

Miastenia gravis en pediatría

Nadia Schmidt S.¹, María Eugenia Salinas C.¹,
Ricardo Erazo T.²

Resumen

La miastenia gravis corresponde a una patología auto inmune que se presenta en todas las edades. Tiene una frecuencia general de 10 a 20 por 100 000 individuos y aproximadamente un 15% corresponde a niños. Se caracteriza por la presencia de debilidad muscular y fatiga fácil secundaria a una alteración de la transmisión sináptica neuromuscular. Su patogenia se basa en la presencia de anticuerpos antireceptor de acetilcolina que generan el bloqueo y destrucción de los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular. Estos anticuerpos al ser pesquisados en un paciente con clínica sugerente confirman el diagnóstico. A pesar del conocimiento actual de la enfermedad su tratamiento aún es controversial existiendo distintas alternativas. En la última década han existido avances en la descripción de mecanismos fisiopatológicos involucrados en la miastenia gravis y asimismo nuevas opciones terapéuticas. El objetivo de esta revisión fue actualizar el conocimiento de la miastenis gravis en pediatría principalmente en las áreas de diagnóstico y tratamiento. Se realizó una revisión en las bases de datos Cochrane, Medline y Doyma de los últimos 10 años. Los resultados muestran descripciones moleculares de la patología, experiencias de la timentomía como tratamiento en niños e investigaciones en el manejo inmunológico de la enfermedad.

(**Palabras clave:** miastenia gravis, neuromuscular, acetilcolina, peduatría.)

Rev Chil Pediatr 76 (3); 291-298, 2005

Myastenia gravis in paediatrics

Introduction: Myastenia gravis is an autoimmune disease presenting throughout life. It is characterized by the presence of muscular weakness and easy tiring, secondary to a synaptic transmission alteration caused by the blockade and destruction of the acetylcholine receptors in the neuromuscular junction. The damage is caused by the presence of antiacetylcholine receptor antibodies, that confirm the diagnosis. It's treatment is controversial, and as it is less frequent in children there is less experience of the disease characteristics as compared to in adults. **Objective:** To actualized knowledge in paediatric miastenia gravis. **Method:** MG publications in Cochrane, Medline and Doyma data base for the last ten years were reviewed. **Results:** recent findings on the molecular pathophysiology, diagnosis and treatment are discussed.

(**Key words:** myastenia gravis, children, diagnosis, treatment).

Rev Chil Pediatr 76 (3); 291-298, 2005

1. Becada Pediatría Universidad de Chile Sede Oriente, Hospital Luis Calvo Mackenna.

2. Neurólogo Infantil, Servicio de Neurología y Psiquiatría, Hospital Luis Calvo Mackenna.

Trabajo recibido el 3 de febrero 2005, devuelto para corregir el 2 de marzo 2005, segunda versión el 14 de abril 2005, aceptado para publicación el 19 de abril 2005.

Autor responsable: Nadia Schmidt S. E-mail: nadytas@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es quizás la enfermedad autoinmune más estudiada y mejor entendida. Se caracteriza por debilidad muscular y fatiga secundaria a una alteración de la transmisión sináptica, que se genera por la destrucción de los receptores de acetilcolina (ACh) de la unión neuromuscular debido a la presencia de anticuerpos anti receptor de ACh¹.

Fue por primera vez descrita en 1685 en relación a una paciente con sintomatología bulbar que se catalogó como alteración psiquiátrica. Entre 1800 y 1900 se describe el síndrome por completo y se denomina "miastenia grave pseudoparalítica"². A mediados de 1935 se publica la naturaleza química de la transmisión neuromuscular y en 1941 se resumen los trastornos electrofisiológicos característicos de la MG². En la década del 60 se sugiere el origen autoinmune de la enfermedad y se logra el primer modelo experimental de MG que demuestra que los anticuerpos son los responsables del bloqueo de los receptores de ACh². Posteriormente, se constata una reducción del número de receptores de ACh en biopsias musculares de pacientes miasténicos y en 1980 se demuestra la transmisión pasiva de la enfermedad mediante la administración de suero de estos pacientes^{2,3}. Luego se han realizado hasta la fecha, múltiples modelos experimentales que han logrado describir la etiopatogenia de la enfermedad desde sus mecanismos más básicos hasta el detalle biomolecular conocido actualmente. Además, se han investigado las distintas alternativas terapéuticas efectuándose inicialmente manejo médico, luego quirúrgico y actualmente en investigación el tratamiento inmunológico³⁻⁶.

