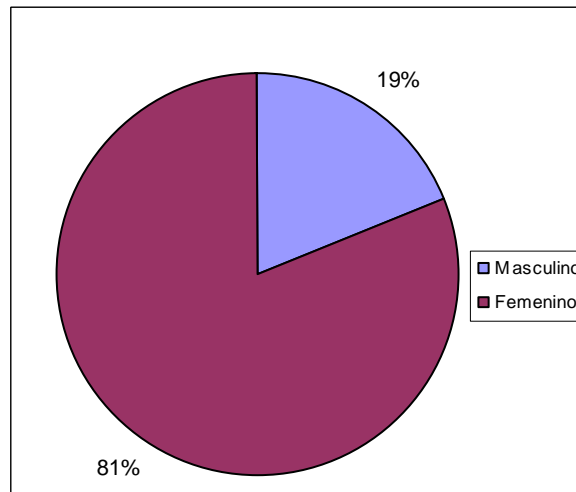


Gráfico 2. Distribución de Miastenia Gravis Juvenil por edad y sexo.

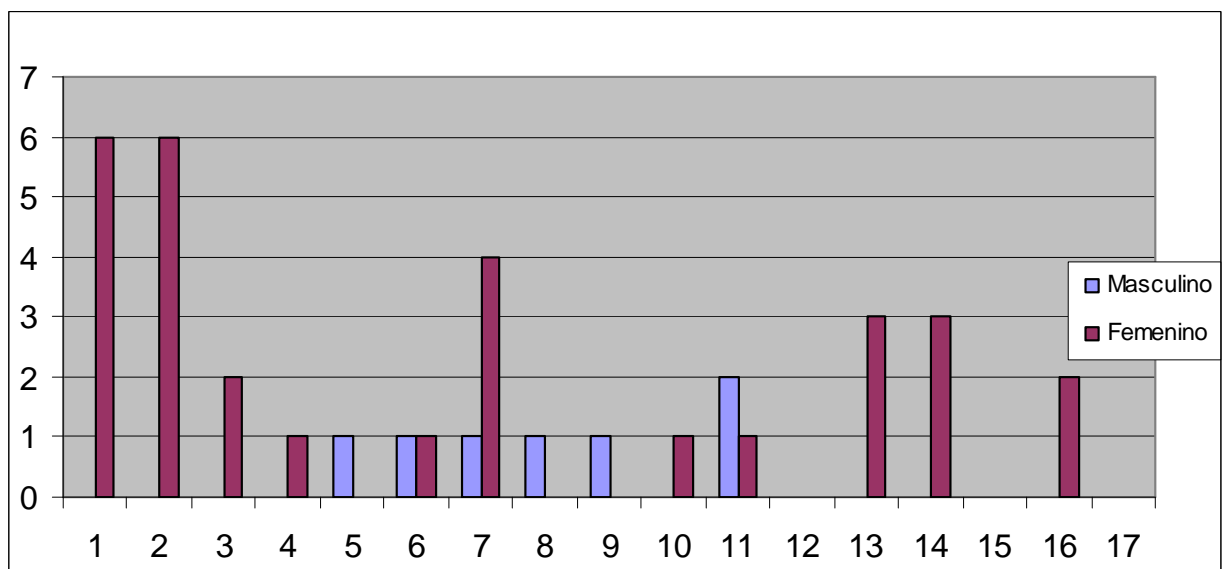


Gráfico 3. Características clínicas de pacientes con Miastenia Gravis Juvenil.

