

ARTÍCULOS ORIGINALES

Miastenia grave. A propósito de 50 pacientes

Myasthenia gravis. Presentation of 50 patients

Dr. Regino Rodríguez Acosta; Dr. Edelcio Dorta Rodríguez; Dra. Yamilet Villalonga Moras; Dr. Orestes Herrera Lorenzo

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar a pacientes con miastenia gravis durante 1994 hasta 2001 el universo ascendió a 50 pacientes cuyos datos se procesaron utilizando el paquete estadístico Microstad; predominó la miastenia tipo II b (28 %) seguido por la tipo II a y IV (26 %) para cada una; predominaron las mujeres con el 64 %. El lupus eritematoso sistémico fue la enfermedad asociada más frecuente (6 %); dentro de las manifestaciones clínicas la ptosis palpebral bilateral se presentó en el 88 % del universo seguida por la debilidad de la cintura escapular sólo con el 32 %. La hiperplasia tímica fue el diagnóstico más frecuente, tanto desde el punto de vista tomográfico como histológico; los anticuerpos antimúsculo estriados, cardíaco y liso tuvieron frecuencias con discretas diferencias (46 %, 44 %, 42 %, respectivamente) mientras que, los HLA DRW3 y B25 ocuparon el primer lugar con el 22 %.

DeCS: MIASTENIA GRAVE/diagnóstico/clasificación.

ABSTRACT

A descriptive study was carried out with the aim of characterizing patients with myasthenia gravis, during 1994 to 2001; the universe comprised 50 patients whose data were processed using the statistic package microstat; myasthenia type IIB (28 %) prevailed, followed by type IIa and IV (26 %) for each; women with 64 % prevailed, lupus erythematosus disseminated was the diseases associated more frequent (6 %); among clinical manifestation bilateral palpebral ptosis presented in 88 % out of the universe followed by weakness of the scapular waist weakness only with 32 %. Thymic hyperplasia was the most frequent diagnosis either from the tomographic point of view or histologic; striated; cardiac and smooth antimuscle antibodies had frequencies with discute differences (46 %; 44 %, 42 %) respectively, while HLA, DRW·3 and Be 5 occupied the first place with 22 %.

DeCS: MYASTHENIA gravis/diagnosis/classification.

INTRODUCCIÓN

La miastenia grave (MG) fue descrita por primera vez hace más de 300 años por *Thomas Willies*, mientras que *Jolly* en 1895 fue el primero en usar el término MG al cual añadió el concepto pseudoparalítica para indicar la falta de cambios estructurales en la autopsia. ¹⁻⁵ La MG es una enfermedad crónica de la unión neuromuscular de naturaleza autoinmune que afecta la musculatura estriada generalmente de localización proximal y los músculos inervados por los pares craneales, con debilidad fluctuante que aumenta con el ejercicio y mejora con el reposo y la administración de inhibidores de la colinesterasa e inmunosupresores. ⁴⁻⁷

La debilidad generalizada se ve en el 85 % de los pacientes con mayor afectación de la musculatura de los miembros proximales, diafragmática y extensores del cuello; los músculos extraoculares se afectan en el 90 %, ^{8,9} es más frecuente en mujeres y se le estima una prevalencia mundial de 50-125 casos por millón de habitantes. ¹⁰

En Cuba existen varios grupos de trabajo y centros de investigación dedicados a la atención y seguimiento de estos pacientes, principalmente el Instituto de Neurología, Hospital Hermanos Ameijeiras, Hospital Saturnino Lora, Hospital Manuel Ascunce Domenech de Camagüey, entre otros.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente mencionados se motiva la caracterización de un grupo de pacientes con MG, las principales enfermedades asociadas, las manifestaciones clínicas, los resultados de la tomografía axial computarizada (TAC) y la biopsia tímica, así como los anticuerpos y las especificidades del HLA más frecuentes.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo con el objetivo de caracterizar a pacientes con miastenia grave atendidos en el Hospital Provincial Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey durante 1994 hasta el 2001.

El universo de la investigación ascendió a 50 pacientes a partir de los 14 años de edad en cuyas historias clínicas estaban reflejados los elementos clínicos y exámenes indispensables (especialmente electromiografía, tomografía axial y anticuerpos antiórganos específicos) para el diagnóstico de esta enfermedad. Se excluyeron los pacientes fallecidos y los que no tenían estudio tomográfico, inmunológico y del HLA.

