

Miastenia gravis y anemia perniciosa: Una asociación infrecuente

Fuentes-Méndez Miguel,* Ramírez-Ochoa Sol,* Vargas-Sánchez Ángel,** Uriarte-Loaiza Ámbar,*
Ochoa-Guzmán Ana,* Chiquete Erwin,* Ruiz-Sandoval José Luis***

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, México. **Servicio de Neurología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, México. ***Departamento de Neurociencias. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Revista Mexicana de Neurociencia

Noviembre-Diciembre, 2011; 12(6): 378-380

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes afectan alrededor de 5% de la población mundial,¹ siendo la *miastenia gravis* (MG) el prototipo de las mismas. Esta aseveración es correcta debido a la presencia de un órgano diana, identificación y caracterización de anticuerpos, así como del conocimiento de su fisiopatología y papel de complejos mecanismos de autoinmunidad.²

La coexistencia de MG y otros síndromes autoinmunes es bien reconocida en la práctica clínica, con una frecuencia en la literatura que oscila entre

5 a 22%, siendo la asociación más frecuente con artritis reumatoide y patología tiroidea.²⁻⁵ En México, la comorbilidad de MG y otros procesos autoinmunes ha sido reportada en 9% en nuestra institución y hasta en 22% en un centro de referencia de la capital del país.^{4,5} La variabilidad de esta frecuencia probablemente es determinada por el tipo de estudio, por la aparición espontánea subsecuente y no bien entendida de los demás síndromes, por el alcance de los laboratorios locales en el rastreo de procesos inmunopatológicos, o por la terapia inmunosupresora que eventualmente puede enmascarar o demorar la aparición de la comorbilidad autoinmune.

RESUMEN

Introducción: La coexistencia de *miastenia gravis* (MG) y otros síndromes autoinmunes es bien reconocida en la práctica clínica; sin embargo, la asociación con anemia perniciosa (AP) es relativamente infrecuente. **Caso clínico:** Hombre de 64 años de edad con MG en estadio IIa de Osserman y manejo a base de piridostigmina, acudió a nuestro hospital por debilidad generalizada y palidez tegumentaria con datos en el hemograma de una anemia macrocítica. El abordaje hematológico corroboró el diagnóstico de anemia perniciosa por niveles bajos de cianocobalamina y presencia de anticuerpos anti-factor intrínseco. El paciente fue hemotransfundido y posteriormente tratado con vitamina B12 hasta la estabilización de sus síntomas. **Conclusión:** La ocurrencia simultánea de MG y AP es infrecuente, reportada en la literatura internacional en < 2% de los casos de MG. Sin embargo, dado que tanto la MG como la AP son enfermedades autoinmunes, debe siempre considerarse esta asociación cuando un paciente con MG adecuadamente tratado se presenta con debilidad generalizada constante, más que con fatigabilidad al final del día.

Palabras clave: Anemia perniciosa, cobalamina, *miastenia gravis*, vitamina B12.

Myasthenia gravis and pernicious anemia: An infrequent association

ABSTRACT

Introduction: The coexistence of *myasthenia gravis* (MG) and other autoimmune syndromes is well recognized in clinical practice; however, the association with pernicious anemia (PA) is infrequent. **Case report:** A 64 year-old male, diagnosed with MG Osserman IIa, treated only with pyridostigmine, was seen at our hospital due to generalized and constant weakness, pallor and macrocytic anemia. A hematologic approach confirmed the diagnosis of PA in view of low levels of cobalamine and autoantibodies against intrinsic factor. The patient received a blood transfusion and was supplemented with cobalamine up to the stabilization of his symptoms. **Conclusion:** The simultaneous occurrence of MG and PA is infrequent, reported in < 2% of MG cases in the international literature. However, as both MG and PA are autoimmune disorders, their association should be considered when an adequately treated MG patient presents with generalized constant weakness rather than with late fatigability.

Key words: Cobalamine, myasthenia gravis, pernicious anemia, vitamin B12.

