



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 33 - 37

---

### **PACIENTE DE 11 AÑOS CON DEBILIDAD RESPIRATORIA, EDEMA PALPEBRAL Y DISARTRIA.**

**Tania Samir Rubio Lepe.**

*Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Helena Méndez del Sol.**

*Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

### **EXPOSICIÓN DEL CASO**

Niño de 11 años que acude a consulta de Neuropediatría, en abril de 2016, por debilidad respiratoria que se manifiesta por la imposibilidad de soplar el trombón, edema parpebral, ptosis palpebral derecha progresiva y disartria.

#### **Antecedentes familiares**

Padres sanos no consanguíneos. Una hermana sana. No hay antecedentes familiares de enfermedades neurológicas.

#### **Antecedentes personales**

No existen alergias conocidas y la vacunación ha sido según calendario.

Embarazo controlado. Fecundación *in vitro*. Parto eutócico a término. Periodo neonatal sin incidencias.

Desarrollo psicomotriz: sostén cefálico, sedestación, bipedestación, motricidad gruesa y fina acorde con su edad, marcha libre normal y lenguaje normal.

En junio de 2015 es derivado desde atención primaria a consulta de Neuropediatría por sospecha de trastorno de déficit de atención, ya que presenta dificultad para concentrarse y en el aprendizaje. Manifiesta episodios de olvidos y despistes frecuentes, hiperactividad

---

e impulsividad. Se le diagnostica de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y se inicia tratamiento con hidrocloreto de metilfenidato 30 mg.

El paciente acude a revisión cada tres meses, presentando buena respuesta al tratamiento y un mejor rendimiento escolar.

En abril de 2016 acude a consulta de Neuropediatría por los síntomas descritos en la exposición del caso: debilidad respiratoria que se manifiesta por la imposibilidad de soplar el trombón, edema parpebral, ptosis palpebral derecha progresiva y disartria.

### Exploración física

- Peso: 33 kg. (Percentil: 34,5).
- Talla: 142,5 cm (Percentil: 54).
- Perímetro craneal: 52,5 cm.
- Tensión arterial: 99/62 mmHg.
- Frecuencia cardiaca: 56 pm.

El paciente presenta buen estado general, nutrición y desarrollo normales.

El fenotipo es normal. No se observan discromías.

En la exploración clínica los reflejos osteotendinosos fueron normales y simétricos, y el signo de Gowers negativo.

### Pruebas de laboratorio

HEMOGRAMA		
MAGNITUD	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Leucocitos	5,88 x10 <sup>3</sup> /μL	4,80 – 15,00
Hematíes	5,06 x10 <sup>6</sup> /μL	3,70 – 5,25
Hemoglobina	13,4 g/dL	10,2 – 14,6
Hematocrito	40,3 %	31,5 – 43,5
V.C.M.	79,6 fL	72,00 – 93,0
H.C.M.	26,5 pg	25,0 – 31, 5
C.H.C.M.	33,3 g/dL	30,0 – 36,0
R.D.W.	13,0 %	11,5 – 14,7
Plaquetas	249 x10 <sup>3</sup> /μL	180 – 490
V.P.M.	7,9 fL	5,9 – 9,9

	RESULTADO	V. REFERENCIA		RESULTADO	V. REFERENCIA
Neutrófilos	46,3 %	22,0 – 74,0	Neutrófilos	2,72 x10 <sup>3</sup> /μL	1,50 – 8,70
Linfocitos	38,6 %	22,0 – 63,0	Linfocitos	2,27 x10 <sup>3</sup> /μL	2,70 – 9,00
Monocitos	8,4 %	1,5 – 10,5	Monocitos	0,49 x10 <sup>3</sup> /μL	0,10 – 1,20
Eosinófilos	3,6 %	0,5 – 10,5	Eosinófilos	0,21 x10 <sup>3</sup> /μL	0,02 0,75
Basófilos	0,9 %	0,0 – 1,8	Basófilos	0,05 x10 <sup>3</sup> /μL	0,00 – 0,20
LUC	2,2 %	0,0 – 6,5	LUC	0,13 x10 <sup>3</sup> /μL	

BIOQUÍMICA		
MAGNITUD	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Glucosa en suero	86 mg/dL	60 – 100
Colesterol total	168 mg/dL	<200
Creatinina en suero	0,54 mg/dL	0,30 – 0,70
Urato en suero	3,8 mg/dL	4,4 – 7,4
AST/GOT	41 UI/L	<95
ALAT/GPT	25 UI/L	<35
Fosfatasa alcalina	165 UI/L	46 – 116
GGT	0,34 mg/dL	0,30
Bilirrubina total	0,34 mg/dL	0,30 – 1,20
CPK	126 UI/L	32 – 294
Proteínas totales en suero	7,0 g/dL	6,0 – 8,0

