



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Publicación Original

Miastenia Gravis Generalizada Seronegativa Presentación de un caso y revisión del tema

Brance ML, Coloccini R, Miljevic JN.

Hospital J. B. Alberdi - Rosario - Santa Fe - Argentina

El diagnóstico clínico de Miastenia Gravis (MG) generalmente requiere de una historia de debilidad muscular, fatigabilidad, hallazgos particulares al examen físico y de la exclusión de otros diagnósticos. Este puede ser confirmado por una disminución del potencial de acción muscular al realizar electromiografía con estimulación nerviosa repetitiva, por aumento del jitter en electromiografía de fibra simple o por respuesta positiva a la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa [1]. En la década del 70 el descubrimiento de la presencia de anticuerpos antireceptor de acetilcolina (AChR) fue clave tanto para el diagnóstico como para la terapéutica seleccionada en estos pacientes. Sin embargo una proporción, de estos pacientes presentan anticuerpos negativos, denominándose a esta entidad MG "seronegativa", aunque investigaciones posteriores dilucidaron la presencia de otros anticuerpos dirigidos frente a otras estructuras de la placa neuromuscular [2], tales como los anticuerpos anti-MuSK y otros anticuerpos no IgG, presumiblemente IgM.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 36 años de edad que consultó por un cuadro de dos semanas de evolución caracterizado por ptosis palpebral bilateral a predominio derecho y diplopía. Una semana más tarde agregó mialgias en ambas pantorrillas y debilidad muscular progresiva, a predominio derecho, que empeoraba con la actividad. El cuadro progresó a miembros superiores, desarrollando a su vez, importante dificultad para deambular. Al examen físico presentaba ptosis palpebral a predominio derecho con oftalmoplejía global, debilidad muscular generalizada a predominio proximal, normoreflexia osteotendinosa bilateral, con pruebas de fatigabilidad positivas. Se realizó prueba de piridostigmina que no fue concluyente. La prueba de enfriamiento sobre los párpados mediante la aplicación local de hielo fue positiva, encontrando apertura ocular tras dos minutos

a la aplicación, con nueva ptosis luego de recuperar la temperatura en dicha región.

Se realizó un laboratorio completo para estudio de debilidad muscular que evidenció VES 3mm, glicemia 106 mg/dl, CPK 175 mUI/ml, TGO 27 mUI/ml, LDH 287 mUI/ml, calcemia 9,9 mg/dl, fosfatemia 3,2 mg/dl, magnesemia 2 mg/dl. Serologías VHB,VHC,VIH no reactivas, VDRL no reactivo, proteinograma por electroforesis sin alteraciones, TSH 1,87 uUI/ml, látex FR no reactivo, FAN no reactivo, anticuerpos antireceptor de acetilcolina (AChR) 0,11 nmol/L (VN:<0,3). Se solicita además radiografía de tórax, RMN de cráneo y TAC de tórax sin particularidades. La electromiografía de los cuatro miembros con estimulación repetitiva evidenciaba un compromiso desmielinizante, segmentario y distal, con alteraciones de la velocidad de conducción motora, sin caídas de la amplitud de los potenciales de acción con la estimulación repetitiva. Punción lumbar con presión apertura normal, LCR con 2 elementos/mm³, glucorraquia 62 mg%, proteínas 0,4 gr/L. VDRL no reactivo.

El cuadro se interpretó como miastenia gravis generalizada seronegativa, comenzando tratamiento con piridostigmina 30 mg cada 4 horas. Por respuesta parcial se duplicó la dosis y se agregó prednisona 1 mg/Kg/día. Debido a la progresión del cuadro se decidió realizar plasmaféresis, con buena respuesta clínica.

Discusión

La enfermedad ha sido claramente reconocida desde hace años, con la primer descripción en 1672. Desde entonces fue curiosidad y estudio para muchos investigadores tanto su etiopatogenia como tratamiento [3]. Existen diversas formas de presentación de MG.

