

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA**

Miastenia Gravis y Timoma. Factores pronósticos.

Tesis realizada por D. Manuel López Cano para optar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía

Dirección de la Tesis:

Prof. Manuel Armengol Carrasco

Dr. José María Ponseti Bosch

**Hospital Valle de Hebron
Servicio de Cirugía General**

Barcelona, 2001

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia



Hospital Valle de Hebron

Servicio de Cirugía General

Barcelona, 2001

Miastenia Gravis y Timoma. Factores pronósticos.

Tesis realizada por D. Manuel López Cano para optar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía

Dirección de la Tesis:

Prof. Manuel Armengol Carrasco

Dr. José María Ponseti Bosch

“A mi madre, que con su cariño, amistad y comprensión ha sabido encauzarme al lugar donde estoy; a mi esposa Judit, por el amor y apoyo que me da y a nuestros hijos David y María que son nuestro mejor proyecto de futuro”.

“Al recuerdo de mi padre Manuel y de mi abuela Emilia por lo que hubieran disfrutado viéndome leer esta tesis”.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Manuel Armengol Carrasco, Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona. Mi más sincero y profundo agradecimiento por haberme hecho partícipe de su rigor científico y su pasión por la cirugía durante mis años de formación. Por haberme ofrecido su amistad, su confianza y su continua enseñanza, abriéndome todas las puertas durante el desarrollo de mi actual labor como cirujano y finalmente por la orientación, dirección y extraordinaria e incansable colaboración en el desarrollo de este trabajo, sin las cuales no hubiera sido capaz de concebirlo ni llevarlo a cabo.

Al Dr. José María Ponseti Bosch, coordinador de la Unidad Funcional de Miastenia Gravis del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona, codirector de esta tesis, pionero en España del tratamiento y preparación quirúrgica de los pacientes miasténicos y que durante su larga experiencia profesional ha acumulado una de las mayores series de pacientes con Miastenia Gravis. Por haberme honrado con su amistad y permitirme trabajar a su lado, aprendiendo día a día de su gran experiencia en el estudio y tratamiento de la Miastenia Gravis que se ha plasmado en continuos consejos a la hora de realizar esta tesis.

Al Dr. Eloi Espín Basany, Cirujano General y del Aparato Digestivo del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona, compañero y amigo con el cual he compartido muchas horas de trabajo. Mi gratitud por sus consejos, enseñanzas, paciencia y disponibilidad.

Al Dr. Felipe de Lara, Jefe Clínico del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Valle de Hebrón por su entusiasmo y dedicación diaria en el arte de la enseñanza de la cirugía.

Al Dr. Carlos Brotons Cuixart y a la Sta. Irene Moral Pelaez (Diplomado en Estadística), miembros de la Unidad de Epidemiología del servicio de Cardiología del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona por su orientación y consejos en la elaboración del análisis estadístico de esta tesis.

A la Dra. M^a Carmen Ruiz Marcellan miembro del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona por su profesionalidad y disponibilidad a la hora de clasificar y reclasificar las preparaciones histológicas, sin su desinteresada aportación este trabajo no se hubiera podido llevar a cabo.

A la Dra. Beatriz Sainz Villacampa y al Dr. José Luis Sánchez González amigos y compañeros de trabajo, su aliento y continuo ofrecimiento han permitido que “robases” muchas horas para la realización de este escrito.

A todas las enfermeras y secretarias del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona por haberme disculpado mis defectos y permitirme trabajar a su lado durante estos años

A todos los cirujanos del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Valle de Hebron de Barcelona que han contribuido a mi formación, por su paciencia y amistad.

Quiero tener un agradecimiento muy especial a mi hermana Marta quien inició en mi el interés por la medicina y a la que siempre he considerado un espejo donde mirarse y un ejemplo a seguir como persona y como profesional.

INDICE

I. – INTRODUCCION	1
II. – FUNDAMENTOS	4
1. – Miastenia Gravis	5
1.1. – Concepto	5
1.2. – Evolución histórica del conocimiento de la Miastenia Gravis	6
1.2.1. – Etapa de la fisiología descriptiva	6
1.2.2. – La transmisión neuromuscular	9
1.2.3. – Inmunología	10
1.3. – Fisiopatología	12
1.3.1. – Introducción	12
1.3.2. – La unión neuromuscular en la Miastenia Gravis	14
1.4. – Inmunopatogenia de la Miastenia Gravis	18
1.4.1. – Mecanismos patogénicos humorales	19
1.4.2. – Características de los anti-AchR	20
1.4.3. – Anti-AchR y severidad de la enfermedad	20
1.4.4. – Miastenia Gravis “anticuerpo-negativa”	21
1.4.5. – Mecanismos patogénicos celulares	21
1.4.6. – Miastenia Gravis experimental autoinmune	22
1.4.7. – EAMG versus Miastenia Gravis humana	24
1.4.8. – Desarrollo de la autoinmunidad en la Miastenia Gravis	24
1.5. – Etiología	26
1.5.1. – Enfermedades asociadas a la Miastenia Gravis	27
1.6. – Timo y Miastenia Gravis	28
1.6.1. – Funciones del Timo en la autotolerancia	29
1.6.2. – Líneas de evidencia de la relación del Timo con la Miastenia Gravis	31
1.6.2.1. – Evidencia anatomopatológica	31
1.6.2.2. – Evidencia clínica	33
1.6.2.3. – Evidencia ultraestructural	33
1.6.3. – Timo y Miastenia Gravis. Estado actual.	35
1.7. – Clínica y diagnóstico	36
1.7.1. – Presentación clínica	36
1.7.2. – Historia natural	39
1.7.3. – Clasificación	41
1.7.4. – Diagnostico	44
1.7.4.1. – Pruebas farmacológicas	45
1.7.4.2. – Pruebas inmunológicas	46
1.7.4.3. – Pruebas electrofisiológicas	49
1.7.4.4. – Pruebas espirométricas	52
1.7.4.5. – Pruebas radiológicas	53
1.7.5. – Diagnostico diferencial	54
1.7.6. – Enfermedades asociadas	58
1.8. – Tratamiento	59
1.8.1. – Bases del tratamiento	59
1.8.2. – Tratamiento médico	61
1.8.2.1. – Anticolinesterásicos	62
1.8.2.2. – Inmunosupresores	64
1.8.2.3. – Corticoides	64
1.8.2.4. – Azatioprina	65
1.8.2.5. – Ciclosporina	66
1.8.2.6. – Ciclofosfamida	67
1.8.2.7. – Plasmaféresis	67
1.8.2.8. – Globulinas, antilinfocitos y antitimocitos	68
1.8.2.9. – Efedrina	69
1.8.2.10. – Aminopiridina	69

1.8.2.11. – Radioterapia	69
1.8.2.12. – Esplenectomía	69
1.8.2.13. – Guanidinas	69
1.8.2.14. – Inmunoglobulinas	70
1.8.2.15. – Normas generales de tratamiento	70
1.8.3. – Tratamiento quirúrgico	72
1.8.3.1. – La era del empiricismo	72
1.8.3.2. – La era de la inmunología	74
1.8.3.3. – Controversias actuales	76
1.8.3.4. – Manejo quirúrgico actual	79
2. – Timoma	84
2.1. – Anatomía y fisiología del Timo	84
2.2. – Anatomía patológica de las neoplasias epiteliales tímicas	87
2.3. – Manifestaciones clínicas del Timoma	91
2.4. – Síndromes sistémicos asociados al Timoma	92
2.5. – Estudios radiológicos en el Timoma	93
2.6. – Diagnóstico del Timoma	95
2.7. – Estadíaje y tratamiento de los Timomas	96
2.8. – Pronóstico del Timoma	99
3. – Timoma y Miastenia Gravis	100
3.1. – Características clínicas de la Miastenia Gravis asociada al Timoma	101
3.2. – Patogénia de la Miastenia Gravis asociada al Timoma	102
III. – PLANTEAMIENTO	106
IV. – PACIENTES Y METODOS	109
1. – Pacientes	110
1.1. – Procedencia de los pacientes	110
1.2. – Criterios de selección	110
1.3. – Criterios de exclusión	110
2. – Método	110
2.1. – Protocolo diagnóstico general	110
2.2. – Protocolo diagnóstico de la Miastenia Gravis	111
2.2.1. – Historia clínica	111
2.2.2. – Exploración física	115
2.2.3. – Pruebas diagnósticas	117
2.2.3.1. – Prueba del edrofonio (Tensilon)	117
2.2.4. – Pruebas inmunológicas	118
2.2.5. – Pruebas electrofisiológicas	118
2.2.5.1. – Electromiografía de nervio motor	118
2.2.5.2. – Electromiografía de fibra simple	118
2.2.6. – Pruebas complementarias	118
2.2.6.1. – Pruebas espirométricas	118
2.2.6.2. – Pruebas para descartar enfermedades asociadas	118
2.3. – Clasificación clínica de la Miastenia Gravis	119
2.4. – Protocolo diagnóstico del Timoma	120
2.4.1. – Historia clínica	120
2.4.2. – Exploración física	122
2.4.3. – Pruebas inmunológicas	122
2.4.4. – Pruebas radiológicas	123
2.4.4.1. – Radiología de tórax	123
2.4.4.2. – Tomografías mediastínicas	123
2.4.4.3. – Tomografía axial computerizada (TAC) de tórax	123
2.4.4.4. – Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de tórax	123
2.4.5. – Anatomía Patológica	123
2.4.5.1. – Timoma	124
2.4.5.2. – Clasificación de Bernatz	124
2.4.5.3. – Clasificación de Müller-Hermelink	124

