

MIASTENIA GRAVIS Y SÍNDROMES MIASTÉNICOS.

Engel, A.G. *Annals of Neurology* 1984,
16:519-534

El conocimiento de la patogénesis de la miastenia gravis está relacionado en forma estrecha al de la organización sináptica, estructura función y recambio del receptor de acetilcolina (rAc)

EL RECEPTOR DE ACETILCOLINA – ORGANIZACIÓN SINÁPTICA:

En la unión neuromuscular (U.N.M.), el rAc está muy concentrado sobre las expansiones terminales de los pliegues post sinápticos, con una densidad de 10^4 por micron cuadrado. La superficie extracelular está íntimamente asociada a una placa de proteoglicano heparan-sulfato sobre la lámina basal que puede jugar una parte en la regulación de la organización molecular sináptica de los rAc, está sostenida por una red de finos elementos citoesqueléticos y otros más largos que sirven de anclaje. Esta disposición es típica de los complejos subsinápticos en general. Los componentes de la red citoesquelética asociada con la membrana post sináptica son: actina, vinculina, alfa actinina y filamina. La organización tan elaborada de la membrana post sináptica implica que su disrupción puede impedir el mantenimiento de una densidad elevada de rAc en la U.N.M.

ESTRUCTURA DEL RAC

La molécula del rAc tiene aproximadamente 11nm de longitud y 8.5 nm de diámetro, protruyendo 5.5 nm por sobre la superficie de la membrana extracelular. El canal iónico dentro del receptor tiene forma de embudo con el tallo hacia el citoplasma, midiendo en su parte más estrecha 0.7nm. Hay una configuración alfa-dos, beta, gamma, delta, con un sitio de unión para la acetilcolina (Ac) en cada subunidad alfa, (pero pueden existir en otras subunidades), sobre la superficie sináptica de la macromolécula. Las subunidades individuales atraviesan la membrana post sináptica y se alinean como las hojas de un barril. Su disposición más probable es alfa-gamma-alfa-delta, alrededor del canal iónico central. Hay hallazgos que sugieren que los genes que codifican las diferentes subvariedades evolucionaron de un gene ancestral común.

RECAMBIO DEL rAc

Las subunidades individuales son sintetizadas por retirosomas unidos a la membrana y son glucosilados contranlacionalmente. Después de un período de maduración conformacional, se arman y forman la macromolécula del rAc, que pasa a través del sistema de Golgi hasta la membrana superficial. Su vida media varía de 6 a 13 días, luego es llevado al interior por endocitosis y destruido por los lisosomas.

FUNCION DEL rAc

La principal es permitir el flujo de corriente a través de su canal iónico cuando se liga a la acetilcolina (Ac), teniendo una conductancia de aproximadamente 22 ps y un tiempo de apertura de 1.5 ms. Una gran proporción de las aperturas del canal son menores de 0.1 ms, esto ocurre cuando el rAc está unido a una molécula de Ac en vez de a dos. También, muchas aperturas son interrumpidas por cierres muy rápidos, de aproximadamente 50 microsegundos, lo que sugiere que el canal iónico puede abrirse y cerrarse varias veces antes que la Ac se disocie. El tiempo de apertura promedio es mayor para los rAc que están fuera que para los que están dentro de la U.N.M, también para los que están en una U.N.M. inmadura. La maduración de la U.N.M. implica tanto un tiempo de apertura que se acerca progresivamente al tiempo adulto normal, como un aumento en la estabilidad metabólica del rAc.

ANTICUERPOS CONTRA EL rAc EN MIASTENIA GRAVIS

Policlonalidad del anticuerpo contra el rAc e inmunogenicidad del rAc: En casos individuales de MG los anticuerpos (A.C.) contra los rAc están compuestos de diferentes subclases de IgG lo mismo que algunos, pero no todos, los A.C. contra rAc están dirigidos contra el sitio de unión del derivado del veneno de ser-

* **Nota del Comité Editorial:** El grupo consideró apropiado publicar este resumen en español como artículo de revisión por tratarse de un tema con múltiples implicaciones científicas y prácticas.

piente que ha permitido estudiar estos síndromes, la bungarotoxina (B_{GT}) todo esto indica que la respuesta de A.C. en M.G. es policlonal.

