



Caso clínico

A propósito de un caso de miastenia gravis visto en nuestro hospital

About a case of miastenia gravis seen at our hospital

Ángel Molina-León,* Cristina Tudor-Franco†

* Especialista en Neurofisiología Clínica.

† Licenciado en Medicina y Cirugía.

Hospital Universitario de Santa Lucía. Cartagena. Murcia.

Citar como: Molina-León Á, Tudor-Franco C. A propósito de un caso de miastenia gravis visto en nuestro hospital. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2022; 50 (1): 26-32. <https://dx.doi.org/10.35366/105547>

RESUMEN

El trastorno postsináptico que representa la miastenia *gravis* es un ataque autoinmune de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina que produce una tríada típica: ptosis, diplopía y fatigabilidad, que afecta gravemente a los músculos faciales y proximales, lo que se traduce, entre otras anomalías, en debilidad del habla, de la masticación y la deglución, y que puede incluso afectar los músculos respiratorios. Se presenta un caso de paciente masculino de 58 años, con previas consultas en el servicio de urgencias durante un mes por graves problemas de atragantamiento, tanto con sólidos como con líquidos. Entre sus antecedentes clínicos presenta alergia a penicilina, ibuprofeno y tramadol, asma bronquial extrínseca, poliomyelitis de infancia y fractura de trocánter mayor no intervenida. Se le realizan análisis exhaustivos y se le aplica estimulación repetitiva distal y Jitter con microestimulación axonal proximal. Los resultados corroboran los diagnósticos utilizados en relación a esta etiopatogenia muscular.

Palabras clave: Miastenia *gravis*, estimulación repetitiva, Jitter.

ABSTRACT

The postsynaptic disorder that represents myasthenia *gravis* is an autoimmune attack of anti-acetylcholine Ach-receptor antibodies that produces a typical triad: ptosis, diplopia and fatigability, and severely affects the facial and proximal muscles, resulting, among other abnormalities, in weakness of speech, chewing and swallowing, and may even affect the respiratory muscles. We present a case of a 58-year-old male patient, with previous consultations in the emergency department for a month due to severe choking problems, both with solids and liquids. His medical history includes allergy to penicillin, ibuprofen and tramadol, extrinsic bronchial asthma, childhood poliomyelitis and unoperated fracture of the greater trochanter. The patient underwent exhaustive analysis and repetitive distal stimulation and Jitter with proximal axonal microstimulation. The results corroborate the diagnoses used in relation to this muscular etiopathogenesis.

Keywords: Myasthenia *gravis*, repetitive stimulation, Jitter.

Abreviaturas:

ACP = anticuerpos
AMPA-R = anticuerpos AMPA
CASPR2 = anticuerpos
CMAP = potencial de acción motor complejo
DN = anticuerpos
EMG = electromiografía

EMGFU = electromiografía de fibra única
ER = estimulación repetitiva
GABAR = anticuerpos GABA
GAD = anticuerpos
LGI1 = anticuerpos
MCD = media consecutiva de las variaciones del Jitter
MMSS = miembros superiores
MOE = movimientos oculares externos

Recibido: 08/11/2021. Aceptado: 15/12/2021.

Correspondencia: Ángel Molina-León

Neurofisiología Clínica, Centro Médico Virgen De La Caridad, Cartagena-Murcia, España.

Tel: 968506666.

E-mail: molinadelaasuncion@gmail.com



ms = milisegundos
 OD = anticuerpos
 PEND = pendiente de cursar
 pth = paratohormona
 SEL = síndrome de Eaton Lamber
 tsh = hormona tiroidea

INTRODUCCIÓN

La *miastenia gravis* (MG) es una de las enfermedades neuromusculares más frecuentes. Su etiopatogenia es autoinmune, adquirida y su tríada clínica típica es: ptosis, diplopía y fatigabilidad de predominio proximal. Además de debilidad de músculos faciales y proximales, se puede asociar a timomas. Su pronóstico depende de un rápido diagnóstico y tratamiento. En el caso que presentamos, el paciente había acudido varias veces a urgencias por debilidad proximal.

