11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SECRETARIA DE SALUD

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTAN:

DRA. LIGIA GUARIN RESTREPO

Y

DRA. CHANTAL JOHANNA MARIA BROERS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA MEDICA

INP

MEXICO, D.F. 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

HOJA DE APROBACION

Dr. Héctor Fernández-Varela M.
DIRECTOR GENERAL

Dr. Rigoberto Martínez B.
SUBDIRECTOR GRAL. DE ENSEÑANZA

Dr. Luis Hesliki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA PRE Y POSGRADO

Dr. Héctor Fernández-Varela M.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Ernesto Onuma Takane
ASESOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

Autores:

Dra Ligia Guarin Restrepo

Dra Chantal Johanna Maria Broers

Dr Francisco Espinosa Rosales

Dr Ernesto Onuma Takane

ABSTRACT

A retrospective, longitudinal and observational study was carried out to investigate all the cases of autoimmune juvenile myasthenia gravis, that were attended in the Immunology department of the Instituto Nacional de Pediatría, in Mexico City, in the period from January 1971 to December 1994. Only those patients were included who received treatment with immunosuppressive drugs.

The population was divided in two groups: in group I the patients with ocular myasthenia and in group II those with generalized myasthenia were included. The clinical profile and response to immunosuppressive treatment was investigated.

Twenty-seven patients were included in the study, 15 in group I and 12 in group II. We only found statistically significant differences in the symptoms characteristic of the generalized disease. There was no difference between the groups as far as the results of laboratory tests, radiologic and electrodiagnostic studies were concerned. The treatment most frequently used in both groups was a cambination of anticholinesterase agents, corticosteroids and immunosuppressive drugs. The average treatment period was 27 months in group I and 38 months in group II. The most frequent complication in both groups was infection. There were no deaths reported in the study. Thirteen patients of group I and nine of group II are currently asymptomatic and without treatment. Six patients of each group presented relapses. The most frequent cause of relapse in group I was infection and in group II reactivation of the disease.

Key words: juvenile myasthenia gravis, immunosuppressive treatment, survival, complications.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional para investigar todos los casos con el diagnóstico de MGJ autoinmune, atendidos en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, entre enero de 1971 y diciembre de 1994.

Se incluyeron unicamente los pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor. Se dividió a la población en dos grupos: En el grupo I se incluyó a los pacientes con MGJ ocular y en el grupo II a los que tenían afección generalizada. Se investigó el perfil clínico y la respuesta al tratamiento

Se incluyeron en el estudio 27 pacientes, 15 en el grupo I y 12 en el grupo II. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas propios de la enfermedad generalizada. No se encontraron diferencias entre los grupos en los estudios de laboratorio y gabinete. El tratamiento utilizado con mayor frecuencia en ambos grupos fue el uso de anticolinesterásico, esteroide e inmunosupresor. El tiempo de tratamiento fue en promedio de 27 meses en el grupo I y de 38 meses en el grupo II. La complicación más frecuente en ambos grupos fueron infecciones. No se presentaron muertes. Trece pacientes del grupo I y 9 del grupo II se encuentran actualmente asintomáticos sin tratamiento. Seis pacientes de cada grupo presentaron recaídas. La causa más frecuente de recaída en el grupo I fueron infecciones y en el grupo II reactivación de la enfermedad.

Palabras clave: miastenia gravis juvenil, tratamiento inmunosupresor, sobrevida, complicaciones.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

Dra. Ligia Guarín-Restrepo, Dra. Chantal J.M. Broers, Dr. Francisco Espinosa-Rosales
Dr. Ernesto Omuma-Takane, Dr. Renato Berrón-Pérez, Dr. José A. Ortega-Martell.

INTRODUCCION

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular de etiología autoinmune, caracterizada clínicamente por la presencia de debilidad muscular progresiva, que de manera característica se acentúa con la actividad y mejora o desaparece con el reposo o la administración de fármacos anticolinesterásicos (1-3). Se clasifica en cuatro grupos: neonatal, congénita, juvenil y forma adulta, de acuerdo con la edad de inicio de los síntomas. Además según el grado de afección puede ser clasificada en ocular y sistémica (1-3, 6).

La etiología de la MGJ es autoinmune en la mayoría de los casos y se caracteriza por un ataque al receptor de la acetilcolina (AChR) por anticuerpos circulantes (7). Aproximadamente en la mitad de los casos la debilidad muscular aparece inicialmente en los músculos oculares, causando ptosis, diplopia y hasta oftalmoplejia total. En las formas sistémicas, la debilidad muscular es generalizada afectando a músculos faciales, faríngeos y respiratorios lo cual condiciona riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria (1-3, 7).

