Tratamiento esteroideo en miastenia gravis juvenil. Seguimiento por ecografía tímica

Christian López L,[1] Abreu Díaz L,[1] Rabassa Pérez J,[1] Chevalier P,[2] Robinson-Agramonte MA,[3] Serrano Sánchez T,[3] Robinson-Agramonte JE.[3]

RESUMEN

La Miastenia Gravis (MG), una enfermedad muscular inflamatoria de etiología autoinmune, se caracteriza por fatigabilidad neuromuscular esquelética que abarca desde la diplopia transitoria o la caída de los párpados hasta la parálisis bulbar o de los músculos respiratorios con amenaza para la vida del enfermo. Los fármacos anticolinesterásicos, esteroides y la timectomía constituyen hoy día la estrategia de intervención terapéutica en esta entidad. El siguiente trabajo presenta los resultados del tratamiento con esteroides durante cinco años en una paciente con el diagnóstico de MG juvenil seguido por ecografía tímica. Los resultados muestran los cambios en el tamaño del área tímica con el uso de las drogas anticolinesterásicas y prednisona, a partir de una hiperplasia tímica inicial máxima de 1928 mm2 en la que se logró una remisión total de la sintomatología con una fluctuación del tamaño del timo en correspondencia directa con la dosis de prednisona administrada. El seguimiento ecográfico incluyó un total de 16 mediciones periódicas. Los resultados avalan el uso de la ecografía tímica como un método no invasivo, útil para el monitoreo de la terapia esteroide en la MG Juvenil.

Palabras clave: *miastenia gravis juvenil, Ecografía tímica, Autoinmunidad*

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):77-80

Steroid treatment in juvenile myasthenia gravis. Follow-up by thymic echography.

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG), an inflammatory muscular disease of autoimmune etiology, is characterized by skeletal muscle fatigability that begins with transitory diplopia or ptosis or as bulbar paralysis of respiratory muscles that may be life-threatening. Anticholinesterasic medications, steroids and thymectomy presently constitute therapeutic interventional treatment in this entity. The following work presents the results of treatment with steroids over a period of 5 years in a female patient with a diagnosis of juvenile MG, followed by thymic echography. The results show the changes in the size of the thymic area with the use of anticholinesterasics and prednisone, beginning with the initial maximal thymic hyperplasia of 1928 mm2 until that which was successful in total remission of symptomatology with a fluctuation in the size of the thymus in direct correlation to the dose of prednisone administered. The echographic followup included a total of 16 periodic measurements. The results evaluate the use of thymic echographic as a noninvasive method, useful for the monitoring of steroid therapy in juvenile MG.

Key words: *juvenile myasthenia gravis; thymic echography; autoimmunity*

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):77-80

INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es una entidad poco frecuente en la infancia, pero con un elevado riesgo para la vida de los que la padecen. De ahí que un diagnóstico rápido y una terapéutica adecuada resulte imprescindible en estos casos.

1 Institución: ¨Hospital Infantil Docente Angel Arturo Aballí", Ciudad Habana, Cuba.
2 IRD, Francia.
3 CIREN, Ciudad Habana ,Cuba.

Correspondencia: Dra. Leticia de la Caridad Christian López Hospital Infantil Docente "Angel Arturo Aballí" Calzada de Bejucal Km 7, Arroyo Naranjo, Ciudad Habana Cuba
e mail: robin@neubas.sld.cu

La anormalidad primaria en la MG es la disminución en el número de receptores funcionales de acetilcolina (RaCh) en el ámbito de la membrana postsináptica muscular Esta entidad clínica ha sido considerada como una enfermedad autoinmune a partir de la observación de anticuerpos circulantes de la clase IgG contra los RaCh nicotínicos de la unión neuromuscular en el músculo estriado,[1-3] detectable en más del 85% de los pacientes.

