

ARTÍCULO CLÁSICO

# Miastenia grave en edad pediátrica

Dra. Liubka María Pérez Mederos<sup>1</sup>

Dra. María Ofelia Hernández Oliver<sup>1</sup>

Dr. Cecilio González Benavides<sup>2</sup>

Dr. José Manuel González Santos<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La miastenia grave es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares secundaria a una alteración de la transmisión sináptica causada por la destrucción y el bloqueo de los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular.

**Objetivo:** Caracterizar la miastenia grave en edad pediátrica en el Hospital Pediátrico “José Luis Miranda” de Villa Clara en los últimos 10 años. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo mediante una revisión de las historias clínicas de los cinco casos de miastenia gravis diagnosticados en esta institución.

**Resultados:** Se encontró que son trastornos poco frecuentes en nuestra especialidad, su diagnóstico precoz es fundamental para controlar los síntomas y retardar el avance de la enfermedad, pues las crisis pueden poner en peligro la vida de los pacientes. Nuestra serie incluye cinco pacientes con miastenia. Tres de ellas de debut generalizadas y dos de forma ocular. El diagnóstico se realizó en edades muy variables desde los cuatro hasta los 16 años. Tres niños presentaron hiperplasia tímica; fueron intervenidos quirúrgicamente dos de ellos después de los nueve años, pero ambos requirieron continuar tratamiento inmunosupresor; tuvo menor éxito la cirugía del paciente con la miastenia ocular, que era el más joven de los dos. **Conclusiones:** Consideramos que la timectomía está indicada en aquellos niños con miastenia generalizada inmunológica sin respuesta a los esteroides o a la gammaglobulina y que se debe evitar la realización temprana de la misma para impedir el riesgo de inmunodeficiencia.

### DeCS:

MIASTENIA GRAVIS EXPERIMENTAL  
AUTOIMMUNE/complicaciones  
ACETILCOLINA/efectos adversos  
NIÑO HOSPITALIZADO  
DEBILIDAD MUSCULAR  
UNION NEUROMUSCULAR

## SUMMARY

**Background:** Myasthenia gravis is an autoimmune disorder characterized by fluctuating muscle weakness and fatigue of different muscle groups, secondary to a synaptic transmission alteration caused by the blockade and destruction of the acetylcholine receptors in the neuromuscular junction.

**Objective:** To establish the main features of myasthenia gravis in the Paediatric Hospital “Jose Luis Miranda” of Villa Clara during the last ten years.

**Methods:** It was made a review of 5 clinical histories of patients diagnosed with myasthenia gravis in the above mentioned medical institution

**Results:** Our study includes five patients with the diagnosis of myasthenia gravis. Three of them had a generalized onset and the rest had an ocular onset. The diagnosis was made at very different ages from four to sixteen years old. Three children had thymus hyperplasia and two of them received surgical treatment after they were 9 years, nevertheless both of them had to continue with immunosuppressor treatment. The less successful case was the patient with the ocular myasthenia, which was the youngest one. **Conclusions:** We consider that thymectomy should be indicated in children with generalized immunological myasthenia which do not improves with steroids or with gammaglobulins. Thymectomy should be avoided in very young people avoiding this way the risk of immunodeficiency.

### MeSH:

MYASTHENIA GRAVIS, EXPERIMENTAL  
AUTOIMMUNE/complications  
ACETYLCHOLINE/adverse effects  
CHILD, HOSPITALIZED  
MUSCLE WEAKNESS  
NEUROMUSCULAR JUNCTION

