

Miastenia Gravis Juvenil

Diego Güilcapi L.¹

Servicio de Pediatría, Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Ibarra, Ecuador

¹ Servicio de Pediatría, Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Ibarra, Ecuador.

Correspondencia:
Diego Güilcapi L.
E-mail: diegofranciscogl@gmail.com
Av. Victor Manuel Guzman y Brasil. 1er piso
Servicio de Pediatría.
Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Ibarra, Ecuador

Fecha de Recepción: 12/1/2013
Fecha de Aceptación: 14/5/2012

Rev Med HJCA 2013;5(2):187-90
doi: 10.14410/2013.5.2.187

Resumen

Introducción. Una de las patologías autoinmunes mejor estudiadas es la Miastenia Gravis, su diagnóstico representa un reto clínico, tanto por su forma de presentación como por su escasa prevalencia; la confirmación del diagnóstico mediante la presencia de anticuerpos no siempre es posible por lo que los estudios electrofisiológicos son una ayuda diagnóstica, los enfoques de tratamiento dependen tanto de la forma de presentación como de la edad y evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Caso clínico. Paciente femenina de 9 años de edad, valorada por disminución de fuerza en miembros superiores, con dificultad para la masticación y deglución. Durante el interrogatorio refirió episodios de diplopía y ptosis palpebral de presentación vespertina de dos meses de evolución. Se descartaron infecciones.

Evolución. Con la sospecha de Miastenia Gravis se realizó determinación de anticuerpos anti-receptores de acetilcolina positivos, estimulación repetitiva supramáxima de orbiculares derecho e izquierdo que fueron positivos para enfermedad de unión neuromuscular. El tratamiento fue con inmunoglobulina intravenosa con lo que presentó mejoría de sintomatología, posteriormente se inició tratamiento por vía oral con inmunosupresores

Conclusión. La miastenia gravis se confirmó con la determinación de anticuerpos anti-receptores de y la estimulación repetitiva supramáxima de orbiculares derecho e izquierdo. El tratamiento fue en base a la administración de inmunoglobulina intravenosa con lo que presentó mejoría de sintomatología, posteriormente se inició tratamiento por vía oral con inmunosupresores con remisión en 8 meses de seguimiento.

Descriptores DeCS: miastenia gravis, pediatría, inmunoglobulina.

Cutaneous Juvenile Myasthenia Gravis

Summary

Background. One of the best studied autoimmune diseases is the Myasthenia Gravis, its diagnosis is a clinical challenge, both in its presentation and its low prevalence, the confirmation of the diagnosis by the presence of antibodies is not always possible so the electrophysiological studies are a diagnostic aid, treatment approaches depend on both the presentation and the age and evolution of the disease at diagnosis.

Case report. Female patient, 9 years old, as assessed by decreased strength in the upper limbs, difficulty chewing and swallowing. During questioning referred episodes of diplopia and ptosis evening presentation two months. Infections were discarded.

Evolution. With Myasthenia Gravis suspicion determination is made of anti-

acetylcholine receptor positive, supramaximal repetitive stimulation of right and left orbicularis were positive for neuromuscular junction disease. Treatment was with intravenous immunoglobulin which showed improvement of symptoms, the patient was initiated with oral immunosuppressants.

Conclusion. *In the present case myasthenia gravis was confirmed by the determination of anti-receptor antibody and repetitive supramaximal stimulation of left and right orbicularis. The treatment was based on the administration of intravenous immunoglobulin which showed improvement of symptoms, the patient was initiated with oral immunosuppressants in remission at 8 months follow-up.*

Keywords: *myasthenia gravis, pediatrics, immunoglobulin.*

Introducción

Patología reconocida en 1879 por Erb y denominada como tal desde 1956, la Miastenia Gravis es la enfermedad autoinmune, con mayor prevalencia observada en niños de países asiáticos [1-2]. Su forma de presentación puede ir desde una afectación inicialmente ocular y ser el motivo de consulta inicial con un oftalmólogo hasta una crisis miasténica que obligue a soporte ventilatorio por compromiso diafragmático. A pesar de su etiología autoinmune, no en todos los casos se puede demostrar la presencia de anticuerpos pero se debe considerar en el contexto familiar patologías como Lupus Eritematoso Sistemico (LES), artritis reumatoide. En su tratamiento se puede utilizar inmunomoduladores, inhibidores de la acetilcolinesterasa o tratamiento quirúrgico (timectomía) en caso de ser necesario, se han reportado también casos con remisión espontánea.