En adultos se han logrado variadas descripciones de series clínicas e investigaciones en torno a esta patología, sin embargo, en niños existe menos experiencia dado que la población infantil representa de un 10 a 20% del total de pacientes miasténicos^{7,8}. De tal forma resulta fundamental contar con una descripción de esta patología en niños que permita al pediatra sospecharla en forma adecuada, realizar un diagnóstico y derivación precoz, contar con los conocimientos actualizados de la enfermedad y conocer las líneas nuevas de investigación. Estos corresponden a los objetivos de este artículo que realiza una actualización de la

fisiopatología, epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la MG en pediatría.

FISIOPATOLOGÍA

El receptor de acetilcolina (R-ACh) es una glicoproteína con un peso molecular de 290 000 daltons compuesta por cinco subunidades: 2 α , 1 β , 1 γ y 1 δ (γ sustituida por ϵ en los receptores embrionarios), con un canal iónico central. Como respuesta al estímulo nervioso, la terminación nerviosa de la placa neuromuscular libera moléculas de ACh. Ésta atraviesa el espacio intersináptico y va a unirse a las subunidades α de los R-ACh (adultos o embrionarios) situados en las vellosidades musculares de la placa neuromuscular. Como resultado de la unión, se abre el canal iónico y permite el flujo de los iones de sodio que producen un potencial de depolarización. La acetilcolinesterasa, enzima situada en el espacio intersináptico, rompe la ACh para luego resintetizarla en la terminación nerviosa. La cantidad de ACh liberada y el número de R-ACh que se necesitan para la contracción de la fibra muscular son superiores a los necesarios, fenómeno conocido como "margen de seguridad". En la MG existe una reducción del número de receptores funcionantes en la placa neuromuscular debido a la presencia de anticuerpos anti R-ACh. El mecanismo de daño final provocado por la presencia de estos anticuerpos incluye varios procesos como la aceleración de la degradación de receptores, la endocitosis, el bloqueo funcional y la lisis de las vellosidades de la placa neuromuscular mediada por el complemento^{4,9}.

Se ha correlacionado la importancia del timo en la fisiopatología de la MG. El timo contiene células epiteliales, linfocitos y células mioides; estas últimas poseen en su superficie R-ACh iguales a los de la placa neuromuscular, que son vulnerables al daño inmunológico y liberarían una proteína sensibilizante que serviría de estímulo antigénico. Los linfocitos del timo (linfocitos T) estimularían tras el mensaje de los CD4 a los linfocitos B, que a su vez iniciarían la producción de anticuerpos contra los R-ACh. Por tanto, el inicio de la producción de anticuerpos antirreceptor de ACh (Anti R-ACh) se deberá a la activación de los linfocitos T en un complejo trimolecular compuesto

por las moléculas de histocompatibilidad mayor clase II (MHC II), los R-ACh de las células mioides y las células de presentación antigénica (APC). No obstante, el factor etiológico desencadenante de la miastenia, con pérdida de la autotolerancia, es todavía desconocido^{3,4,9,10}.

EPIDEMIOLOGÍA

La MG tiene una prevalencia en Europa y USA de 10-22/100 000 habitantes². En todas las edades y razas es más frecuente en mujeres entre 20-40 años, y su frecuencia aumenta en hombres mayores de 60 años. 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 mujeres^{7,8,11,12}. No existen datos de prevalencia en la edad pediátrica en Chile.