## INTRODUCCIÓN

La miastenia grave (MG) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares.<sup>1-3</sup> La MG afecta de cuatro a 10 de cada 100.000 habitantes, a individuos de todas las edades y muestra predilección por mujeres entre 20 y 40 años. La enfermedad puede aparecer desde el nacimiento hasta edad avanzada; sin embargo, es más común que se presente en mujeres en edad reproductiva y en hombres de mediana edad. Si una mujer embarazada padece miastenia grave, sus anticuerpos pueden pasar al feto y causar miastenia neonatal. El bebé presenta debilidad muscular que desaparecerá conforme se eliminan los anticuerpos que recibió de la madre. En ocasiones niños nacidos de madres no miasténicas presentan síntomas debidos a defectos genéticos que afectan la transmisión neuromuscular, esta enfermedad se conoce como miastenia congénita.<sup>4</sup> Se llama miastenia juvenil aquella que se manifiesta antes de los 15 años de edad.<sup>5</sup> Aproximadamente entre un 10-20% de los pacientes miasténicos son niños, sin diferencias por sexo hasta después de los 10 años, en que es mayor en las niñas.<sup>6,7</sup> Alrededor del 4% de todos los casos de miastenia grave comienzan antes de los 10 años, y un 24% antes de los 20 años.<sup>7</sup>

Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad; esta predilección por ciertos grupos musculares se ha atribuido a varios factores, uno de los cuales es la diferencia de temperatura entre estos músculos. Los pacientes con MG manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones intercurrentes, fiebre y agotamiento físico o emocional. La infección respiratoria (bacteriana o vírica) es la causa más frecuente de provocación. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y es la base de uno de los métodos de diagnóstico clínico. Ciertos medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos, las tetraciclinas, los antiarrítmicos y los betabloqueantes pueden empeorar la función muscular en estos enfermos. La debilidad muscular puede precipitarse de forma aguda con compromiso muscular generalizado y afectar especialmente a la musculatura bulbar y a la función respiratoria. La crisis miasténica se caracteriza por insuficiencia respiratoria que requiere asistencia mecánica y ocurre en el 15-20% de los pacientes con MG. La presencia de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con la miastenia grave confirma el diagnóstico. La miastenia se caracteriza clínicamente por debilidad y fatigabilidad muscular. Diferentes afecciones y mecanismos fisiopatológicos en la infancia pueden explicar este síndrome:

*Miastenia grave:* dada por la aparición de autoanticuerpos contra receptores de acetilcolina en las membranas postsinápticas de las uniones neuromusculares, lo que altera la transmisión del impulso y consecuentemente la acción muscular. Este proceso autoinmune podría generarse en las células mioides del timo. La debilidad que mejora con el reposo y se agrava con el esfuerzo prolongado afecta músculos inervados por pares craneales, principalmente ptosis palpebral, voz nasal o dificultades de la deglución o de la respiración. Puede haber compromiso también de músculos proximales de los miembros.<sup>3</sup>

*Miastenia neonatal transitoria:* ocurre en el 10-20% de recién nacidos de madres miasténicas<sup>7</sup> y desaparece antes de las seis semanas de edad, aunque puede durar hasta tres meses.<sup>7,8</sup>

*Miastenias congénitas:* Aparecen en los dos primeros años de edad, debidas a defectos de la acetilcolina, de su receptor o de la colinesterasa (recesivos) o por canal iónico lento en el receptor (dominante).<sup>8</sup>

*Bloqueos neuromusculares:* en relación a toxinas o drogas.<sup>8</sup>

Síndrome de Lambert-Eaton: por bloqueo presináptico autoinmune, excepcional en el niño.<sup>8</sup>

El diagnóstico se debe basar en las características clínicas, lo que se confirma con la respuesta a los fármacos anticolinesterásicos (tensilón y neostigmina) apoyados por las pruebas electrofisiológicas, los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina y los estudios imagenológicos (radiografía de tórax y tomografía axial computadorizada de mediastino).