Recolección y procesamiento de datos:

Se confeccionó una encuesta cuyas variables se reflejan en el texto y en cinco tablas; los datos obtenidos se procesaron en una microcomputadora IBM utilizando el paquete estadístico Microstad con el fin de obtener las distribuciones de frecuencias con valores absolutos y relativos, estadística descriptiva y test de hipótesis de proporciones. Se trabajó con el 95 % de confiabilidad.

Control semántico:

1. Para la clasificación de miastenia grave se utilizó la clasificación clínica de *Ossermann y Genkins*⁵
 - a) Tipo I (ocular) : afecta solamente los músculos oculares
 - b) Tipo IIa : debilidad generalizada de los músculos esqueléticos
 - c).Tipo IIb: debilidad generalizada de los músculos esqueléticos y bulbares
 - d) Tipo III (aguda fulminante): comienzo rápido con una crisis miasténica.
 - e) Tipo IV: debilidad generalizada con síntomas severos, ataques bulbares frecuentes y crisis respiratoria.
2. Biopsia tímica: Sólo se realizó a los 21 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente para practicar timectomía.
3. Para las enfermedades asociadas sólo fueron consideradas aquellas que estaban adecuadamente avaladas en las historias clínicas con los exámenes complementarios necesarios para su diagnóstico, así como con los criterios clínicos vigentes.
4. La determinación de autoanticuerpos y las especificidades de los antígenos HLA se realizaron en coordinación con instituciones y grupos de investigación de La Habana: Instituto de Neurología y Hospital "Hermanos Ameijeiras", empleando los métodos convencionales y estandarizados para su realización; en el HLA se empleó método serológico microlinfocitotoxicidad.

RESULTADOS

Con respecto a la relación entre el tipo de MG y el sexo la tipo IIb fue la más frecuente pues ocupó el 28 %, seguida con igual porcentaje (26 %) por las tipo IIa y tipo IV. En esta relación predominó el sexo femenino con el 64 %, resultando estadísticamente significativo ($P = 0,0196$). (Tabla 1)

Tabla 1. Relación según tipo de miastenia y sexo

Tipo de Miastenia	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Tipo I	3	6	6	12	9	18
Tipo II a	4	8	9	18	13	26
Tipo II b	6	12	8	16	14	28
Tipo III	-	-	1	2	1	2
Tipo IV	5	10	8	16	13	26
TOTAL	18	36	32	64*	50	100

Fuente: Encuestas * P=0, 0196

Entre las principales enfermedades asociadas el lupus eritematoso sistémico ocupó el 6 %, seguido por la artritis reumatoide y la diabetes mellitus con el 4 % para cada una y por último la colitis ulcerativa inmunológica sólo con el 2 %. Sin embargo, debe destacarse que el 90 % de los enfermos no tenían enfermedades asociadas, pues sólo en cinco pacientes (10 %) se demostró la presencia de dichas entidades. (Tabla 2)

Tabla 2. Principales enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas	No.	%
Lupus eritematoso sistémico	3	6
Artritis reumatoide	2	4
Diabetes mellitus	2	4
Colitis ulcerativa inmunológica	1	2

Fuente: Encuestas

Relacionado con las principales manifestaciones clínicas que presentaron estos pacientes, dentro de ellas predominó la ptosis palpebral bilateral con el 88 % (P = 1, 300 E - 05) seguida por la debilidad de la cintura escapular con el 32 %, luego con el 16 % la debilidad de la musculatura ocular; el 10 % presentó debilidad de la

musculatura bulbar, el 8 % se manifestó con debilidad del maxilar y sólo el 6 % con disfagia. (Tabla 3)

Tabla 3. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	No.	%
Ptosis palpebral bilateral	44	88*
Debilidad de la cintura escapular	16	32
Debilidad de la musculatura ocular	8	16
Debilidad de la musculatura bulbar	5	10
Debilidad del maxilar	4	8
Disfagia	3	6

Fuente: Encuestas * P=1, 300 E-05

La tomografía se le realizó a todo el universo (50 pacientes) su principal resultado fue la hiperplasia tímica (46 %), aunque con escasa diferencia numérica resultó normal en el 44 %; en el estudio histológico (que sólo se le realizó a 21 enfermos que fueron operados) el principal hallazgo también resultó ser la hiperplasia tímica con el 66, 6 % (P = 0, 0127), seguida por el timoma con el 23, 8 %, e histología normal sólo en el 9, 5 %. (Tabla 4)

Tabla 4. Principales resultados tomográficos e histopatológicos

Resultados	No.	%
TAC		
Hiperplasia Tímica	23	46
Timoma	5	10
Normal	22	44
Biopsia		
Hiperplasia tímica	14	66,6**
Timoma	5	23,8
Normal	2	9,5