CLÍNICA

La MG se caracteriza por debilidad de la musculatura esquelética y fatiga fácil que puede afectar a cualquier grupo muscular. La debilidad muscular empeora con el ejercicio y mejora con el reposo, existiendo variaciones horarias así como estacionales, pudiendo cursar con brotes de agravación. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente comprometidos por la enfermedad, produciendo síntomas como ptosis palpebral, diplopia, fascie amílica, disartria, dificultad para la masticación y deglución, falta de fuerza en extremidades y, en los casos más graves, afección de la musculatura respiratoria con disnea y falla respiratoria. Los pacientes manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico, menstruación y cambios emociona-

les. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y empeorar con el calor por lo que cambios térmicos pueden utilizarse como prueba diagnóstica tanto clínica como electromiográfica. Ciertos medicamentos, como antibióticos del grupo de los aminoglicósidos, tetraciclinas y quinolonas, así como antiarrítmicos, betabloqueadores, sedantes o antidepresivos, entre otros, pueden empeorar la evolución del paciente miasténico y deteriorar su fuerza muscular. Además de la característica clínica oscilante y la presentación de brotes de agravación, la debilidad de la fuerza muscular puede precipitarse de forma aguda con compromiso muscular generalizado, pero afectando especialmente a la musculatura bulbar y respiratoria, constituyendo la crisis miasténica. Ésta se caracteriza por insuficiencia respiratoria que requiere intubación y ventilación mecánica. La incidencia de crisis ocurre en un 15 a un 20% de los pacientes y a pesar de los avances terapéuticos sigue teniendo una alta mortalidad. La infección respiratoria, bacteriana o viral, es la causa que más frecuentemente provoca una crisis miasténica^{2,3,11-13}.

Existe una clasificación descrita por Osserman³, que divide a los pacientes miasténicos según su forma de presentación clínica en 5 grupos, con distinto pronóstico y evolución. La frecuencia de cada una de estas presentaciones es diferente y se detalla en la tabla 1.

DIAGNÓSTICO

1) Pruebas farmacológicas: Inhibidores de Acetilcolinesterasa.

- *Cloruro de edrofonio intravenoso:* permite confirmar el diagnóstico de forma inequívoca y reproducible. Corresponde a un fármaco que inhibe la acetilcolinesterasa

Tabla 1. Clasificación Clínica de Osserman

Grado	Afección	Pronóstico	% de prevalencia
I	Ocular	Bueno	5
II a	General	Bueno	21
II b	General bulbar	Regular	3
III	Agudo respiratorio	Malo	28
IV	Respiratorio	Malo	3

permitiendo aumento de la ACh en la unión neuromuscular mejorando la sintomatología del paciente. Se recomienda realizar la prueba en condiciones de doble ciego con la administración de suero fisiológico como placebo. La acción es rápida, intensa y de corta duración, por lo que deberemos monitorizar su resultado antes de los 3 minutos de su administración. Debe realizarse en ambiente hospitalario en pacientes con antecedentes de asma o de arritmias cardíacas, dada la posibilidad de poder agravarlas. Es de gran utilidad incluso en los pacientes que presentan sólo sintomatología ocular y tiene una sensibilidad superior al 95%. Se puede efectuar también con Bromuro de edrofonio, pero con resultados no tan precisos^{2,3,5}.

- *Neostigmina-Piridostigmina*: Su administración oral o intramuscular provoca un aumento de la ACh en el espacio intersináptico, mejorando la sintomatología. Sin embargo, debido a su tiempo de acción más prolongado, puede desencadenar clínica de sobre-dosis, con presentación de síntomas muscarínicos o nicotínicos de difícil control^{2,3,5}.