INMUNOLOGÍA		
MAGNITUD	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Ac. Anti celulares (ANA)	Negativo	
Ac. Anti C. Parietales	Negativo	
Ac. Anti LKM	Negativo	
Ac. Anti Músculo Liso	Negativo	
Ac. Anti Mitocondria	Negativo	
Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina	4,37 nmol/L	<0,45

**Serología:** Serologías negativas para: *Rickettsia conorii*, *Toxoplasma gondi*, Rubeola, Herpesvirus, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr, Citomegalovirus, y Borreliosis.

### **Pruebas complementarias**

- Resonancia magnética cerebral: normal.
- Electromiografía: Se evidencia alteración de la transmisión neuromuscular de tipo postsináptico.

## BIBLIOGRAFIA

**Binks S, Vincent A, Palace J.** Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016; 263:826-34.

**Gilhus NE.** Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; 375:2570-81.

**Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P y Tzartos S.** Myasthenia gravis-autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12 (5): 259-68.

**Melzer N, Ruck T, Furh P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth SG, Wiendl H.** Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016; 263(8):1473-94.

**Oger J, Frykman H.** An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta* 2015; 444:126-31.

**Parr JR, Jayawant S.** Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. 2007; 49(8):629-35.

**Rodríguez-Cruz, PM, Huda S, López-Ruiz P. Vincent A.** Use of cell-based assays in myasthenia gravis and other antibody-mediated diseases. *Exp Neurol.* 2015; 270:66-71

**Sanders DB, Wolf, G, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *American Academy of Neurology* 2016.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4016-3 – Abril 2018 (recibido para publicación Junio 2017).

## RESOLUCIÓN DEL CASO

Ante la sintomatología del paciente, los niveles elevados de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina y los resultados obtenidos en la electromiografía, el paciente es diagnosticado, en mayo de 2016, de miastenia gravis juvenil con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina positivos.

Se inicia tratamiento con bromuro de piridostigmina 60-60-30 mg, prednisona 30mg/24h y omeprazol 20 mg/24h y se retira el hidrocloreuro de metilfenidato. La sintomatología remitió tras instaurar el tratamiento.

En julio de 2016, y dada la buena respuesta clínica del paciente, se comienza a reducir paulatinamente la dosis de bromuro de piridostigmina y de prednisona.

En septiembre de 2016 el paciente manifiesta de nuevo sintomatología: debilidad respiratoria, facial y ocular. En ese momento se solicitan de nuevo niveles de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, obteniéndose los siguientes resultados:

MAGNITUD	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina	8,97 nmol/L	<0,45

Debido a la sintomatología fue necesario el ingreso para el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, observándose en dos días una mejoría global.

Tras este episodio vuelve a instaurarse el tratamiento inicial con bromuro de piridostigmina y prednisona.

El paciente acude a revisiones trimestrales encontrándose asintomático, se valorará revisar el tratamiento acorde a su evolución.

## MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis (MG) es un trastorno autoinmune mediado por anticuerpos que afectan la transmisión sináptica neuromuscular. Se caracteriza por debilidad (localizada o generalizada) y fatiga muscular. Los síntomas iniciales pueden afectar a los músculos oculares (diplopia, ptosis palpebral), bulbares, proximales de las extremidades y, en los casos más graves, a la musculatura respiratoria. La MG tiene una incidencia anual de 8-10 casos por cada millón de individuos y una prevalencia de 150-300 por millón de habitantes, que aumentan con la edad del individuo.

