

Protocolo de actuación en miastenia gravis ocular

Ocular myasthenia gravis protocol of action

M. Saint-Gerons¹, MA. Rubio¹, A. Matheu¹, S. Muñoz²

¹Parc de Salut Mar. Barcelona. ²Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Marta Saint-Gerons

E-mail: saintgerons@gmail.com

Resumen

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad y fatigabilidad de la musculatura esquelética. Cuando los síntomas de miastenia gravis se limitan al elevador palpebral, al orbicular y a la musculatura extraocular se habla de miastenia gravis ocular. En este protocolo se describen la presentación clínica, el diagnóstico diferencial, las pruebas complementarias, así como el tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad.

Resum

La miastènia gravis és una malaltia autoinmune caracteritzada per la debilitat i la fatigabilitat de la musculatura esquelètica. Quan els símptomes de miastenia gravis es limiten a l'elevador palpebral, a l'orbicular i a la musculatura extraocular es coneix com miastènia gravis ocular. En aquest protocol es descriuen la presentació clínica, el diagnòstic diferencial, les proves complementàries, el tractament i el pronòstic d'aquesta malaltia.

Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder characterized by weakness and fatigability of skeletal muscles. When symptoms only involve the elevator palpebrae superioris, orbicularis oculi and the extrinsic ocular muscles it is known as ocular myasthenia gravis. In this protocol, we review the clinical presentation, differential diagnosis, diagnostic modalities treatment and prognosis of myasthenia gravis disease.

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que afecta la unión neuromuscular mediante el bloqueo de los receptores postsinápticos de acetilcolina por auto-anticuerpos. Su prevalencia es de 20 por cada 100.000 habitantes, y puede debutar a cualquier edad. Mientras que los hombres presentan un pico a los 70 años, en las mujeres la distribución es bimodal, a los 30 y a los 60 años¹.

Cuando se limita exclusivamente a afectar la motilidad ocular extrínseca (incluyendo el elevador del párpado superior) se conoce como miastenia gravis ocular, y sucede en el 15 % de los pacientes. La mitad de los pacientes con miastenia gravis presentan inicialmente ptosis, diplopía o ambas sin otros signos de debilidad².

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas³ más relevantes son alteraciones indoloras de la musculatura extraocular y/o ptosis. La debilidad es variable y fluctúa incluso durante la exploración clínica en un mismo o en diferentes días. Suele aumentar a lo largo del día, mejora con el reposo y con el frío. La motilidad pupilar está preservada, así como la función sensitiva y la visual. Un fenómeno muy característico es la fatigabilidad y la presencia de patrones clínicos que simulan otros trastornos supra, inter o infranucleares, unilaterales o bilaterales. Los movimientos sacádicos pueden presentar un enlentecimiento.

El recto medio y el elevador del párpado son los músculos más afectados. La hipofunción del recto medio simula una oftalmoplejía intencional uni o bilateral. La ptosis aparece de forma aislada en el 10% de los casos de miastenia gravis ocular⁴, y puede ser unilateral o bilateral. Cuando es unilateral, puede acompañarse de pseudoretracción del párpado contralateral. Ésta se diferencia de la retracción primaria, ya que la pseudoretracción mejora o desaparece al elevar externamente el párpado ptótico. Esta maniobra responde a la ley de Hering, al igual que la ptosis empeora al elevar el párpado contralateral (Figura 1). La pseudoretracción no es específica para la miastenia. Aparece en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, en la dehiscencia del elevador, en el síndrome de Miller Fisher y en la parálisis del III nervio. La fatigabilidad se pone de manifiesto cuando el paciente sostiene la mirada en elevación durante un tiempo prolongado, si la ptosis y la diplopía tienden a empeorar (Figura 2).

Figura 1. Retracción palpebral por ptosis contralateral.