La prevalencia aproximada es de 8-15 casos por cada 100,000 habitantes.¹⁻⁵ Su edad de presentación tiene dos picos de mayor incidencia, uno entre los 20-25 y otro a partir de los 50. Es más común en el sexo femenino. En mujeres, por lo general, aparece en edades más tempranas. En los hombres es más tardía. Se trata de la enfermedad autoinmune mejor caracterizada. Generalmente es de predominio proximal.

La *miastenia gravis* es un trastorno postsináptico, ataque autoinmune de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (ACh), ataque selectivo contra los receptores de acetilcolina de la terminal postsináptica, la debilidad se agrava con el ejercicio y mejora con el frío, de ahí la importancia del test del hielo para verificar si mejora algo la ptosis palpebral de este tipo de pacientes. El diagnóstico se hace con base en la exploración neurológica, y se confirma a través de estudio inmunológico y neurofisiológico.^{1,4} Centramos más este estudio en el análisis electroneurográfico y electromiografía (EMG) y estimulación repetitiva proximal y distal y electromiografía de fibra única (EMGFU) de nuestro paciente con el fin de mejorar la formación de los especialistas que realizan esta técnica. En nuestro medio hospitalario hemos realizado unos 1,500 a 1,700 protocolos de Jitter y estimulación repetitiva (ER) en los últimos 18 años de experiencia profesional.

Suele afectar a los pares craneales. La *miastenia gravis* puede remedar cualquier patrón de parálisis oculomotora supra o infranuclear. En nuestro medio, es relativamente frecuente que, ante pacientes con diplopía y o ptosis, se pida el protocolo EMG del Jitter (EMGFU) y la estimulación repetitiva (ER).

La *miastenia gravis* suele cursar con debilidad de la mímica facial, ptosis, diplopía, fatigabilidad. Nuestro paciente nos refería en muchas ocasiones que tenía serias dificultades en cerrar la boca, es quizá el síntoma que más refería. Debilidad del habla, de la masticación, de

la deglución, debilidad que puede llegar a los músculos respiratorios, así como la musculatura proximal de las extremidades. En la EMG se pueden constatar los decrementos en la estimulación repetitiva, no sólo del nervio facial, sino también del nervio accesorio espinal, recogiendo en músculo trapecio, además del protocolo típico del facial.⁴ La afectación inicial de la *miastenia gravis* suele ser del facial y musculatura proximal.

Existen varias técnicas diagnósticas:

1. Estimulación repetitiva proximal y distal (nervios mediano, cubital, facial y accesorio espinal).
2. EMG de fibra aislada Jitter.
3. Otros estudios: electroneurografía-electromiografía (ENG-EMG).

La estimulación repetitiva es el estudio neurofisiológico más específico en el diagnóstico de los trastornos de la unión neuromuscular.⁵ El estudio debe hacerse a una temperatura mayor de 30-35 °C, con un estímulo supra-máximo (que active el mayor número de fibras musculares), asegurando bien la amplitud estable del potencial de acción motor complejo [CMAP]).

El estímulo se realiza sobre un nervio motor con un tren de descargas y el registro de los CMAP en un músculo correspondiente a este nervio estimulado; se suele hacer de los nervios mediano, cubital, facial y accesorio espinal.

La técnica de estimulación recomienda un tren de estímulo basal, un tren de estímulo con contracción mantenida o isquemia más estimulación prolongada. La contracción mantenida supone contraer el músculo intensamente 10-60 segundos (es lo mismo que estimularlo a 20-30 Hz) hasta conseguir su tetanización, pero esta última técnica a esa frecuencia es dolorosa; por eso, en los laboratorios, se opta por la contracción mantenida, esto hace que se movilicen las reservas de acetilcolina y se acumule el calcio y, por tanto, se consiguen CMAP de mayor amplitud.