El diagnóstico de MGJ se basa en el cuadro clínico característico y se confirma mediante pruebas farmacológicas (edrofonio, piridostigmina), electromiográficas (estimulación repetitiva) y/o la determinación de anticuerpos séricos contra el AchR. El reporte negativo de alguno de los estudios anteriores no descarta el diagnóstico (1,2,4,7,9, 11-16).

En la actualidad existe gran controversia en relación al tratamiento de la MGJ. El uso de medicamentos anticolinesterásicos como la piridostigmina alivia los síntomas y en muchos casos es suficiente para mantener una actividad normal, sin embargo, la dosis requerida es muy variable y depende de la respuesta clínica. El tratamiento con esteroides y fármacos inmunosupresores, es el más aceptado en la actualidad, ya que actúan modificando el mecanismo inmunológico de daño a la placa

neuromuscular. La plasmaféresis y el uso de gamaglobulina intravenosa se proponen como medidas muy efectivas para el control a corto plazo de los cuadros severos y son de gran ayuda durante las exacerbaciones. Ya existen ensayos clínicos que permitirán en un futuro la inmunosupresión selectiva con el uso de anticuerpos monoclonales e inmunotoxinas (7, 17-25).

El presente estudio fue realizado para conocer el perfil clínico, la respuesta al tratamiento con fármacos inmunosupresores y la sobrevida a cinco años de los pacientes con MGJ tratados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) de 1971 a 1994.

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional para investigar todos los casos con el diagnóstico de MGJ de etiología autoinmune, que fueron atendidos en el servicio de Inmunología del INP, en el periodo comprendido entre enero de 1971 y diciembre de 1994. Se incluyeron en el estudio pacientes de cualquier sexo, de 6 meses a 18 años de edad, que presentaron el cuadro clínico característico de MGJ (3) pudiendo tener además, prueba de edrofonio, prueba de piridostigmina, electromiografía (EMG) y anticuerpos anti-AChR positivos. Se incluyeron sólo aquellos pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor y que tuvieron seguimiento médico por lo menos durante 4 meses.

Se investigó lo siguiente: sexo, edad, antecedentes heredofamiliares de autoinmunidad, enfermedad predisponente en los dos meses previos al inicio de los síntomas, tiempo de evolución del padecimiento, horario de predominio de los síntomas, diagnóstico de ingreso. Con respecto al cuadro clínico la presencia de ptosis palpebral uni o bilateral, debilidad muscular ocular o generalizada, fatiga fácil, fasciculaciones, sialorrea, disfagia, diplopia, dificultad para hablar, dificultad para masticar, dificultad respiratoria y requerimiento de intubación orotraqueal. En aquellos casos en los que se practicó, se investigó el resultado de inmunoglobulinas G, M y A (inmunodifusión radial o nefelometría), complemento hemolítico al 50% (Von Krogh), crioglobulinas (precipitación), anticuerpos anti-AchR (radio-inmuno-ensayo), anticuerpos antinucleares (inmuno-fluorescencia), proteína C reactiva (inmuno-difusión radial o nefelometría) y factor reumatoide (hemaglutinación indirecta), prueba de edrofonio convencional (17), prueba de piridostigmina, radiografía antero-posterior de tórax y electromiografía (prueba de estimulación repetitiva de músculo afectado).

En cuanto al tratamiento se investigó el tipo, complicaciones y duración del tratamiento médico. No fueron considerados como complicaciones los efectos secundarios reversibles del tratamiento, como el síndrome de Cushing por efecto esteroideo o la alopecia o leucopenia transitoria por ciclofosfamida.

Se investigó además, el tiempo de vigilancia sin tratamiento, el tiempo total de seguimiento; la presencia, número y causa de recaídas; el estado clínico y terapéutico previo a la recaída y finalmente, el estado actual de cada paciente.