El tratamiento de esta entidad es controvertido y debe ser individualizado, ya que no existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes. Entre los tratamientos disponibles se destacan los fármacos anticolinesterásicos, los corticosteroides, la plasmaféresis, la inmunoglobulina, los inmunosupresores y la timectomía. El propósito de este trabajo es analizar las causas y el manejo médico y quirúrgico en los pacientes con miastenia en edades pediátricas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza el estudio retrospectivo de los casos diagnosticados como miastenia en el Servicio de Neurología del Hospital Pediátrico "José Luis Miranda" desde 1997 hasta 2007, se utilizaron los datos de los pacientes que admitimos en el mismo y que tratamos todavía por consulta médica. Las principales pruebas diagnósticas fueron la prueba de Jolly, realizada con estimulación repetitiva de 2-3Hz. Se consideró positiva cuando el cuatro potencial se reducía en un 10%, o más. La prueba de Tensilón realizada en el hospital e inyectando 0,2 mg/Kg I.V. se juzgó por dos observadores, se aplicó solo a un paciente y resultó negativa. El tiempo de seguimiento fue de uno a ocho años.

## RESULTADOS

Se diagnosticaron con miastenia cinco casos: tres varones y dos hembras. En los pacientes que se estudiaron los niveles de inmunoglobulinas, el factor reumatoide, la enzima creatin fosfoquinasa (CPK) y la hormona tiroidea fueron normales. No se determinaron los anticuerpos contra receptores de acetilcolina. En los casos uno, tres y cuatro se observó una imagen retroesternal en forma de vela, se procedió a realizar tomografía axial computadorizada (TAC) de mediastino y dos de los casos se intervinieron quirúrgicamente (permanece pendiente de próximo tratamiento quirúrgico el tercero). No se documentó ninguna complicación posttírectomía. Los hallazgos patológicos del timo fueron hiperplasia folicular en ambos casos. Las manifestaciones asociadas a esta enfermedad fueron Cushing medicamentoso (tres casos) y sepsis oral (un caso).

Características de los pacientes con miastenia grave

|   | Sexo | Edad actual | Edad de inicio | Síntomas iniciales  | Pruebas |    | Tratamiento    |                       | Evolución                          |
|---|------|-------------|----------------|---|---------|----|----------------|-----------------------|------------------------------------|
|   |      |             |                |   | J       | T  | Médico         | Tímectomía            |                                    |
| 1 | M    | 11          | 4              | Ptosis palpebral izquierda + debilidad generalizada                                   | +       | No | Pirid<br>Predn | Pendiente             | Recaídas: 5                        |
| 2 | M    | 9           | 9              | Debilidad gral + disartria + diplejia facial + voz nasal + dificultad respiratoria    | -       | No | Neos<br>Predn  | No                    | Recaídas                           |
| 3 | F    | 16          | 13             | Debilidad gral + diplejia facial + dificultad en deglución + ptosis palpebral derecha | +       | -  | Neos           | Sí (a los 13 años)    | Estable luego de tímectomía + Azt  |
| 4 | M    | 13          | 5              | Ptosis palpebral bilateral  | -       | No | Pirid<br>Predn | Sí (a los nueve años) | Recaída luego de tímectomía<br>Azt |
| 5 | F    | 16          | 16             | Ptosis palpebral izquierda  | -       | No | Pirid<br>Predn | No                    | Estable                            |

(J) Prueba de Jolly

(T) Prueba de Tensilón

(Pirid) Piridostigmina

(Neos) Neostigmina

(Predn) Prednisona

(Azt) Azathioprina

(-) Negativa

(+) Positiva

(M) Masculino

(F) Femenino

## DISCUSIÓN

La miastenia es un trastorno con poca incidencia en las edades pediátricas. En nuestra provincia se diagnostica, aproximadamente, un caso cada dos años. El diagnóstico clínico es fundamental, pero no debe prescindirse de las pruebas de Jolly y Tensilón, a pesar de sus limitaciones, principalmente en miastenia ocular. Más importante aun es la determinación de anticuerpos contra receptores de acetilcolina (no se practica en