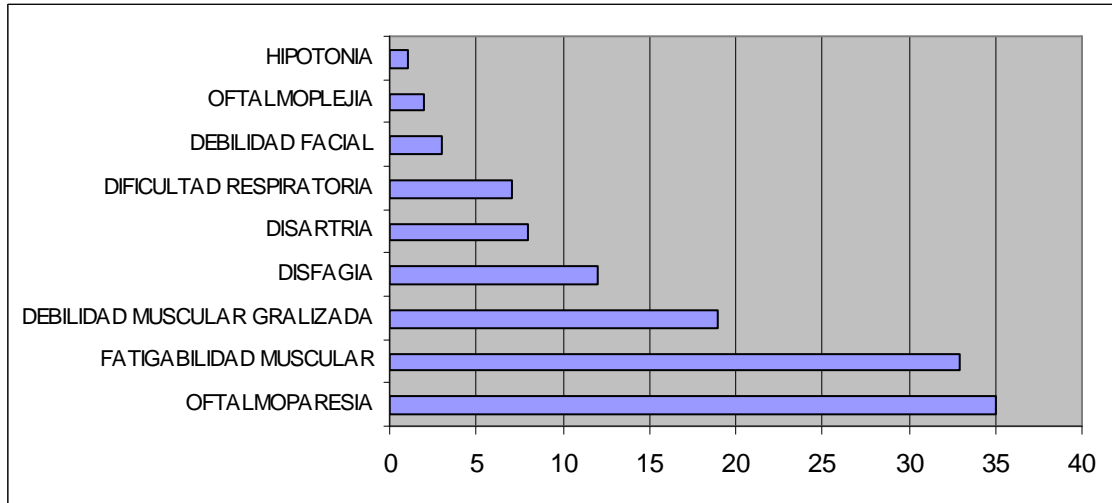


Gráfico 4. Manifestaciones oculares de pacientes con Miastenia Gravis Juvenil.

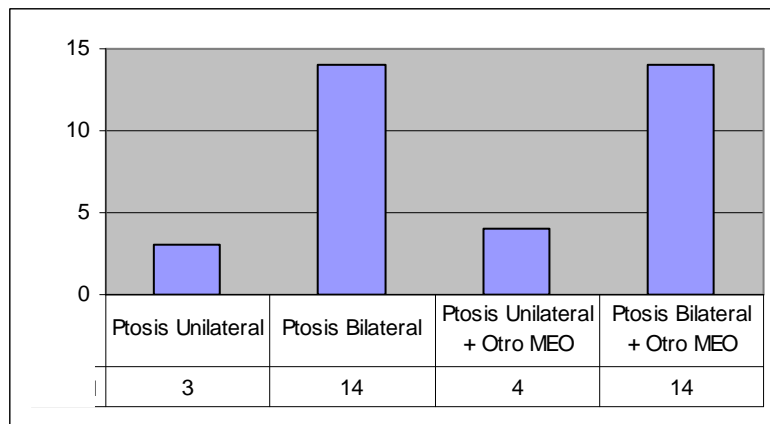


Gráfico 5. Escala de Osseman al momento del diagnóstico.

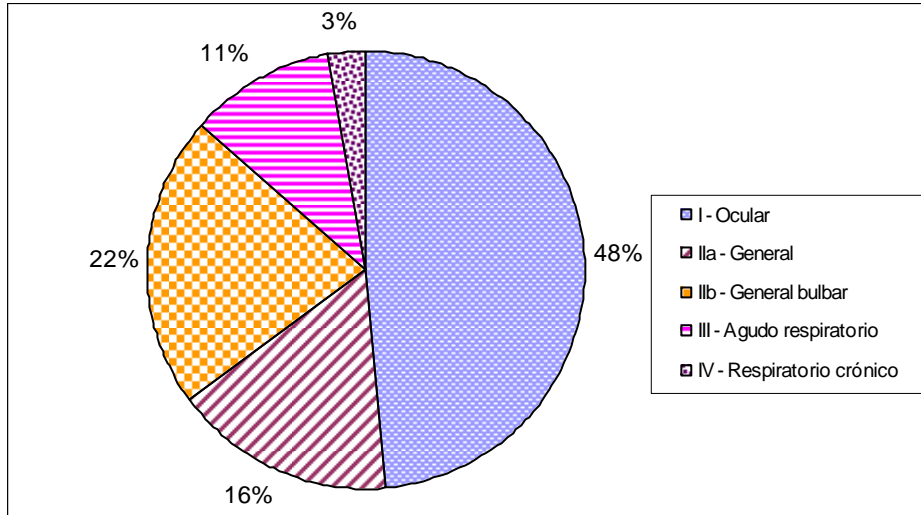


Gráfico 6. Escala de Osseman posterior al tratamiento.