Se realizó una base de datos con el programa D-Base III plus y posteriormente el análisis estadístico fue realizado con ayuda del programa Epi-info 6, de la Organización Mundial de la Salud. El análisis exploratorio de los datos incluyó estadística descriptiva univariada para todas las variables crudas y computadas; los dos grupos (MG de afección ocular y MG de afección sistémica) fueron comparados mediante análisis de varianza para variables continuas y por Ji-cuadrada para variables categóricas. Se consideró significativa $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 27 pacientes en el estudio, de los cuales 15 tuvieron afección ocular (grupo I) y 12 afección generalizada (grupo II). En la tabla 1, se describe como se llegó al diagnóstico de MGJ en los pacientes de ambos grupos. El diagnóstico se hizo exclusivamente en base al cuadro clínico característico en un paciente del grupo I y 2 del grupo II. El resto de los pacientes de ambos grupos tuvieron además del cuadro clínico característico, por lo menos una prueba de laboratorio o gabinete consistente con el diagnóstico.

La edad de presentación en el grupo I tuvo un promedio de 6 años 9 meses con desviación estándard (DE) de 4 años 8 meses y la del grupo II de 10 años 3 meses con DE de 4 años 4 meses. Hubo trece pacientes del sexo femenino en el grupo I y 10 en el grupo II. Se encontró una relación de 6.5: 1 en el grupo I y 5: 1 en el grupo II, a favor del sexo femenino.

El diagnóstico de ingreso en el grupo de pacientes con enfermedad ocular fue siempre de MGJ, mientras que en el grupo de pacientes con enfermedad generalizada un paciente ingresó con el diagnostico de tumor intracraneano y otro con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, los 10 pacientes restantes fueron diagnosticados a su ingreso como MGJ.

Tres pacientes del grupo I y 5 del grupo II tuvieron una infección de vías aéreas superiores en los dos meses previos al inicio de su padecimiento. Sólo un paciente del grupo II tuvo el antecedente de un familiar (abuela materna) con miastenia gravis autoinmune.

La duración del padecimiento antes del diagnóstico fue en promedio de 30 meses 21 días (DE: 40 meses) en el grupo I y de 11 meses 22 días (DE: 13 meses 21 días) en el grupo II.

El predominio de síntomas fue vespertino en todos los pacientes. Cabe aclarar que en tres pacientes del grupo II no se encontró referido el horario de predominio de síntomas. No se encontraron diferencias significativas en edad, sexo diagnóstico de ingreso, enfermedad predisponente, antecedentes heredofamiliares de autoinmunidad, duración del padecimiento y predominio de síntomas entre los dos grupos (tabla 2).

En la tabla 3, se observan los signos y síntomas que presentaron los pacientes de ambos grupos.

Se encontró diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la presencia de fatiga fácil, diplopia, disfagia, dificultad para hablar, dificultad para masticar, sialorrea, dificultad respiratoria y el requerimiento de intubación orotraqueal.

Como se puede apreciar en la tabla 4, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en los resultados de estudios de laboratorio y gabinete practicados.

Al estudiar las radiografías de torax, no se encontró ninguna con imagen compatible con timoma y sólo se refiere ensanchamiento mediastinal leve en tres pacientes del grupo I y una imagen de consolidación al ingreso en un paciente del grupo II.

Se realizó EMG en 9 pacientes del grupo I y en 11 del grupo II. En los pacientes del grupo I fue reportada positiva en 5 casos. En tres de ellos el estudio fue realizado en nervio mediano, y en dos en nervio facial. En cambio, en los pacientes del grupo II, 9 pacientes tuvieron resultado positivo (tabla 4).

El tratamiento final que recibieron los pacientes de ambos grupos, se reporta en la tabla 5. La piridostigmina fue el medicamento anticolinesterásico usado en este grupo de pacientes, la dosis fue variable dependiendo de la respuesta. El esteroide usado en todos los casos fue prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg por kg de peso al día. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor, inicialmente ciclofosfamida a dosis de 3 mg por kg de peso al día, que fue sustituída por clorambucil (0.1 mg por kg de peso al día) en caso de complicaciones secundarias a la ciclofosfamida. El tratamiento final que se administró con mayor frecuencia en ambos grupos fue el uso simultáneo de anticolinesterásico, esteroide e inmunosupresor. Se requirió el empleo de plasmaféresis en 2 pacientes del grupo con enfermedad generalizada y 1 paciente del grupo con enfermedad ocular. No se encontraron diferencias significativas al comparar el tratamiento final en ambos grupos.

Se presentaron complicaciones durante el tratamiento en 6 pacientes de cada grupo. La complicación más frecuente en ambos grupos fueron infecciones (tabla 6 y 7). Ocho pacientes sólo cursaron con un proceso infeccioso a lo largo de todo el tratamiento, un paciente tuvo dos infecciones, uno tres y uno cursó con cuatro. No se encontraron diferencias significativas en el número y tipo de infecciones entre los pacientes de los dos grupos.