2.4.6.	– Estadiaje clinicopatológico	125
2.5.	– Protocolo de tratamiento de la Miastenia Gravis y Timoma	125
2.5.1.	– Timoma no resecable	127
2.5.2.	– Timoma resecable	127
2.5.2.1.	– Preparación de la Miastenia Gravis para la intervención	127
2.5.2.2.	– Técnica quirúrgica	128
2.5.2.3.	– Complicaciones operatorias	128
2.5.2.4.	– Cuidados postoperatorios	129
2.5.2.5.	– Complicaciones postoperatorias	129
2.5.2.6.	– Tratamiento oncológico	130
2.6.	– Seguimiento ambulatorio	131
2.6.1.	– Timoma	131
2.6.2.	– Miastenia Gravis	131
2.6.3.	– Exitus	132
2.7.	– Parámetros objeto de estudio	132
2.8.	– Tabulación de los resultados	143
2.9.	– Sistemática de estudio	143
2.10.	– Análisis estadístico de los datos	144
V.	– RESULTADOS	146
1.	– Estadística descriptiva	147
1.1.	– Características epidemiológicas de la población	147
1.2.	– Características clínicas preoperatorias	148
1.2.1.	– Características clínicas preoperatorias generales	148
1.2.2.	– Características clínicas asociadas a la Miastenia Gravis	149
1.2.3.	– Características clínicas asociadas al Timoma	151
1.3.	– Diagnóstico	151
1.3.1.	– Diagnóstico de la Miastenia Gravis	151
1.3.2.	– Diagnóstico del Timoma	152
1.4.	– Tratamiento	153
1.4.1.	– Características generales del tratamiento quirúrgico	153
1.4.2.	– Complicaciones operatorias	153
1.4.3.	– Complicaciones postoperatorias	154
1.4.4.	– Crisis miasténica postoperatoria	155
1.4.5.	– Tratamiento oncológico	156
1.5.	– Anatomía patológica	156
1.6.	– Seguimiento	157
1.6.1.	– Evolución del Timoma	158
1.6.2.	– Evolución de la Miastenia Gravis	159
2.	– Estudio de los factores pronóstico que influyen sobre el Timoma y sobre la Miastenia Gravis	160
2.1.	– Estudio general	162
2.1.1.	– Década de intervención	162
2.1.1.1.	– Características epidemiológicas	162
2.1.1.2.	– Características preoperatorias generales	162
2.1.1.3.	– Tratamiento quirúrgico	165
2.1.1.4.	– Complicaciones postoperatorias	165
2.1.1.5.	– Examen anatomopatológico	166
2.1.1.6.	– Exitus	167
2.1.1.7.	– Estado de la Miastenia Gravis	167
2.1.2.	– Análisis de la mortalidad – Timoma, Miastenia Gravis y otras causas-	168
2.1.2.1.	– Características epidemiológicas	168
2.1.2.2.	– Características preoperatorias generales	169
2.1.2.3.	– Tratamiento quirúrgico	170
2.1.2.4.	– Complicaciones postoperatorias	170
2.1.2.5.	– Examen anatomopatológico	171
2.1.2.6.	– Estado de la Miastenia Gravis	172

2.1.3.	– Análisis de la mortalidad global (vivos/fallecidos)	172
2.1.3.1.	– Análisis bivariante de la mortalidad global	172
2.1.3.1.1.	– Características epidemiológicas	172
2.1.3.1.2.	– Características preoperatorias generales	173
2.1.3.1.3.	– Características postoperatorias	174
2.1.3.1.4.	– Estado de la Miastenia Gravis	174
2.1.3.2.	– Análisis de supervivencia de la mortalidad global	175
2.1.3.2.1.	– Kaplan-Meier	175
2.1.3.2.2.	– Regresión de Cox	180
2.2.	– Estudio del Timoma	181
2.2.1.	– Análisis descriptivo univariable del Timoma – libre de Timoma/recidiva de Timoma	181
2.2.1.1.	– Características epidemiológicas	181
2.2.1.2.	– Características preoperatorias generales	182
2.2.1.3.	– Tratamiento quirúrgico	183
2.2.1.4.	– Complicaciones postoperatorias	184
2.2.1.5.	– Examen anatomopatológico	184
2.2.1.6.	– Exitus	185
2.2.1.7.	– Estado de la Miastenia Gravis	186
2.2.2.	– Análisis descriptivo univariable de la clasificación de Masaoka	186
2.2.2.1.	– Características epidemiológicas	186
2.2.2.2.	– Características preoperatorias generales	187
2.2.2.3.	– Tratamiento quirúrgico	188
2.2.2.4.	– Complicaciones postoperatorias	188
2.2.2.5.	– Examen anatomopatológico	189
2.2.2.6.	– Exitus	190
2.2.2.7.	– Estado de la Miastenia Gravis	
2.2.3.	– Análisis bivariante de la clasificación de Masaoka. Agrupando los grados en invasivos (II, III y IV) y no invasivos (I)	190
2.2.3.1.	– Características epidemiológicas	191
2.2.3.2.	– Características preoperatorias generales	191
2.2.3.3.	– Tratamiento quirúrgico	192
2.2.3.4.	– Complicaciones postoperatorias	192
2.2.3.5.	– Examen anatomopatológico	193
2.2.3.6.	– Exitus	194
2.2.3.7.	– Estado de la Miastenia Gravis	194
2.3.	– Estudio de la Miastenia Gravis	195
2.3.1.	– Análisis bivariante del estado de la Miastenia Gravis (curado-remisión-/no curado- no remisión-)	195
2.3.1.1.	– Características epidemiológicas	195
2.3.1.2.	– Características preoperatorias generales	195
2.3.1.3.	– Tratamiento quirúrgico	197
2.3.1.4.	– Complicaciones postoperatorias	197
2.3.1.5.	– Examen anatomopatológico	198
2.3.1.6.	– Exitus	198
2.3.2.	– Análisis de supervivencia del estado de la Miastenia Gravis (curado-remisión-/no curado- no remisión-)	199
2.3.2.1.	– Kaplan-Meier	199
2.3.2.2.	– Regresión de Cox	204
2.3.3.	– Análisis bivariante del estado no curado de la Miastenia Gravis (asintomático con medicación/sintomático con medicación)	205
2.3.3.1.	– Características epidemiológicas	205
2.3.3.2.	– Características preoperatorias generales	205
2.3.3.3.	– Tratamiento quirúrgico	206
2.3.3.4.	– Complicaciones postoperatorias	207
2.3.3.5.	– Examen anatomopatológico	208

2.3.3.6.	- Exitus	208
2.3.4.	- Análisis de supervivencia del estado no curado de la Miastenia Gravis (asintomático con medicación/sintomático con medicación)	209
2.3.4.1.	- Kaplan-Meier	209
2.3.4.2.	- Regresión de Cox	213
VI. - DISCUSION		215
1.	- Estadística descriptiva	216
1.1.	- Epidemiología	216
1.2.	- Características clínicas preoperatorias generales	216
1.2.1.	- Enfermedades asociadas	216
1.2.2.	- Neoplasias asociadas	216
1.2.3.	- Manifestaciones clínicas de la Miastenia Gravis	216
1.2.4.	- Manifestaciones clínicas del Timoma	217
1.3.	- Diagnóstico	217
1.3.1.	- Miastenia Gravis	217
1.3.2.	- Timoma	218
1.4.	- Tratamiento quirúrgico	218
1.4.1.	- Consideraciones generales	218
1.4.2.	- Complicaciones operatorias	219
1.4.3.	- Complicaciones postoperatorias	219
1.4.4.	- Crisis miasténica postoperatoria	219
1.5.	- Tratamiento oncológico	220
1.6.	- Anatomía patológica	220
1.7.	- Seguimiento	221
1.7.1.	- Evolución del Timoma	221
1.7.2.	- Evolución de la Miastenia Gravis	222
2.	Estudio de los factores pronóstico	223
2.1.	- Estudio general	223
2.1.1.	- Década de intervención	223
2.1.2.	- Mortalidad por grupos (Timoma, Miastenia Gravis, otras causas)	226
2.1.3.	- Mortalidad global (vivos/fallecidos)	227
2.1.3.1.	- Predictores de supervivencia global	228
2.2.	- Estudio del Timoma	229
2.2.1.	- Libre de Timoma/Recidiva de Timoma	229
2.2.2.	- Clasificación de Masaoka	230
2.2.3.	- Timoma no invasivo (Masaoka I) / Timoma invasivo (Masaoka II, III y IV)	232
2.3.	- Estudio de la Miastenia Gravis	233
2.3.1.	- Análisis bivariante del estado de la Miastenia Gravis (curado-remisión- / no curado -no remisión-)	233
2.3.1.1.	- Predictores del estado de la Miastenia Gravis	235
2.3.2.	- Análisis bivariante del estado no curado de la Miastenia Gravis (asintomático con medicación / sintomático con medicación)	238
2.3.2.1.	- Predictores del estado no curado de la Miastenia Gravis	239
VII. - CONCLUSIONES		242
VIII. - BIBLIOGRAFIA		245

I.- INTRODUCCION

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune, crónica, caracterizada por una debilidad y fatigabilidad muscular aumentada, de causa desconocida y que presenta un bloqueo de los receptores de acetilcolina de la placa neuromuscular. La incidencia de la Miastenia Gravis es de 14,4 por cada 100.000 habitantes¹, lo cual significa que en España hay una cifra aproximada de 5.500 personas afectas de esta enfermedad.