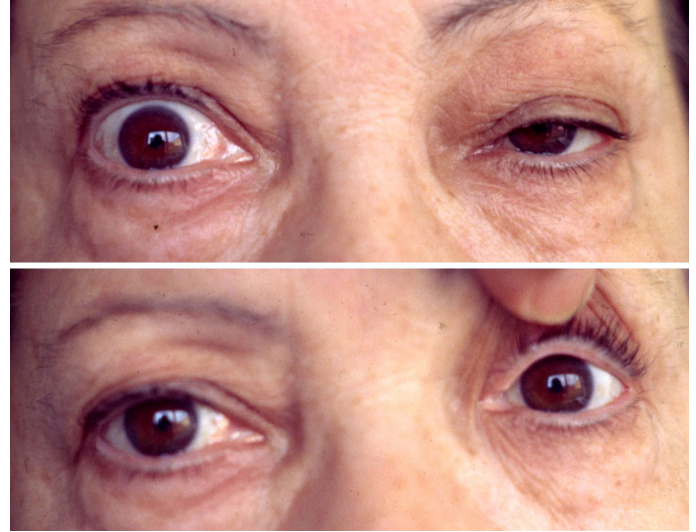


Imagen cedida por el Dr. Carles Roig.

Figura 2. La fatigabilidad se pone de manifiesto cuando el paciente sostiene la mirada en elevación durante un tiempo prolongado.



Imagen cedida por el Dr. Carles Roig.

El signo de Cogan (*lid twitch*) es la excesiva elevación del párpado superior después de una sacada vertical desde la mirada inferior. Puede aparecer de forma espontánea o inducida por las maniobras exploratorias. La debilidad del músculo orbicular oculi se presenta con la apertura parcial de la hendidura palpebral tras la contracción sostenida del orbicular (signo de la ojeada o signo de "Peek a Boo"), o bien se insinúan más de la cuenta las pestañas.

("signe des cils" o signo de Souques). En otras ocasiones puede aparecer ectropión del párpado inferior al final del día.

Diagnóstico diferencial

En trastornos de la motilidad sugestivos de miastenia gravis ocular, la anamnesis se dirige a detectar afectación muscular sistémica como dificultad en la deglución y masticación, cambios en la voz (bitonal), acortamiento de la respiración, así como debilidad en las extremidades y en la musculatura erectora del cuello. Los diagnósticos a tener en cuenta son⁵:

Miopatías

- Distrofias (distrofia oculofaríngea, distrofia miotónica).
- Miopatías mitocondriales (oftalmoparesia progresiva crónica, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de MNGIE).

Alteraciones de la unión neuromuscular

Botulismo, síndromes congénitos miasténicos.

Causas de neuropatías craneales III, IV, VI combinadas

Congénitas, diabetes, meningitis basilar, patología del seno cavernoso, patología de la fisura orbitaria superior, herpes zoster, neoplasias de clivus, síndrome de Miller Fisher, encefalopatía de Wernicke.

Trastornos supranucleares e internucleares

Oftalmoplejia internuclear, síndrome uno y medio, síndrome mesencefálico dorsal, Skew deviation.

Ptosís

Dependiendo de la edad de presentación pueden ser congénitas o adquiridas. Si se asocia a miosis hay que excluir el síndrome de Horner. La ptosis aponeurótica está producida por la desinserción de la aponeurosis del elevador en su contacto con la placa tarsal. A diferencia de las miogénicas, la fuerza del elevador es normal, y en la mirada inferior el párpado superior desciende más que el del lado sano (*lid lag*).

Patología orbitaria

Enfermedad de Graves, pseudotumor orbitario, fibrosis muscular.

Estrabismo descompensado

La historia clínica, la edad de presentación, la presencia de ambliopía y el patrón de la desviación apoyan este diagnóstico.

Sagging eye

El *sagging eye syndrome* se ha descrito en las desviaciones que ocurren en personas de edad avanzada como resultado de la degeneración de las bandas que unen las poleas de los rectos horizontales y el recto superior.

