

Miastenia gravis ocular: causa poco común de ptosis palpebral

F.J. Molero Díaz¹, M.P. Gentil Girón², B. Angos Sáez de Guinoa³

¹Pediatra. Centro de Salud Valle Inclán. Madrid. ²Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Campamento. Madrid. ³Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Las Águilas. Madrid

Resumen

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune de la transmisión neuromuscular, causada por la producción de anticuerpos que destruyen o alteran la función de los receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica. Se caracteriza por una rápida fatigabilidad y debilidad fluctuante de los músculos estriados. El trastorno se ha asociado a la presencia de otras enfermedades autoinmunes, y más raramente al timoma. La ptosis palpebral es el síntoma más frecuente, y la miastenia gravis ocular (MGO) la forma clínica de presentación habitual en la infancia. La detección de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (anti-ACh) asegura el diagnóstico; en casos seronegativos, suele ser necesario realizar el test del edrofonio o estudios electrofisiológicos. La remisión espontánea en los casos de MGO es frecuente, aunque hay pacientes que desarrollan miastenia gravis generalizada durante su evolución. La piridostigmina es el tratamiento de elección en la MGO; el uso de corticoides u otros inmunosupresores se utilizarán en caso de falta de control, empeoramiento de los síntomas o generalización. La timectomía no suele ser necesaria. La ambliopía debe descartarse y su tratamiento precoz mejora el pronóstico visual. Presentamos un caso de ptosis palpebral secundario a MGO.

Palabras clave

Ptosis palpebral, miastenia gravis ocular, anticuerpos contra los receptores de acetilcolina

Abstract

Title: Ocular myasthenia gravis: an uncommon cause of palpebral ptosis

Myasthenia gravis is an autoimmune disease of neuromuscular transmission caused by the production of antibodies that destroy or change the function of acetylcholine receptors in the postsynaptic membrane. It is characterized by fast fatigability and fluctuating weakness of striated muscle. The disorder has been associated with the presence of other autoimmune diseases and more rarely thymoma. Palpebral ptosis is the most frequent symptom, and ocular myasthenia gravis (OMG) is the most common clinical presentation during childhood. The detection of antibodies against acetylcholine receptors (anti-ACh) ensures the diagnosis; in seronegative cases, the edrophonium testing or electrophysiological studies are usually necessary. Spontaneous remission in cases of OMG is frequent, although there are patients that develop generalized myasthenia gravis throughout their evolution. Pyridostigmine is the first-line treatment in the OMG. Corticosteroids or other immunosuppressants are used in uncontrolled myasthenic patients, worsening of symptoms or generalization. Thymectomy is not usually necessary. Amblyopia should be ruled out and early treatment improves visual prognosis. We present a case of palpebral ptosis secondary to OMG.

Keywords

Palpebral ptosis, ocular myasthenia gravis, antibodies against acetylcholine receptors

Caso clínico

Niña de 13 años de edad, que consultó a los 8 años por presentar una ptosis palpebral izquierda fluctuante que empeoraba al final del día, sin otros síntomas. La exploración física inicial fue normal. Se solicitó una analítica de sangre con hormonas tiroideas y radiografía de tórax, sin hallazgos patológicos en ambas pruebas. El episodio se resolvió de forma completa y espontánea en escasos días.

Tras presentar 1 año más tarde un nuevo episodio, se realizó una valoración neurológica y oftalmológica, una resonancia magnética (RM) cerebral y una nueva analítica con anti-ACh y otros autoanticuerpos, con resultados todos dentro de la normalidad. Sin embargo, ante la presencia de sintomatología, se decidió iniciar tratamiento médico con piridostigmina. La respuesta inicial fue favorable, y 9 meses más tarde un nuevo control analítico resultó positivo para anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (anti-ACh), lo que confirmó el diagnóstico de miastenia gravis ocular (MGO). La paciente presentó una recaída a los 13 años, que fue controlada con un aumento de la dosis de piridostigmina.