La evolución de la enfermedad es variable, aunque la mayoría de los pacientes muestran una extensión gradual de sus síntomas con un incremento fluctuante en la severidad de estos durante los primeros tres años después del diagnóstico², llegando al máximo nivel de debilidad durante el primer año en el 55% de los pacientes, los primeros 3 años en el 70% y los primeros 5 en el 85%.

El tratamiento de la Miastenia Gravis es exclusivamente médico solo en los casos de afectación ocular o en los pacientes mayores de 60 años y consiste en la administración de corticoides, anticolinesterásicos y/o inmunosupresores.

Aunque no existen ensayos controlados evaluando el beneficio de la timectomía en la Miastenia Gravis, la recomendación actual es que en los casos de afectación generalizada y aquellos que se acompañan de la presencia de un timoma se lleve a cabo una timectomía³. Este procedimiento no está exento de riesgos y los autores recomiendan que se realice en centros especializados y con experiencia en el tratamiento de pacientes con Miastenia Gravis⁴. Otras recomendaciones son la adecuada preparación del paciente, para optimizar la fuerza muscular del paciente y en especial su función respiratoria.

Dentro del espectro de las alteraciones patológicas de la glándula tímica asociadas a la enfermedad miasténica están los timomas (un 10% de los pacientes con MG presentan un timoma). Los timomas son entidades de considerable interés dada la variabilidad de sus manifestaciones iniciales, enfermedades asociadas, desarrollo y pronóstico. Estudios iniciales se centraron en definir las características histopatológicas de estos tumores, básicamente para diferenciarlos de otras tumoraciones tímicas (carcinoide tímico, carcinoma, tumores de células germinales y linfomas). Posteriormente se intentaron buscar hallazgos microscópicos que ayudasen a determinar un pronóstico en su desarrollo biológico. La literatura en los últimos treinta años está llena de trabajos que indican alguna circunstancia anatomopatológica que puede ser usada para predecir el desarrollo de los timomas (Bernatz y col, Rosai-Levin y col, etc.). Adicionalmente, otros trabajos intentaron dilucidar las propiedades inmunológicas de las células de los timomas, para conocer mejor el funcionamiento de los mismos.

Más tarde, sin embargo, otros autores llegaron a la conclusión de que la impresión por parte del cirujano de la invasividad macroscópica del tumor era primordial en el establecimiento de un pronóstico (Bergh y col, Wilkins-Castleman y col). Después de esto, Masaoka y col hallaron que era difícil la evaluación macroscópica de la invasividad, siendo complicado distinguir invasividad tumoral de fibrosis, por lo que añadieron el análisis microscópico de los bordes de la pieza operatoria a la valoración subjetiva por parte del cirujano. Se estableció entonces como factor predictivo el grado de invasividad macro y microscópica del tumor.

Mucho más reciente, en la década de los 80, Marino y Müller-Hermelink postulan la que se puede considerar última aportación en la predicción del pronóstico de los timomas. Propusieron un sistema de clasificación que divide los tumores en función del área del timo de la cual derivan (corteza, médula o mixtos), estableciendo una correlación entre la anatomía patológica y el pronóstico, independientemente del estadio de invasividad tumoral.

En la práctica diaria observamos que el comportamiento, la respuesta al tratamiento y la evolución de los timomas no es homogéneo. Son múltiples los factores que pueden influir en el desarrollo del proceso. Al médico, habitualmente se le solicita el establecimiento de un pronóstico individualizado sobre la evolución de la enfermedad. Para poder realizar éste pronóstico el médico debe emplear el mayor número de factores que puedan influir en la evolución y aplicar el valor relativo de cada uno de ellos en el resultado final.

La relación entre el timoma con su grado de invasividad, así como con las diferentes clasificaciones histológicas a la hora de intentar establecer un pronóstico sobre el desarrollo biológico del tumor es un hecho ampliamente recogido en la literatura. Sin embargo, ninguno de estos trabajos ha sido aceptado de manera rotunda por la comunidad médica. Unos están a favor de las clasificaciones histológicas y otros a favor de los estadios de invasividad.

Por otra parte el timoma se asocia con diferentes síndromes paraneoplásicos, de los cuales el más frecuente es la Miastenia Gravis. Clásicamente se dice que esta enfermedad evoluciona de forma tórpida cuando se asocia al timoma, pero tampoco hay un consenso unánime al respecto de cuales son los factores (ni clínicos ni histológicos) que puedan pronosticar una mejor o peor evolución de la Miastenia cuando se asocia a un timoma.

Especialmente interesados por la enfermedad Miasténica, se crea en el Hospital Vall d'Hebrón una unidad para el estudio y tratamiento de la misma. Esta unidad ha sido dirigida desde sus inicios por el Dr. José María Ponseti Bosch y especialmente impulsada por los profesores Gómez Pérez y Balibrea Cantero.

La oportunidad personal de tener acceso a una amplia serie de timomas con Miastenia Gravis asociada tratados en la Unidad a lo largo de 33 años motiva la realización del presente trabajo con el fin de:

- a) Analizar la evolución clínica de los timomas con Miastenia Gravis asociada intervenidos en la Unidad.
- b) Evaluar los factores que puedan influir en la supervivencia de los pacientes con timoma y Miastenia Gravis asociada intervenidos en la Unidad.
- c) Evaluar los factores que puedan influir en la evolución de la Miastenia Gravis asociada a un timoma. Tanto clínicos como histológicos, haciendo especial énfasis en las diferentes clasificaciones histológicas.
- d) Evaluar los factores que puedan influir en la evolución del Timoma. Tanto clínicos como histológicos, haciendo especial énfasis en las clasificaciones histológicas.

II.- FUNDAMENTOS

1. - MIASTENIA GRAVIS.

1.1. - CONCEPTO

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad caracterizada por debilidad de la musculatura esquelética y fatiga fácil, que empeora con el ejercicio y se recupera con el reposo. El proceso es autoinmune y los síntomas están mediados por autoanticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AChR)⁴. A pesar de la naturaleza autoinmune de esta enfermedad, no es la presencia de los autoanticuerpos anti-AChR los que la definen, sino más bien, el hallazgo de una serie de características clínicas, electrofisiológicas y farmacológicas⁵. Esto es así dado que los autoanticuerpos – probablemente por razones técnicas – son indetectables en el 60% de las formas de MG puramente oculares y en alrededor del 10% de los pacientes con síntomas generalizados típicos (MG “seronegativas”)⁶.

La MG se define, por tanto, como una debilidad muscular progresiva con una transitoria mejoría con inhibidores de la acetilcolinesterasa. Electrofisiológicamente como un decremento de los potenciales de acción musculares o la aparición de un “jitter” (variabilidad del intervalo interpotencial) en la electromiografía de fibra única⁴. Las remisiones espontáneas de estos síntomas son raras, excepto en la MG con un comienzo prepuberal⁷.

Aunque estos criterios previos definen claramente la MG, la enfermedad no es una entidad clínica homogénea⁵. Aparte de la MG puramente ocular (en la cual generalmente no hay patología tímica y no hay aparente asociación con HLA) y la MG “seronegativa”, se observa también heterogeneidad en lo que respecta a la clínica, los hallazgos histopatológicos y epidemiológicos y en la patogénesis de la enfermedad en el grupo de pacientes con autoanticuerpos positivos y una MG generalizada típica.

Dadas las implicaciones terapéuticas y puesto que hay una correlación con los hallazgos epidemiológicos, comúnmente se subdivide la MG de acuerdo con las alteraciones tímicas asociadas a la enfermedad. Tabla 1.

Tabla 1. Alteraciones tímicas asociadas a la enfermedad miasténica

PATOLOGIA TIMICA	HIPERPLASIA	TIMOMA	ATROFIA (Involución)
Edad de comienzo (años)	10-20	15-80	>40
Sexo (hombre: mujer)	1:3	1:1	2:1
Asociación con HLA	B8; DR3	(DR2)	B7; DR2
Autoanticuerpos contra:			
AchR	30-80%	>90%	90%
Músculo estriado	10-20%	>90%	30-60%
Titin	<5%	>90%	30-40%

Tomado de Marx A, Wilisch A, Schultz A, et al.⁵

En trabajos recientes se ha insistido en el hecho de que esta distribución de los pacientes en cada categoría puede no ser aplicable a no caucásicos⁸. En chinos y japoneses la MG puramente ocular y casos con comienzo prepuberal pueden ser más frecuentes y la asociación con HLA así como la proporción de formas “seronegativas” ser diferente⁹. A pesar de la mejoría en las técnicas diagnósticas, la incidencia de MG ha permanecido estable manteniéndose alrededor de 14,4 por cada 100.000 habitantes.

1.2. - EVOLUCION HISTORICA DEL CONOCIMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS

1.2.1. – Etapa de la fisiología clínica descriptiva

El término miastenia procede del griego: "mys" (músculo) y "asthenia" (fatiga o cansancio). La palabra “gravis” es de origen latino, y se puede traducir por pesado, grave, duro o marcado. Etimológicamente, miastenia gravis implica la existencia de una fatiga muscular marcada.