En la tabla 8, se observan los tiempos de tratamiento, seguimiento y vigilancia de los pacientes de ambos grupos. La duración promedio del tratamiento fue de 27 meses 9 días (DE 10 meses 15 días) en el grupo I, y de 38 meses 15 días (DE 19 meses 12 días) en el grupo II. El tiempo de seguimiento fue en promedio de 48 meses 3 días (DE 23 meses 21 días) en los pacientes del grupo I y de 57 meses 21 días (DE 27 meses 3 días) en los del grupo II. El tiempo de vigilancia (seguimiento una vez finalizado el tratamiento) fue en promedio de 29 meses 9 días (DE 22 meses 12 días) en el grupo I y de 21 meses 6 días (DE 17 meses 21 días) en el grupo II. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tiempos de tratamiento, seguimiento y vigilancia entre ambos grupos.

En la tabla 9, se reporta el estado actual de los pacientes de ambos grupos. La mayoría de los pacientes - 13 del grupo I y 9 del grupo II - se encuentran asintomáticos sin tratamiento.

El único caso de abandono de tratamiento en el grupo I, recibió tratamiento con prednisona y ciclofosfamida durante 19 meses, sin embargo, persistía con oftalmoplegia en la última consulta en que fue visto.

Tres pacientes del grupo II abandonaron el tratamiento médico, todos ellos se encontraban asintomáticos en la última consulta. Uno de los pacientes fue tratado con timectomía antes de acudir al INP y recibió tratamiento en nuestra institución con anticolinesterásico, prednisona e inmunosupresor durante 4 meses. El segundo paciente, fue una niña de 9 años que recibió tratamiento con prednisona y ciclofosfamida durante 9 meses. Debido a complicaciones infecciosas (varicela, infección de vías urinarias, escabiasis y bronquitis) se decidió suspender el tratamiento; permaneciendo asintomática durante 2 años 9 meses; debido a una recaída, se reinició tratamiento con prednisona y clorambucil, que recibió durante 7 meses antes de abandonar el tratamiento. El tercer caso fue un paciente femenino de 10 años que recibió tratamiento con anticolinesterásico, esteroide e inmunosupresor durante 29 meses, posterior a lo cual estuvo asintomático por tres años 11 meses, presentó una recaída postparto por lo que recibió un segundo ciclo con ciclofosfamida y prednisona durante 21 meses. Debido a que la paciente se encontraba asintomática y era mayor de edad fue enviada a otra institución donde recibió tratamiento con esteroide y anticolinesterásico sin que remitiera la sintomatología, por lo que acudió

nuevamente al INP donde se reinició tratamiento con anticolinesterásico, prednisona y ciclofosfamida, abandonando el tratamiento a los tres meses.

Un paciente con enfermedad ocular quedó con secuelas oftalmológicas después de haber recibido tratamiento con prednisona y ciclofosfamida durante 25 meses.

Seis pacientes de cada grupo presentaron recaídas (tabla 10). En total hubo 18 recaídas, 8 en el grupo I y 10 en el grupo II, sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa. Como se observa en la tabla 11, la causa más frecuente de recaída en los pacientes del grupo I fueron complicaciones infecciosas, en cambio, en los pacientes del grupo II, fue la reactivación de la enfermedad. En la tabla 12, se puede apreciar el estado clínico del paciente antes de recaer. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el número, causa y estado previo a las recaídas.

No se presentó ninguna defunción durante el seguimiento de los pacientes en ambos grupos.

DISCUSION

Aunque no se conoce la incidencia real de la MGJ en México, ocupa el noveno lugar de todos los padecimientos autoinmunes que son atendidos en nuestro departamento.

Como se ha reportado anteriormente en la literatura, encontramos un franco predominio de afección en el sexo femenino, sin embargo la relación que encontramos fue mucho mayor a la reportada en otras series [3,5].

Encontramos que la edad de inicio de los síntomas en los pacientes con enfermedad generalizada fue similar a lo descrito por otros autores, sin embargo, los pacientes con enfermedad ocular iniciaron su padecimiento a edad más temprana (6,8). Llama la atención que un paciente del grupo I y otro del grupo II iniciaron con síntomas antes de los dos años de edad.

Como sucede en otras enfermedades de etiología autoinmune el inicio de los síntomas en ocasiones puede ser desencadenado por enfermedades infecciosas (3,7). En el presente trabajo se encontró que tres de los pacientes del grupo I y 5 del grupo II tuvieron una infección de vías aéreas superiores que se relacionó con el inicio de los síntomas.