Fuente: Encuestas ** P=0, 0127

Con respecto a los autoanticuerpos más frecuentes, así como las especificidades del HLA; el anticuerpo antimúsculo estriado se encontró en el 46 % de los casos y con porcentos discretamente inferiores al anticuerpo antimúsculo cardíaco y antimúsculo liso con el 44 % y 42 %, respectivamente. Los HLA más frecuentes fueron el HLA DRW3 y HLA B27 con el 22 % para cada uno. (Tabla 5)

Tabla 5. Principales autoanticuerpos y especificidades de HLA en estos enfermos

Autoanticuerpos	No.	%
Ac antimúsculo estriado	23	46
Ac antimúsculo cardíaco	22	44
Ac antimúsculo liso	21	42
Especificidades HLA	No.	%
HLA DRW3	11	22
HLA B27	11	22
HLA DR3	8	16
HLA DRW	6	12
HLA DRW4	5	10
HLA B8	2	4
HLA A26	2	4
HLA A24	1	2

DISCUSIÓN

La MG según reporte de algunos autores ¹¹ es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia estimada entre 50-175 enfermos por millón de habitantes, con una incidencia anual estimada entre dos y 15 personas por millón de habitantes. En relación al sexo los resultados de esta serie son coincidentes con los mencionados por autores locales, ¹² aunque la proporción mujer-hombre fue algo más baja (1,78: 1) se aproxima a la reportada por publicaciones nacionales (3:1) ¹¹

Fue Osseman, ⁵ quien en 1958 propuso la primera clasificación clínica de la enfermedad; en cuanto a su frecuencia, investigaciones como la de Amaro Hernández y colaboradores ¹³ de 217 pacientes el 68,9 % presentó el tipo IIb, la menos frecuente fue el tipo IV; para otros autores como Mora y Cortés, ¹⁴ de Barcelona la frecuencia estimada resulta del 15 al 20 % para el tipo I; el 30 % para el IIa; el 20 % para el IIb y por último los menos frecuentes el grupo III y IV con el 11 y 9 %, respectivamente. Debe destacarse que la mayoría de las series publicadas le atribuyeron la menor frecuencia al tipo fulminante agudo (III) llegando a porcentajes inferiores del 4 ^{2, 3, 13} presente en miasténicos; en la serie reportada por González Zaldívar ¹⁵ se encontró como principal enfermedad

autoinmune asociada el hipertiroidismo con el 3, 8 %, seguido por la colitis ulcerativa idiopática con el 0, 6 %; otros estudiosos del tema plantean que casi en 10 % de estos enfermos se demuestra alguna enfermedad autoinmune concurrente, fundamentalmente lupus eritematoso sistémico, hipertiroidismo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, pénfigo, colitis ulcerosa, entre otras. ^{6, 8, 16} Para otros estas entidades se relacionan más con la MG según la presencia o no de timoma, ^{6, 17, 18} a pesar de que la diabetes mellitus ocupó el segundo lugar no se encontraron suficientes referencias al respecto, posiblemente esté relacionado no sólo con fenómenos autoinmunes sino también con la prevalencia local de esta enfermedad.

Las alteraciones clínicas características de la MG son debilidad y fatiga muscular⁷. *Pila y colaboradores* ¹¹ encontraron al igual que en este trabajo mayor afectación del elevador de los párpados, así como de la musculatura extrínseca del ojo. Otras referencias extranjeras señalan como síntomas iniciales únicamente los oculares en el 40 % de los casos; llegando al 10 % la debilidad de la musculatura bulbar y de las extremidades. ^{5, 6}.

No es hasta los años 60 que comienzan a aparecer series de pacientes miasténicos clasificados según la histología del timo, la sensibilidad de este estudio histopatológico resulta mayor en comparación con la TAC o resonancia magnética, ^{13, 17, 19, 20} sin embargo, para otros autores ¹⁵ la relación del timo con la MG y otras enfermedades inmunitarias no está claramente demostrada, aunque sí se ha visto una relación estadística en el 75 % de estos pacientes, la hiperplasia tímica ocupa el 65 %.

No se conoce con exactitud la forma en que se inicia y mantiene la respuesta inmune en la MG; no es hasta 1960 en que Simpson e independientemente Nastuk, ⁵ teorizaron que un mecanismo autoinmune debía ser operativo en esta entidad, los anticuerpos antimúsculo estriado pueden alcanzar el 90 % en los casos de MG con timoma. En esta serie se demostró una frecuencia similar de los autoanticuerpos referidos.