Discusión

La ptosis palpebral en la infancia es poco frecuente, con una incidencia de 20 por 100.000 menores de 19 años¹. Existen múltiples causas (tabla 1), aunque la mayoría de los casos pediátricos son congénitos y aparecen de forma aislada; la ptosis asociada a miastenia gravis apenas representa el 0,8% del total^{1,2}.

Willis describió la miastenia gravis en 1672; su inicio en la infancia fue reconocido por Erb en 1879³, y su carácter autoinmune, por Simpson en 1960⁴. Se trata de una enfermedad crónica autoinmune de la unión neuromuscular, que conduce a una rápida fatiga y debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos. Es característico el empeoramiento de los síntomas a lo largo del día, durante el ejercicio o después de este, y la mejoría o su resolución tras el reposo⁵. Cuando la enfermedad se manifiesta antes de los 18 años, recibe el nombre de miastenia gravis juvenil (MGJ).

En el 90% de los casos de MGJ se detectan anti-ACh⁶, que disminuirán la correcta transmisión del impulso neuromuscular por bloqueo, degradación precoz y destrucción por activación del complemento de los receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica⁴. En pacientes seronegativos, se han descrito otros anticuerpos que provocarán una alteración funcional de los receptores de acetilcolina por disminución de su agregación en la membrana postsináptica: anticuerpos contra una proteína quinasa específica muscular (anti-MUSK), anticuerpos contra el receptor de lipoproteína 4 de baja densidad y anticuerpos contra la proteína agrin^{7,8}.

Se ha implicado al timo como principal lugar de origen de la respuesta inmune bajo la influencia de factores genéticos, hormonales y ambientales. En el 75% de los pacientes se describe una hiperplasia tímica y, con menos frecuencia, la presencia de timomas⁸.

La MGJ representa el 10-15% de todos los casos de miastenia gravis⁵, con una incidencia anual de 1-5 casos por millón⁹. En los países occidentales, el inicio de la enfermedad es algo más frecuente tras la pubertad, con predominio en mujeres adolescentes¹⁰; sin embargo, existen marcadas diferencias en los países asiáticos: la mitad de los casos se producen en la infancia, no hay diferencias según el sexo y habitualmente son de inicio prepuberal¹¹.

En la forma ocular, los únicos músculos afectados son el elevador del párpado superior, el orbicular ocular y los músculos extraoculares. La MGO representa el 60-90% de los casos de MGJ^{10,11}, con claro predominio en preadolescentes¹². Los anti-ACh se detectan inicialmente en el 40-77% de los pacientes^{5,13,14}, pero sus niveles no se correlacionan con la severidad de la enfermedad; en los 2 primeros años de evolución, la mitad de los casos seronegativos positivizarán los anti-ACh⁵. No se han descrito otros autoanticuerpos en las formas oculares³.

La ptosis palpebral aislada es el síntoma de presentación en el 88% de los pacientes¹³, puede ser unilateral o bilateral, empeora a lo largo del día y con la fijación de la mirada, y mejora o desaparece tras periodos de descanso. Durante su evolución son habituales otros síntomas oculares, como la dificultad para cerrar los ojos, el estrabismo por debilidad de los músculos extraoculares y la diplopía, sobre todo con la lectura prolongada¹⁵. La ambliopía se desarrolla en el 20-50% de los casos de MGO^{12,13,15}; sin embargo, no existen alteraciones pupilares ni retinianas. Los síntomas varían con el tiempo, y pueden agravarse o descompensarse por diversas infecciones, la menstruación, la cirugía, el estado emocional, el hiper/hipotiroidismo, la fiebre y el uso de algunos fármacos (tabla 2)¹⁶.

En un 50-80% de los casos, la enfermedad se generaliza en los 2-3 primeros años de evolución, y en la mitad de los casos se mantienen síntomas oculares residuales; el curso es más favorable cuando se inicia antes de la pubertad: se generaliza menos, los síntomas suelen estabilizarse y la remisión espontánea puede llegar al 25%^{12,17}.