En los trastornos presinápticos se produce aumento significativo de la amplitud del CMAP (el ejercicio breve puede recuperar los potenciales disminuidos por la estimulación lenta); tras dos a cuatro minutos de la contracción mantenida se agotan las reservas de acetilcolina y se pone de manifiesto más claramente el decremento en comparación con los valores preejercicio.⁶

La amplitud del CMAP indica el número de fibras musculares activadas por ese estímulo. Al llegar el potencial de acción a la terminal nerviosa presináptica se libera 20% de la acetilcolina almacenada en la terminal o botón presináptico. Los trenes de estímulos a una frecuencia de 2, 3 y 5 Hz (baja frecuencia) producen que se consuma la acetilcolina de liberación inmediata, por tanto, hay una disminución de las vesículas liberadas en los primeros estímulos nerviosos. Esto hace que disminuya un poco de

manera fisiológica (menos de 5% de la amplitud del CMAP) en la placa motora; aunque, en nuestra experiencia, el CMAP en personas sanas permanece muy estable y se puede ver al promediar la señal de dicha estabilidad.^{3,5,7} Con la activación de la acetilcolina almacenada, que ocurre entre el 4° y 5° potencial, se estabiliza la cantidad de acetilcolina liberada y también el potencial de la placa motora. Siendo los decrementos de manera fisiológica menores siempre de 10% del primer potencial. Esto ocurre en pacientes normales libres de enfermedad de la unión neuromuscular. Se considera patológico un decremento de la amplitud del 4°-5° potencial mayor de 10%.^{1,3,5,8}

En las enfermedades presinápticas, la estimulación repetitiva muestra CMAP disminuido. La estimulación repetitiva a baja frecuencia disminuye el 4°-5° potencial y la estimulación repetitiva a alta frecuencia produce un incremento significativo de la amplitud (facilitación).^{3,5}

En la electromiografía se observa un decremento mayor de 10% del 4°-5° potencial respecto del primero a baja frecuencia (3 Hz), dando la característica forma de U o herradura invertida, debido al electrodecremento del potencial. Esto mismo ocurre para el síndrome de Eaton Lambert (SEL) y para el botulismo. Pero en la miastenia congénita no suele estar presente.

El Jitter es el registro selectivo del potencial de acción de una fibra muscular aislada en un radio de 300 micrómetros. Aporta información detallada de la fisiología y estabilidad de la placa neuromuscular. Se puede explorar cualquier músculo, son preferidos los músculos: frontal, orbicular de los ojos, extensor común de los dedos e interóseo dorsal. Se realiza mediante la activación muscular voluntaria leve y mantenida (más difícil de obtener), o mediante microestimulación a frecuencia baja estable (más fácil de obtener), la cual está más indicada en niños, enfermos psiquiátricos, pacientes mayores y en sujetos que no colaboran. El Jitter (EMGFU) permite el análisis del comportamiento y estabilidad entre sí de una o dos, o más fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora. Para el estudio del Jitter se usa una aguja de fibra aislada, que tiene en su interior un electrodo de superficie de registro muy reducido (25 micrómetros) menor que el diámetro medio de las fibras musculares; el área de registro del electrodo es de 270 micrómetros, y este electrodo está a 3 mm de la punta de la aguja. También se puede usar una aguja concéntrica, y aunque tiene una mayor superficie de registro, ajustando adecuadamente los filtros, los valores del Jitter (tanto voluntario como estimulado), con experiencia se obtienen perfectamente, mostrando valores de MCD diferentes, sea EMGFU voluntario u estimulado; los valores del MCD estimulado son inferiores a los del Jitter voluntario. En definitiva, el Jitter es el análisis o estudio de la variabilidad de la activación de dos fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora, dicha variabilidad es

mínima y casi estable; pero, cuando hay un trastorno de la unión neuromuscular, la variabilidad y estabilidad se alteran dando valores de disfunción e inestabilidad (bloqueos e incremento de la variabilidad, incrementos del Jitter), al superponer la promediación de respuesta se registra perfectamente la estabilidad o inestabilidad del complejo.

Si hay miastenia *gravis* o enfermedad de la placa neuromuscular, el trastorno neuromuscular suele estar incrementado y con bloqueos, que es lo que demuestra la inestabilidad de la placa neuromuscular. Una placa sana es perfectamente estable y se superponen todos los potenciales generando una gráfica estable; a diferencia de los trastornos neuromusculares tipo miastenia *gravis*, síndrome de Eaton Lambert y botulismo, donde se demuestra la clara inestabilidad del Jitter.^{3,5} Si el trastorno neuromuscular de transmisión es grave y, por tanto, con datos clínicos marcados, el impulso nervioso es insuficiente para alcanzar el umbral de despolarización de la membrana postsináptica y no se desencadena el potencial de acción de membrana muscular y se produce el llamado bloqueo intermitente del estímulo, que suele ir asociado a valores del MCD superiores a 100 ms.