Se han descrito muy pocos casos de resultado falso positivo tanto al edrofonio como a los otros anticolinesterásicos en pacientes con enfermedad de neurona motora, síndrome de Guillain-Barré, miastenia congénita, así como falsos negativos en algunas formas miasténicas oculares puras. Pese a que la fiabilidad del diagnóstico no ha sido nunca estudiada, no hay otras enfermedades que presenten una combinación similar de sintomatología clínica, positividad de la prueba de edrofonio y presencia de Anti R-Ach^{5,6}.

2) Títulos de Anticuerpos: El título de Anti R-ACh es altamente específico y puede establecer con seguridad el diagnóstico. Sólo en casos excepcionales de pacientes con lupus eritematoso sistémico se han dado resultados falsos positivos. El radioinmunoanálisis (RIA) es el método que se utiliza actualmente en la detección de anticuerpos^{2,3}. Empleando esta técnica se encuentran títulos positivos entre un 85 y un 90% de los pacientes con miastenia generalizada y en el 50% de los pacientes con formas oculares. Aproximadamente en el 15% de los pacientes con miastenia generalizada no se puede demostrar la existencia de anticuerpos, son los llamados miasténicos seronegativos, los cuales no se diferencian clínicamente

de los que tienen títulos elevados. Existen diferentes formas de explicar la falla en la detección de los anticuerpos por los métodos convencionales: título de anticuerpos bajo, gran número de anticuerpos unidos a los receptores de la placa muscular, baja afinidad o excesiva variabilidad de los anticuerpos reactivos hacia los epítopes del antígeno utilizado en RIA, mayor parte de anticuerpos dirigidos a R-ACh de forma embrionaria (con subunidades γ en vez de ϵ), y en casos de tiempo corto de evolución de la enfermedad. El número de receptores disponible en los pacientes seronegativos está también reducido y se puede transmitir la enfermedad de forma pasiva desde el suero de pacientes seronegativos a animales de experimentación, igual como ocurre con el suero de los pacientes seropositivos. Recientemente se han aislado anticuerpos antikinasa muscular específica (MuSK) en la mitad de los pacientes seronegativos clásicos, lo que permite establecer el diagnóstico en este subgrupo¹⁴. Los anticuerpos antimúsculo estriado son positivos en casi el 100% de los pacientes con timoma y en pocos pacientes con timo hiperplásico.

3) Electromiografía: La electrofisiología del paciente con miastenia incluye la estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra simple. La estimulación repetitiva en distintos nervios es el método electrofisiológico más frecuentemente utilizado para detectar una alteración de la transmisión neuromuscular¹⁵. Se aplican de cuatro a seis estímulos a una frecuencia de 3 Hertz, antes y después de 30 segundos de ejercicio. Se repiten estos estímulos a intervalos de uno hasta 5 minutos después de finalizado el ejercicio. La prueba se considera positiva cuando existe una diferencia de amplitud de más del 10% entre el primero y el quinto potencial evocado. Es una prueba con gran sensibilidad pero no específica, pudiéndose mejorar los resultados aumentando la temperatura del miembro estudiado. El electromiograma de fibra aislada es una prueba más sensible que la estimulación repetitiva para el estudio de la transmisión neuromuscular, con presentación de jitter y fenómenos de bloqueo. En más de un 95% de los casos el estudio es positivo, incluso en las formas exclusivamente oculares⁵.

4) Otros: Existen estudios complemen-

tarios, entre los que destacan los exámenes de imágenes, entre ellos la radiografía de tórax, y la TAC y/o RMI de tórax, con el objetivo de descartar el timoma como probable causante de miastenia.

Se recomienda también el estudio de función pulmonar con espirometría, para evaluar la respuesta a la terapéutica utilizada, aunque no se realiza de regla en todos los pacientes^{2,3}.

TRATAMIENTO

El manejo de la MG consta de tres elementos fundamentales: educación, tratamiento farmacológico y tratamiento quirúrgico.