Fármacos

Bloqueantes neuromusculares, aminoglicósidos, penicilaminaB, antimaláricos, estreptomycin, tetraciclinas, colistina, organofosforados pueden presentar una clínica similar a la miastenia o empeorar sus síntomas.

Diagnóstico

Se basa en una historia clínica y la exploración física compatible. Las pruebas serológicas, electrofisiológicas y (cada vez menos) farmacológicas confirman el diagnóstico.

Exploración

- *Test del descanso*: relativamente específico y moderadamente sensible. La oftalmoplejía y/o ptosis mejoran o desaparecen tras un periodo de descanso de 30 minutos. La clínica reaparece entre 30 segundos y 5 minutos después.
- *Test de la fatiga*: muy sugestivo, aunque no es 100% específico. Consiste en mantener el paciente en mirada superior al menos dos minutos y observar si hay aumento de la ptosis o de la diplopía.
- *Test del hielo*: moderadamente sensible y altamente específico en la ptosis miasténica. Se aplica frío local durante unos minutos sobre el párpado. Si aparece una mejoría transitoria de la ptosis se considera positivo⁶ (Figura 3).

Figura 3. Mejoría de la ptosis tras la aplicación de hielo.



Imagen cedida por el Dr. Carles Roig.

Analítica

Los anticuerpos nicotínicos anti receptor acetilcolina (*anti-rACh*) son positivos entre el 80-90% de pacientes con formas generalizadas, y en el 50% de las formas oculares⁷. Los anticuerpos anti MuSK se han detectado hasta en el 40-60% de los pacientes con formas generalizadas y anti-rACh negativos⁸. La presencia de anti MuSK con formas oculares puras es infrecuente.

Dada la asociación de miastenia con otras enfermedades auto-inmunes como las del tiroides⁹ y la anemia perniciosa¹⁰, se recomienda solicitar un perfil básico tiroideo, enzimas musculares y vitamina B12 además de los anticuerpos anti-rACh.

Estudios neurofisiológicos

- *Estimulación nerviosa repetitiva*: decremento mayor del 10% a partir del cuarto potencial motor compuesto¹¹. Su sensibilidad es del 18% al 35% pero tiene una alta especificidad³.
- *Estimulación de fibra única*: aumento del jitter o intervalo interpotencial entre fibras musculares de la misma

unidad motora. Tiene una sensibilidad elevada, entre el 80% y el 88%. Otras enfermedades neuromusculares (esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Lambert Eaton, miopatías inflamatorias) producen falsos positivos.

Farmacológicos

Test de edrofonio (Tensilón®): la sensibilidad es del 60% (en las formas oculares es del 80-95%). Se administran 2 mg vía endovenosa, y si no aparece una reacción de hipersensibilidad (bradicardia severa), se administran 8 mg más en los siguientes 30 segundos. Debe producirse una mejoría franca de la debilidad muscular en 0,5-1 minuto y volver a las condiciones basales a los 4-5 minutos. La desaparición de las anomalías de la motilidad ocular se debe demostrar en el test de Hess-Lancaster. No se realiza en la práctica clínica habitual por los potenciales riesgos del test del edrofonio.