Es necesario estudiar al menos 20 pares de fibras para obtener 20 valores individuales. Será un Jitter patológico si el Jitter medio excede los valores límites normales y si más de 10% de pares de fibras presentan un Jitter aumentado (dos de 20 pares) y, por supuesto, la presencia de bloqueos en la transmisión postsináptica.⁸

En Jitter voluntario, el MCD varía de un músculo a otro, de 23-33 ms para músculo extensor común de los dedos.^{1,5,6,9} Para el músculo orbicular de los ojos, el MCD del Jitter voluntario oscila entre 24-34 ms.

Para el Jitter estimulado los valores son algo inferiores. Para el extensor común de los dedos entre 18-22.6 ms y para el orbicular de los ojos o frontalis (21-25 ms) y 16-24 respectivamente.^{5,9}

Normalmente, en los hospitales, para la miastenia *gravis* se hace la prueba de edrofonio (anticolinérgico), que hace que mejore la clínica del paciente, en concreto, la debilidad muscular; si es negativo, no descarta la miastenia *gravis*. Y también se realiza la detección de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina: marcadores de la miastenia *gravis*, que suelen ser positivos en 80% de los casos.⁹ Y, por supuesto, las pruebas neurofisiológicas anteriormente expuestas.

La EMGFU es el método de diagnóstico idóneo, sobre todo en las formas oculares, la estimulación repetitiva es muy poco rentable en territorios musculares no afectados. El Jitter aumentado tiene mayor rendimiento diagnóstico que la estimulación repetitiva. Existe correlación significativa entre la debilidad del paciente, la clínica (ptosis, diplopía, fatigabilidad) y el incremento en los valores del Jitter y la presencia de bloqueos. La densidad de fibras en la miastenia *gravis* suele ser normal.^{1,5,6,8,9}

Los bloqueos de conducción del impulso antes descritos, son más frecuentes cuando el Jitter es mayor de 100 microsegundos, y son indicativos de grados de debilidad marcados.

En la neurografía sensitiva de un paciente con miastenia se suelen encontrar valores normales. La neurografía motora suele estar también dentro de la normalidad; en pacientes con gran debilidad raramente se encuentran amplitudes del CMAP ligeramente disminuidas (muchas fibras musculares no llegan a contraerse con el estímulo). La EMG suele ser normal, aunque a veces se han descrito fibrilaciones (son muy raras) y algún potenciales de unidad motora (PUM) de tipo miopático de corta duración, incremento en la polifasia, inestable, se produce por el bloqueo y enlentecimiento fisiológico de la transmisión neuromuscular durante la activación voluntaria.^{1,3,5}

Objetivos: Demostrar cómo la EMG de fibra aislada y la estimulación repetitiva son pruebas muy fiables y con alta sensibilidad diagnóstica para las enfermedades de transmisión neuromuscular como: miastenia *gravis*, botulismo, síndrome de Eaton Lambert, síndromes miasteniformes. Presentar el protocolo a seguir validado por la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica, y una explicación breve sobre la etiopatogenia y las técnicas diagnósticas que ayudan a mejorar el proceso de diagnóstico ante una enfermedad de la placa neuromuscular, haciendo especial hincapié en el Jitter como la prueba que, bien realizada, con los filtros adecuados y siguiendo los protocolos, junto con la estimulación repetitiva a frecuencias bajas, permite una alta sensibilidad diagnóstica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de ingreso: varón de 58 años con varias consultas en urgencias en el último mes por dificultad para tragar y para masticar.

Clínica: ptosis, debilidad y disfagia.