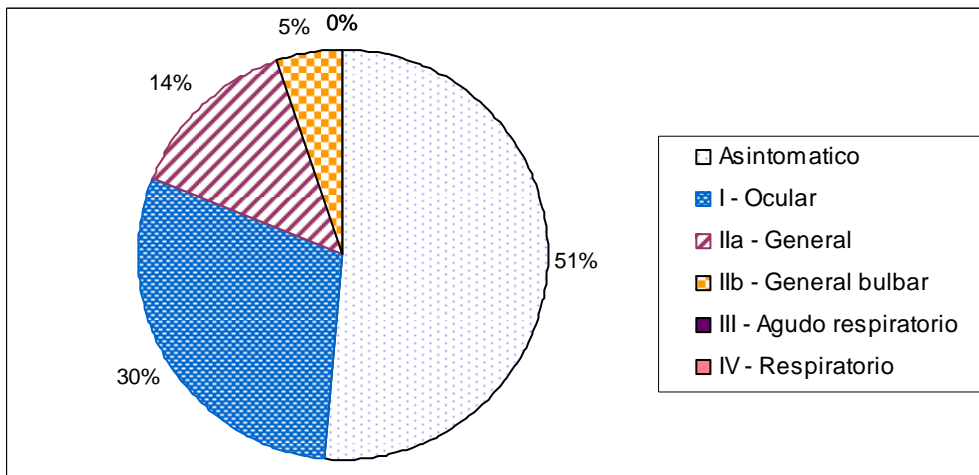


Gráfico 7. Tratamiento farmacológico en pacientes con MGJ.

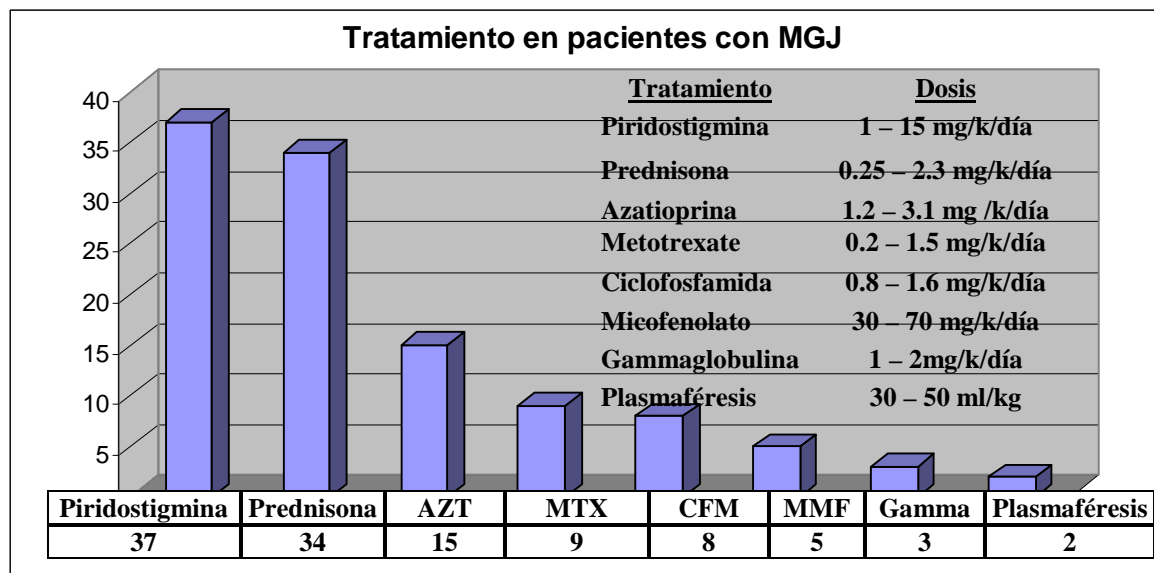
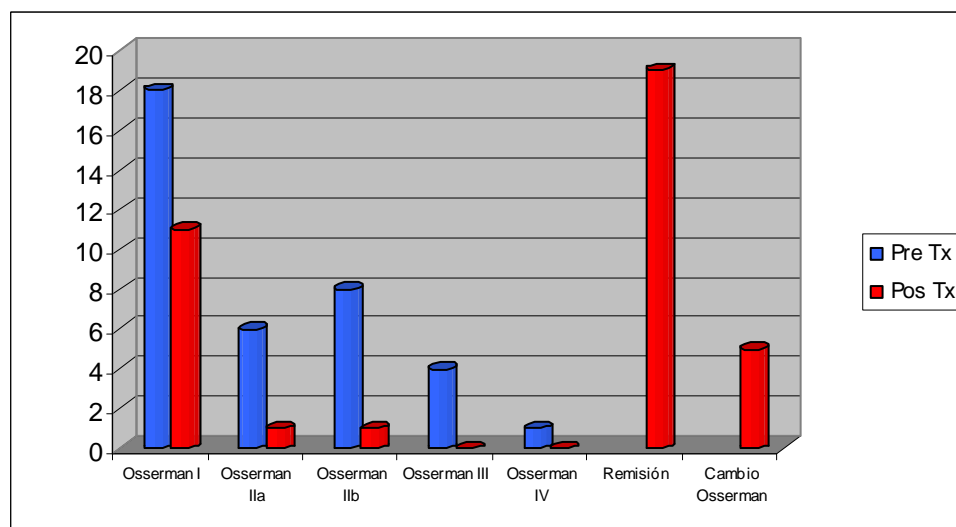


Gráfico 8. Escala de Osserman previo y posterior al tratamiento farmacológico.