1) Educación: Informar sobre eventos de descompensación y desencadenantes de crisis miasténicas: fármacos, infecciones, cambios de temperatura, etc.

2) Manejo farmacológico: Existen diferentes pautas terapéuticas dirigidas a contrarrestar los síntomas de la enfermedad o el mecanismo inmunológico que la gatilla. Los fármacos utilizados son:

- Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (Neostigmina, Piridostigmina). Dirigidos al manejo sintomático de la MG, mejorando la fuerza motora pero no la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de acción es la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa, lo cual genera un aumento de ACh en la placa motora. La dosis a utilizar es variable y debe modificarse en distintas etapas de la enfermedad, incluso siendo frecuente no lograr un efecto uniforme en los diferentes grupos musculares en un mismo paciente. El objetivo por lo tanto será utilizar la dosis mínima con la que se genere la mejor respuesta clínica. El efecto se obtiene de 30 minutos a 2 horas de la administración y tiene una duración de hasta 6 horas. Las dosis recomendadas de Piridostigmina son de 15-60 mg cada 4-6 horas vía oral y de Neostigmina 0,5-2 mg/kg cada 4-6 horas intramuscular. Las reacciones adversas asociadas son: dolor abdominal, hipersalivación, aumento de las secreciones respiratorias y bradicardia y se relacionan con el efecto colinérgico generado, por lo que es necesario administrar concomitantemente atropina^{2,3}.

- Inmunosupresores (Corticoides - Azatioprina - Ciclosporina - Ciclofosfamida - Tacrolimus). El objetivo de estos fármacos es contrarrestar

la respuesta inmunológica generada en la MG. Son utilizados en aquellos casos que no han presentado una respuesta adecuada con inhibidores de la acetilcolinesterasa o que tienen una mala evolución clínica.

Los corticoides (Prednisona) son los medicamentos mayormente usados de este grupo. Sus acciones son: inhibición de la activación del linfocito T, linfocito B y de la célula presentadora de antígeno, aumento de la síntesis del R-ACh y mejoría de la neurotransmisión en la placa motora. Su máximo beneficio es observado de los 6 a 12 meses de su uso. Un 80% de los niños con MG que requieren tratamiento esteroideal presentan buena respuesta clínica, siendo principalmente evidente en la forma ocular y generalizada de la enfermedad. Cabe destacar que un 50% de los pacientes tratados manifiestan un incremento de los síntomas las dos primeras semanas de uso de esteroides, por lo que se recomienda comenzar con bajas dosis e incrementos lentos, hospitalización para monitoreo e incluso plasmaféresis previo al inicio de terapia. La dosis de prednisona recomendada es de 1 mg/kg/día, la cual se logra en días o semanas con incrementos progresivos hasta evidenciar una mejoría clínica. Posteriormente, se disminuye hasta una dosis de mantenimiento que mantenga controlados los síntomas. Las reacciones adversas se presentan hasta en un 70% de los pacientes y son: hipertensión arterial, obesidad, hiperglicemia, alteraciones cutáneas, mayor prevalencia de infecciones, entre otras²⁻⁵.

La Azatioprina se utiliza principalmente en pacientes con mala respuesta, intolerancia o recaída con tratamiento corticoideal, ya que permite reducir la dosis de esteroides. Actúa fundamentalmente a nivel de linfocito T disminuyendo la producción de anticuerpos Anti R-ACh linfocitos T dependiente. Su efecto se observa clínicamente desde los 6 a 18 meses de iniciado su uso. La dosis utilizada es de 2-3 mg/kg/día. Sus reacciones adversas son: fiebre, náuseas, daño hepático y depresión de la médula ósea, por lo que requiere control periódico con pruebas hepáticas y hemograma. Su uso en niños ha sido escaso en la MG^{3,7}.