No se documentó ningún caso de timoma, lo que era esperado, ya que esta asociación se reporta principalmente en adultos.

La incidencia de MG en otros miembros de la familia es similar a lo reportado previamente (2).

Aunque la diferencia encontrada no resultó significativa, es evidente que los pacientes con afección generalizada se diagnostican antes que los pacientes con afección puramente ocular. Esto es debido a la diferencia en la cantidad y gravedad de los síntomas y a que los pacientes con afección ocular pura son confundidos en ocasiones con tumores cerebrales o alteraciones de pares craneales, lo que retrasa el diagnóstico. En las formas generalizadas el diagnóstico diferencial debe hacerse con tumores del sistema nervioso central, síndrome de Guillain-Barré y enfermedades autoinmunes como el LES. Debido a la gravedad del cuadro clínico en los casos de MGJ generalizada, el diagnóstico por lo general se hace más tempranamente.

En algunos casos hubo un retraso importante en el diagnóstico. Esto se explica por que en nuestro medio con frecuencia no existen los medios (laboratorio y gabinete) para confirmar el diagnóstico y en otros casos, probablemente por desconocimiento de la enfermedad. Es importante recalcar que el diagnóstico debe basarse en el cuadro clínico característico, ya que el tener resultados negativos de los estudios paraclínicos no descarta la posibilidad de MGJ (12)

Como era de esperarse, los signos y síntomas en los que se encontró diferencia significativa al comparar los grupos son aquellos que corresponden a la afección generalizada.

Algunos de los pacientes con cuadro clínico de localización ocular tuvieron EMG de nervio periférico positiva, esto indica que probablemente existen formas subclínicas de afección sistémica o fases iniciales de generalización de casos de enfermedad localizada. Esto es importante ya que justifica la realización de EMG de nervio periférico en toda forma ocular (17).

Se reportaron valores elevados de complemento y crioglobulinas así como factor reumatoide, PCR y AAN positivos en algunos pacientes de este estudio, sin que encontráramos diferencia significativa al comparar los dos grupos. Esto puede explicarse por la formación de complejos inmunes y activación policlonal que sucede con frecuencia en las enfermedades autoinmunes.

Llama la atención que un paciente del grupo II tuvo un valor muy bajo de IgA (10 mg/ dl), lo que ya había sido descrito previamente en asociación a miastenia gravis autoinmune (10).

Los anticuerpos contra el AChR fueron positivos en los tres pacientes en que fueron practicados. Consideramos que son útiles para el diagnóstico diferencial con miastenia gravis congénita, sin embargo con frecuencia se reportan casos de MGJ autoinmune con anticuerpos anti-AChR negativos, en especial en la población pediátrica (12,19). En nuestro departamente no los solicitamos de manera rutinaria ya que no se realiza dicha técnica en nuestro laboratorio.

El tratamiento de la MGJ ha sido motivo de controversia, ya que no existen estudios lo suficientemente grandes y controlados que comparen los resultados con las diferentes modalidades terapéuticas.

Existen cuatro modalidades básicas del tratamiento de la MGJ (17)

1. Los fármacos **anticolinesterásicos** se consideran de utilidad en todas las formas de miastenia gravis, sin embargo, su efecto es solamente sintomático y no evita la destrucción del AChR por autoanticuerpos.

2. Los **esteroides e inmunosupresores** en la actualidad constituyen la base de la terapia inmune, sin embargo su uso en población pediatrica es controvertido. El empleo de esteroides se basa en su efecto potente aunque transitorio sobre la producción de anticuerpos anti-AChR. El empleo de inmunosupresores en conjunto con el esteroide, permite reducir las dosis de este último, además de tener un efecto duradero en la remisión del cuadro, ya que disminuyen el número de clonas de linfocitos B productores de autoanticuerpos. En nuestro departamento se utiliza principalmente la ciclofosfamida ya que es el fármaco que tiene un mejor índice terapéutico y que mejor efecto tiene en el control de los fenómenos autoinmunes de predominio humoral.

Como puede observarse en las tablas 6 y 7, hemos observado pocas complicaciones con el empleo de estos fármacos. No hemos tenido casos de infección grave y sólo un caso de cistitis hemorrágica que se resolvió con la suspensión de la CFM. Los efectos secundarios de alopecia y leucopenia por inmunosupresores y síndrome de Cushing secundario a esteroides son transitorios y revierten al suspender el tratamiento.