No se han descrito timomas en la MGO durante la infancia, y la hiperplasia de timo es poco frecuente¹². El riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes es mayor, sobre todo en las formas generalizadas; la tiroiditis y el hipertiroidismo son las más comunes,

TABLA 1

Causas de ptosis palpebral

- Ptosis congénita:
 - Aislada
 - Asociada a síndromes
- Infecciones y procesos inflamatorios palpebrales
- Tumores palpebrales
- Ptosis posquirúrgica
- Parálisis del III par craneal
- Síndrome de Horner
- Lesiones del tronco cerebral
- Trastornos de la unión neuromuscular:
 - Síndromes miasténicos
 - Botulismo
- Miopatías mitocondriales
- Distrofia muscular oculofaríngea
- Distrofia miotónica

TABLA 2

Fármacos que pueden exacerbar los síntomas de miastenia gravis

- Antibióticos:
 - Aminoglucósidos
 - Quinolonas
 - Macrólidos
 - Clindamicina
 - Tetraciclinas
- Antiepilépticos:
 - Fenitoína
 - Carbamazepina
 - Benzodiazepinas
- Antipsicóticos:
 - Clorpromazina
- Fármacos cardiovasculares:
 - Bloqueadores beta
 - Bloqueadores de los canales del calcio
 - Antiarrítmicos: verapamilo, quinidina, lidocaína, procainamida
- Bloqueantes neuromusculares:
 - Atracurio
 - Vecuronio
 - Succinilcolina
- Otros:
 - Contrastes yodados
 - Magnesio
 - Litio
 - Estatinas
 - Cloroquina

TABLA 3

Criterios diagnósticos de miastenia gravis ocular

1. Uno de los siguientes:
 - Ptosis palpebral, excluida la enfermedad local, con o sin fatigabilidad, y recuperación con el reposo por historia o examen
 - Debilidad de los músculos extraoculares, con o sin fatigabilidad, y recuperación con el reposo, y no debido a otras causas
2. Sin anomalías pupilares salvo enfermedad ocular previa, cirugía o anisocoria fisiológica
3. Resultados positivos de algún test confirmatorio:
 - Fatiga de los músculos oculares afectados tras la mirada prolongada
 - Recuperación de la ptosis o de los defectos de ducción después del reposo prolongado
 - Test del edrofonio positivo
 - Test de estimulación nerviosa positiva o electrofisiología
 - Anticuerpos positivos anti-ACh
4. Edad de presentación entre 1 y 18 años
5. Ausencia de síntomas generalizados al inicio de la enfermedad

Fuente: Pineles et al.¹².

aunque se ha asociado a diabetes mellitus, artritis idiopática, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y neuromielitis óptica^{16,18}.

La presencia de anti-ACh junto con síntomas oculares compatibles es un factor diagnóstico de MGO (tabla 3). Otras pruebas incluyen los test clínicos, como el de la mirada sostenida, el test de reposo prolongado, el test del hielo o el test de Cogan, así como test farmacológicos, como el del edrofonio, test electrofisiológicos, como el de la estimulación nerviosa repetitiva, y la electromiografía de fibra muscular única, o incluso la respuesta clínica al tratamiento con piridostigmina^{5,8,14,16}. La realización de una tomografía computarizada o, preferentemente en el niño, una RM y la determinación de otros autoanticuerpos descartarán una afectación tímica o enfermedades autoinmunes asociadas.

El test del hielo es muy sensible para mejorar la ptosis, por su efecto anticolinesterásico¹⁹; el test de reposo prolongado suele revertir los síntomas y el test de la mirada sostenida reproduce los síntomas por fatigabilidad de los músculos afectados; la toma de fotografías permite una valoración más precisa de los test clínicos²⁰. La electromiografía de fibra única es mal tolerada en la infancia, el test de estimulación nerviosa repetitiva puede ser normal hasta en la mitad de los casos de MGO, y el test del edrofonio es menos sensible en las formas oculares, requiere monitorización cardiaca y disponer de atropina, dado el riesgo de producir bradicardia y asistolia¹³.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con el síndrome miasténico congénito, un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas de la transmisión neuromuscular, y de la miastenia inducida por toxinas, como el botulismo. Los recién nacidos de madres con miastenia pueden sufrir un síndrome miasténico neonatal transitorio secundario al paso de anticuerpos anti-ACh a través de la placenta²¹.