La Ciclosporina se ha estudiado en niños con MG con mala respuesta a corticoides en forma aislada. Su acción es inhibir la producción de IL 2 por la célula T helper. La dosis recomendada es de 3-6 mg/kg/día re-

quiriendo la monitorización de niveles plasmáticos que se esperan que sean de 100-150 mg/l. Sus reacciones adversas son la hipertensión arterial y la nefrotoxicidad³.

El uso de Ciclofosfamida se encuentra actualmente en estudio evidenciándose su utilidad en pacientes con mala respuesta a esteroides. La dosis pediátrica es de 1,5-5 mg/kg/día por 5 días endovenosos y luego administración por vía oral. Las reacciones adversas asociadas fundamentalmente al uso endovenoso son: náuseas, vómitos, alopecia y anorexia^{2,3,5,7}.

Recientes investigaciones han demostrado que el Tracolimus o FK 506 en dosis de 3-5 mg/kg/día en MG genera disminución de los niveles de IL-2, reducción de los títulos de anticuerpos, aumento del recuento de neutrófilos y disminución del número de linfocitos activos. Sus efectos tóxicos son menores en comparación a otros inmunosupresores por lo que actualmente parece ser una buena alternativa para pacientes que no responden a la terapia esteroideal o presentan recaídas³.

- *Inmunoglobulina Intravenosa (Ig IV)*. Su uso ha sido validado en pacientes en crisis miasténica y pre-timectomía. Las acciones de la Ig IV en MG no se encuentran totalmente establecidas, se cree que genera una alteración en la producción de anticuerpos, una inhibición de la capacidad de unión del anticuerpo al R-ACh y reducción de su lisis mediada por complemento. Su efectividad clínica es de un 70% hasta un 90% y se evidencia en semanas o meses. En niños no hay estudios randomizados que confirmen esta evidencia. La dosis utilizada es de 400 mg/kg/día por 5 días. Sus efectos adversos se observan en el 10% de los casos y se caracterizan por cefalea, alteraciones hemodinámicas e insuficiencia renal aguda^{16,17}.

- *Plasmaféresis*. Se efectúa en crisis miasténica, pre-timectomía y en MG neonatal con altos títulos de anticuerpos. Su efecto se debe a la disminución rápida de los anticuerpos circulantes y se observa clínicamente en días a semanas. Estudios revelan que esta respuesta se obtiene luego de 4 a 5 aféresis. Las complicaciones asociadas al procedimiento están relacionadas a la vía de acceso vascular y son: infección, endocarditis, tromboembolismo pulmonar y alteraciones hemodinámicas (hipotensión). La mortalidad descrita es de un 0,2%. No exis-

ten estudios randomizados en niños que confirmen el efecto beneficioso evidenciado en la clínica¹⁸⁻²¹.

3. Manejo quirúrgico. Considerando el rol primario del timo en la patogenia de la MG su extracción se plantea como beneficiosa en el tratamiento de estos pacientes. De esta forma se ha evidenciado que la extirpación total de la glándula disminuye la incidencia de crisis miasténicas e induce una remisión de la enfermedad. Sin embargo, técnicamente la extirpación total del timo puede ser difícil e incluso imposible ya que recientes estudios describen la presencia de tejido tímico remanente en cuello y mediastino anterior. Las vías de abordaje quirúrgico son dos: transcervical y transesternal. La primera presenta menor morbilidad y mejor postoperatorio y la segunda favorece una extracción más amplia del tejido tímico²²⁻²⁴. La exéresis por videotoracoscopia se encuentra en desarrollo actual, arrojando excelentes resultados quirúrgicos, con un buen periodo postoperatorio y menos complicaciones^{25,26}. Existe el riesgo que post timectomía se manifieste una crisis miasténica por lo cual se recomienda una preparación preoperatoria con corticoides, plasmaféresis o Ig IV, no existiendo evidencias claras sobre cual de estas medidas es la mejor para el paciente²⁷.