Caso Clínico

Paciente femenina de 9 años de edad, nacida y residente en Chone, con antecedente familiar de su tía paterna diagnosticada de LES. La paciente fue traída por su madre por disminución de fuerza en miembros superiores, con dificultad para la masticación y deglución, durante el interrogatorio refirió



Fig 1
Ptosis palpebral

episodios de diplopía y ptosis palpebral de presentación vespertina (fig 1), de aproximadamente dos meses de evolución. Los estudios iniciales fueron negativos para la presencia de un proceso infeccioso agudo, se realizaron estudios de neuroimagen (fig 2) que no demostraron alteración anatómica. Durante su hospitalización se apreció ptosis, dificultad para la deglución de sólidos, disartria, disminución de fuerza en cuatro extremidades que llegaba a causar dificultad para bipedestación y deambulación, con incapacidad para sujetar objetos con las manos. La sintomatología empeoraba con el transcurso del día. De forma característica el examen físico realizado en las primeras horas de la mañana evidenciaba ligera disminución de fuerza en miembros superiores, dificultad para la masticación y deglución, disminución de la hendidura palpebral, sin alteración para la marcha; ptosis, dificultad para caminar y astenia generalizada, fueron más evidentes en la tarde y noche, momento en el que obligaban a paciente a permanecer en reposo.

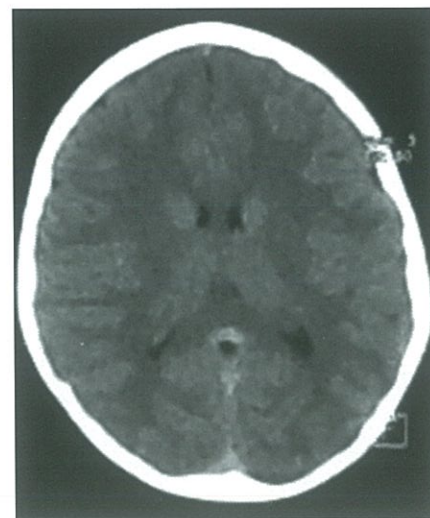
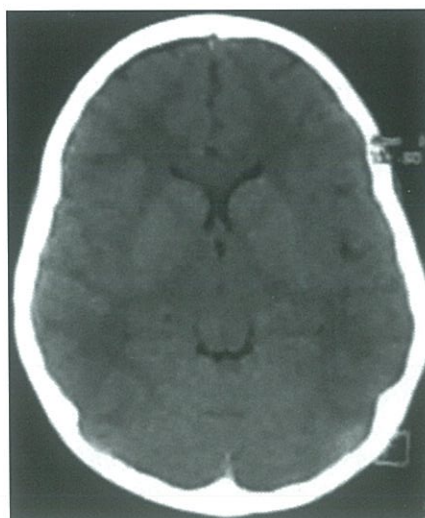


Fig 2
TAC de cráneo normal

Evolución

Con la sospecha de Miastenia Gravis se realizó determinación de anticuerpos anti-receptores de acetilcolina con valor de 0.5 nmol/L (positivos), estimulación repetitiva supramáxima de orbiculares derecho e izquierdo que fueron positivos para enfermedad de unión neuromuscular. Una vez confirmado el diagnóstico se administró inmunoglobulina intravenosa con lo que presentó mejoría de sintomatología, posteriormente se inició tratamiento por vía oral con inmunosupresores llegando a darse el alta para seguimiento por consulta externa en donde la paciente continúa siendo evaluada hasta el momento durante 8 meses.

Discusión

A pesar de que la incidencia y prevalencia de esta patología en la niñez es variable según la región geográfica y la etnia, se observa mayor prevalencia en poblaciones asiáticas [2-5], siendo los músculos extraoculares los primeros afectados lo que provoca que síntomas como visión borrosa, diplopía, estrabismo, ptosis (más común y notable) [1, 6] sean los primero en ser apreciados, pudiendo llegar a causar ambliopía persistente. Esta forma denominada Miastenia Gravis Ocular se presenta con mayor frecuencia en niños prepuberales afectando por igual a ambos sexos, en la edad peri y postpuberal la afec-

tación es mayor en mujeres, pudiendo llegar a empeorar los síntomas durante la menstruación [1,5], una proporción importante de pacientes con esta forma de Miastenia presentan anticuerpos positivos. Además en el contexto de pacientes asiáticos con forma ocular de la enfermedad se debe descartar hipertiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune aún sin clínica evidente [3], la incidencia de sintomatología ocular aislada está entre 29-97% [4].

De acuerdo a la edad de presentación se la puede clasificar como neonatal, juvenil, de inicio en la edad adulta [4] siendo las primeras condiciones raras en la infancia pero de forma particular en este grupo de edad se han observado altas tasas de remisión espontánea 15-34,7% excepto en descendientes de africanos [4,5].