ANEXO 3. CUADROS.

Cuadro 1. Manifestaciones oculares en pacientes con Miastenia Gravis Juvenil.

	Ptosis Unilateral	Ptosis Bilateral
Sin afección MEO	3	14
Con afección MEO	4	14

Cuadro 2. Pruebas diagnósticas realizadas a pacientes con Miastenia Gravis Juvenil.

Prueba	Negativa	Positiva	Realizadas
Anti Ach	9	25	34
AntiMusk	2	0	2
Prueba Edrofonio	0	19	19
Prueba Hielo	1	5	6
PER	6	26	32
EMFU	2	1	3

Cuadro 3. Distribución de pruebas diagnósticas para MGJ por Escala de Osserman

Osserman	Ach (+)	Ach (-)	PER (+)	PER (-)	EDROFO NIO (+)	EDROFO NIO (-)
I	12 (70.5%)	5 (29.5%)	9 (64%)	5 (36%)	13(100%	0
Ila	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)	0	1(100%)	0
Ilb	6 (100%)	0	6 (86%)	1 (14%)	2(100%)	0
III	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)	0	2(100%)	0
IV	1 (100%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0

Cuadro 4. Esquema farmacológico en Miastenia Gravis Juvenil.

MEDICAMENTOS	OCULAR	GENERALIZADA
PIRIDOSTIGMINA	2	0
PIR/PDN	4	6
PIR/MTX	1	1
PIR/AZT	1	1
PIR/CFM	1	0
PIR/PDN/MTX	5	2
PIR/PDN/AZT	5	4
PIR/PDN/CFM	1	4
PIR/PDN/MMF	0	1
PIR/GAMMA/MPD	0	3
PIR/PDN/GAMMA/MPD/PLASMA	0	1

PIR = PIRIDOSTIGMINA, PDN = PREDNISONA, MTX = METOTREXATE, AZT = AZATIOPRINA, CFM = CICLOFOSFAMIDA, MMF = MICOFENOLATO, GAMMA = GAMAGLOBULINA, MPD = METILPREDNISOLONA PLASMA = PLASMAFÉRESIS

Cuadro 5. Escala de Osserman al momento del diagnóstico y posterior al tratamiento.

Escala de Osserman	Al momento del diagnóstico	Igual al final	Asintomáticos	Evolución a Generalizada
I-Ocular	18 pacientes	11	7	0
Ila-Generalizada	6 pacientes	1	5	0
Ilb-Generalizada bulbar	8 pacientes	1	5	2 pacientes como Ila
III-Respiratoria aguda	4 pacientes	0	2	1 paciente Ila y 1 paciente Ilb
IV-Respiratoria crónica	1 paciente	0	0	1 paciente como Ila

ANEXO 4. Análisis de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Negativo de las Pruebas Diagnósticas.

1. Anticuerpos contra el receptor de Acetilcolina (Ach).

Miastenia Gravis Juvenil				
Ach		+	-	Total
	+	25	1	26
	-	9	8	17
	Total	34	9	43

Sensibilidad = $a/a+c = 25/34 = 73.5\%$

Especificidad = $d/b+d = 8/9 = 88.8\%$

Valor Predictivo Positivo = $a/a+b = 25/26 = 96\%$

Valor Predictivo Negativo = $d/c+d = 8/17 = 47\%$

2. Prueba de estimulación repetitiva (PER)

Miastenia Gravis Juvenil				
PER		+	-	Total
	+	26	4	30
	-	6	5	11
	Total	32	9	41

Sensibilidad = $a/a+c = 26/32 = 81.2\%$

Especificidad = $d/b+d = 5/9 = 55.5\%$

Valor Predictivo Positivo = $a/a+b = 26/30 = 86.6\%$

Valor Predictivo Negativo = $d/c+d = 5/11 = 45.4\%$

3. Prueba de Edrofonio.

Miastenia Gravis Juvenil				
Edrofonio		+	-	Total
	+	19	4	23
	-	0	2	2
	Total	19	6	25

Sensibilidad = $a/a+c = 19/19 = 100\%$

Especificidad = $d/b+d = 2/6 = 33.3\%$

Valor Predictivo Positivo = $a/a+b = 19/23 = 82.6\%$

Valor Predictivo Negativo = $d/c+d = 2/2 = 100\%$