La piridostigmina es el tratamiento de primera línea en la MGO²². Los síntomas, sobre todo la ptosis, suelen controlarse en la mayoría de los pacientes, aunque los reajustes de dosis son habituales. Los efectos adversos más comunes son: diarrea, vómitos, dolor abdominal, sudoración y aumento de secreciones. Los incrementos de dosis deben hacerse con cuidado, por la posibilidad de un empeoramiento agudo de los síntomas debido a una crisis colinérgica por sobredosis. El uso prolongado puede producir una disminución de su eficacia por sobreproducción compensatoria de isoformas de acetilcolinesterasa. Está relativamente contraindicado en niños con asma y bradiarritmias^{14,16,18}.

Los corticoides se emplearán en casos no controlados o con generalización de la enfermedad; otros inmunosupresores se reservan para casos refractarios o dependientes de corticoides. En las formas oculares sin timoma no se indica la timectomía^{6,16,22}. En los pacientes estables, puede ser necesaria la cirugía de estrabismo o de la ptosis⁵, y la terapia oclusiva suele resolver la ambliopía en la mayoría de los casos¹⁵.

Bibliografía

1. Nemet AY, Segal O, Mimouni M, Vinker S. Associated morbidity of pediatric ptosis: a large, community based case-control study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014; 252(9): 1.509-1.514.
2. Lee MS. Overview of ptosis. Waltham: UptoDate, 2016 [consultado el 27 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ptosis>
3. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. Semin Neurol. 2004; 24(1): 101-110.

4. Eymard B. Antibodies in myasthenia gravis. *Rev Neurol (Paris)*. 2009; 165(2): 137-143.
5. Peragallo JH. Pediatric myasthenia gravis. *Semin Pediatr Neurol*. 2017; 24(2): 116-121.
6. Liew WK, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(6): 694-700.
7. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta*. 2015; 444: 126-131.
8. Papazian O, Alfonso I. Juvenile myasthenia gravis. *Medicina (B. Aires)*. 2009; 69(1 Pt 1): 71-83.
9. McGrogan A, Sneddon S, De Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010; 34(3): 171-183.
10. Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, Faiz KW, Heldal AT, Maniaol AH, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: a nationwide epidemiological study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017; 21(2): 312-317.
11. Huang X, Li Y, Feng H, Chen P, Liu W. Clinical characteristics of juvenile myasthenia gravis in Southern China. *Front Neurol*. 2018; 9: 77.
12. Pineles SL, Avery RA, Moss HE, Finkel R, Blinman T, Kaiser L, et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(4): 453-459.e3.
13. Kim JH, Hwang JM, Hwang YS, Kim KJ, Chae J. Childhood ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2003; 110(7): 1.458-1.462.
14. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62(10): 985-991.
15. Ortiz S, Borchert M. Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2008; 115(7): 1.245-1.248.e1.
16. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuroepidemiology*. 2014; 45(2): 75-83.
17. Popperud TH, Boldingh MI, Rasmussen M, Kerty E. Juvenile myasthenia gravis in Norway: clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017; 21(5): 707-714.
18. Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2013; 48(2): 95-104.
19. Fonseca NL Jr, Lucci LM, Rehder JR. Ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Arq Bras Oftalmol*. 2010; 73(2): 161-164.
20. Ahn J, Park KS, Kim JS, Hwang JM. Efficacy of gaze photographs in diagnosing ocular myasthenia gravis. *J Clin Neurol*. 2018; 14(3): 333-338.
21. Sarnat HB. Trastornos de la transmisión neuromuscular y de las neuronas motoras. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson. Tratado de pediatría*, 20.^a ed. Madrid: Elsevier España, 2016; 3.124-3.132.
22. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014; 21(5): 687-693.