Cuba); esta prueba es específica de MG, aunque es positiva solo en el 85% de los enfermos.<sup>3</sup> No encontramos pacientes que padecen miastenias congénitas, todos presentaban formas autoinmunes. En todos los casos los padres se percatan de los síntomas después de los tres años, sin diferencia de sexo. Generalmente la MG ocurre más en mujeres en una proporción de 3:2<sup>1</sup> y frecuentemente en mayores de un año. En nuestro estudio fue más frecuente en varones que en féminas, lo que debe estar relacionado con que tres casos se iniciaron antes de los 10 años, período en que la incidencia de miastenia grave es igual en ambos sexos. Tres pacientes debutaron como forma generalizada (una ligera y dos moderadas) y dos como forma ocular, una de las que se generalizó posteriormente al cabo de los dos años. Las MG empiezan como oculares puras en el 40% y se generalizan en un 84% de los casos.<sup>9</sup> Las principales manifestaciones clínicas del debut de estos pacientes fueron: ptosis palpebral (tres casos), paresia de músculos de la deglución (tres), diplegia facial (dos), voz nasal (un caso) y debilidad generalizada (uno). Un paciente debutó con miastenia generalizada ligera durante un episodio febril a los cuatro años.

Dos niños fueron timectomizados (ambos presentaban hiperplasia tímica), uno en el curso de una miastenia generalizada y otro con una forma ocular, en la que se sabe puede haber beneficios pero también renuencia por parte de los neurólogos a indicar la timectomía.<sup>5</sup> Las cirugías se realizaron a los nueve y 13 años, ya que hacerla tempranamente conlleva cierto riesgo de inmunodeficiencia.<sup>5</sup> El paciente con la miastenia ocular, luego de timectomizado, tuvo una recaída y ahora lleva tratamiento con azathioprina; la otra enferma (adolescente de 13 años) obtuvo un beneficio parcial y continúa su tratamiento con piridostigmina y azathioprina. Ambos presentaron recaídas uno o dos años después de operados, no se logró disminuir las dosis de inmunosupresores por un tiempo prolongado.

A todos los pacientes se les realizó Rx de tórax y TAC de mediastino, se demostró la presencia de aumento del tamaño del timo en tres de los cinco pacientes. No es posible distinguir radiológicamente a los enfermos con timoma o hiperplasia tímica; por tanto, éstos deben someterse a la cirugía, ya que el timoma puede invadir estructuras adyacentes en el mediastino. No se encontraron timomas entre los hallazgos patológicos. Muchos estudios asocian a un buen pronóstico el 70-80% de los casos con hiperplasia folicular tímica.<sup>2</sup>

La timectomía es más eficaz en adultos jóvenes (<40 años) con MG generalizada, pero también se benefician de ella otros pacientes. En pacientes con MG ocular los beneficios de la timectomía no son tan obvios, pueden demorar de seis meses a varios años en manifestarse. En general, un 85% de los pacientes mejoran con la timectomía; un 35% entran en remisión, sin necesitar tratamiento farmacológico y un 50% reducen los requerimientos de medicación.<sup>4</sup>

El tratamiento de la miastenia gravis<sup>6</sup> se aborda desde dos perspectivas: fármacos anticolinesterásicos para el control de los síntomas e inmunosupresores como tratamiento de la enfermedad<sup>6-10</sup> y la timectomía que mejora la clínica en algunos pacientes. El tratamiento en situaciones de emergencia, como la crisis miasténica, incluye el tratamiento de la función respiratoria con ventilación asistida si la capacidad vital disminuye por debajo de 15 ml/kg. Una vez que se ha intubado al paciente y estabilizado la función respiratoria, se intentan aclarar rápidamente los autoanticuerpos circulantes, para lo que se usa plasmaféresis o gammaglobulina intravenosa.<sup>10,11</sup> Generalmente se comienza el tratamiento con plasmaféresis o corticosteroides endovenosos (1 mg/kg/diario). Los pacientes comienzan a mejorar después del tercer día. Las infecciones respiratorias son una de las causas que frecuentemente desencadenan una crisis miasténica.<sup>4</sup>

En algunos casos es difícil separar una respuesta terapéutica de la historia natural de la enfermedad, ya que un 22% de los pacientes no tratados experimentan una mejoría espontánea. No existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes, de manera que el tratamiento debe ser individualizado. El tratamiento ideal debería ser eficaz, tener efectos secundarios mínimos, ser de fácil administración y de bajo costo.<sup>4</sup>