La MG clásica, generalizada seropositiva, se caracteriza por la presencia de anticuerpos tipo IgG dirigidos contra las proteínas de superficie del receptor de ACh de la placa neuromuscular, causando un defecto en la transmisión neuromuscular postsináptico que produce debilidad muscular y fatiga. La mejoría clínica de los pacientes su remoción con plasmaféresis y su reproducción tras la inyección de estos anticuerpos en ratones confirmaron su importancia. Dentro de su terapéutica se encuentran los inhibidores de la acetilcolinesterasa, drogas inmunosupresoras, plasmaféresis y timectomía, según el caso clínico en particular [4].

Lindstrom y col [5] encontraron que en 13% de los pacientes con MG generalizada los anticuerpos anti-AChR no eran detectables. Otros estudios realizados posteriormente confirmaron la ausencia de estos anticuerpos, variando entre el 5% y el 30%, denominándose a esta entidad *MG generalizada seronegativa* [7], término confuso ya que la evidencia experimental indica que otros factores humorales vinculados en su patogenia.

Cuando el compromiso es exclusivamente ocular (miastenia ocular pura), cerca del 50% no presenta anticuerpos anti-AChR, sin embargo se han encontrado estos anticuerpos pero en concentraciones no detectables para las técnicas habituales de determinación. Zohu y col, no hallaron anticuerpos anti-MuSK en ningún paciente con MG ocular pura y anticuerpos anti-AChR negativo [6]. Estos pacientes suelen evolucionar a enfermedad generalizada en el transcurso de semanas a meses aunque un 20% aproximadamente se presentan con síntomas exclusivamente oculares [7].

En la serie española de Illa y col [8], un 34.6% de los pacientes con MG generalizada seronegativa presentaron anticuerpos anti-MuSK. Estos pacientes eran predominantemente mujeres, con una distribución varón/mujer de 0.125, edad media de 39.9 años. Todos presentaron síntomas oculo-bulbales, como en la mayoría de las revisiones sobre el tema [20, 8]. En el estudio realizado por Evoli y col, 37 de 78 pacientes con MG generalizada seronegativa presentaron anticuerpos anti-MuSK positivos (47.4%), también hallaron una prevalencia mayor en la mujer, con una relación hombre/mujer de 0.3 [20]. Los síntomas predominantes son la diplopía, disartria, voz nasal, disfagia, regurgitación de alimentos, debilidad facial y de la musculatura cervical, con mayor porcentaje de pacientes con desarrollo de crisis respiratorias. Deymeer y col observaron que el pronóstico de pacientes anti-MuSK positivos no era diferente de pacientes anticuerpos anti-AChR positivos, aunque presentaron mayor requerimiento de corticoides [9]. No se ha hallado presencia de timoma en pacientes con MG generalizada seronegativa en las diferentes series

publicadas [20,8,10], por lo cual la importancia del timo en la patogenia de esta entidad será campo de futuras investigaciones.

Chan y col, describieron que el 15.2% de los pacientes inicialmente seronegativos presentaron anticuerpos anti-AChR positivos luego de un año de seguimiento [11].

El MuSK es un receptor tirosina kinasa presente en la unión neuromuscular, al interactuar con la proteína agrina, produce el reclutamiento de proteínas del citoesqueleto denominadas RAPsyn desencadenando el reclutamiento de AChRs en la superficie postsináptica [12,13]. El receptor MuSK es un receptor rico en cisteína lo que lo hace vulnerable a la unión de Ig tipo G y este proceso es inhibido por la presencia de anticuerpos anti-MuSK [14,15]. Estos anticuerpos fueron identificados en el 70% de los pacientes mediante ELISA y más recientemente por radioinmunoprecipitación [4]. Oh y col demostraron una alta frecuencia de hallazgos anormales por electromiografía luego de la estimulación de músculos faciales de pacientes con anticuerpos anti-MuSK positivos, sugiriendo la importancia de incluir los músculos afectados en la evaluación de estos pacientes [16]. Recientemente se han identificado otros anticuerpos [17], tanto en pacientes anti-MuSK positivos como negativos, y también en algunos pacientes con anticuerpos anti-AChR. Estos anticuerpos afectan la función del AChR aparentemente de forma reversible, afectando las cascadas de segundos mensajeros. Estos son del tipo IgM, alguno de los cuales se unirían a AChRs y a otros receptores todavía no identificados, causando fosforilación y desensibilización del AChR.