Usando anticuerpos monoclonales se encuentra que estos se unen en su mayoría a una porción extracelular circunscrita de la subunidad alfa, que es diferente del sitio de unión colinérgico y se ha llamado región inmunogénica principal (R.I.P.) del rAc. En M.G. los A.C. están dirigidos contra ésta. Otros se dirigen a sitios sobre otras subunidades del rAc, pero muy pocos se unen a lugares de la subunidad alfa fuera de la R.I.P. Se comprueba que los A.C. dirigidos contra la R.I.P. son patológicamente significativos, por su habilidad para unirse en forma cruzada y modular el rAc, lo mismo que por su capacidad para transmitir la MG. aguda autoinmune experimental (MGAAE) en forma pasiva, lo que indica que pueden fijar complemento. Más aún, de los A.C. en ellas es el mismo, es más, en pacientes individuales permanece constante por años y es independiente de la concentración total de A.C. contra rAc en suero.

OTRAS CARACTERISTICAS DEL A.C. CONTRA rAc

Son predominantemente de las subclases IgG1 e IgG2 con cadenas K livianas adicionales. En tres formas de M.G. generalizada (sin timoma, aparición antes de los 40 años; sin timoma, aparición después de los 40 años; con timoma, todos los grupos etarios), no se observaron diferencias en las subclases de IgG y distribución de las cadenas livianas, así como en la inhibición de la unión a la bungarotoxina y la reactividad con rAc humano de extremidad normal o denervada y músculo ocular, en contraste, los pacientes con M.G. ocular, tienen una proporción significativamente mayor de cadenas livianas K y A.C. IgG₃. También, sus A.C. reaccionan mejor con rAc de músculo ocular y normal que con denervado. Cómo estas características contribuyen al estado clínico no está claro.

SIGNIFICADO DIAGNOSTICO Y CLINICO DE LOS AC CONTRA rAc

El porcentaje de pruebas positivas para AC contra rAc en las diferentes formas clínicas es: MG en remisión: 24%; ocular: 50%; generalizada leve: 80%; moderadamente severa o aguda severa: 100%; crónica severa: 89%. En MG ocular el título de A.C. tiende a ser menor, en M.G. generalizada tiende a ser mayor en la presencia de timoma e intermedio o bajo si no lo hay, dependiendo de si la aparición es antes o después de los 40 años. La concentración de A.C. en el suero correlaciona mal con la severidad de la enfermedad. Una disminución en el título de A.C. de más de 50% por más de 12 meses casi siempre se asocia con mejoría clínica sostenida. Los cambios en títulos de AC correlacionan fuertemente con mejoría a largo plazo inducida por prednisona, azatropina o timentomía pero no con respuesta a drogas anticolinesterasa o con empeoramiento secundario a infección o stress emocional. La disminución transitoria en títulos de AC por plasmáferesis está en relación a mejoría transitoria.

AC CONTRA MUSCULO ESTRIADO EN MG

Fueron descubiertos mucho antes que los AC contra rAc, aún cuando se desconoce su papel en la enfermedad. Su asociación con timoma (en series grandes, 84% de los pacientes) es clínicamente útil. Los que no lo presentan, tienen incidencia de 5% o 47%, dependiendo de si la enfermedad aparece antes o después de los 40 años.

ASPECTOS CLINICOS DE LA M.G.

1. M.G. con timoma:
No tiene asociación con sexo o antígeno HLA.
2. M.G. sin timoma que aparece antes de los 40 años:

Preponderancia femenina, mayor asociación con antígenos HLA A1 B8 y DRW3 (Antígeno B12 en Japón).