La historia de esta enfermedad se remonta a la segunda mitad del siglo XVII, el estudio de algunas primeras descripciones sorprende por la fidelidad y exactitud de sus síntomas característicos.

La primera mención de un posible ejemplo de miastenia se encuentra en una carta escrita en latín por el Dr. John Maplet de Bath (1658) al Dr. Thomas Browne de Norwich (Inglaterra), en la que relata a su colega el caso clínico de un niño de siete años con fatiga muscular de las extremidades. Evidentemente, no es posible asegurar que se tratara de una miastenia juvenil y lo más probable es que el enfermo tuviera un síndrome de miotonía congénita.

Un contemporáneo de Maplet, el Dr. Thomas Willis de Oxford, describió en 1672 con gran precisión los síntomas típicos de una miastenia gravis. Su libro "*De anima Brutorum*" y otras obras del mismo autor fueron traducidas al inglés años más tarde por Samuel Pordage¹⁰ en un libro titulado "*The London Practice of Physick*" (1683). Willis menciona la disartria, disfagia, diplopia y dificultad respiratoria, apuntando el hecho característico de la recuperación de la fuerza muscular tras el reposo:

“...en estos momentos tengo bajo mi cargo una mujer honesta y prudente que desde hace muchos años sufre una parálisis espuria, que no solo afecta a sus extremidades sino también a su lengua, de tal manera que durante un rato puede hablar sin molestias y con una intensidad aceptables, pero después de hablar durante un tiempo, de manera apresurada o con ansiedad, no es capaz de pronunciar una sola palabra y se vuelve muda como un pez, para después recuperar su voz en una hora o dos.... este tipo de parálisis espuria que parece originarse de un defecto, o más bien, de una debilidad de los espíritus animales que de una obstrucción, puede sospecharse que no solamente los espíritus en sí mismos muestran un error sino que en ocasiones la impotencia del movimiento local depende de un fallo en la unión que existe entre la sangre y las fibras motrices...”¹⁰

Willis describe la debilidad progresiva con la tendencia de los síntomas de agravarse con el ejercicio, del empeoramiento con el paso de las horas y su mejoría con el reposo, así como la distribución de los grupos musculares de las extremidades y de los músculos bulbares, todo ello típico de la miastenia gravis y a la que Willis denominaba “parálisis espuria”. Sin embargo, el significado clínico de todas estas observaciones no fue reconocido hasta que Guthrie¹¹ en una carta dirigida al editor de la publicación “*The Lancet*” en 1903 acreditó a Willis con la descripción original de la miastenia gravis.

Han de transcurrir casi 200 años desde los apuntes de Willis, para que la miastenia gravis vuelva a aparecer en la literatura médica. La siguiente descripción corresponde a una paciente con miastenia generalizada, y es Sir Samuel Wilks del “Guy's Hospital” de Londres, quien en 1877 publica dicho caso, y señala que el examen post-mortem de la médula oblongada no evidenció signo patológico alguno. La paciente en cuestión era una mujer joven con debilidad generalizada que incluían síntomas oculares y bulbares (disartria y disfagia) y que falleció un mes después de la primera aparición de los síntomas de una insuficiencia respiratoria aguda, se trataba posiblemente del segundo caso de miastenia gravis descrito en la literatura médica.

Dos años más tarde, en 1879, el médico alemán Wilhelm Heinrich Erb, que prestaba sus servicios en la “Friederich's Clinic” de Heidelberg, proporciona sobre la base de tres pacientes, un análisis exhaustivo del síndrome miasténico. Por primera vez, Erb considera esta enfermedad como entidad sindrómica nueva, aunque no propone una nomenclatura definida, y la describe con un origen neurológico central habida cuenta de los síntomas que presentaban sus tres casos: ptosis palpebral, dificultad para masticar y deglutir y debilidad del cuello, además señala un hecho tan importante como dramático, que es el de la muerte súbita.

Por las mismas fechas (1887) Oppenheim¹² que trabajaba en la Clínica Westphal de Berlín, describe otro caso de parálisis fluctuante en una mujer de 29 años que fallece un año más tarde y remarca la similitud del cuadro con la intoxicación por el curare. En el mismo año, Eisenlohr¹³ añade otro nuevo caso, recalcando la oftalmoplejía y las fases de exacerbación y remisión experimentadas por una enferma de 18 años con parálisis bulbar.

La siguiente observación corresponde a un médico inglés, Shaw¹⁴ (1890), y es este autor quien describe la insuficiencia respiratoria terminal y fracaso de la respiración artificial en un enfermo miasténico. Shaw menciona el aumento de las secreciones mucosas traqueobronquiales como causa de la alteración en la ventilación pulmonar. Es la primera ocasión en que se utiliza la respiración artificial como parte del tratamiento de la miastenia gravis.

Bernhart (1890) llama la atención sobre los trastornos de la musculatura ocular y publica la descripción de un enfermo con un período de tres años de remisión que aparece después de diez años del inicio de los síntomas de la miastenia gravis.

Herman Hoppe¹⁵ en 1892, fue el primer médico norteamericano que recopiló los casos de miastenia publicados hasta aquella fecha. Hoppe, que había trabajado en la “Westphal's Clinic” de Berlín con Oppenheim, tiene el mérito de haber realizado un estudio

comparativo de la sintomatología de la enfermedad, y una vez más hace hincapié en la negatividad de los estudios necrópsicos. Hoppe trabajó en la investigación de la etiopatogenia de la miastenia gravis y cuestionó la posibilidad de que la debilidad fuera resultado de una toxina producida internamente y que afectara a los centros motores.

En 1892, Remak añade tres nuevos casos, y Dreschfeld al año siguiente (1893) publica otro caso bajo el nombre de "poliencefalomielitis sin ninguna lesión anatómica".

El artículo que en muchos aspectos tiene mayor importancia en la historia de la miastenia gravis ¹⁶, apareció en 1893, y su autor, Goldflam, de Varsovia, tiene el honor de haber descrito con gran acierto la sintomatología completa de la miastenia gravis. Goldflam enfatizó la necesidad de no confundir esta enfermedad con la histeria, así como no asumir que la mejoría en los síntomas era debida a terapéuticas como la estimulación eléctrica, muy aclamada en esas fechas. Su nombre ha perdurado a través del tiempo y todavía en el momento presente la "enfermedad de Erb-Goldflam" se utiliza como epónimo de miastenia Gravis.

En 1895, F. Jolly publica ¹⁷ dos nuevos casos de unos niños de 14 y 15 años de edad, y sugiere el término de *pseudoparálisis miasténica*. Jolly analizó la reacción muscular tras la estimulación eléctrica, y en una revisión de su propia publicación cambió el nombre de la entidad por la de *miastenia gravis pseudoparalítica*, y así fué definitivamente aceptado con el nombre de *miastenia gravis* en la reunión de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología que tuvo lugar en Berlín en el mes de Noviembre de 1899. Al Dr Jolly se le debe además del nombre de la entidad, otra significativa contribución como es la aplicación de estimulación eléctrica tetanizante a un grupo muscular produciendo su fatiga, a lo cual el Dr Jolly llamó *reacción miasténica* y que en la actualidad todavía es conocida como el *test de Jolly*. Apuntó además la observación de que la estimulación de un grupo muscular producía no solo debilidad en este grupo sino en otros músculos no estimulados, hecho que le sugirió la presencia de un factor circulante liberado o generado por el músculo ejercitado. Esta misma observación la realizó la Dra. Mary Walker ¹⁸ en 1938, razón por la que fue llamado después el *fenomeno Mary Walker*. En la publicación de 1895 ⁸, Jolly llega a sugerir la fisostigmina como tratamiento para la miastenia gravis, aunque no existe ninguna evidencia de que éste mismo la empleara en algún caso.

A partir de 1895 comienzan a aparecer publicaciones francesas e italianas. El primer caso observado en Francia procedía de la clínica de Charcot en París, y fué publicado por Charcot y Marinesco en 1895. Murri en 1896 presenta el primer caso en Italia bajo el nombre de enfermedad de Erb.

J. Collins en 1897 publica el primer caso en América, describiendo una enferma miasténica cuyos síntomas aparecieron en el curso de un embarazo. Berkley (1897) del "John's Hopkins Hospital" de Baltimore presentó en EEUU los hallazgos necrópsicos de un enfermo miasténico, señalando una vez más la ausencia de alteraciones histológicas de las células motoras.

Mailhouse en 1898 presentó el primer caso de miastenia gravis en un niño de dos años y nueve meses de edad, refiriendo que la madre de este enfermo había observado que su hijo no podía sonreír.

Sinkler en 1899 presentó dos nuevos casos de miastenia gravis en la 25ª reunión anual de la Sociedad Americana de Neurología, y Oppenheim en el mismo año, describe un caso de miastenia gravis asociado a una tumoración mediastínica, en particular a un linfosarcoma. Bramwell¹⁹ en 1900, resume en un artículo publicado en la revista *Brain*, todos los casos de miastenia descritos hasta entonces, que son un total de 60, insistiendo en los hallazgos negativos de las autopsias y en la posibilidad de que la alteración principal fuera debida a una toxina circulante en la sangre de los enfermos que actuara principalmente en la neurona motora inferior modificando su actividad funcional.