Las características clínicas de la enfermedad manifiestan una debilidad muscular fluctuante y fatiga que afecta a distintos grupos musculares, lo cual muestra un empeoramiento con la actividad

física, las infecciones intercurrentes y estados emocionales entre otros aspectos. Las crisis miasténicas por su parte se caracterizan por insuficiencia respiratoria e infecciones bacterianas o virales como la causa más frecuente de inducción de la recaída de la enfermedad.

La forma juvenil de la MG típicamente muestra, ptosis palpebral y visión doble como los síntomas iniciales más comunes,[3-4] y la timectomía resulta en la actualidad la estrategia de tratamiento de elección.[5-7] De hecho, la terapéutica con esteroides resulta necesaria en muchas ocasiones por su efecto inmunosupresor inespecífico, pero su uso prolongado puede provocar, a su vez, inmunodeficiencia funcional secundaria, al parecer debido a su efecto inductor de muerte celular apoptótica sobre linfocitos intratímicos.[9-10] La timectomía, como estrategia terapéutica, resulta eficaz en un 85% de los casos, al tiempo que se reporta un 50% de su eficacia parta disminuir la dosis de tratamiento esteroide y un 35% de remisión posterior a la intervención.[11-12] A partir de estos elementos nosotros utilizamos por primera vez en el país, la ecografía tímica para conocer de forma indirecta el efecto del tratamiento inmunosupresor sobre los timocitos, a través de la evaluación periódica, durante cinco años, del tamaño de la glándula, en una niña portadora de Miastenia Gravis Juvenil tratada con prednisona.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una niña (L.P.G), de 8 años de edad (22 Kg de peso y 118.5 cm de talla corporal) que acudió a nuestro hospital por presentar dificultad para la marcha y caída de los párpados. Al examen físico se le constató la ptosis palpebral y signos de debilidad muscular en miembros inferiores, además de lesiones residuales de una piodermitis supurada en la piel de los miembros inferiores y el abdomen, que refirió la paciente haber presentado desde la semana anterior con remisión espontánea. Entre sus antecedentes patológicos personales se constató amibiasis intestinal a los 12 meses de edad, piodermitis a los 14 meses, y la ptosis palpedral que presentó a los 18 meses con remisión espontánea a los 2 o 3 días. Antecedentes patológicos familiares se constató un hermano que padecía de Asma bronquial.

La madre refiere que a los 2 años de edad en el transcurso de una piodermitis supurada comenzó con ptosis palpebral del ojo izquierdo que fue diagnosticada como Miastenia Gravis Juvenil a partir de los hallazgos encontrados al examen físico básicamente referidos a la ptosis parpebral y la debilidad muscular en miembros inferiores y los resultados de los estudios realizados: Eelectromiografía (Positiva), la prueba terapéutica con Neostigmina (1mg/kg/día) resultó en una regresión total de la ptosis palpebral en pocos minutos, la tomografía axial computarizada no mostró alteraciones carneoencefálicas y el área tímica total evaluada por ecografía fue de1282 mm^2. Esta ultima se realizó por un examen ecográfico mediastinal utilizando un equipo móvil de tiempo real 30m (Toshiba¨ con transductor pediatrico 5 MHZ lineal). El índice de masa tímica se determinó a partir del área de la sección ecográfica longitudinal de ambos lóbulos tímicos, entre el borde superior de la segunda costilla y el borde inferior de la cuarta costilla, a ambos lados del esternón: Valor de referencia: 1289 ± 265 mm^2.[12,13]

A partir de la confirmación diagnóstica se comenzó el tratamiento con Mestinon (Bromuro de piridostigmina, tableta de 60 mg a la dosis máxima de 30 mg/kg. día, sin que obtuviera mejoría clínica alguna y fue que inició tratamiento con Prednisona a dosis de 30 mg/ 1 vez semanal.