Pensamos que el uso de inmunosupresores está justificado aún en casos de enfermedad localizada, ya que con el empleo cuidadoso de estos fármacos se logra una remisión duradera y se evitan secuelas en la mayoría de los casos.

Es difícil decidir la duración del tratamiento inmunosupresor ya que no podemos medir la cantidad de linfocitos B productores de anticuerpos anti-AChR. En teoría, sería útil monitorizar los niveles de anticuerpos, sin embargo, en algunos pacientes no es posible documentar su presencia, probablemente por que existan anticuerpos contra otros epítopos, que no son detectados por los métodos actualmente disponibles.

En nuestro departamento se continúa el tratamiento inmunosupresor durante un año después de que se logra la remisión total de los síntomas.

Se ha reportado el uso de otros inmunodepresores (Ciclosporina A, azathioprina), e inmunomoduladores (gamaglobulina IV) en el tratamiento de la MGJ, sin embargo, no contamos con experiencia en el empleo de estos medicamentos.

3. El empleo de **timectomía** en el tratamiento de la miastenia gravis ha sido muy controvertido, en especial en la edad pediátrica ya que implica la extirpación de un órgano inmune primario. Se considera justificada en caso de MGJ asociada a timoma y en pacientes adultos, ha demostrado ser de utilidad en la mayoría de los pacientes en que se realiza. En nuestro servicio consideramos que el empleo de esta modalidad terapéutica está contraindicado en niños. Se practicó timectomía en uno de los pacientes de este estudio antes de acudir a nuestra institución, sin embargo, no presentó mejoría clínica.

4. El empleo de **plasmaféresis** se considera de utilidad en los pacientes con cuadros graves de MGJ. Disminuye rapidamente los títulos de anticuerpos anti-ACh, sin embargo, el efecto es transitorio por lo que sólo debe usarse mientras se logra el efecto deseado con el tratamiento definitivo. El procedimiento es riesgoso y requiere de personal médico y paramédico capacitado. Se realizó plasmaféresis en dos pacientes del grupo II con crisis miasténica con buenos resultados. Sólo se realizó plasmaféresis en un paciente del grupo I, antes de ser visto por nuestro servicio.

En la actualidad se considera que la mortalidad de los pacientes con miastenia gravis es muy baja y prevenible. La mortalidad por crisis miasténica se ha reducido drásticamente gracias a los avances en terapia intensiva. Algunos autores atribuyen la mortalidad a largo plazo a complicaciones secundarias al empleo de inmunodepresores, sin embargo, la calidad de vida ha mejorado notablemente con el empleo de estos medicamentos y las complicaciones pueden prevenirse cuando se monitoriza adecuadamente al paciente (3,17). En nuestra serie no tuvimos casos de mortalidad y al menos 10 pacientes tienen un seguimiento de cinco años o más.

Se presentaron recaídas en ambos grupos. Sólo en cinco casos las recaídas estuvieron relacionadas con falla terapéutica o recaída al descender la dosis de medicamentos (reactivación), el resto estuvo relacionado con factores externos (infecciones, administración irregular del medicamento, indicación de inmunoterapia alergenica y postparto).

CONCLUSION

1. Debido a que el principal mecanismo fisiopatogénico en la miastenia gravis juvenil es la agresión mediada por autoanticuerpos contra el receptor de actilcolina, el tratamiento debe estar dirigido a la disminucion o desapareción de los mismos.

2. El uso simultáneo de anticolinesterásicos, esteroides e inmunodepresores en los pacientes con miastenia gravis juvenil tiene buenos resultados, con pocos efectos secundarios y remisiones clínicas duraderas.

3. No se presentaron defunciones durante el seguimiento de todos los pacientes incluídos en el estudio.

Tabla 1. Diagnóstico de los pacientes con miastenia gravis juvenil

CLINICA	EDROFONIO	NEOSTIGMINA	EMG	Ac. ACHR	OCULAR	GENERALIZADA	
+			+	+	0	1	
+	+				8	1	
+	+		+		3	4	
+			+		1	3	
+	+		+	+	1	0	
+					1	2	
+	+			+	1	0	
+		+	+		0	1	
27	**18**	**1**	**14**	**3**	**15**	**12**	**P=0.17**