Laquer y Weigert en 1901, señalan la asociación de la miastenia gravis y el timoma al encontrar en una autopsia de una paciente con miastenia gravis un timoma, así como infiltración celular linfocítica del músculo esquelético y del miocardio, atribuyendo estos hallazgos a metástasis del timoma. En 1904, T.R. Elliot sugiere en el "Journal of Physiology" la posibilidad de una sustancia química como mediador del impulso nervioso en la placa muscular. Finalmente Buzzard en 1905, cierra esta etapa histórica, apuntando la existencia de alteraciones morfológicas en la unión neuromuscular de los enfermos miasténicos, señalando además la tendencia del timo a mostrarse hiperplásico.

Un nexo de unión temprano entre el timo y el músculo esquelético fué notificado por un patólogo sueco, el Dr Hammar²⁰, quien en 1905 observó que el tejido tímico de varias especies contenían células en la región medular central formas redondas, tallos fusiformes y estriaciones similares a las observadas en las células esqueléticas. Su observacion de las "células mioides" tomó una gran importancia años más tarde, en 1960, con la detección de anticuerpos en el suero de pacientes con miastenia gravis que se unían a las células mioides del timo y a las células del músculo esquelético.

En los inicios del siglo XX, la miastenia gravis estaba firmemente establecida como una entidad clínica e iniciaba su aparición constante en los textos de neurología.

Y así, Paul en 1900 presenta el primer caso atendido en el "Massachussets General Hospital" de Boston, donde años más tarde el Dr. Henry Viets crearía la primera clínica del mundo especializada en el tratamiento de los enfermos miasténicos.

1.2.2. – La transmisión neuromuscular

Las bases fisiopatológicas de la miastenia gravis se establecen a partir de 1930. El farmacólogo alemán Otto Loewi²¹, afincado en los Estados Unidos, descubre en 1932 la probable transmisión del impulso nervioso en el músculo cardíaco gracias a la acción de la acetilcolina. Sir Henry Hallet Dale con la colaboración de el Dr. Feldberg (1936)²² demuestra definitivamente la acción de esta sustancia como mediador químico a nivel de la placa neuromuscular, así como la limitación de su acción por medio de la

acetilcolinesterasa y es por estas investigaciones por lo que ambos farmacólogos compartieron el premio Nobel de Medicina en el año 1936. A partir de estas afirmaciones el Dr Dale sugirió que la debilidad muscular mostrada en la miastenia gravis era producto de una alteración en la función de la placa neuromuscular.

Posteriormente y mediante la electromiografía por parte de el Dr Lindsley en 1935²³, se demostraron las alteraciones en la amplitud de los potenciales de la unidad motora voluntaria, lo que le hizo llegar a la misma conclusión que el Dr Dale en cuanto a la gran participación de una alteración o un bloqueo de la transmisión neuromuscular en la placa neuromuscular.

En 1941, Harvey y Masland ²⁴ en sus estudios realizados en el Hospital John Hopkins aportaron un estudio objetivo para validar el diagnóstico de miastenia gravis, al mostrar que la estimulación repetitiva de un grupo muscular produce una respuesta característica de disminución progresiva del potencial de acción del grupo muscular estimulado.

1.2.3. – La etapa de la inmunología

La posible inclusión de la miastenia gravis en el grupo de enfermedades autoinmunes se inició en 1956, cuando Nastuk, Osserman y Plescia observaron que los niveles de complemento sérico tenían una correlación inversa con la gravedad de la enfermedad miasténica. En 1959, estos mismos investigadores, demostraron que el suero de pacientes miasténicos tenía la propiedad de lisar una extensión celular procedente del músculo sartorio de la rana.

En 1960 John Simpson ²⁵ propone que la miastenia gravis es causada por una alteración autoinmune que involucra un ataque en la placa neuromuscular, basándose en varias evidencias como son la conocida asociación de la miastenia gravis con otras enfermedades autoinmunes, las anormalidades encontradas en el tejido tímico, el curso crónico y fluctuante y la presencia de la miastenia gravis neonatal transitoria. Simpson, observó la elevada incidencia de enfermedades autoinmunes en una serie de 440 miasténicos, y postuló un mecanismo de bloqueo neuromuscular por autoinmunidad posiblemente relacionado con la existencia de anticuerpos antireceptor de la acetilcolina.

En el mismo año, Strauss, Seigal, Hsu y cols.²⁶, demostraron la existencia de anticuerpos circulantes en el suero de enfermos con miastenia. Estos anticuerpos reaccionaban específicamente en presencia de músculo estriado y eran particularmente elevados en pacientes con timoma. Con posterioridad, la existencia de dichos anticuerpos fué confirmada por múltiples investigaciones (fijación del complemento por Rule y Osserman en 1971; hemaglutinación pasiva, por Djanian, Beutner y Witebsky en 1964; reacción de precipitación, por Leng, Kornfeld, Weiner y Osserman en 1969; y técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta por Strauss, Siegal, Hsu y cols. en 1960). La presencia de anticuerpos anti-músculo en la miastenia gravis se interpreta como un fenómeno de autoinmunidad.

En 1964 Elmquits y cols²⁷ objetivaron una disminución de la amplitud de los potenciales miniatura de placa motora en la sinapsis neuromuscular de pacientes afectados de miastenia gravis, pero atribuyeron esta anomalía a un defecto presináptico.

Por medio de técnicas de histoinmunología y con ayuda de microscopios de luz ultravioleta y luz polarizada, Strauss, Deutch y Hsu en 1961 localizaron en las fibras musculares el lugar donde acontece la reacción antígeno-anticuerpo, exactamente al nivel de las porciones laterales de las bandas "A" que contienen el complejo actina-miosina-ATP con el determinante activo antigénico.

La investigación de anticuerpos antinucleares se inicia con los trabajos de Friou, Frinch y Detre en 1957, y con la identificación de estos anticuerpos como gammaglobulinas en 1959 por Goodman, Fahey, Malingren y Brecher. Mientras casi el 100% de pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan anticuerpos antinucleares, la frecuencia de este hallazgo en los enfermos miasténicos oscila ampliamente entre el 0 y el 89% (Feltkamp, van der Geld, Kruffy y Oosterhuis, 1963). La presencia de este factor se interpreta una vez más como un signo de enfermedad autoinmunitaria.

Los estudios de inmunidad celular (Namba, Arimori y Grob, 1969), el conocimiento del timo como glándula productora de linfocitos de gran importancia en los fenómenos de inmunocompetencia (Goldstein y Mackay, 1969), y la posible acción de la timina como sustancia bloqueante de la transmisión en la placa motriz (Goldstein y Manganaro, 1971), constituyen algunos estudios básicos en relación con la patogenia de la miastenia gravis.

A pesar de los importantes avances persistía la incerteza sobre el lugar exacto del defecto de la unión neuromuscular. Un intenso debate enfrentó la teoría presináptica y la postsináptica hasta que Fambrough y cols²⁸ en 1973 mediante el uso de I-125 alfa-bungarotoxina determinaron que el número de receptores de acetilcolina de la placa neuromuscular estaba disminuido en los pacientes miasténicos frente a un grupo control. De este modo se estableció que una reducción en el número de receptores de acetilcolina funcionales en la membrana postsináptica contribuía a las anomalías fisiológicas de la miastenia gravis.

Este hallazgo confirmó la existencia de un trastorno de la membrana postsináptica, que Engel²⁹ había puesto de manifiesto dos años antes mediante un estudio ultraestructural.

En 1973 Parick y Lindstrom³⁰ en el "Salk Institute" La Jolla, California, estudiaron el efecto de la inyección en conejos de receptores altamente purificados del órgano eléctrico del *Electrophorus electricus* observando una respuesta de producción de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Después de la segunda inyección de antígeno purificado, el animal desarrollaba una parálisis flácida, además de un electromiograma (EMG) anormal característico de bloqueo neuromuscular. El tratamiento mediante drogas anticolinesterásicas corregía la parálisis y la fatiga observada en el electromiograma. Estos autores, llegaron a la conclusión de que la inyección de receptores de acetilcolina eliminaba la tolerancia del conejo con sus receptores de acetilcolina, y que el resultado de la reacción antígeno-anticuerpo era un bloqueo neuromuscular. Este experimento sirvió para rescatar la

antigua hipótesis formulada por Simpson reforzando la idea de que la miastenia gravis era un proceso autoinmune.

A partir de este momento se realizaron una serie de trabajos que demostraron en diferentes especies animales, mediante el desarrollo del modelo de miastenia experimental autoinmune, la existencia de anticuerpos antireceptor de acetilcolina³¹.

De la misma manera se aislaron anticuerpos antireceptor en el suero de pacientes miasténicos. En este aspecto Almon, Andrew y Appel³² (1974) del departamento de inmunología de la "Duke University Medical Center" en Durham, Carolina del Norte, lograron demostrar en el suero de los enfermos miasténicos la existencia de una globulina circulante capaz de bloquear la unión de la alfa-bungarotoxina marcada con Iodo 125 con los receptores de acetilcolina extraídos de músculo esquelético de rata denervado. Dicha globulina estaba presente en 11 de 15 pacientes miasténicos estudiados, y ninguno de los sueros de los individuos control contenía esta globulina inhibidora.