En el período neonatal se puede presentar una forma transitoria de la enfermedad ocasionada por el paso transplacentario de Ac maternos. La presentación de la forma juvenil comprende edades desde los 2 años hasta los 10 años para ser calificada como tal, de forma característica presentan debilidad motora fluctuante a lo largo del día sin una causa que la explique [7] puede también presentar síntomas como dificultad para la masticación, deglución, torpeza en la marcha, hipofonación, voz nasal; los síntomas oculares descritos previamente son los primeros en presentarse, inclusive la diplopía es susceptible de ser reproducida haciendo que el paciente mire hacia arriba de forma sostenida por algunos segundos [1,4,6], de acuerdo al momento de la primera atención médica se puede encontrar una constelación de síntomas tanto oculares como generales dados por progresión de la enfermedad [4], dada su forma de presentación con alteración en la deglución se debe considerar también que estos pacientes tienen mayor riesgo de infección torácica y ahogamiento [5].

Una posible forma de presentación y la más grave puede ser también como crisis miasténica [1] en la que puede existir distress respiratorio importante dado por compromiso diafragmático que puede requerir incluso soporte ventilatorio, la crisis miasténica puede desencadenarse durante estrés fisiológico, infección, cirugía incluso emociones incrementadas [8].

En la mayoría de pacientes se encuentran autoanticuerpos, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico [9] se cree que los mismos se forman por sensibilización autoinmune sin una causa definitiva, pueden ser: Anti receptores de acetilcolina, de tipo IgG1, IgG3(10); Anticuerpos anti kinasa muscular anti MUSK, identificados en el 2001[10] de mayor prevalencia en mujeres, relacionados con mayor severidad de la enfermedad, de tipo IgG4, relacionados con destrucción de la unión neuromuscular [10]. También puede encontrarse anticuerpos anti receptores de acetilcolina con "baja afinidad" que no son detectables usando los métodos estándar [2].

La demostración de anticuerpos tiene una sensibilidad de 80-85% en Miastenia generalizada y especificidad muy alta, aunque pueden presentarse falsos positivos en pacientes con timoma [10], patología relacionada y hallazgo frecuente de pacientes en quienes como terapéutica se emplea tratamiento quirúrgico siendo el diagnóstico histopatológico de hiperplasia en 33-81% en adultos [4], rara en niños pre púberes [5], en relación al tratamiento quirúrgico se requiere que el paciente tenga al menos 10 años para poder realizar timectomía, aunque existe preocupación sobre la remoción del timo cuando aún el sistema inmune esta en desarrollo [8], sin ser curativa en su totalidad ya que incluso luego de la timectomía paciente seropositivos previo al tratamiento, continúan teniendo títulos elevados de Anticuerpos anti receptores de acetilcolina (AChR) [4].

Las diferentes variedades de presentación observadas entre las etnias podría guardar relación con variación en los diferentes tipos de HLA encontrados así se puede encontrar DRw9 en asiáticos; DQ8, DR3 en caucásicos; DR5 en descendientes de africanos [4]. El diagnóstico se lo realiza en base a la historia clínica con apoyo del test de edrofonio, electromiografía, demostración de Anticuerpos séricos [1].

El test del edrofonio debe cumplir ciertas condiciones para realizarse [11] debe ser realizado por un Neurólogo experimentado y con soporte de monitorización además de personal de apoyo ya que durante su realización existe riesgo de bradicardia sintomática, asistolia, hipotensión [12] debiendo documentarse

los cambios mediante fotografías; el test consiste en administrar 0.5 mg/kg de edrofonio con incrementos sucesivos de 1mg hasta llegar a 5 mg en pacientes mayores de 1 año con un peso menor a 34 kg, en pacientes mayores a 34 kg se utiliza dosis de adultos, en pacientes de mayor edad se puede iniciar con solución salina 0,9% como placebo; el test no es específico ya que puede verse en otros trastornos de la unión neuromuscular [12] y se debe considerar falsos positivos en pacientes con glioma, malformaciones musculares, neuropatías craneales, tumores de orbita [13], esclerosis amiotrófica lateral, miopatía periférica, Sd. de Lambert Eaton [4].

En la electromiografía se aprecia una disminución de la respuesta a la estimulación repetida siendo positiva una disminución mayor al 10% de la amplitud del potencial de acción del componente motor a la 4ª o 5ª estimulación [4,5], pudiendo realizarse además electromiografía de fibra única [1].

El equipo de tratamiento además de pediatra y neurólogo pediátrico debería contar con fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo, nutricionista, terapeuta del lenguaje [5]. El tratamiento farmacológico se ha extrapolado desde estudios en adultos, [12] como tratamiento de primera línea se emplea inhibidores de la colinesterasa junto con corticoides, inmunosupresores no esteroideos, pudiendo llegarse a timectomía en caso de fracaso de tratamiento, para el tratamiento de los episodios agudos se puede emplear plasmáferesis, Ig IV [1].