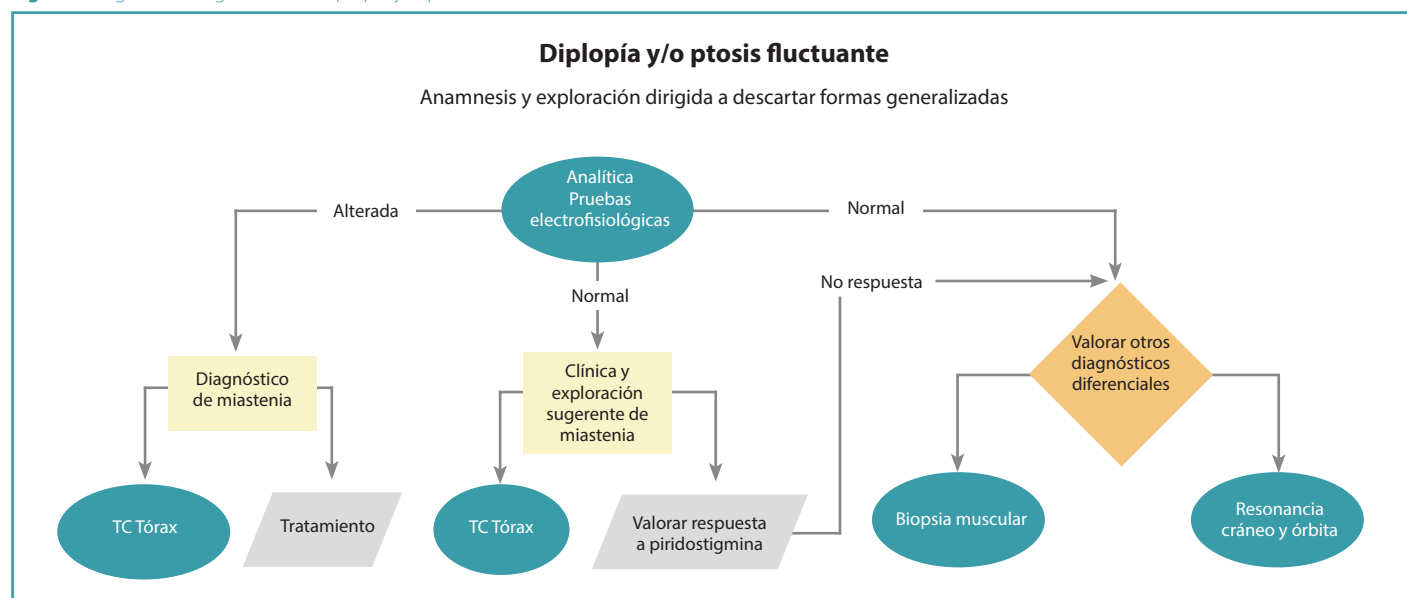
Pruebas de imagen

La resonancia cerebral (RM) es de utilidad para descartar lesiones intracraneales en pacientes con formas atípicas (unilaterales, seronegativas, pruebas electrofisiológicas normales).

La TC o RM de mediastino, una vez ya diagnosticada la miastenia, se realiza para descartar timoma. El 15% de las formas generalizadas de miastenia se asocian a timoma, mientras que sólo aparece en el 4% de las formas puramente oculares¹² (Figura 4).

Tratamiento

- Los inhibidores de la colinesterasa (piridostigmina, Mestinón®) forma parte del tratamiento inicial. La mayoría de los pacientes con ptosis pueden mejorar, sin embargo, la diplopía puede tener poca respuesta. Una buena respuesta a tratamiento con piridostigmina ayuda a apoyar el diagnóstico de miastenia.
- La prednisona a dosis bajas puede usarse en los casos de los pacientes que no mejoran suficientemente con piridostigmina¹³. Su uso en la prevención de la generalización de la miastenia es controvertido¹⁴⁻¹⁶.
- Otros inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclosporina o rituximab) podrían tener

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de diplopía y/o ptosis fluctuante.

un papel para evitar la progresión y evitar efectos secundarios de corticoides.

- La timectomía está indicada en pacientes con timoma, y en ausencia de timoma la indicación de cirugía es controvertida en las formas puramente oculares².

La cirugía de la ptosis se plantea en pacientes sintomáticos, estables y si falla el tratamiento médico.

La diplopía puede tratarse con prismas y oclusión. Se reserva la cirugía para aquellos casos estables pero el resultado puede ser muy variable.

En el caso de diagnosticarse una miastenia hay que tener en cuenta que hay fármacos contraindicados o vigilados ya que pueden provocar una crisis miasténica (Tabla 1).

Pronóstico

El 50% de los pacientes con miastenia gravis ocular sin tratamiento desarrollan una forma generalizada en el primer año, y del 80 al 90% en los primeros dos años¹⁶. Los estudios sugieren que el inicio tardío, niveles altos de anti receptor acetilcolina y la presencia de timoma incrementan el riesgo de generalización¹⁷.