Antecedentes: alergia a penicilina, ibuprofeno y tramadol. Hipertensión arterial (HTA) en tratamiento. No diabetes mellitus ni dislipidemia. Sin hábitos tóxicos. Sin cardiopatía conocida. Asma bronquial extrínseca en tratamiento con broncodilatadores y conjuntivitis alérgica en tratamiento con antihistamínicos. Hemitiroidectomía derecha, hipotiroidismo postquirúrgico en tratamiento sustitutivo. Poliomielitis en la infancia con secuelas de atrofia en miembro inferior derecho. Fractura de trocánter mayor de fémur en 2016, no intervenida. En seguimiento por unidad del dolor por espondiloartrosis lumbar y estenosis de canal, en terapia con neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés) e infiltraciones periódicas. Trastorno adaptativo con ánimo depresivo. Duelo patológico. Gesto parasuicida en julio de 2020.

Situación basal: deambula con apoyo unilateral por secuelas de la polio en miembro inferior derecho, no disnea

ni ortopnea. Tratamiento crónico: Eutirox 112 (L-V) y 125 (S y D), Adalat retard 20, Ebastel Forte Flas 20, sertralina 100, Orfidal 1 mg si hay insomnio, omeprazol 20, paracetamol/Zaldiar si hay dolor, ventolin, formodual.

Enfermedad actual: dificultad para tragar y para masticar. Además, refiere cambios en la tonalidad de la voz, caída de ambos párpados y dificultad en la movilidad ocular sin apreciar diplopía, todos los síntomas con la misma evolución (aproximadamente un mes). Ha presentado varios episodios de atragantamiento, tanto con sólidos como con líquidos, por lo que ha disminuido la ingesta, con pérdida de peso no cuantificada. No refiere pérdida del apetito. Está utilizando las manos como ayuda para poder cerrar la boca durante la ingesta. Además, refiere que durante el último mes se agota pronto al caminar. Disnea ocasional con los esfuerzos. Niega cuadro intercurrente o cambios recientes en la medicación.

Exploración física: hidratación y coloración de tegumentos normales, afebril, normotenso, eupneico, SatO₂ (aire ambiente) 98%, ACP normal.

Exploración neurológica: adecuado nivel de alerta, orientado, lenguaje normal sin elementos disfásicos, resto de funciones superiores aparentemente conservadas. Fascias miasténica, con ptosis palpebral bilateral, activación de ms frontal y paresia facial inferior bilateral. Habla disártrica, con cambio a bitonal al minuto de iniciar la entrevista. Debilidad en la extensión cervical y en el cierre mandibular. El paciente insiste en esa debilidad y dificultad marcadas para el cierre mandibular, no paresia velopalatina, reflejo nauseoso conservado.

Motilidad ocular extrínseca (MOE): limitación de la abducción bilateral, más acusada en OD, sin diplopía (refiere ojo ambliope izquierdo desde la infancia). Protruye y moviliza la lengua, no atrofia ni fasciculaciones. No debilidad ni fatigabilidad en MMSS.

MMII no valorables (secuelas de polio, fractura de cadera). No alteraciones sensitivas ni dismetría DN. Marcha parética (secular).

Exploraciones complementarias: analítica: bioquímica renal, hepática, iones, perfil lipémico, metabolismo férrico, tsh, pth dentro de valores normales, excepto calcio sérico (corregido por proteínas) 10.9 mg/dL 8.6-10.0; calcio sérico (corregido por albúmina) 10.10 mg/dL 8.60-10.00; hemograma: hematíes $4.2 \times 10^6/\mu\text{L}$ 4.5-5.9; hemoglobina 12.3 g/dL 13.5-17.5; hematocrito 36.4% 41.0-53.0; volumen corpuscular medio 87.7 fL 80.0-100.0; hemoglobina corpuscular media 29.6 pg/célula 26.0-34.0. Concentración hemoglobina corpuscular media 33.8 g/dL 31.0-36.0; ancho de distribución eritrocitaria (CV) 12.9% 11.5-14.5; ancho de distribución eritrocitaria (DS) 41.1 fL 38.0-52.0, serie blanca y plaquetas dentro de la normalidad. Eritroblastos $0.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ 0.00-0.03; eritroblastos % 0.00/100WBC 0.00-0.05; folato 2.5 ng/mL 3.8-16.0; déficit severo:

< 2.7 ng/mL; vitamina B12 379 pg/mL 200-770; vitamina D 10 déficit severo. Ac. antinucleares (Hep-2) negativo. Ac. onconeuronales (suero) (IFI) pendiente de cursar (PEND) anti: NMDA-R, AMPA-R 1 y 2, GABAR, LGI1, CASPR2. Suero negativo Ac. anti-GAD PEND, Ac. anti-receptor de acetilcolina positiva; Ac. anti-MUSK negativo; Ac. anti-gangliósidos IgG e IgM PEND; Ac. antimúsculo estriado/miocardio PEND; Ac. antiproteína 3 (cANCA) 0 U/mL 0-20; Ac. antimieloperoxidasa (p-ANCA) 0.2 U/mL 0-20; Ac. anticardiolipinas (IgG) 0 U-GPL/mL 0-20 negativo; Ac. anticardiolipinas (IgM) 0 U-MPL/mL 0-10; Ac. antibeta 2-GPI (IgG) 0 GPL-U/mL 0-20 negativo; Ac. antibeta 2-MPI (IgM) 0.1 MPL-U/mL 0-10; Ac. antitiroperoxidasa 55.8 UI/mL 0.0-25.0 positivo.

Serología: lúes, *Borrellia*, *Brucella* negativos.

Estudio radiológico de tórax: aorta prominente, sin signos de condensación o derrame.

Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax: no se identifican opacidades pulmonares sospechosas de malignidad. Tractos pleuroparenquimatosos en ambas bases pulmonares. Estructuras mediastínicas sin evidencia de lesiones focales y sin hallazgos relevantes.

No derrame pleural ni pericárdico. No hay adenopatías axilares, supraclaviculares, mediastínicas ni hiliares.

Cortes de abdomen inferior incluidos en el estudio sin hallazgos relevantes. Cambios degenerativos en esqueleto axial.

Impresión diagnóstica: estudio sin signos de hallazgos sugestivos de timoma.

Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y cervical: se observan múltiples focos de pequeño tamaño de alteración de intensidad de señal en la sustancia blanca subcortical, en lóbulos frontales y parietales, de forma bilateral, algunos de ellos confluentes, de probable origen vascular de pequeño vaso. Foco único de microsangrado en lóbulo parietal izquierdo. No se observan otros depósitos de hemosiderina. Ganglios de la base, tálamos y cápsulas internas normales. Fosa posterior sin alteraciones significativas. En el estudio por difusión no se aprecian focos de alteración a la difusión. Sistema ventricular, surcos cerebrales y espacios cisternales de tamaño normal. Nervios ópticos y quiasma óptico de morfología e intensidad de señal normal. Musculatura extrínseca simétrica y sin alteraciones. Glándulas lacrimales sin alteraciones. Leve engrosamiento mucoso en senos paranasales sin niveles hidroaéreos que sugieran infección en el momento actual.

Hallazgos

La estimulación repetitiva proximal a baja frecuencia (3Hz, 5 Hz y 10 Hz) en músculo *nasalis* derecho e izquierdo (facial derecho e izquierdo) en reposo y tras tetanización sí muestra respuestas decrecionales, a mayor frecuencia del

estímulo. Respuestas decrecionales de 23 a 35%. Mayor decremento en los potenciales motores, característicos en la miastenia *gravis* ocular. No se registran fenómenos de facilitación que incrementen el potencial motor característico del síndrome de Eaton Lambert. Las respuestas decrecionales se observan sobre todo tras uno a tres minutos postejercicio. Respuestas decrecionales de 23 a 35%.

La estimulación repetitiva distal a baja frecuencia (3 Hz, 5 Hz y 10 Hz) en músculo abductor *digiti minimi* (cubital derecho) en reposo y tras tetanización también muestra respuestas decrecionales en los potenciales motores, de 23 a 35%, característicos en la miastenia *gravis* generalizada. No se registran fenómenos de facilitación que incrementen el potencial motor característico del síndrome de Eaton Lambert. Las respuestas decrecionales se observan sobre todo tras uno a tres minutos postejercicio.

El Jitter con microestimulación axonal proximal, sin activación voluntaria del músculo por parte del paciente, realizado con aguja monopolar a nivel de músculo orbicular del ojo derecho. Lado más afecto por la ptosis bilateral. Muestra variaciones significativas a nivel de los intervalos interpotenciales, en 25 pares estudiadas. Se observan bloqueos de placa motora.