A los tres meses de tratamiento se realizó el estudio de ecografía tímica constatándose un aumento del área tímica compatible con una hiperplasia tímica asociada a una discreta disminución de la ptosis palpebral, por lo que decidimos aumentar la dosis del tratamiento con esteroides a 60 mg por semana El estudio ecográfico evolutivo realizado dos meses después mostró una disminución marcada del área tímica además de desaparición de la sintomatología clínica referida por la paciente. Decidimos entonces disminuir la dosis de prednisona a administrar a la paciente de 60 mg a 15 mg por semana y el Mestinon a 1 tableta diaria como dosis total. A partir de este momento se realizaron 16 ultrasonidos tímicos periódicos que siguieron a reajustes de las dosis de prednisona administrada según el cuadro clínico evolutivo de la paciente y la variación del tamaño de área tímica total (Figuras 1 y 2).

Durante los cinco años transcurridos sólo presentó ptosis palpebral una vez en coincidencia con el abandono del tratamiento por descuido de la paciente, con un aumento del área tímica, por lo que fue necesario aumentar la dosis del inmunosupresor utilizado. En ningún momento se constató evidencia clínica de inmunodeficiencia secundaria al uso del esteroide.

DISCUSIÓN

De forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, se ha demostrado que la susceptibilidad a padecer MG está positivamente asociada a la expresión de las moléculas HLA-DQ8 y DR3 y negativamente asociada a la expresión de la molécula DQ6. La resistencia a la enfermedad de

ratones transgénicoscon DQ6 ha mostrado asociación con la reducción de la producción de anticuerpos anti-AchR IgG, IgG 2b e IgG2c y de la secreción de Il-2 e IFN-gamma.[14] Los antecedentes patológicos familiares de esta paciente no muestran referencia de portadores de una enfermedad autoinmune.

A pesar de la corta edad de la paciente, la misma presentó el rasgo clínico más llamativo de la enfermedad, la debilidad fluctuante de los músculos oculares, además de la hiperplasia tímica. Al-Mahdawi y col.[5] han descrito la asociación de timoma e hiperplasia tímica, sin embargo, ésta parece ser más frecuente en el MG generalizada que en la forma ocular.

En la actualidad la timectomía es una técnica ampliamente empleada, no invasiva, sencilla y útil para el seguimiento evolutivo de la hiperplasia folicular benigna, lográndose un mejor control de las drogas anticolinesterásicas posterior a la intervención quirúrgica, en comparación a los esteroides y las drogas citotóxicas.,[15-16] El promedio de edad aceptado para este tipo de intervención es a partir de los de 8 años,[1] por lo que no era factible la aplicación de este proceder en esta paciente, de ahí la utilidad de la estrategia de seguimiento basado en los estudios de topografía tímica en pacientes de debut por debajo de los 8 años de edad.

Desde hace mucho tiempo se conoce el efecto de los esteroides en las enfermedades autoinmunes, sin embargo su acción directa sobre el timo comenzó a dilucidarse en fecha reciente. En la Malnutrición Proteico Energética, en enfermedades infecciosas y el estrés emocional, se produce una estimulación del eje hipofiso-suprarrenal con una descarga de glucocorticoides que aceleran el proceso de muerte celular programada o apoptosis de timocitos inmaduros sensibles a los esteroides.[3,8,9,] Este mismo proceso ocurre cuando se administran esteroides en forma exógena. El gráfico 2 pone de manifiesto la relación "*in vivo*" claramente entre la dosis de esta droga y el área tímica total observada en nuestra paciente.

Durante los cinco años de seguimiento, la paciente sólo presentó las infecciones comunes para su grupo de edad, no graves y sin complicaciones aunque sí disminución del área tímica (Gráfico 1). Su evolución clínica no mostró evidencias de inmunodeficiencia secundaria al uso del esteroide, al parecer resultante del monitoreo por ecografía tímica que permitió un ajuste óptimo y oportuno de la dosis de prednisona administrada,[10-12] además de lograr la remisión de los síntomas clínicos.