En la publicación de Sommer *et al.*¹⁸ en las formas oculares el 69% la afectación se limita a la musculatura extraocular de los cuales el 54% remite, 33% mejora y el 13% se mantiene estable.

Tabla 1. Medicamentos contraindicados.

Medicamentos contraindicados	
Anovulatorios	Interferón
Antidepresivos	Kanamicina
Azitromicina	Lidocaina
Benzodiazepinas	Litio
Betabloqueantes	Mecamilamina
Ciprofloxacina	Meprobamato
Cloroformo	Morfina
Cloroquina	Neomicina
Clorpromacina	Norfloxacina
Cocaína	Parche de estrógenos
Colistina	Parches de nicotina
Curare	Paromomicina
Diuréticos	Penicilamina D
Eritromicina	Poliximina B
Estreptomina	Procainamida
Éter	Quinidina
Fosfomicina	Quinina
Fosforatos orgánicos	Sulfamidas
Gentamicina	Tetraciclina
Guanetidina	Tobramicina
Hematropina	Viomicina
Hexametonio	
Hormonas	Otros
Imipenem	Setas, agua tónica, pistachos, coles de bruselas y vacunaciones.

Miastenia gravis en la infancia

Las formas infantiles son poco frecuentes y están producidas por diferentes mecanismos fisiopatológicos¹⁹.

- *Síndromes miasténicos congénitos*: grupo de enfermedades con mutaciones en los genes que codifican proteínas implicadas en la transmisión neuromuscular, tanto pre/post sináptico y de la propia sinapsis.
- *Miastenia transitoria neonatal*: traspaso de anticuerpos a través de la placenta de madres con miastenia gravis al recién nacido.
- *Miastenia gravis juvenil*: tiene el mismo mecanismo que en los adultos. Sin embargo, es más probable que presenten remisión espontánea¹⁶.

Bibliografía

1. Peragallo JH, Bitrian E, Kupersmith MJ, Zimprich F, Whittaker TJ, Lee MS, Bruce BB. Relationship Between Age, Gender, and Race in Patients Presenting With Myasthenia Gravis With Only Ocular Manifestations. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(1):29-32.
2. Pelak VS, Quan D, Section Editors: Brazis PW, Shefner JM, Deputy Editor: Wilterdink JL. Ocular myasthenia gravis uptodate (Consultado el 4 febrero 2018). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis>
3. Smith SV, Lee AG. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2017;35(1):115-23.
4. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni AP, et al. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand*. 1988;77:31-5.
5. Engstrom JW. Myasthenia gravis: diagnostic mimics. *Semin Neurol*. 2004;24(2):141-7.
6. Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):1995-8.
7. Meriggioli MN. Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies. *Front Neurol Neurosci*. 2009;26:94-108.
8. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(5):530-5.
9. Yu-Pei L, Iqbal U, Nguyen PA, Islam M, Atique S, Jian WS, et al. The Concomitant Association of Thyroid Disorders and Myasthenia Gravis. *Transl Neurosci*. 2017;8:27-30.
10. Chang KH, Lyu RK, Ro LS, Wu YR, Chen CM. Coexistence of pernicious anemia and myasthenia gravis--a rare combination of autoimmune diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(11):946-9.
11. Gopinathan Nair A, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Anilkumar Gandhi R. Ocular myasthenia gravis: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(10):985-91.
12. Romi F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment. *Autoimmune Dis*. 2011; doi: 10.4061/2011/474512.
13. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
14. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2003;60(2):243-8.
15. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JM. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2004;217(2):131-3.
16. Kupersmith MJ. Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisone reduce progression to generalized disease? *J Neurol Sci*. 2004;217(2):123-4.
17. Lili Wang, Yun Zhang, and Maolin He. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2017;17:77.
18. Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(2):156-62.
19. Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. *Seminars in pediatric neurology*. 2017;24(2):116-2.