Siguiendo esta línea, Lindstrom y cols en 1976 lograron aislar anticuerpos antireceptor en el suero de pacientes miasténicos, estableciendo su prevalencia, correlación clínica y valor diagnóstico³³.

La reproducción de los síntomas miasténicos en animales de experimentación, al inocularles suero de pacientes miasténicos, puso de manifiesto la importancia del mecanismo humoral en el desarrollo de la enfermedad, al menos en la mayoría de sus formas, así Toyka y cols³⁴ en 1977 utilizando el modelo de transferencia pasiva a ratones lograron reproducir los hallazgos clínicos y diagnósticos de la miastenia gravis. A partir de este modelo se pudo repetir en una gran variedad de especies animales estos experimentos reproduciéndose los resultados.

Hertel³⁵ y cols en 1979 publicaron los resultados obtenidos en el tratamiento de estos enfermos mediante azatriopina y Dau³⁶, en el mismo año, los suyos mediante el uso de la plasmaféresis. El objetivo común de ambos procedimientos terapéuticos era disminuir el número de anticuerpos circulantes mejorando los síntomas de la enfermedad.

De esta manera se cumplían ya cinco de los once criterios que enumeraba Drachman en su trabajo publicado en 1990 de "como reconocer una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos"³⁷.

1.3. – FISIOPATOLOGIA

1.3.1. - Introducción

Para facilitar el entendimiento de la fisiopatología de la miastenia gravis es básico recordar las estructuras básicas y mecanismos funcionales involucrados en la transmisión neuromuscular, pieza fundamental de la misma.

La unión o placa neuromuscular se compone de dos partes principales, el compartimento presináptico formado por la terminal nerviosa motora y el compartimento postsináptico

formado por los pliegues y la placa motora. Estos dos compartimentos están separados entre sí por la hendidura sináptica (40-50 nm). Algunas características de esta terminal son la gran cantidad de vesículas sinápticas y mitocondrias existentes así como la ausencia de ribosomas y de retículo endoplásmico rugoso.

Las vesículas sinápticas almacenan acetilcolina (Ach) después de su síntesis a partir de la colina y el acetil-CoA gracias a la acción de la acetilcolinesterasa. Cada vesícula contiene aproximadamente un quantum de Ach³⁸ que corresponde aproximadamente a 10⁴¹ moléculas.

En la membrana presináptica se localizan las llamadas zonas activas, que son zonas con gran cantidad de vesículas que se sitúan en áreas electrodensas y que constituyen los lugares donde es liberado el neurotransmisor. Estas zonas activas consisten en distribuciones paralelas de varias partículas que representan los canales de calcio dependientes de voltaje, muy importantes en el proceso de neurotransmisión.

En la membrana postsináptica se localizan los pliegues, una estructura convoluta que sirve como receptáculo para la terminal nerviosa motora. En dichos pliegues se sitúan unas partículas intramembranosas que se han identificado como receptores de acetilcolina (Ach-R) y cuya densidad es de aproximadamente 10,000 por μm ³⁹.

El receptor de acetilcolina (Ach-R) es una proteína alostérica formada por cinco subunidades ($\alpha_2\beta\gamma$)⁴⁰ Esta configuración cambia en la forma adulta, reemplazándose la subunidad β por la subunidad δ , que le confiere propiedades cinéticas más rápidas en relación con el canal iónico situado en la parte central del receptor. En la parte inferior de los pliegues se sitúa la anticolinesterasa, en unión con la lámina basal.

La cantidad de acetilcolina almacenada en una vesícula sináptica es de aproximadamente 5.000 a 20.000 moléculas⁴¹. Esta cantidad de acetilcolina representa un *cuanto* de Ach. Cada ocasión en que se libera un cuanto de acetilcolina en la hendidura sináptica, aproximadamente 1.000 a 2.000 receptores de acetilcolina se abren espontáneamente (dos moléculas de Ach se unen a cada Ach-R⁴²), esto da como resultado una pequeña corriente llamada corriente miniatura de placa terminal (*miniature end-plate current- MEPC*) que a su vez produce una despolarización en la placa terminal llamada potencial miniatura de placa terminal (*miniature end plate potential MEPP*).

La llegada de un potencial de acción a la placa terminal produce una despolarización momentánea en la placa terminal, lo cual abre los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC). Esta apertura de los canales produce una liberación y concentración de calcio en la terminal nerviosa, que, mediante un mecanismo no entendido hasta la fecha, precipita la liberación de un gran número de vesículas o cuantos de Ach en la hendidura sináptica (aproximadamente 400 cuantos). Así, la corriente generada en la membrana postsináptica por la liberación de estos cuantos de Ach representa la corriente de la placa terminal (*end plate current EPC*). Esta corriente mayor produce una despolarización transitoria en la placa terminal llamada potencial de placa terminal (*end plate potential EPP*) que es lo suficientemente potente como para producir la activación de los canales de calcio

colindantes e iniciar la propagación de un potencial de acción en una fibra muscular⁴³. El número de cuantos que producen un potencial de placa terminal constituye el contenido cuántico (*quantal content*).

El contenido cuántico de cada potencial de placa terminal es muy variable y depende de múltiples factores que incluyen la especie, el contenido de calcio extracelular y la madurez de la hendidura sináptica. En uniones neuromusculares inmaduras o en presencia de concentraciones bajas de calcio, el contenido cuántico es bajo y las amplitudes del potencial de placa terminal fluctúan siguiendo la predicción de Poisson, en contraste, en las uniones maduras o en altas concentraciones de calcio este número es alto y las amplitudes de los potenciales de placa terminal siguen predicciones binomiales⁴⁴. Así si la concentración de calcio del líquido extracelular se reduce o si aumenta la concentración de magnesio aumenta esta transmisión de potencial fallará⁴⁵. También existe evidencia de que los canales de calcio son regulados por nucleótidos cíclicos y que algunos agentes como son el fluor, la teofilina, la prostaglandina E y el verapamil pueden inhibir la transmisión neuromuscular⁴⁶.

No todas las vesículas sinápticas de una terminal nerviosa, que pueden llegar a ser miles, están listas para ser liberadas en cada estímulo. Solamente aquellas que están situadas en las zonas activas pueden serlo. Estas vesículas que están preparadas son los cuantos disponibles para la liberación inmediata (n). El número real de cuantos liberados por un potencial de acción o contenido cuántico (m) depende de n y de p o probabilidad de liberación, y así, m puede definirse matemáticamente como $m = n \times p$. Se sabe además que n depende del tamaño de terminal nerviosa y del número de vesículas situadas en las zonas activas y p depende de la concentración de calcio resultante de la llegada de un potencial de acción en la terminal nerviosa. Hay que tener en cuenta que tanto n como p no son valores estáticos y varían acorde con las circunstancias como puede ser la repetición de un estímulo, en el que ambos valores declinan progresivamente, y es este de hecho, el mecanismo fisiológico que se traduce en los hallazgos electromiográficos en pacientes miasténicos durante pruebas de estimulación nerviosa repetitiva. También se han descrito mecanismos facilitadores que resultan en un incremento transitorio de los potenciales de acción de placa terminal después de la estimulación tetánica, como son la facilitación, aumentación y la potenciación, que son probablemente debidas a un incremento del calcio residual en la placa terminal⁴⁷.

1.3.2. – La unión neuromuscular en la Miastenia Gravis

El mayor avance en el estudio de los mecanismos responsables de la alteración en la transmisión neuromuscular en la miastenia gravis fué dado por la utilización de la ¹²⁵I- Bungarotoxina, que es la forma radioactiva de una toxina de serpiente que se une irreversiblemente a la AChR. En los primeros estudios se pudo comprobar que los pacientes afectos de miastenia gravis mostraban una unión de la toxina marcada de solo un 11 a 30%, en comparación con los adultos no afectos de miastenia gravis⁴⁸. El desarrollo de esta toxina marcada permitió también demostrar la presencia de anticuerpos anti AChR en más del 90 % de los pacientes con miastenia gravis⁴⁹. Estos experimentos demostraron claramente que en la miastenia gravis hay una clara reducción del número de AChR y que esta reducción son producto de un ataque autoinmune.

Posteriormente se evidenciaron los diferentes mecanismos por las que los anticuerpos reducen el número de AchR en los pliegues de unión: 1) incremento en el recambio de los AchR, 2) bloqueo de los canales iónicos y 3) lisis mediada por complemento de los pliegues de unión.

En cuanto a los receptores de Ach, es importante recordar que existen dos tipos de estos, el primero es estable, de vida media larga (10 días), llamado subtipo de unión y el segundo es lábil, con una vida media menor de 24 horas y conocido como el subtipo exterior, ya que se localiza en la mayoría de cultivos musculares y en músculo denervado. Existen ciertas teorías que mencionan la posibilidad de que el subtipo exterior sea en realidad un precursor del subtipo de unión, bajo los efectos de estabilización del nervio mediado este mecanismo por el AMPc⁵⁰.

Estudios experimentales evidencian que la IgG de pacientes con miastenia gravis aceleran la degradación de receptores de Ach en cultivos musculares y en las placas neuromotoras. Este efecto resulta de la unión de la inmunoglobulina miasténica con los receptores, ya que los fragmentos Fab de pacientes miasténicos no aceleran por sí mismos el grado de degradación de los receptores⁵¹. Así, estudios morfológicos han demostrado que el primer evento posterior a la exposición de tejido muscular a IgG de pacientes con miastenia gravis es la agregación de receptores de Ach en cúmulos⁵². Este suceso es seguido de la internalización de los receptores por endocitosis y completado por la digestión de éstos receptores por el sistema enzimático lisosómico.