En más del 80% de los casos las crisis miasténicas fueron desencadenadas por infecciones virales intercurrentes, estados de tensión o la administración inadecuada del tratamiento. También podrían ocurrir asociadas a ciertos antibióticos, anticonvulsivantes y otros fármacos. En estas situaciones, así como para la preparación óptima de un paciente para timectomía, estaría indicada la plasmaféresis. Manifestaciones asociadas como facies de Cushing y sepsis oral posiblemente se relacionen a efectos medicamentosos. No se encontraron otros padecimientos autoinmunes asociados, como se describe en adultos.<sup>4</sup>

En conclusión, consideramos que ante un cuadro de debilidad muscular con progresión de la parálisis tras esfuerzos musculares, o sea, fatigabilidad, debe sospecharse un trastorno miasténico, el cual debe confirmarse con la respuesta a los fármacos anticolinesterásicos. El diagnóstico en la infancia debe excluir miopatías, lesiones de nervios craneales compresivas o congénitas (síndrome de Moebius VII y o VI bilaterales) y establecer si se trata de una miastenia congénita (no inmunológica) o de una miastenia gravis (inmunológica), ya que únicamente en ésta última se justifican los tratamientos inmunosupresores y, eventualmente, la timentomía. Por tanto, es fundamental un estudio que incluya los antecedentes familiares, la edad de inicio, la prueba de Jolly y la determinación de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. El tratamiento con bloqueadores de las colinesterasas puede ser de utilidad, pero no debe olvidarse el carácter puramente sintomático del mismo y los riesgos de su abuso.<sup>11</sup> Opinamos que la timentomía está indicada en aquellos niños con miastenia generalizada inmunológica sin respuesta a los esteroides o a la gammaglobulina y que se evite realizarla tempranamente por el riesgo de inmunodeficiencia.<sup>9</sup> Consideramos que la prevalencia de miastenia gravis en edad pediátrica en nuestra provincia se encuentra por debajo de las referidas en los artículos analizados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis en childhood. *Seminars in Neurology*. 2004; 24: 101-10.
2. Ropper AH, Brown RH. The muscular dystrophies. En: Adams and Victor´s Principles of Neurology. 8va ed. New York: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 1213-1229.
3. Roca R, Smith V, Paz E, Serret V, Lamos N, Toirac E, et al. Miastenia Grave. En: Roca R. *Temas de Medicina Interna*. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 511-520.
4. Suárez GA. Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento. *Mayo Clinic*. 2000; 9(1-2): 21-23.
5. Kosakova A, Brian R. Miastenia en niños. *Acta pediátr Costarricense*. 1999; 13(3): 17-20.
6. Senbil N, Kuse G, Degerliyurt A. Serological follow-up in juvenile myasthenia: Clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15: 355-7.
7. Cruz M, Albert Q, Amat L, Arcas R, Ardura J, Argemi J, et al. Miastenia Gravis. En: *Tratado de Pediatría*. 7ma ed. vol 1. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 1998-9.
8. De la Calle T, López E, Española B, López A, García M. Miastenia gravis juvenil. Una enfermedad olvidada por los pediatras. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 422 –423.
9. Rodríguez D. *Maladies de la jonction neuromusculaire*. En: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, Dulac O, Mancini J. *Neurologie Pédiatrique*. Paris: Editorial Flammarion Medecine Sciences; 1998. p. 858-63.
10. Juel VC. Myasthenia gravis: Management of myasthenic crisis and perioperative care. *Seminars in Neurology*. 2004; 24: 75-80.
11. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology*. 2003; 61: 1652-61.

## DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado de Neurología. E-mail: [liubkamederos@yahoo.com](mailto:liubkamederos@yahoo.com).
2. Especialista de I Grado de Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Asistente. ISCM-VC.
3. Especialista de II en Neuropediatría. Profesor Auxiliar. Master en Atención Integral al Niño.