Estudios revelan que post-timectomía existe mejoría clínica, electromiográfica e inmunológica. De esta forma se describe una notoria disminución de los síntomas de un 40% a un 85% de los casos. Un 35% de los pacientes entra en remisión y en un 50% es posible reducir las dosis de fármacos. Existe además una disminución en los títulos de anticuerpos e incluso se encuentran ausentes en un 34% de los casos. Se describe también una electromiografía normal en el 60% de los pacientes timectomizados. Todos estos efectos no ocurrirían paralelamente en el tiempo. Los mejores resultados se han observado en pacientes con menos de dos años de síntomas, en aquellos que usan bajas dosis de inhibidores de acetilcolinesterasa y en niñas adolescentes^{22,27,28}.

Las indicaciones de timectomía en pediatría no han sido establecidas. En adultos se efectúa en pacientes con historia de corta evolución con síntomas invalidantes y progresivos, en pacientes en que ha sido necesario el uso de corticoides, inmuno-

supresores y plasmaféresis para el control de síntomas y en los casos de timoma. La experiencia en niños es escasa y se ha efectuado en adolescentes o casos severos^{22,27,29}. De especial relevancia es el estudio de Clínica Mayo de 147 pacientes con miastenia juvenil seguidos 17 años en promedio, que mostraron respuesta favorable a la timectomía, principalmente con cirugía precoz, presencia de signos bulbares, ausencia de signos oculares, y comienzo entre 12 y 16 años, independientemente del sexo del paciente²⁹.

TRATAMIENTOS EN ESTUDIO

Actualmente se encuentran en investigación tratamientos dirigidos a interferir el mecanismo inmunológico que se desencadena en MG, eliminando la respuesta autoinmune en contra del R-ACh. Las líneas de estudio son:

- *Estudios sobre linfocitos B.* El objetivo es la interrupción de la acción de la célula B disminuyendo o anulando la formación de anticuerpos. *In vitro* se ha efectuado la manipulación del R-ACh con toxinas (ricina o yodo) de tal forma que se generan anticuerpos anómalos sin acción sobre el receptor in vivo de la placa motora y que alteraría la presentación de antígeno a la célula B. In vivo se han utilizado toxinas contra los anticuerpos del R-ACh, lo cual disminuye su destrucción pero genera complejos inmunes que se depositan en pulmón, hígado y riñón^{2,3}.

- *Estudios sobre la célula T.* Se han efectuado investigaciones en animales con anticuerpos monoclonales anti-CD4, lo cual reduce la respuesta de este grupo celular en la patogenia de MG. Otra línea de estudio es la utilización de toxina anti-IL 2 que genera el complejo toxina-IL2 que actúa en el receptor de IL 2 del linfocito T disminuyendo su estimulación. Por otro lado se ha estudiado la acción de globulina antilinfocitaria que generaría una inhibición del linfocito T CD4 y estimulación del linfocito T supresor, lo cual llevaría a una supresión o disfunción en la síntesis de anticuerpos. Otras investigaciones tienen como objetivo la inhibición de la presentación de antígeno al linfocito T.³

- *Estudios de tolerancia inmunológica.* Se ha analizado en animales que la administración de antígeno de R-ACh oral induciría

una tolerancia inmunológica, con resultados clínicos favorables³.

Todos estos estudios se encuentran en etapa experimental y no han sido evaluados en pacientes.

CONCLUSIONES

La MG es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la formación de anticuerpos anti R-ACh que generan su destrucción y una alteración de la transmisión sináptica neuromuscular. Los niños constituyen un pequeño porcentaje del total de los casos. Clínicamente se caracteriza por debilidad fluctuante y fatiga de gravedad variable. Su diagnóstico se basa en la pesquisa de anticuerpos anti R-ACh. El tratamiento médico está dado por los inhibidores de acetilcolinesterasa, corticoides e inmunosupresores. También se ha usado Ig IV y plasmaféresis. El manejo quirúrgico está representado por la timectomía que aún no tiene indicaciones precisas en pediatría.