A escala molecular parece que el sitio de unión más probable entre la IgG y el receptor de Ach es la parte extracelular del receptor llamada región inmunogénica principal (*main immunogenic region - MIR*)⁵³.

A pesar de un gran número de trabajos que demuestran el efecto bloqueante de los anticuerpos miasténicos sobre una variedad de preparados biológicos, su rol en el mecanismo de patogénesis de la miastenia gravis permanece controvertido, y la mayor razón de que se persevere esta controversia es la gran dificultad, sino imposibilidad, de demostrar que los anticuerpos miasténicos pueden bloquear in vivo la función de los receptores independientemente de la degradación de los receptores o de la destrucción de los receptores mediada por el complemento. A pesar de esto, Gomez y Richman⁵⁴ demostraron en un modelo animal que el efecto bloqueador de los anticuerpos miasténicos puede provocar una forma de miastenia gravis en animal que es clínicamente y electrofisiológicamente indistinguible de la miastenia gravis humana. Este interesante modelo fué conseguido al inyectar en gallinas diferentes anticuerpos monoclonales de ratas dirigidos contra la región de unión del receptor Ach torpedo con la α -bungarotoxina. En este modelo se descartaron mediante técnicas de inmunohistología la presencia de reacciones mediadas por complemento, destrucción de la unión neuromuscular o proceso inflamatorio, así se puede decir que el efecto de los anticuerpos inyectados debe ser por bloqueo del sitio agonista de unión del receptor de Ach o por una alteración directa sobre los canales iónicos. Estudios recientes apuntan a la primera de estas hipótesis⁵⁵.

La destrucción mediada por el complemento de la placa terminal es otro importante efecto patogénico de los anticuerpos en la miastenia. De hecho, la disminución del complemento constituyó uno de los primeros descubrimientos que indujeron a la creación de la hipótesis autoinmune de la miastenia gravis⁵⁶. En los pacientes con miastenia gravis se encuentran depósitos de C3 y C9 en las uniones neuromusculares, e incluso aparece C9 en el espacio sináptico de uniones neuromusculares dañadas en concentraciones directamente proporcionales al grado de lesión de éstas. Sin embargo, en un estudio reciente también se han encontrado depósitos de C3 y C9 en las uniones neuromusculares indemnes de músculos periféricos en pacientes con miastenia gravis puramente ocular, por lo que parece que los depósitos de complemento no implican necesariamente una destrucción de las membranas de placa terminal⁵⁷.

Es ampliamente conocida la quimiotaxis ejercida por el complemento. Como regla general, en los procesos patológicos mediados por reacciones antígeno-anticuerpo, deposición de complemento o de destrucción tisular, se encuentra asociada una infiltración celular inflamatoria. La miastenia gravis no es una excepción a esta regla. Así ha sido demostrado por los trabajos de Pascuzzi⁵⁸ y de Maselli⁵⁹, en los que ambos evidenciaron infiltración por células inflamatorias, principalmente mononucleares, en las placas terminales de pacientes con miastenia gravis. Tanto en los modelos animales como en la miastenia gravis humana, las células inflamatorias son una consecuencia final de la destrucción de las membranas mediadas por complemento.

Así como la infiltración por células inflamatorias no se observa en todos los músculos afectados ni en todos los pacientes con miastenia gravis, si se observa una alteración en la distribución de los tipos de fibras musculares en forma de predominio de las fibras tipo I y una elongación y fragmentación de las placas terminales a la tinción de colinesterasa similares a los cambios observados en la denervación crónica. Ambos cambios sugieren que en la mayoría de los músculos miasténicos existen procesos de denervación compensados con episodios de reinervación.

Al nivel de ultraestructura se encuentra una simplificación de los pliegues y ensanchamiento de las hendiduras, así como un acortamiento del grosor de la membrana postsináptica. Estos cambios geométricos provocan que las moléculas de receptores de Ach no se concentren en los pliegues sinápticos con la correspondiente pérdida de capacidad de generación de los MEPP (potenciales miniatura de placa terminal)⁶⁰.

Dentro del estudio de la patofisiología de la miastenia gravis no se pueden olvidar los numerosos estudios electrofisiológicos en el desarrollo de varias teorías. Partiendo de la premisa evidente de la disminución de la amplitud de los MEPP típicos de la miastenia gravis, los estudios iniciales de electrofisiología *in vitro* interpretaron los resultados como una alteración de la liberación de acetilcolina de la placa terminal⁶¹ o como el insuficiente almacenamiento de moléculas de acetilcolina en cuantos individuales en la membrana presináptica⁶². En 1970 Albuquerque ya sugirió una alteración de la membrana postsináptica³⁹, que fue corroborada por Cull-Candy⁶³ al indicar que la disminución de la amplitud de los MEPP y los MEPC es debida a la disminución en el número de canales iónicos de receptores de Ach, aunque el flujo individual de los canales existentes permanece inalterado.

Al respecto del contenido cuántico, que es el otro factor determinante de la amplitud del potencial de placa terminal (EPP): (amplitud de EPP: amplitud de MEPP x contenido cuántico) ha existido una gran controversia sobre si esta aumentado ⁶⁴, normal o disminuido ⁶⁵ en los pacientes con miastenia gravis. Estos hallazgos pueden, en efecto, presentarse sin ser excluyentes entre ellos, ya que depende del tipo de lesión del músculo biopsiado, por ejemplo, en el músculo con infiltración inflamatoria encontraremos un aumento del contenido cuántico, y si la biopsia fuera de músculo con signos de reinervación el contenido estará disminuido. También puede disminuirse el contenido cuántico en las placas terminales afectadas por anticuerpos presentes en la miastenia gravis.

Resumiendo, podemos condensar el proceso patogénico de la miastenia gravis en tres fases principales. Durante la fase inicial los auto-anticuerpos se unen a los epitopes localizados en las subunidades de los receptores de acetilcolina, y el número de estos receptores disminuye debido al entrecruzamiento y a una alteración del recambio de receptores. Los factores del complemento se unen a la unión neuromuscular sin que ocurra la destrucción de la placa terminal. A este nivel, se observan cambios electrofisiológicos como son la disminución de la amplitud de los EPP y los MEPP, aunque no existe una alteración significativa de la transmisión neuromuscular y no hay síntomas por el gran factor de seguridad que existe en la placa terminal.

En la segunda fase se produce el daño a la placa terminal mediado por el complemento y la infiltración celular. La amplitud de los EPP y MEPP se reducen de forma significativa así como el contenido cuántico. En esta etapa la transmisión neuromuscular falla y los síntomas de debilidad y fatiga aparecen.

En la fase final desaparece la infiltración celular y la estructura de la placa terminal sufre los cambios de simplificación. Los MEPP se reducen a una mínima expresión, apenas perceptible con técnicas de microelectrodos. Es entonces cuando surgen los cambios de denervación y reinervación, siendo el contenido cuántico variable (disminuido y/o aumentado según la afección). Esta fase corresponde a la cronicidad de la miastenia gravis.

Todos estos aspectos se resumen en la tabla 2 tal y como proponen Drachman y McIntosh ⁶⁶

-
- 1.- Pérdida de Ach-R por mecanismo mediado por anticuerpos
 - a) Endocitosis acelerada por Ach-R
 - b) Bloqueo de los Ach-R
 - c) Daño de membrana postsináptica
 - 2.- La respuesta de anticuerpos contra Ach-R es dependiente de células T
 - 3.- Los Ach-R constituyen un antígeno altamente inmunogénico
 - 4.- Las repuestas inmunes contra los Ach-R son extraordinariamente heterogéneas.
-

Tabla 2. Mecanismos patogénicos de la miastenia gravis

1.4. - INMUNOPATOGENIA DE LA MIASTENIA GRAVIS

Los avances producidos en el conocimiento de los procesos inmunopatológicos de la Miastenia Gravis (MG) son atribuibles básicamente a dos fenómenos presentes en la naturaleza. El primero es el órgano eléctrico de algunos peces como la anguila eléctrica o la raya torpedo, los cuales son extremadamente ricos en receptores de la acetilcolina (AChR). El segundo son las neurotoxinas derivadas del veneno de cobras, por ejemplo la toxina naja y la α -bungarotoxina, los cuales se unen a los AChR con alta afinidad permitiendo la identificación y purificación del antígeno. Esta posibilidad de purificar el AChR ha sido crucial en el establecimiento de la naturaleza autoinmune de la MG y en el desarrollo de un modelo animal de la enfermedad, la denominada Miastenia Gravis Experimental Autoinmune, cuyas siglas en inglés son EAMG.

Todos estos análisis permiten decir que la MG es una enfermedad autoinmune dirigida contra los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular. Si bien las células T dirigen la respuesta inmune en la MG, el ataque contra los receptores es llevado a cabo únicamente por anticuerpos anti-AChR, secretados por las células B, sin la asistencia de células T efectoras. Sin embargo en la sangre periférica y en el tímulo de pacientes con MG son fácilmente detectadas células T activadas. Los anticuerpos anti-AChR inducen el trastorno en la unión neuromuscular por una serie de mecanismos inmunopatológicos.