3. M.G. sin timoma que aparece después de los 40 años:

Preponderancia masculina, mayor asociación con los antígenos HLA-A3, B7 y/o DRW₂ (antígeno A 10 en Japón).

Se encuentran enfermedades autoinmunes asociadas en 23%, 10% y 33% de los casos en los casos en los tres tipos respectivamente.

CURSO NATURAL DE LA M.G.

En un estudio sobre 1036 pacientes a lo largo de 40 años, se observó: 40% tuvo M.G. puramente ocular inicial pero sólo el 16% de estos siguió confinado a músculos oculares, con generalización antes de 13 meses de haber comenzado la enfermedad en el 87% de los casos. Los pacientes con M.G. generalizada tuvieron su episodio de máxima debilidad en menos de 36 meses un 83% de los casos y más del 50% de las muertes ocurrieron en ese período.

Las estadísticas han mejorado paralelas al mejor manejo respiratorio y del paciente crítico. La mortalidad en las crisis cayó desde 30% entre 1940 y 1960 a sólo 3% entre 1970 y 1980. Aún con M.G. severa y generalizada, más del 90% de los pacientes mejoran o permanecen estables.

M.G. TRANSITORIA NEONATAL

No se ha esclarecido bien por qué sólo una pequeña proporción de los hijos de madres miasténicas desarrolla M.G. neonatal. Los hallazgos indican que el niño se afecta sólo cuando produce anticuerpos en forma independiente. Esto puede ser por transferencia de inmunocitos de la madre o porque los rAc fetales dañados por los A.C. maternos desencadenan una respuesta inmune transitoria.

INMUNOPATOGENESIS DE LA M.G. BRAZO EFERENTE DE LA RESPUESTA INMUNE

El mecanismo que desencadena la sensibilización hacia el rAc permanece desconocido. A pesar de que en algunos pacientes la M.G. se inicia después de una infección viral, es poco probable la sensibilización directa hacia un sólo epítipo compartido por el virus y el rAc, porque los A.C. contra los rAc son policlonales y la aparición de la M.G. puede ser precedida por diferentes infecciones virales.

La asociación con genotipos específicos de HLA implica que la susceptibilidad al desarrollo de la M.G. es controlado genéticamente. Los parientes cercanos de pacientes con M.G. tienen enfermedad subclínica, con alteraciones en la transmisión neuromuscular y AC contra rAc detectables.

PAPEL DEL TIMO

La liberación de AC contra rAc no es la mayor contribución de esta glándula a la patogénesis de la enfermedad. Las células tímicas pueden aumentar la producción de AC contra rAc por linfocitos autólogos de sangre periférica, funcionando en este caso probablemente como células "T-helper" antígeno-específicas. Esto es consistente con la noción de que la sensibilización contra el rAc ocurre en el timo, la exportación de dichas células hacia otros sitios productores de AC podría explicar el por qué los efectos beneficiosos de la timectomía aparecen tardíamente y son duraderos. Una hormona tímica polipeptídica, la timosina alfa-uno, de 3100 daltons, puede reclutar células "T-helper", encontrándose inmunorreactividad a ella sobre las células tímicas epiteliales situadas en la periferia de los corpúsculos de Hassall y en la superficie de un pequeño porcentaje de células T circulantes. El número de ambos tipos celulares aumenta en M.G., a la vez que el de células T correlaciona con actividad de la enfermedad, cayendo abruptamente post-timectomía. O sea, la hormona men-

cionada interviene en el inicio y mantenimiento de la respuesta inmune al rAc.

La sensibilización de los linfocitos al rAc se pone de manifiesto por su respuesta proliferativa al ser expuestos al rAc, lo mismo que por la producción de A.C. contra rAc por los linfocitos de sangre periférica cultivados.