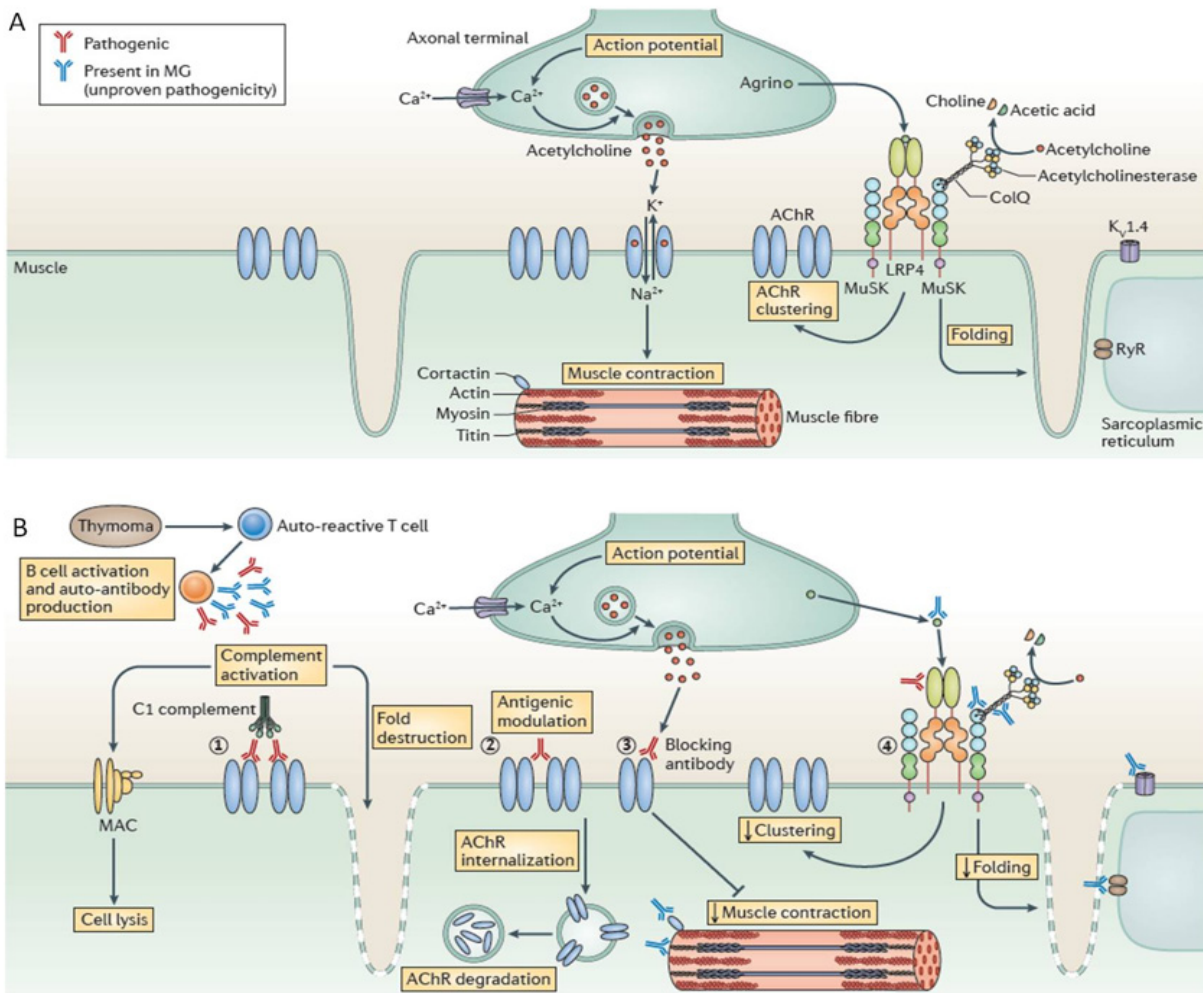
### Etiología

En el 70 % de los casos de MG se producen anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina (AChR) aunque también se han detectado anticuerpos contra otras proteínas funcionalmente relacionadas presentes en la placa motora, entre ellas la quinasa muscular específica (MuSK) y la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP4).

### Mecanismos patogénicos

Frente a la transmisión neuromuscular normal (Figura 1A), los principales mecanismos patogénicos de los anticuerpos anti-AChR (subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>) en MG incluyen (Figura 1B):

- 1) La activación del complemento en la placa motora que deriva en la formación del complejo de ataque a membrana (MAC) destruyendo el plegamiento típico del sarcolema.
- 2) Modulación antigénica que produce la internalización y degradación de los AChR.
- 3) La unión de los anticuerpos anti-AChR al sitio de unión de acetilcolina, bloqueando su acción y por tanto la contracción muscular. Los anticuerpos anti-MuSK (IgG<sub>4</sub>) y anti-LRP4 inhiben los mecanismos que mantienen la organización normal a nivel de membrana postsináptica.



**Figura 1:** Unión neuromuscular en MG.

A) Transmisión neuromuscular normal, con los principales componentes implicados en MG. En el terminal presináptico el potencial de acción provoca la apertura de canales de calcio que desencadenan la liberación de acetilcolina y agrina en la hendidura sináptica. La acetilcolina se une a los AChR y promueve la apertura de canales de sodio dependientes de ligando que posteriormente desencadenan la contracción muscular. La agrina se une al complejo LRP4/MuSK que promueve el reclutamiento de AChR en la membrana postsináptica. B) Mecanismos patogénicos de la MG. Gilhus NE, et al. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-68.