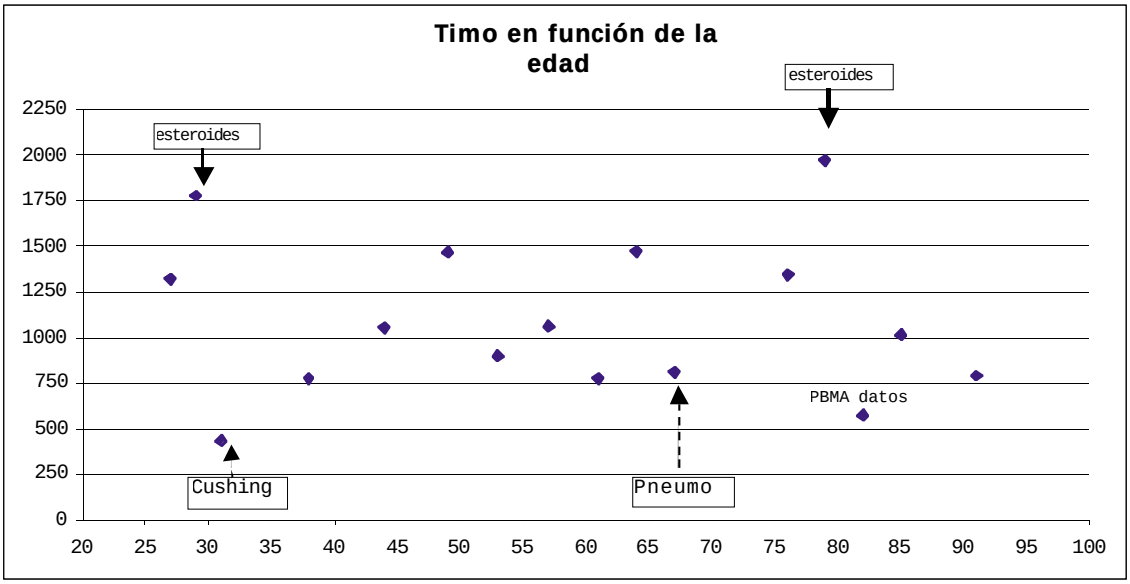

Figura 1. Seguimiento del tamaño del timo en función de la edad en una paciente con MG Juvenil en tratamiento con esteroides. El eje X representa el área tímica (mm^2) y el eje Y la edad expresada en meses

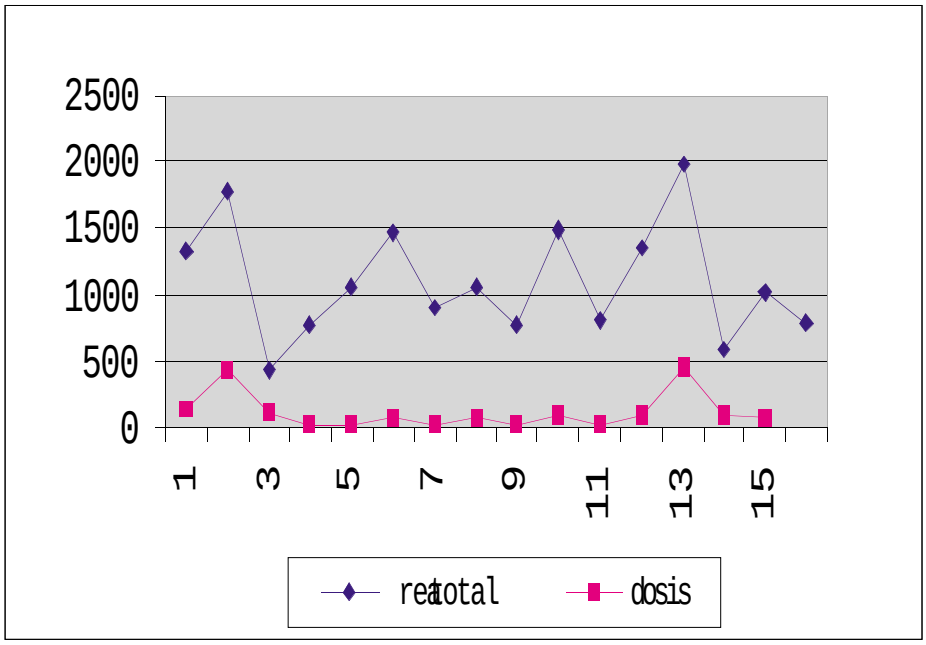

Figura 2. Variación del tamaño del timo seguido por ecografía y tratamiento con esteroides en una paciente con MG Juvenil.