Los parientes con M.G. también presentan alteraciones en las células T circulantes, incluyendo disminución global en su número, aumento en el número de células T8 +, lo mismo que disminución en la relación T4/T8.

BRAZO EFERENTE DE LA RESPUESTA INMUNE

La transferencia pasiva de M.G. con IgG, la presencia de depósitos de complemento e IgG sin una respuesta linfocítica celular en la unión neuromuscular, indican el carácter humoral de la respuesta inmune en M.G. Los A.C. contra rAc pueden afectar la transmisión neuromuscular de varias maneras:

1. Alterando las propiedades del canal iónico acetilcolina-inducido: esto es improbable.
2. Bloqueando la unión acetilcolina-rAc: de 10 a 88% de los pacientes con M.G. tienen A.C. bloqueadores, los que, a pesar de ser menos del 1% de todos los A.C. contra el rAc, podrían tener acción significativa sobre la transmisión neuromuscular. No obstante, no se ha demostrado que todos los A.C. de aparición natural que bloquean el sitio de unión de la B.G.T. también lo hacen con el de la acetilcolina, es más, la amplitud del potencial miniatura de placa motora en M.G. correlaciona estrechamente con la cantidad de rAc remanentes en la UNM, esto sugiere que en la mayoría de los casos los A.C. bloqueadores no disminuyen en forma ostensible la amplitud de dicho potencial.

3. Causando destrucción mediada por complemento de los pliegues en la UNM:

La activación de la fase lítica de la reacción de complemento y su fijación, ocurren en la placa motora en M.G., hay pruebas de que la destrucción de los pliegues en la UNM es mediada por el mismo.

4. Acelerando la internalización y degradación del rAc (modulación del rAc por anticuerpos): la unión cruzada del rAc en la UNM con anticuerpos acelera su internalización y degradación.

Sólo los mecanismos 3 y 4 pueden disminuir los rAc en la UNM, pero esto no ocurriría si existiera un reemplazo adecuado de ellos. Parece que tanto la modulación como los efectos del complemento interactúan para disminuir los rAc en la UNM. Además, la lesión a la membrana post-sináptica mediada por complemento probablemente impide la inserción de nuevos rAc.

TRATAMIENTO

Hay acuerdo general sobre cuatro principios terapéuticos:

- 1.- Las drogas anticolinesterasas son útiles en todas las formas de la enfermedad.
- 2.- Estas drogas son el pilar de la terapia en miastenia ocular.
3. La plasmaféresis tiene sólo efecto transitorio, no tiene mayor efecto protector a largo plazo que el de los inmunosupresores actuando solos, por lo que debe reservarse para pacientes con enfermedad severa o intratable.
4. La presencia de timoma es una indicación absoluta para cirugía.

No hay otros criterios universalmente aceptados sobre el momento, la se-

cuencia o combinación de timectomía, prednisona y otros inmunosupresores en el manejo de diferentes grados de M.G. generalizada. Varios estudios concuerdan en que la timectomía acelera la aparición y aumenta la frecuencia de remisiones, la mayoría de las cuales son en mujeres jóvenes con glándulas hiperplásicas y altos títulos de A.C. Grob y colegas piensan que la timectomía debe reservarse para los pacientes más seriamente afectados. Luego de observar 476 pacientes entre 1960 y 1980, de los cuales 121 fueron timectomizados y 355 no, encontraron que los operados tuvieron una tasa ligeramente mayor de mejoría y de mortalidad ligeramente menor pero con diferencias no significativas, lo que implica que con esteroides y la mejoría en terapia respiratoria, aún los pacientes seriamente enfermos pasan bien sin timectomía.

La eficacia del tratamiento con prednisona en días alternos es bien conocida pero la dosis varía entre los investigadores. En un estudio el tiempo promedio para mejoría significativa fue de 4.9 meses y la dosis promedio 68 mg en días alternos. La mejoría clínica correlaciona con disminución en el título de anticuerpos, que aparece a menos de 3 meses del inicio de terapia.