La asociación de MG y anemia perniciosa (AP) no es común, estimándose una frecuencia menor a 2%.⁶ La presentación de un paciente con ambas condiciones en nuestra institución es motivo de este reporte, junto a una breve revisión de lo publicado al momento.

REPORTE DE CASO

Hombre de 64 años de edad, con hipertensión, obesidad y glaucoma, era tratado en la Consulta Externa neurológica por MG en estadio IIa de Osserman y manejo exclusivo a base de piridostigmina 90 mg cada 4 h, debido a contraindicaciones relativas por sus factores de riesgo e incertidumbre respecto al beneficio con timentomía. Fue admitido en urgencias por cuadro de un mes de debilidad generalizada y constante disfagia y pérdida de peso. El examen físico reveló una tensión arterial de 80/40 mmHg, taquipnea y palidez mucotegumentaria generalizada. Neurológicamente sin signos piramidales ni compromiso de cordones posteriores. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia moderada con hemoglobina de 7.11 g/dL, hematocrito de 20.3%, volumen corpuscular medio de 126 fL, hemoglobina corpuscular media de 44.1 pg ancho de distribución 19.5%. Otros exámenes como pruebas de función hepática, perfil tiroideo, creatin-fosfocinasa, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y niveles séricos de ácido fólico estuvieron dentro de parámetros normales. Se practicó también frotis de sangre periférica con presencia de neutrófilos hipersegmentados, en tanto que un aspirado de médula ósea mostró hematopoyesis megaloblástica.

Debido a los anteriores hallazgos y sospecha de anemia perniciosa se solicitaron niveles séricos de cianocobalamina con resultados de 184 pg/mL (normal: 300-900 pg/mL) y anticuerpos anti-factor intrínseco que resultaron positivos en dilución 1:20 con lo que se corroboró diagnóstico. Para completar estudio se practicó endoscopia alta con toma de biopsia debido a la presencia de pólipos gástricos con reporte histopatológico de gastritis crónica inactiva (alcalina), negativa para colonización por *Helicobacter pylori* y para malignidad. El tratamiento establecido además de hemotransfusión, consistió en la aplicación de esteroides a dosis decrecientes y la aplicación intramuscular de cianocobalamina. Actualmente el paciente se mantiene estable tanto de la MG como del diagnóstico hematológico asociado.

DISCUSIÓN

La MG es una enfermedad autoinmune, de la unión neuromuscular a nivel pre-sináptico, debida principalmente a la presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina.⁷ La MG es una enfermedad relativamente infrecuente, con una incidencia entre 1.7 a 21.3 casos por millón.⁸ En México se desconoce su incidencia y prevalencia.

La AP, por su parte, también es una enfermedad autoinmune, donde la absorción de la vitamina B12 se encuentra alterada debido a la presencia de anticuerpos contra el factor intrínseco (FI) o las células parietales de la mucosa gástrica, las cuales son formadoras tanto de FI como de ácido clorhídrico, dando lugar a gastritis atrófica al estudio endoscópico y patológico. El déficit de vitamina B12 conlleva a su vez a anemia macrocítica (Hemoglobina < 12 mg /dL, volumen corpuscular medio > 100 fL) y a alteraciones neurológicas principalmente a nivel medular comprometiendo las columnas posteriores y el tracto corticoespinal.⁹

Lahner y Annibale, en una revisión del 2009, encontraron una mayor presentación de casos de AP entre la quinta y séptima décadas de la vida.⁹ En los llamados grupos de alto riesgo (escandinavos, irlandeses, ingleses) la incidencia es de nueve casos por 100,000 habitantes al año, con una prevalencia de 0.13%.¹⁰ Sin embargo, en sujetos mayores de 60 años, la AP puede afectar hasta 1.9% de los sujetos.¹¹ Finalmente, debemos considerar que la AP se puede observar también en pacientes con otras condiciones autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad de Addison, dentro del contexto del síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA-2).¹²