Datos actuales para definir enfermedad de la unión neuromuscular de localización proximal y distal patológica. Estimulación repetitiva distal también patológica. Estudio del Jitter con microestimulación axonal, sin activación voluntaria por parte de la paciente, a nivel de músculo orbicular del ojo derecho patológico, lo que apunta a favor de la posibilidad de una miastenia *gravis* con afectación proximal y distal.

DISCUSIÓN

La miastenia *gravis* es un trastorno neuromuscular postsináptico, con ataque autoinmune anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y ataque selectivo contra los receptores de acetilcolina del terminal postsináptico. La debilidad se agrava con el ejercicio y mejora con el frío, de ahí la importancia del test del hielo para verificar si mejora algo la ptosis palpebral de este tipo de pacientes. Al reducir la temperatura con el test del hielo, se reduce la actividad de la colinesterasa y aumenta la amplitud de la despolarización producida por una única molécula de acetilcolina.

Se recomienda que la temperatura de la piel para hacer la prueba sea de 35 grados, y los fármacos anticolinesterásicos deben ser retirados al menos 12 horas antes de la prueba.

En la miastenia *gravis* suele haber elevación del título de anticuerpos contra la acetilcolina en 80-90% de los casos. En estos pacientes se detectan anticuerpos IgG antirreceptor nicotínico de la acetilcolina en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular⁶ como consecuen-

cia del bloqueo-ataque, autoinmune de esos receptores de acetilcolina, lo que se traduce en una dificultad de la despolarización de la membrana, a pesar de que la acetilcolina es liberada con normalidad, pero los receptores están reducidos, debido al ataque autoinmune por los anticuerpos antirreceptores.

Si la afectación es de predominio ocular, los anticuerpos aparecen en 50% de los pacientes, por tanto, la negatividad a la prueba de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina no excluye el diagnóstico.

En algunos casos estos anticuerpos tienen su origen en reacciones inmunológicas cruzadas con dominios proteicos que comparten el receptor de acetilcolina con proteínas de virus tan comunes como el herpes simple.¹⁰ También existe la posibilidad de una inducción medicamentosa (D-penicilamina, procaína y aminoglucósidos) en la generación de un síndrome miasténiforme.

Histológicamente, lo que se produce es disminución del número de receptores de acetilcolina en la terminal postsináptica y aplanamiento de los pliegues en la membrana postsináptica. Existen evidencias de que el timo juega un papel en el origen de la síntesis de estos anticuerpos.^{4,7,8,11,12} Más de 70% de estos pacientes presentan hiperplasia tímica, o un timoma en 10-15% de los casos; la reacción autoinmune comienza en el timo.⁶ Las células T reactivas emigran en estadios muy precoces a otras localizaciones;¹⁰ cuando la enfermedad debuta en mayores de 50 años, existe la peculiaridad inmunológica de presencia de anticuerpos antimúsculo estriado en 50% de los casos. Este autoanticuerpo es considerado marcador de existencia o no de un timoma asociado.^{6,13}

Un 10% de los casos de *miasthenia gravis* son de presentación ocular. En raras ocasiones la debilidad afecta a la musculatura respiratoria, siendo el pronóstico grave (crisis miasténicas). La *miasthenia gravis* se puede presentar como síndrome paraneoplásico (más frecuentemente asociado a un adenocarcinoma de pulmón) y que en ocasiones precede en años al diagnóstico del tumor.^{8,14,15}

Otro test clínico muy interesante y que da más pistas al explorador es el test de Simpson: incremento de la ptosis tras mantener la mirada hacia arriba durante dos minutos. El ejercicio repetitivo empeora la clínica. El test del hielo la mejora.⁵

Suele afectar a los pares craneales, la *miasthenia gravis* puede remedar cualquier patrón de parálisis oculomotora supra o infranuclear. Suele cursar con debilidad de la mímica facial, ptosis, diplopía, fatigabilidad, nuestro paciente refería que en muchas ocasiones tenía serias dificultades en cerrar la boca. Debilidad del habla, de la masticación, deglución, debilidad que puede llegar a los músculos respiratorios, así como la musculatura proximal de las extremidades.