El uso de azatioprina 150-200 mg/día induce remisiones o mejoría significativa en un plazo mínimo de tres meses, con recaídas sólo al interrumpir su administración y teniendo como efectos colaterales pancitopenia, leucopenia leve, infecciones serias, irritación gastrointestinal y mayor incidencia de glomerulonefritis post timectomía en pacientes con timomas.

En MGAAE se ensayan otros métodos: el dimetil-sulfóxido disminuye el título de A.C. en ratas previamente inmunizadas con rAc. Una sola dosis mielotóxica de ciclofosfamida seguida un día después por un trasplante de médula ósea, produce una disminución rápida y sostenida en el título de A.C. y parcialmente suprime la memoria inmunológica en ratas con MGAE crónica.

SINDROME MIASTENICO DE EATON-LAMBERT

Clínicamente, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMEL) se caracteriza por debilidad y fatigabilidad proximales relativamente sin afección de los músculos extraoculares bulbares, con mejoría de la fuerza a los pocos segundos de la contracción voluntaria, hiporreflexiva, boca seca y frecuente asociación con carcinoma pulmonar, especialmente el de células en avena. El defecto en la transmisión neuromuscular se demuestra a bajas frecuencias de estimulación (2Hz) mejora en las altas (40Hz), lo que se atribuye a disminución en la probabilidad de salida de los cuantos de acetilcolina, ya que los depósitos presinápticos de dicha sustancia y la respuesta post-sináptica a los cuantos individuales de ella son normales. La disminución en la liberación de "cuantos" podría estar relacionada con disminución en el ingreso de calcio a la terminal nerviosa.

Hay evidencia de que el SMEL es una enfermedad autoinmune, ya que responde a esteroides, inmunosupresores y plasmaféresis. Además, el SMEL no neoplásico muestra asociación con enfermedades autoinmunes, antígenos HLA-B₈ y DRw3, lo mismo que autoanticuerpos órgano-específicos (tiroideos y gástricos). La evidencia más fuerte a la fecha es la transmisión de humanos a ratones, de los trastornos electrofisiológicos de la enfermedad empleando IgG.

SINDROMES MIASTENICOS CONGENITOS

En estas enfermedades, de origen genético, hay debilidad y fatigabilidad anormales, asociadas con un defecto de la transmisión neuromuscular. Los AC contra rAc no están elevados en forma significativa y en la U.N.M. no hay complejos inmunes.

Hay cuatro síndromes diferentes:

1. Defecto en la síntesis o el empaque de la acetilcolina:

Con hallazgos clínicos semejantes a la descripción de "miastenia infantil familiar" de la literatura. Presentan oftalmoparesias desde el nacimiento, dificultad para alimentarse durante la infancia, fatigabilidad fácil y apnea episódica después de llanto, vómitos o enfermedades febriles. Hay descenso en la respuesta electromiográfica con estímulos de 2 Hz sólo en los músculos débiles, esto puede ser inducido por ejercicio o por estimulación petitiva a 10 Hz por unos minutos. La amplitud del potencial miniatura de placa motora es normal en el músculo descansado pero disminuye anormalmente luego de estimularlo a 10 Hz. Estos hallazgos se asemejan a los recogidos post estímulo del músculo tratado con hemicolinio, sustancia inhibidora de la recaptación de acetilcolina por la terminal nerviosa. No se encuentran anomalías ultraestructurales de placa motora, la distribución de los rAc en la membrana post sináptica es normal. La disminución del potencial miniatura de placa motora sólo después de estímulo prolongado sugiere un trastorno en la resíntesis de acetilcolina, posiblemente por un defecto en: a) la facilitación de recaptación de colina por la terminal nerviosa, b) en la colinacetiltransferasa, c) en el empaque de los cuantos de acetilcolina en las vesículas sinápticas.