En el caso particular del SPA-2, también conocido como síndrome de Schmidt, además de la tríada característica ya mencionada, existe un amplio espectro de enfermedades autoinmunes asociadas en menor frecuencia, entre las que destacan, además de AP y MG, vitíligo, alopecia y enfermedad celíaca. Cabe señalar que las comorbilidades antes mencionadas, pueden desarrollarse décadas aparte unas de otras.¹²

La asociación simultánea de MG y AP, independientemente del SPA-2, ha sido reportada esporádicamente en la literatura. Simpson, en 1965, reportó nueve casos de AP en 491 pacientes con MG (1.83%), concluyendo de esta manera que la incidencia de AP es mayor en pacientes con MG que en el resto de la población.⁶ Howard, *et al.*, en otro estudio realizado antes de

1960 en la clínica Mayo, reportaron esta asociación en 11 de 857 pacientes estudiados (1.28%).¹³ Las hipótesis propuestas que intentan explicar la coexistencia de MG con otros síndromes autoinmunes incluyendo la AP incluyen:

- La generación de anticuerpos por una entidad, facilitan el desarrollo de anticuerpos contra otros blancos.^{6,1}
- Es posible que factores genéticos y ambientales interactúen favoreciendo la presentación de más de un proceso autoinmune en un mismo paciente.^{1,7}
- La evidencia poligénica sustentada en el SPA-2 asociada al HLA-DR3 y HLA-DR4, así como a genes no HLA.¹²

CONCLUSIÓN

Aunque la coexistencia de estas dos entidades es infrecuente, se debe realizar el abordaje diagnóstico para AP en todos los pacientes con diagnóstico de MG que tengan síndrome anémico y/o alteraciones en la sensibilidad propioceptiva (síntomatología de columnas posteriores). A su vez, en pacientes con diagnóstico de AP que presenten un síndrome miasteniforme (fatigabilidad, diplopía, ptosis) tendrán que someterse al abordaje diagnóstico de MG, con la finalidad de no demorar el tratamiento en cualquiera de los casos.

REFERENCIAS

- González-Zaldívar A, Pérez-Nellar J, Lloréns-Figueroa JA. Enfermedades autoinmunes asociadas a miastenia gravis en 217 pacientes timectomizados. *Rev Cubana Med* 1997; 36: 167-72.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
- Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer E, et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neuro Scand* 1995; 91: 192-5.
- Echeverría-Galindo G, Mardueño-Ibarra MT, González-Jaime JJ, Márquez-Magaña I, Chiquete E, Sandoval-Virgen F, et al. Miastenia gravis en un hospital del occidente de México. *Rev Mex Neuroci* 2008; 9: 278-82.
- Cacho-Díaz B, Ruano-Calderon L, Valdez-Ferrer S, Porras M, García-Ramos G, Cantu-Brito C. Miastenia gravis y sus comorbilidades. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7: 449-50.
- Simpson JA. Immunological disturbances in myasthenia gravis with a report of Hashimoto's disease developing after thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27: 485-92.
- Kuo-Hsuan C, Rong-Kuo L, Long-Sun R, Yih-Ru W, Chiung-Mei C. Coexistence of pernicious anemia and myasthenia gravis-a rare combination of autoimmune diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 946-9.
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; 18: 1-9.
- Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5121-8.
- Pedersen AB, Mosbech J. Morbidity of pernicious anaemia. Incidence, prevalence, and treatment in a Danish county. *Acta Med Scand* 1969; 185: 449-52.
- Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1097-100.
- Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 270-7.
- Howard FM, Silverstein MN, Mulder DW. The co-existence of myasthenia gravis and pernicious anaemia. *Amer J Med Sci* 1965; 250: 518-26.



Correspondencia: Dr. José L. Ruiz-Sandoval.
Servicio de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio
Alcalde", Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, México.
C.P. 44280. Tel.: 52(33)3613-4016, Fax: 52(33)3614-1121,
52(33)3825-2741.
Correo electrónico: jorulej-1nj@prodigy.net.mx

*Artículo recibido: Agosto 4, 2011.
Artículo aceptado: Noviembre 1, 2011.*