La asociación de diferentes tipos de MG con genotipos HLA específicos indicaría que la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad está genéticamente controlada. ^{15,16}

La hiperplasia tímica y la MG se asocian frecuentemente en los alelos HLA DR3 y HLA B8, mientras que en los pacientes sin timoma y un inicio después de los 40 años son más frecuentes HLA A3 o B7 o DRW2. ^{5, 6, 13, 17} En esta serie no hubo coincidencia exacta con estos resultados.

CONCLUSIONES

Predominó el sexo femenino y fue la miastenia tipo IIb la forma clínica más frecuente seguida por la tipo IIa y tipo IV. La principal manifestación clínica encontrada fue la ptosis palpebral bilateral seguida por la debilidad de la cintura escapular. La hiperplasia tímica fue el hallazgo más frecuente, tanto tomográfico como histológico. Los autoanticuerpos detectados no tuvieron diferencias significativas en cuanto a su frecuencia y los HLA más frecuentes fueron: DRW3 y B27.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newson Davis J. Diseases of the neuromuscular function. In: Asbury AK, Mc Kham GM, Mc Donald, eds. Diseases of the nervous system. London: Heineman; 1992. P 197 – 212.
2. Drachman DB. Myasthenia Gravis. New Eng J Med 1994; 330 (25 : 1797 – 810.
3. Vega Garcés Ws, Aguilera PO, Nuñez GL, González L. Miastenia Gravis in Denmark; a longitudinal and comprehensive population. Principles of neurology [Monografía en CD ROM]. Raymond D. Adams, Maurice V, Allan H. Ropper. 6th ed. 1998, P. 1051-60.
4. Andreoli ET, Carpenter JC, Bennett CJ, Plumff Cecil. Essential of medicine. 4^{ta} ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p: 921-23.
5. Drachman DB. Miastenia Grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular. En: Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Martín, Kasper et al. Principios de Medicina Interna 14 ed. Madrid: Mc Graw Hill; 1998. p: 2812 – 16.
6. Rackel R. Conns Current Therapy. Myasthenia Gravis. Madrid: WB Saunders; 1998. P: 929 – 35.
7. Tierney LM, Mapheo ST, Papadalws MA. Diagnóstico clínico y tratamiento. 33 ed. México: Manual Moderno; 1998. P 965-67.
8. León González R., Cisneros LA, González LS. Estudio Epidemiológico de la miastenia gravis en Cuba. Rev Neurol 1987; 12; 237-43.
9. Figueroa Llorén J. Miastenia Gravis una enfermedad poco conocida. Avances médicos de Cuba 2001; 23 (26): 50-5.

10. Pila Pérez R, García C, Amador B. Resultados de la plasmaféresis terapéutica en la miastenia grave refractaria: Rev Cubana Med 1987; 26: 37-41.
11. Amaro Hernández A, Pérez N, Llorén F. Características clínicas de 217 pacientes miasténicos clasificados de acuerdo con la histología del timo. Rev Cubana Med 1997; 36 (3-4): 167 – 72.
12. Mora A, Cortés C, Mateu ME, Pla M, Cabarrocas E. Miastenia Gravis. Rev Esp Anestesiología Reanim 1990; 37: 284-90.
13. González Zaldívar A, Pérez NG, Llorén F. Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia grave en 217 pacientes timectomizados. Rev Cubana Med 1997; 36 (3- 4): 161-66.
14. Villena Arnaiz A, Blas Pérez M, Lestache G, Artal PE. Inmunopatología. Alteraciones inmunológicas del sistema nervioso periférico. Madrid: Editorial Síntesis; 1997. P 301-02.
15. Pérez Nellar, Negrín A, Llorén JA, Ferrá A, Pardo A, Parris N. Timectomía en la miastenia gravis: evolución a largo plazo y factores pronósticos. Rev Neurol 2000; 30 (9): 801-6.
16. Pérez Nellar J, Rodríguez A. Falsos negativos en el diagnóstico de la miastenia gravis. Rev Neurol 2000; 30 (8): 712-15.
17. Gómez Fernández L, Vega TH, Lestayo O. Electromiografía de fibra única en el diagnóstico de la miastenia gravis. Rev Neurol 2000; 30 (7): 609-13.
18. León S, Lotes de AF. Miastenia gravis crónica que simula distrofia muscular en el oriente de Colômbia. Rev Neurol 2001; 32 (2): 145-47.
19. Careey CF, Lee Hans Woeltje K. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 29th ed. Missouri: Lippincott- Raven; 1998. P 491-2.

Recibido: 3 de marzo de 2003

Aprobado: 12 de noviembre de 2003

Dr. Regino Rodríguez Acosta. Especialista II grado y Profesor de Medicina Interna. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech Camagüey, Cuba.