Tabla 2. Caracteristicas generales

	OCULAR	GENERALIZADA	
	n =15	n=12	p=
EDAD (años,meses)	6a9m ± 4a8m	10a3m ± 4a4m	0.45
SEXO			0.81
Femenino	13	10	
Masculino	2	2	
DIAGNOSTICO DE INGRESO			0.27
Miastenia gravis	15	10	
Tumor intracraneano	0	1	
LES	0	1	
ENFERMEDAD PREVIA			0.23
IVAS	3	5	
AHF AUTOINMUNIDAD	0	1	0.26
DURACION DEL P.A. (meses,dias)	30m21d ± 40m	11m22d ± 13m21d	0.66
PREDOMINIO DE SINTOMAS			
Vespertino	15	9	
No especificado	0	3	

Abreviaturas: LES, lupus eritematoso sistémico; IVAS, infección de vias aéreas superiores; AHF, Antecedentes heredofamiliares; P.A., Padecimiento actual.

TABLA 3. Signos y síntomas

	OCULAR n=15	GENERALIZADA n=12	p *
Ptosis palpebral			0.10
Unilateral	3	0	
Bilateral	12	12	
Fatiga fácil	0	11	0.000002
Diplopia	2	7	0.012
Disfagia	0	9	0.00005
Dif. para hablar	0	9	0.00005
Dif. para masticar	0	8	0.0002
Sialorrea	0	6	0.002
Dificultad Respiratoria			0.026
Leve	0	5	
Moderada	0	2	
Severa	0	1	
Intubación orotraqueal	0	3	0.04
Fasiculaciones	0	1	0.26

Tabla 4. Laboratorio y gabinete

	OCULAR	GENERALIZADA	p=
PCR (n=17)	1	1	0.79
Factor Reumatoide (n=21)	2	1	0.61
CH 50 (Uhem/ml) (n=22)	164.8 ± 59.7	258.6 ± 369.5	0.57
Crioglobulinas (mg/ml) (n=20)	91.3 ± 49.8	87.8 ± 99.0	0.52
AAN (n=22)	2	1	0.67
IgG (mg/dl) (n=8)	1561.4 ± 183.1	1058.3 ± 197.7	0.32
IgM (mg/dl) (n=8)	259.4 ± 68.9	169.0 ± 79.9	0.42
IgA (mg/dl) (n=8)	205.6 ± 30.6	167.6 ± 160.5	0.42
Rx de torax			0.16
Normal	10 (13)	10 (11)	
Consolidación	0	1	
Discreto ensanchamiento	3	0	
EMG			0.22
Patrón miastenico	5 (9)	9 (11)	
Negativo	4	2	
No se realizó	6	1	

Abreviaturas: PCR, proteina C reactiva; CH 50, complemento hemolítico al 50%; AAN, anticuerpos antinucleares; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IgA, inmunoglobulina A; Rx, radiografía; EMG, electromiografía.

Tabla 5. Tratamiento final

	OCULAR	GENERALIZADA	p=
AC + IS	3	1	
E + IS	4	0	
AC + E.+ IS	7	9	
AC + E + IS + P	1	2	
Total	15	12	**0.16**

Abreviaturas: AC, anticolinesterásico; E, esteroide; IS, inmunosupresor; P, plasmaféresis.

Tabla 6. Complicaciones durante el tratamiento

	OCULAR n= 6	GENERALIZADA n= 6	**p= 0.62**
INFECCION	6	5	
CISTITIS HEMORRAGICA*	0	1	
PANCITOPENIA*	0	1	

* en un mismo paciente

Tabla 7. Infecciones durante el tratamiento

	OCULAR n=6	GENERALIZADA n=5
Micosis superficial	2	1
Varicela	1	2
Neumonia	0	2
Parotiditis	1	0
Bronquitis	0	1
IVU	0	1
Absceso dental	1	0
Absceso ungueal	1	0
Estomatitis aftosa	0	1
Impétigo	0	1
Sinusitis	0	1
Escabiasis	0	1

Abreviaturas: IVU, infección de vias urinarias.

Tabla 8. Tiempos de tratamiento, seguimiento y vigilancia.

	OCULAR	GENERALIZADA	p=
Tiempo de tratamiento	27m9d ± 10m15d	38m15d ± 19m12d	0.40
Tiempo de seguimiento	48m3d ± 23m21d	57m21d ± 27m3d	0.30
Tiempo de vigilancia	29m9d ± 22m12d	21m 6d ± 17m21d	0.39

Tabla 9. Estado actual

	OCULAR n=15	GENERALIZADA n=12	p= 0.31
Asintomático sin tratamiento	13	9	
Abondonó tratamiento	1	3	
Secuelas oftalmológicas	1	0	

Tabla 10. Total de recaídas.