En la MG seronegativa la electromiografía (EMG) con estimulación nerviosa repetitiva, otra de las modalidades diagnósticas recomendadas, es solo positiva en la mitad de los casos y, a su vez no es específica, pudiendo encontrarse en los síndromes congénitos miasténicos y en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica [18]. La electromiografía de fibra simple tiene una sensibilidad cercana al 100%, pero carece de especificidad. Problemas similares podemos encontrar con los inhibidores de acción corta como el edrofonio, con posibles falsos positivos y falsos negativos [19]. Relacionado a esto, algunos pacientes con MG seronegativa responden pobremente a la medicación anticolinesterásica [20]. La presencia de hallazgos miopáticos atípicos en la EMG podría deberse a la atrofia muscular observada en algunos pacientes con anticuerpos anti-MuSK positivos [7, 20].

El test del hielo es un método diagnóstico utilizado en formas con compromiso ocular, simple, fácil de realizar y específico para MG. Está demostrado que la aplicación de hielo sobre párpados con ptosis en pacientes con MG, luego de dos minutos, mejora la apertura ocular en el 80% de estos casos y en ninguno de ptosis palpebral de otra causa [21,22]. Este hecho se

explica por la alteración de la cinética enzimática que ocasiona el descenso de la temperatura a nivel de los músculos oculares.

En relación al tratamiento, la prednisolona es utilizada como el primer inmunosupresor con buena respuesta en la mayoría de los pacientes. En pacientes refractarios a terapéuticas convencionales, la plasmaféresis, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato y ciclosporina A [20,23] son efectivas.

Como conclusión queremos resumir que la MG seronegativa se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra uno o más componentes de la placa neuromuscular, no detectables por radioinmunoensayo. La determinación de anticuerpos anti-MuSK sirve para caracterizar a un subgrupo de pacientes con MG seronegativa, con síntomas óculobulbares predominantes, escasa respuesta al tratamiento anticolinérgico y efectiva a inmunosupresores. Uno de los problemas de esta entidad es el arribo a su diagnóstico correcto ya que carece de un método gold standard, como son los anticuerpos anti-AChR.

En nuestro paciente la ausencia de anticuerpos anti-AChR, de hallazgos electromiográficos compatibles, imposibilidad para la medición de anticuerpos anti-MuSK, convirtieron a la sospecha clínica en la principal herramienta para arribar a un diagnóstico correcto y a un tratamiento eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Drachman DB. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 1994;330:1797-1810.
- 2 Thanvi BR, Lo TCN. Update in Myasthenia gravis. *Postgrad Med J*;2004, 80:690-700
- 3 Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin*.1994;12(2):231-42.
- 4 Vincent A, Bowen J, et al. Seronegative generalized myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurology* 2003;2:99-106.
- 5 Lindstrom JM, Seybold ME, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*.1976;26(11):1054-9.
- 6 Zhou L, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. *Muscle Nerve*. 2004;30(1):55-60.
- 7 Vincent A, McConville J, et al. Seronegative Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology* 2004;24(1):125-133.
- 8 Illa I, Diaz-Manera JA, et al. Miastenia Gravis seronegativa y anticuerpos antiMuSK positivos. Descripción de una serie española. *Med Clin (Barc)* 2005;125(3):30-32.
- 9 Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 2007;68(8):609-11.
- 10 Gajdos P. Seronegative myasthenia gravis. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(2):159-62.
- 11 Chan KH, et al. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36(5):651-8.
- 12 Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, et al. The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):4-16.
- 13 McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):580-4.
- 14 Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, et al. The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):4-16.
- 15 McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):580-4.
- 16 Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, et al. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2006;33(4):500-4.
- 17 Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008;131:1940-52.
- 18 Zivković SA, Shipe C. Use of repetitive nerve stimulation in the evaluation of neuromuscular junction disorders. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2005;45(4):248-61.
- 19 Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1990;13(3):187-91.
- 20 Evoli A, Tonali PA, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-11.
- 21 Golnik KC, et al. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 1999;106(7):1282-6.
- 22 Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, et al. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):1995-8.
- 23 Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*. 2003;60(12):1978-80.