2. Deficiencia congénica de acetilcolinesterasa en la placa motora:

Hay sólo un paciente descrito con este síndrome, con fatigabilidad y debilidad severas de todos los músculos, desde el nacimiento, sin respuesta a las drogas anticolinesterasa. La respuesta electromiográfica está disminuida, también la respuesta repetida al estímulo nervioso iónico, lo mismo que el número promedio de cuantos de acetilcolina liberados de la terminal nerviosa post-estímulo. Los potenciales normales y en miniatura de placa motora están acentuadamente prolongados. La acetilcolinesterasa está completamente ausente de todas las UNM, usando criterios enzimáticos citoquímicos,

tampoco hay reactividad a la acetilcolinesterasa.

3. *Síndrome del canal lento:*

La edad de aparición y velocidad de progresión es variable. Hay debilidad severa y atrofia de los músculos escapulares y del antebrazo con afección variable de los cervicales, faciales, masticatorios y oculares. Sólo los músculos afectados muestran respuesta electromiográfica decreciente, todos los músculos muestran respuesta repetitiva al estímulo de un solo nervio. Al igual que en la deficiencia de acetilcolinesterasa, los potenciales de placa motora están notablemente prolongados y evocan los potenciales de acción muscular repetitivos. A pesar de esto, hay acetilcolinesterasa en todas las UNM y la actividad y propiedades cinéticas de la enzima son normales, esto implica un

tiempo de apertura prolongado del canal iónico en el rAc. El margen de seguridad de la transmisión neuromuscular se ve alterado, en los músculos comprometidos clínicamente, por un potencial en miniatura de placa motora disminuido, explicado por degeneración focal de los pliegues en la UNM, con pérdida concomitante de los rAc. En los que quedan, el cierre lento del canal iónico permite una excesiva entrada de calcio, esto puede causar cambios miopáticos cerca de la UNM y degeneración de los pliegues. Este síndrome puede deberse a una falla de un gene regulador para activar la síntesis de receptores de canal rápido.

4. *Deficiencia congénita de rAc en la placa motora:*

Puede ser causado por:

- a) disminución en la síntesis.
- b) disminución en la inserción en la membrana.
- c) degradación acelerada del rAc

Otros:

Pueden existir otros tipos de defectos congénitos en la UNM. Hay hallazgos que sustentan una disminución en la conductancia o el tiempo de apertura del canal iónico, lo mismo que disminución en el número de moléculas de acetilcolina por quantum o una disminución en la afinidad del rAc por la acetilcolina.

Tradujo y resumió:

DR. DOUGLAS DORMOND HERRERA

CLÍNICA CATÓLICA DE LA PURÍSIMA S.A. (HOSPITAL CLÍNICA CATÓLICA) FUNDADA EN 1964

APARTADO 3184 - SAN JOSÉ ☎ 25-94-14

SERVICIOS DE HOSPITALIZACIÓN

CUARTOS INDIVIDUALES CON Y SIN TELÉFONO, AMPLIOS
Y CONFORTABLES, VARIAS TARIFAS.

OTROS SERVICIOS

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● CIRUGÍA MAYOR (INCLUSIVE NEUROCIURUGÍA) ● CIRUGÍA MENOR ● RAYOS X ● ELECTROCARDIOGRAMAS ● UNIDAD CUIDADOS INTENSIVOS ● MATERNIDAD ● LABORATORIO CLÍNICO | <ul style="list-style-type: none"> ● LABORATORIO ELECTRODIAGNÓSTICO ● LABORATORIO DE PATOLOGÍA ● ULTRASONIDO ● RIÑÓN ARTIFICIAL ● CARDIO - STRESS ● FARMACIA Y BAZAR ● SODA |
|---|--|

SERVICIO DE EMERGENCIAS (24 HORAS TODOS LOS DÍAS)

CLÍNICA CATÓLICA AL SERVICIO DE LOS ENFERMOS, A LA ORDEN
DE LOS SEÑORES MÉDICOS