	OCULAR n=6	GENERALIZADA n=6	p= 0.09
Una recaída	5	2	
Dos recaídas	0	4	
Tres recaídas	1	0	

Tabla 11. Causas de recaídas

	OCULAR	GENERALIZADA	p=
Infección			0.28
-IVAS	3	1	
-Varicela*	0	1	
-Bronconeumonía*	0	1	
Administración irregular	2	0	
Abandono de tratamiento	1	0	
Otras			0.27
- Inmunoterapia para alergia	1	0	
-Reactivación autoinmune	1	4	
-Postparto	0	1	
No especificado	0	2	

Abreviaturas: IVAS, infección de vías aéreas superiores.

* mismo paciente

Tabla 12. Estado clínico antes de recaer.

	OCULAR	GENERALIZADA	p=
Asintomático sin tratamiento	3	5	0.89
Asintomático con tratamiento	4	4	
Sintomático con tratamiento	1	1	

BIBLIOGRAFIA

1. Rose JW, McFarlin DE. Myasthenia gravis. En: Samter M, ed. Immunological diseases. Boston/Toronto: Little Brown Company, 1988;1851-74

2. Fleming JO, Weiner LP. Neurologic disorders. En: Stiehm ER, ed. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989; 666-87

3. Linton DM, Philcox D. Myasthenia gravis. Dis Mon 1990; 36: 603-37

4. Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Ann Neurol 1984; 16: 519-34.

5. Seybold ME. Myasthenia gravis. A clinical and basic science review. JAMA 1983; 250: 2516-21

6. Fenichel GM. Myasthenia gravis. Pediatr Ann 1989; 18: 432-8

7. Parke JT. Diseases of the neuromuscular junction. En: Oski FA, ed. Principles and practice of pediatrics. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1990. 1893-8

8. Fenichel GM. Clinical syndromes of myasthenia in infancy and childhood. Arch Neurol 1978; 35: 97-103.

9. Jablecki CK. Electrodiagnostic evaluation of patients with myasthenia gravis and related disorders. Neurol Clin 1985;3:557-72.

10. Liblau R, Fisher AM, Shapiro DE, Morel E, Bach J-F. The frecuency of selective IgA deficiency in myasthenia gravis. Neurology 1992;42: 516-8

11. Protti MP, Manfredi AA, Horton RM, Bellone M, Conti-Tronconi BM. Myasthenia gravis recognition of a human autoantigen at the molecular level. Immunol Today 1993,14 : 363-8.

12. Kelly JJ, Daube JR, Lennon VA, Howard FM, Younge BR. The laboratory diagnosis of mild myasthenia gravis. Ann Neurol 1982;12: 238-42.

13. Lennon VA. Myasthenia gravis. Diagnosis by assay of serum antibodies. Mayo Clin Proc 1982;57: 723-4.

14. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:1246-52.

15. Oger J, Kaufman R, Berry K. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: use of a qualitative assay for diagnostic purposes. Can J Neurol Sci 1987;14:297-302

16. Tindall RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis. Biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. Ann Neurol 1981,10:437-47.

17. Verma P, Oger J. Treatment of acquired autoimmune myasthenia gravis: a topic review. Can J Neurol Sci 1992;19:360-75.

18. Keys PA. Blume RP. Therapeutic strategies for myasthenia gravis. DICP Ann Pharmacother 1991; 25:1101-8.

19. Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. Eur J Pediatr 1992;151:215-7

20. Cosi V, Cittorio A, Lombardi M, Piccolo G, Romani A, Erbetta A . Effectiveness of steroid treatment in myasthenia gravis: a retrospective study. Acta Neurol Scand 1991;84:33-9.

21. Kaplan I, Blakely BT, Pavlath GK, Travis M, Blau HM. Steroids induce acetylcholine receptors on cultured human muscle: implications for myasthenia gravis.Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 8100-4.

22. Arsura E. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Clin Immunol Immunopathol 1989;53:S170-9.

23. Soueidan SA, Dalakas MC. Treatment of autoimmune neuromuscular diseases with high dose intravenous immunoglobulin. Pediatr Res 33 1993; S95-100.

24. Steinman L. Development of antigen-specific therapies for autoimmune disease. Mol Biol Med 1990; 7: 333-9.

25. Steinman L, Mantegazza R. Prospects for specific immunotherapy in myasthenia gravis FASEB J 1990;4: 2726-31