La primera línea comprende el uso de piridostigmina vía oral 0.5 mg/kg/dosis (dosis máxima 60 mg) c/4-6 h mientras el paciente está despierto, pudiendo apreciarse inicio del efecto dentro de los primeros 15 a 30 minutos con duración del efecto por 3 a 4 horas [4,12], la forma de presentación puede ser en jarabe o se puede moler las tabletas para la administración en niños. La IgIV se puede usar en exacerbaciones a dosis de 1-2 mg/kg por 2 a 5 días, sin que se haya encontrado diferencias a largo plazo entre el uso de 1 o 2 mg [12] dentro de su uso efectos adversos se reporta cefalea, náusea, vómito, reacciones alérgicas, meningitis aséptica [14,15].

El uso de corticoides (Prednisona) a

0,5 mg/kg/d llegando a un máximo de 30 mg por día se emplea también realzándose incrementos cada semana hasta observar efecto (12) debiendo monitorizarse de forma cercana la velocidad de crecimiento lineal ya que podría causar disminución de la talla adulta final, otros efectos adversos son aumento de peso, acné, desmineralización ósea, problemas de comportamiento, hipertensión [12].

Otros medicamentos inmunomoduladores pueden también usarse en el tratamiento a largo plazo como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus [2,4,5,15,]. En el caso reportado, la hospitalización fue la clave que permitió apreciar el incremento de la sintomatología, se pudo realizar confirmación diagnóstica serológica con lo que se utilizó inmunoglobulina intravenosa con evolución satisfactoria sin encontrarse efectos adversos, luego el tratamiento consistió en piridostigmina VO con favorable respuesta además se inició corticoide y seguimiento por especialidad quedando la timectomía como un recurso.

Conclusión

En el presente caso la miastenia gravis se confirmó con la determinación de anticuerpos anti-receptores de y la estimulación repetitiva supramáxima de orbiculares derecho e izquierdo. El tratamiento fue en base a la administración de inmunoglobulina intravenosa con lo que presentó mejoría de sintomatología, posteriormente se inició tratamiento por vía oral con inmunosupresores con remisión en 8 meses de seguimiento.

Consentimiento informado

El autor cuenta con la autorización del tutor de la paciente para la publicación del presente caso. El autor dispone de una copia del consentimiento firmado para revisión por parte del comité de la revista.

Abreviaturas

LES: Lupus Eritematoso Sistémico. VO: vía oral. IV: intravenoso. IG: inmunoglobulina.

Conflictos de Intereses

El autor no reportan ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Diego Gualpi es responsable de la compilación de los datos, revisión bibliográfica, levantamiento del manuscrito.

Agradecimientos

Se reconoce a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales personal técnico, otras en general del Hospital del IESS de Ibarra.

Referencias

- Gadient P, Bolton J, Puri V. Juvenile Myasthenia Gravis: Three Case Reports and a Literature Review. *J Child Neurology* 2009; 24: 584.
- Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M, Lang B, Wang W, Vincent A. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:386-390.
- Koves I, Cameron F, Kornberg A. Ocular Myasthenia Gravis and Graves Disease in a 10-year-old Child. *J Child Neurol* 2009; 24: 615.
- Chiang L, Basil T, Darras M, Kang P. Juvenile Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*. 2009; 39: 423-431.

- Finnis M, Jayawant S. Juvenile Myasthenia Gravis: A Paediatric Perspective. *Autoimmune Diseases* 2011; 2011:404101.
- Marino E, Baker R, Devries J, Amin S. Index of suspicion. *Pediatrics in Review* 1993; 14:361.
- Sankhyan N, Chakrabarty B, Sharma S, Ramesh K, Gulati S, Limb-Girdle. Myasthenia Gravis in a 10-Year-Old Girl : A Case Report. *J Child Neurol* 2011; 26: 1434.
- Masters O, Bagshaw O. Anaesthetic Considerations in Paediatric Myasthenia Gravis. *Autoimmune Diseases* 2011: 250561.
- Bodensteiner D, Olson M. *Clinical Pediatric Neurology, Third Edition*. EEUU. Ed Demos/Medical, 2009: 97-398.
- Leite M, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; 43(5-6): 371-379.
- Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. *Nelson Tratado de Pediatría*, 18ª ed. Barcelona, España, 2009; Vol II: 2554-2557.
- McMillan H., Darras B., Kang P., *Autoimmune Neuromuscular Disorders in Childhood. Current Treatment Options in Neurology*. 2011. 13:590-607.
- Gilhus N, Owe J, Hoff J, Romi F, Olve G, Aarli J. Review Article Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. Vol. 2011, 847393.
- Patwa H., Chaudhry V., Katzberg H., et al. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;78:1009.
- Guerrero J., Ruiz J., Menendez J., Barrios A., *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 5ta Ed. Ed Publmed. Madrid, España. p 1294-1295.

Como citar este artículo:

Güilcapi D. Miastenia Gravis Juvenil. Rev Med HJCA 2013; 5(2):187-90.