En la EMG a veces se pueden constatar los decrementos en la estimulación repetitiva del nervio accesorio

espinal, recogiendo en músculo trapecio, además del protocolo típico del facial. La afectación inicial de la *miasthenia gravis* suele ser del facial y musculatura proximal de extremidades. Suele cursar con voz nasal, dificultad para mantener erguido el cuello, dificultad para abrir y cerrar la boca, disfonía fluctuante, y alteraciones de la deglución. Puede haber un estrabismo en el que la relación entre los ejes oculares varía en las distintas direcciones de la mirada (no concomitante).^{3,5}

CONCLUSIÓN

Moderada leucopatia (Fazekas grado 2) de probable origen vascular de pequeño vaso. Resto de la exploración cerebral y de órbitas sin alteraciones significativas. RNM cervical: unión cráneo-vertebral de características normales. Cuerpos vertebrales de morfología, alienación e intensidad de señal normal. Canal medular y forámenes de calibre normal, sin apreciar compresión medular ni radicular significativa. No se identifican claras alteraciones de señal en cordón medular, aunque la valoración es muy limitada por los artefactos de movimiento. Exploración de columna cervical sin alteraciones objetivables.

Descripción EMG. Protocolo *miasthenia gravis*, se ha explorado:

1. EMG convencional de músculos orbicular de los ojos izq. lado afecto por la ptosis.
2. ENG motor de N. nervio facial motor izq. lado más afecto por la ptosis.
3. Estimulación repetitiva de nervio facial motor izquierdo y de nervio mediano motor derecho.
4. Jitter de músculo orbicular del ojo izquierdo.

Los hallazgos son compatibles con datos actuales para definir la enfermedad de la unión neuromuscular de localización proximal y distal, estimulación repetitiva proximal y distal patológica. Estimulación repetitiva distal decremento de la respuesta.

REFERENCIAS

1. Robertson NP, Deans J, Compston DA. *Myasthenia gravis*: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65 (4): 492-496.
2. Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of *myasthenia gravis*. *Neurology*. 1996; 47 (5): 1233-1238.
3. Zarranz JJ. *Neurología*. 5ta ed. Elsevier Castellano; 2013.
4. Caballero Martín MA, Nieto Gómez R, Barcik U. Presentación clínica de *miasthenia gravis* en Atención Primaria: a propósito de un caso. *Medifam*. 2001; 11 (3).
5. Cabañes L. Evaluación neurofisiológica de las enfermedades de la unión neuromuscular. Servicio de neurofisiología clínica. Congreso. 2015. Universidad de Alcalá.
6. Kouyoumdjian , Stolber 120212 kouyoumdjian , Stolber : Jitter with concentric electrodes .

7. Linstrom JM, Seybold ME, Lennon VD et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia *gravis*. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976; 26 (11): 1054-1059.
8. Schimbeck PL, Dyrberg T, Drachman DB et al. Molecular mimicry and miasthenia *gravis*. An autoantigenic site of the acetylcholine receptor alpha-subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *J Clin Invest*. 1989; 84 (4): 1174-1180.
9. Aarli JA. Late-onset myasthenia *gravis*: a changing scene. *Arch Neurol*. 1999; 56 (1): 25-27.
10. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wallmann RL. Patients with myasthenia *gravis* and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 284-8.
11. Drachman DB. Miastenia grave. En: Harrison's. Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Interamericana Mac Gray-Hill, 1998.
12. Fujita J, Yamadori I, Yamaji Y et al. Myasthenia Gravis associated with small-cell carcinoma of the lung. *Chest*. 1994; 105 (2): 624-625.
13. Ramos-Yeo YL, Reyes CV. Myasthenic syndrome (Eaton-Lambert syndrome) associated with pulmonary adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 1987; 34 (4): 239-242.
14. Vega-Garces WJ, Aguilera-Pacheco O, Núñez-Gil M et al. Miastenia *gravis* en pacientes mayores de 50 años. *Rev Neurol*. 1999; 28: 948-951.
15. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia *gravis*: review of a twenty year experience in over 1.200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38: 497-537.