REFERENCIAS

- 1.- *Ponsetia JM:* Miastenia Gravis. Manual Terapéutico. Barcelona; Springer Verlag Ibérica, 1995.
- 2.- *Ponsetia JM, Espina E, Armengola M:* Diagnóstico y Tratamiento de la Miastenia grave. Med Clin (Barc) 2000; 115: 264-70.
- 3.- *Drachman DB:* Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994; 330: 1797-810.
- 4.- *Andrews PI:* Autoimmune myasthenia gravis in childhood. Semin Neurol 2004; 24: 101-10.
- 5.- *Anlar B:* Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2000; 2: 161-9.
- 6.- *Gajdos P:* Myasthenic syndrome. Diagnosis trends. Rev Prat 2000; 50: 419-23.
- 7.- *Arroyo H:* Myasthenia gravis in childhood and adolescence. Rev Neurol 1996; 24: 1385-9.
- 8.- *Haliloglu H:* Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. J Child Neurol 2002; 17: 390-2.
- 9.- *Marx A, Willich A, Schultz A, et al:* Pathogenesis of myasthenia gravis. Virchows Arch 1997; 430: 355-64.
- 10.- *Davitt BV, Fenton GA, Cruz OA:* Childhood myasthenia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000; 37: 5-14.
- 11.- *Morita MP, Gabbai AA, Oliveira AS, Penn AS:* Myasthenia gravis in children: analysis of 18

- patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 681-5.
- 12.- *Garófalo N*: Miastenia grave en la infancia. Presentación de 12 casos. *Rev Neurol* 2002; 34: 908-11.
- 13.- *Andersson P, Rando TA*: Neuromuscular disorders of childhood. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 497-503.
- 14.- *Hain B, Hanish F, Deschauer M*: "Seronegative" myasthenia with antibodies against muscle-specific tyrosine-kinase. *Nervenarzt* 2004; 75: 362-7.
- 15.- *Oh H*: Electrophysiological characteristics in seronegative myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 584-7.
- 16.- *Gajdos P, Chevret S, Toyka K*: Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, 2003.
- 17.- *Bril V, Allenby K, Midroni G, et al*: IGIV in neurology-evidence and recommendations. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 139-52.
- 18.- *Gajdos P, Chevret S, Toyka K*: Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2003.
- 19.- *Weinstein R*: Therapeutic apheresis in neurological disorders. *J Clin Apheresis* 2000; 15: 74-128.
- 20.- *Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Mayer RF*: Predictable recovery from myasthenia gravis crisis with plasma exchange: thirty-six cases and review of current management. *J Clin Apheresis* 1999; 14: 1-8.
- 21.- *Chiu et al*: The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000; 4: 291-5.
- 22.- *Seybold NE*: Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 731-41.
- 23.- *Yim AP*: Paradigm shift in surgical approaches in thymectomy. *ANZ J Surg* 2002; 72: 40-5.
- 24.- *Midulla PS, Dolgin SE, Shlasko E*: The Thymus. Pediatric surgical aspects. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 255-67.
- 25.- *Kumar A*: Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *Indian Pediatr* 2002; 39: 1131-7.
- 26.- *Popescu I*: Thymectomy by thoracoscopic approach in myasthenia gravis. *Surg Endosc* 2002; 16: 679-84.
- 27.- *Remes-Troche et al*: Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002; 33: 545-51.
- 28.- *Kostera et al*: Clinical, electrophysiological and immunological remissions after thymectomy in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 615-9.
- 29.- *Rodríguez M, Gómez MR, Howard FM, Taylor WF*: Myasthenia gravis in children. Long term follow up. *Ann Neurol* 1983; 13: 504-10.

AVISO A LOS AUTORES

Se comunica a los autores que las figuras de los artículos enviados, pueden entregarse en formato electrónico como archivos JPG o TIFF, en resolución de 300 dpi o mayor. De lo contrario deben entregarse en papel fotográfico en tamaño 10 x 15 cm.