## CLASIFICACIÓN DE LA MIASTENIA GRAVIS

Los pacientes diagnosticados con MG se pueden clasificar en distintos subgrupos en función de: sus manifestaciones clínicas, patrón de anticuerpos, pronóstico y respuesta a los tratamientos (Tabla 1). En todos ellos, salvo la MG ocular, los síntomas son generalizados.

En esta clasificación se excluyen la MG neonatal transitoria y MG congénita dado que no se consideran patologías autoinmunes.

Subgrupo	Anticuerpos	Edad de inicio	Proporción (%)	Patología del Timo
MG temprana*	Anti-AChR	<50 años	15-20	Hiperplasia
MG tardía	Anti-AChR	≥ 50 años	35-45	Atrofia
MG asociada a timoma	Anti-AChR	Cualquiera	10	Linfoepitelioma
MG-MuSK	Anti-MuSK	Cualquiera	1-10	Normal
MG-LRP4	Anti-LRP4	Cualquiera	1-5	Normal
MG ocular	Variable	Cualquiera	15	Variable
MG seronegativa	Ninguno de los anteriores	Cualquiera	10-15	Variable

**Tabla 1:** Características de los subgrupos de MG.

\*La MG Juvenil o de la Infancia se incluye dentro de este subgrupo.

### 1. Miastenia gravis temprana

Es una enfermedad rara y progresiva, cuya prevalencia es mayor en mujeres y más común en poblaciones orientales que caucásicas. Suele estar asociada con hiperplasia linfocelular y genéticamente con los haplotipos HLA-DR3 y HLA-D8. La MG Juvenil o MG de la Infancia se incluye en este subgrupo y se define por aparecer clínicamente antes de los 15 años.

### 2. Miastenia gravis tardía

A diferencia de la MG temprana, su prevalencia es mayor en hombres y está relacionada con la atrofia del timo dependiente de la edad. Cursa con sintomatología generalizada y además de anticuerpos anti-AChR puede presentar anticuerpos anti-titina y anti-RyR. Genéticamente está relacionada con HLA-DR2 y HLA-B7.

### 3. Miastenia gravis asociada a timoma

La MG aparece en el 30 % de los pacientes que presentan timoma y sólo en aquellos casos donde se producen anticuerpos anti-AChR. Esta variante de MG puede aparecer a cualquier edad, sin embargo es más frecuente entre los 40 y 60 años. La prevalencia es similar entre hombres y mujeres.



#### **4. Miastenia gravis-MuSK**

La presencia de anticuerpos anti-MuSK se relaciona con una sintomatología generalizada más grave que puede cursar con atrofia muscular. Se afectan principalmente los músculos faciales y bulbares. La debilidad de extremidades es menos común en comparación con los tipos de MG con prevalencia de anticuerpos anti-AChR. Es más frecuente en mujeres y genéticamente está fuertemente asociada al haplotipo HLA-DR14.

#### **5. Miastenia gravis-LRP4**

En ausencia de anti-AChR y anti-MuSK, los pacientes con anticuerpos anti-LRP4 cursan con una sintomatología generalizada pero más suave y moderada desde el inicio. No se ha encontrado relación alguna con patologías del timo.

#### **6. Miastenia gravis ocular**

Se caracteriza por cursar con sintomatología confinada a los músculos oculares en el 90 % de los casos, independientemente de los anticuerpos, patología del timo (excepto el timoma) y la duración de la enfermedad.

#### **7. Miastenia gravis seronegativa**

En esta categoría se incluyen aquellos pacientes con sintomatología de MG que, con los métodos de diagnóstico actuales, son negativos para anti-AChR, anti-MuSK y anti-LRP4. Esto puede ser debido bien porque posean otro tipo de anticuerpos que no han sido identificados, o porque la afinidad y/o concentración de éstos en suero estén muy por debajo del límite de detección de las técnicas actuales.

#### **8. Miastenia gravis neonatal transitoria**

Es una patología que ocurre en el 10 % de los recién nacidos de madres diagnosticadas de MG debido a la transferencia placentaria de anticuerpos anti-AChR procedentes de la madre. Se manifiesta por succión inadecuada, llanto débil, letargo, debilidad muscular generalizada o distrés respiratorio, que puede requerir medicación y/o ventilación mecánica en los casos más graves. Suele remitir espontáneamente en las primeras semanas de vida.