REFERENCIAS

1. *Popeseuy I, Tosulescu V, Ion V, Tulbure D. Thimecthomy by thoracocoscopic approach in MyastheniaGravis. Surg. Endosc.2002, 16: 679-84.*
2. *Roxania I, Micklem K, McConville J, Newson-Davis J, Wiññcox N. Thymic myoid cells and germinal center forma tion in Myasthenia Gravis. J Neuroimmunol 2002; 125: 185-187.*
3. *Robin SI, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. Editorial McGrauw-Hill Interamericana, Madrid, 1999.*
4. *Paul WE. Fundamental Immunology. Lippinet Ravven Publishers. Philadelphia 4ta Edic, 1999.*
5. *Al-Mahdawi AM, Al Talib NM. Outcome of thymectomy in patients with Myasthenia Gravis. Saudi Med J, 2002; 23: 3035.*
6. *Roth T, Ackermann R, Stein R, Inderbitzi R, Roster K, Schimd RA Thirteen thymectomy for Myasthenia Gravis. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 21:*
7. *Lazo-Langnar A, Espinosa PI, Cardenas MT,, Ramirez AP, López SI, Penaloza RP, Sanchez GS. Therapeutic plasma exchange in Mexico: experience from a simple institution. Am J Hematol 2002: 70;16-21.*
8. *Iseki R, Mukai M, Iwart M. Regulation of T lymphocyte. Signals foe the antagonism between activation and gluco-corticoid induced death. The J of Innumology. 1999:286-92.*
9. *Riedenann NC, Guo RF, Laudes LJ, Keller K, Sorna VJ,Padgaonker V, Zetoune FS, Nard PA. C5a receptor and thy mocyte apoptosis in sepsis. FASEB J 2002;16:887-8.*
10. *Rovin J, Moening J, Bussard DA. Glucocorticoid therapy for Myasthenia Gravis resulting resorption of the thymus. J. Oral Max Surg1995; 53:1051-56.*
11. *Hasselbach N, Jappensen DL, Ersboll AK, NielsenMB. Thymus size in infants from birth until 24 months of age ebvaluat-ed by ultrasound. A preliminar report. Acta Radiol 1999; 40:37-40.*
12. *Christian LL, Rabasa JP, Romero JS, Santamaría LM, Chevalier P, Revilla FM: Ecografía tñimica en niños con infecciones recurrentes. Rev. Cubana Pediatr. 1999; 71:125-31.*
13. *Christian LL, Román RR, Rabassa JP, Santamaría LM, Romero JS, GonzalezER. Efecto de la Biomodulina T 1000 sobre el Timo en niños con infecciones recurrentes.Rev Cubana Pediatr.. 2000; 72:13-9.*
14. *Yang R, Goluszko E, David C, Okita DK, Contifine B, Chonts S, Poussin MA, Christadoss P. Mapping MyastheniaGravis associated T cell epitopes on human acetylcholine receptors in HLA transgenic mice. J Clin Invest 2002; 109: 1111-20.*
15. *Liu W, Tong T, Ji Z, Zhong Z. Long term prognostic analysis thymectomized patients with Myasthenia Gravis. Clin Med J2002; 1152 35.*
16. *Gronseth GS, Barolm RJ. Thymectomy for Myasthenia Gravis. Curr Treat Options Neurol. 2002; 4:203-9.*