#### **9. Miastenia gravis congénita**

Es un término genérico que engloba un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios (síndromes miasténicos congénitos) que afectan la unión neuromuscular en distintos niveles (presináptico, sináptico o postsináptico). Con excepción del síndrome postsináptico de canal lento, todos los síndromes presentan herencia autosómica recesiva. Aunque la mayoría se manifiestan clínicamente en los primeros años de vida, pueden aparecer en la edad adulta. Son poco frecuentes y el diagnóstico es difícil, se basa en la historia

---

clínica, respuesta reducida a la estimulación repetitiva, pruebas inmunohistoquímicas de biopsia muscular y estudios genéticos.

## DIAGNÓSTICO DE MIASTENIA GRAVIS

La presencia de síntomas musculares y la detección de anticuerpos anti-AChR o anti-MuSK son cruciales en el diagnóstico de MG. Existen dos técnicas para la determinación de anticuerpos: el radioinmunoensayo (RIA) y el enzoinmunoensayo (ELISA). En el RIA la especificidad se acerca al 100 % en pacientes sintomáticos, sin embargo, como alternativa al uso de radioisótopos el uso del ELISA está más extendido en los laboratorios.

En los pacientes con MG con resultados negativos para estos anticuerpos, se puede recurrir a pruebas complementarias como la estimulación repetitiva neuronal o electromiografía de fibra simple, que es una técnica de registro gráfico de la actividad eléctrica producida por los músculos esqueléticos, y/o valorar la respuesta a inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Recientemente se han desarrollado métodos de detección de anticuerpos en enfermedades autoinmunes basados en células (CBA, cell-based assays) que ofrecen una mayor sensibilidad y utilidad en los casos de MG seronegativa, puesto que permiten detectar anticuerpos de baja afinidad y/o concentración en suero. Sin embargo, debido a sus limitaciones, en la actualidad solo se utilizan en centros especializados de investigación.

### 1. Diagnóstico diferencial

La MG debe diferenciarse de otros trastornos que cursan con debilidad muscular:

- Síndrome de Lambert-Eaton.
- Síndromes miasténicos congénitos.
- Distrofia muscular oculofaríngea.
- Esclerosis lateral amiotrófica.
- Miopatías mitocondriales.
- Miopatía por alteración de la función tiroidea.
- Parálisis agudas motoras, como el botulismo
- Síndrome Guillain-Barré variante Miller Fisher.

## TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS

En MG, la terapia farmacológica está dirigida a mejorar la transmisión neuromuscular (tratamiento sintomático) y/o a disminuir la respuesta inmune patológica de los pacientes (inmunosupresión). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el bromuro de piridostigmina, son los fármacos empleados en primera línea para reducir los efectos

---

sintomáticos. En la inmunoterapia, los fármacos de primera elección son los glucocorticosteroides (prednisona, prednisolona), aunque debido a sus diversos efectos adversos como, por ejemplo, aumento de las infecciones, osteoporosis, aumento de peso, aparición de acné o supresión del eje hipotálamo hipofisario suprarrenal, para tratamientos a largo plazo pueden combinarse con otros inmunosupresores como azatioprina, dicloroprina, metotrexato o tacrolimus, o sustituirse por ellos.

En el caso de la MG temprana, la mayoría de los pacientes requieren, al menos temporalmente, inmunosupresión farmacológica. Los niños deben ser tratados con la mínima dosis efectiva de corticosteroides con tal de minimizar sus efectos adversos.

La terapia de inmunoglobulinas por vía intravenosa, plasmaféresis o inmunoabsorción se reserva para la prevención y terapia de las crisis miasténicas, para tratamientos prequirúrgicos o en situaciones especiales como MG inestable en el embarazo y algunos casos de MG resistente. La timectomía también ha resultado ser efectiva sobre todo en los casos de MG temprana y algunos de MG asociada a timoma.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales en ensayos clínicos ha mostrado resultados favorables en pacientes con MG-MuSK (Rituximab) con MG refractaria grave (Eculizumab).

## **SEGUIMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS**

El seguimiento de los pacientes con MG es fundamentalmente clínico pudiendo solicitarse niveles de anticuerpos, si se considera necesario.

## **CONCLUSIÓN**

Debido a la baja frecuencia de miastenia gravis en pacientes jóvenes (niños y adolescentes), esta enfermedad puede pasar desapercibida en sus manifestaciones clínicas iniciales retrasándose su diagnóstico, lo que puede conducir a insuficiencia respiratoria. Por estos motivos, aunque la presentación en la infancia es poco frecuente debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial de los procesos que cursan con debilidad muscular e insuficiencia respiratoria.

---