La MG representa un excelente modelo de enfermedad autoinmune humana. Es ampliamente aceptado que las anomalías de la unión neuromuscular que se producen en esta enfermedad son debidas a procesos mediados por anticuerpos²⁸. La MG satisface cinco criterios que definen la patogénesis de los trastornos mediados por anticuerpos³⁷:

- 1- Presencia del anticuerpo; al menos 80 a 90% de los pacientes afectados de MG tienen anticuerpos séricos contra el receptor de la acetilcolina, que son detectados por ensayos estándar^{33 67 4 68}.
- 2- Los anticuerpos interactúan con el antígeno diana, el receptor de la acetilcolina. La presencia de IgG en la unión neuromuscular adyacente al receptor de acetilcolina ha sido demostrada en la MG⁶⁹.
- 3- La transferencia pasiva de anticuerpos reproduce la enfermedad, inyecciones repetidas de IgG de pacientes enfermos, en el ratón, reproducen la clínica más característica en dichos animales³⁴.
- 4- La inmunización con el antígeno produce un modelo de enfermedad, la inmunización de animales es capaz de reproducir aspectos fisiológicos, clínicos y diagnósticos de la MG. El modelo experimental ha sido particularmente útil para probar nuevas estrategias terapéuticas^{30 70}.
- 5- La disminución de los niveles de anticuerpo mejora la enfermedad, en la gran mayoría de pacientes la inmunosupresión o la plasmaféresis mejoran la enfermedad^{35 36}.

1.4.1. – Mecanismos patogénicos humorales

Hay un acuerdo general que la debilidad y la fatiga de la transmisión neuromuscular en la MG son debidos a una pérdida de receptores de acetilcolina (AChR) con alteración en la membrana postsináptica y en la placa motora terminal. Parece bastante claro que los anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (anti-AChR) son importantes en la patogénesis de este bloqueo neuromuscular^{71 72}.

Por tanto, es poco probable que los anti-AChR hallados en pacientes con MG sean un epifenómeno o una respuesta secundaria a la liberación de AChR de las placas terminales dañadas por otros mecanismos.

Se han postulado varios mecanismos por los cuales el anti-AChR puede llevar a un empeoramiento de la transmisión neuromuscular en pacientes con MG^{73 4}:

- a- Daño de la membrana postsináptica (placa motora terminal), mediado por complemento.
- b- Aumento de la tasa de degradación del AChR.
- c- Bloqueo del AChR.

a- Daño de la membrana postsináptica (placa motora terminal), mediado por complemento.

Estudios ultramicroscópicos muestran marcados cambios destructivos en la placa motora terminal, particularmente en el lomo de los pliegues de dicha placa (aplanamiento), donde el AChR está presente normalmente a gran concentración. Hay simplificación de la membrana postsináptica, con ensanchamiento de las hendiduras, las cuales contienen desechos de membrana^{74 75}.

A través de métodos inmunocitoquímicos se ha demostrado la presencia del complejo de ataque de membrana del complemento en las uniones neuromusculares de pacientes miasténicos⁷⁶. En el modelo de enfermedad en el ratón el efecto patogénico del anticuerpo parece depender en parte de la presencia de complemento³⁴.

b- Aumento de la tasa de degradación de AChR.

Normalmente hay una baja tasa de “turnover” del AChR en la placa motora terminal. Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que el anti-AChR puede incrementar la tasa de degradación del AChR^{77 51 72 75}.

La capacidad del anticuerpo para acelerar la degradación de los AChR depende de su capacidad de entrecruzar (cross-link) dichos receptores⁷⁸, (la degradación acelerada ocurre cuando los AChR son entrecruzados por anticuerpos divalentes intactos; fragmentos monovalentes –Fab- unidos al AChR no aceleran la degradación, si se dirige un anticuerpo contra el Fab (anti-Fab) se permite el entrecruzamiento de los AChR produciéndose entonces una aceleración de la degradación). El entrecruzamiento en la membrana muscular

permite la rápida internalización de los receptores mediante endocitosis para entonces ser degradados⁷⁹.

c- Bloqueo del AchR.

Es lógico pensar que una de las formas mediante las cuales actúa el anticuerpo sobre la placa terminal en los pacientes miasténicos sea bloqueando los sitios de unión de la acetilcolina (Ach) con su receptor. Esto se ha observado que es así en el 50 al 88% de los pacientes^{80 81}. Dado el pequeño tamaño de los sitios de unión de la Ach con su receptor, es probable que el bloqueo se produzca por “estorbo” de la unión normal, más que por una auténtica ocupación del sitio de unión por parte del anticuerpo⁸².

1.4.2. – Características de los anti -AchR

La compleja estructura y gran tamaño de la molécula del AchR sugieren que es probable que existan diferentes anticuerpos que se unirán a diferentes epitopes (determinantes antigénicos)⁴. Ahora hay abundantes evidencias de que los pacientes con miastenia gravis presentan una variable gama de autoanticuerpos⁸³.

Los anticuerpos anti-AchR generalmente reconocen los epitopes por su conformación tridimensional⁴. La mayoría de los anti-AchR se unen a la subunidad alfa del receptor, posiblemente porque cada molécula de receptor tiene dos subunidades alfa⁸⁴. Una relativamente grande proporción de estos anticuerpos se une a una región restringida de la subunidad alfa, la denominada “principal región inmunogénica” (MIR)^{85 84}. Sin embargo, aún los anticuerpos dirigidos contra esta área tan restringida son heterogéneos en cuanto a la especificidad del epítopo concreto al cual se unen⁸³⁻⁸⁵. Por otra parte, muchos anticuerpos se unen en otro lugar de la subunidad alfa así como a las otras subunidades del AchR⁸⁶.

Junto con esta heterogeneidad en los sitios de unión, los anti-AchR de pacientes con miastenia varían en la composición de la cadena ligera y subclases^{83 86} y en su actividad funcional⁸⁰.

Se puede concluir que hay una extensa heterogeneidad de anticuerpos en la enfermedad, y por tanto de células B que los producen, esto es de capital importancia a la hora de diseñar estrategias de inmunoterapia en la miastenia gravis⁴.

1.4.3. – Anti -AchR y severidad de la enfermedad

La concentración en suero de los anti-AchR no se correlaciona con la severidad de la enfermedad^{33 80}. Este hallazgo sugiere que los anticuerpos pueden variar en su capacidad de producir clínica miasténica⁴. Se ha observado que la severidad de la clínica si se relaciona con la capacidad del anticuerpo de bloquear el receptor o acelerar su degradación⁸⁰. Se ha visto que los anticuerpos de algunos pacientes tienen más capacidad de bloqueo que de degradación, mientras que otros tienen más capacidad de degradación que de bloqueo, estos particulares efectos funcionales podrían estar en relación con el epítopo específico del receptor de acetilcolina al cual se unen. Además de estas actividades funcionales, otras propiedades como la capacidad de fijar el complemento contribuye a su patogenicidad. Por otra parte, diferencias en las uniones neuromusculares de diferentes pacientes, o más aún, en diferentes músculos de un mismo paciente, pueden influenciar en el grado de debilidad muscular⁴.

1.4.4. – Miastenia Gravis “anticuerpo negativa”

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con miastenia gravis no tienen anticuerpos anti-AchR detectables mediante radioinmunoensayo^{33 67 81}. Si bien este grupo suele incluir a pacientes con debilidad leve localizada, hay también un subgrupo de pacientes con anticuerpos negativos que presentan debilidad generalizada, cuya enfermedad se corresponde con la miastenia gravis convencional (anticuerpos positivos) en lo que respecta a la clínica, diagnóstico y terapéutica^{87 88 89}, estos pacientes tienen anticuerpos circulantes que no se detectan mediante radioinmunoensayo. Es evidencia de esto el hecho que también la transferencia pasiva de suero de estos enfermos al ratón provoca una disminución de los receptores de la unión neuromuscular, así como una disminución de los potenciales de membrana de la placa motora terminal^{90 87}. La inmunoglobulina de estos pacientes “sero-negativos” se une a los receptores de acetilcolina de células musculares cultivadas, acelerando la degradación de estos receptores⁹¹. Se ha visto también que IgM de pacientes “sero-negativos” interfiere con el canal iónico del receptor de acetilcolina en cultivos celulares humanos⁸⁹.

A partir de todas estas afirmaciones, se puede concluir, que la denominada miastenia gravis “sero-negativa” es un trastorno autoinmune mediado por anticuerpos.

La imposibilidad de detectar anti-AchR mediante radioinmunoensayo cuando si son ampliamente demostrados en cultivos de células musculares, sugiere que los anticuerpos pueden estar dirigidos contra epitopes no presentes en el extracto soluble del receptor de acetilcolina o pueden tener tan baja afinidad que no sean detectados en los ensayos estándar⁴.

1.4.5. – Mecanismos patogénicos celulares

Si bien los anticuerpos anti-AchR son el mecanismo inmunológico efector fundamental de la miastenia gravis, existe evidencia de que las células T juegan un papel clave en la respuesta autoinmune de esta enfermedad tanto en humanos como en animales^{92 93}.

La respuesta inmune normal (contra un antígeno extraño) tiene un brazo aferente y un brazo eferente. En el curso de una exposición a un antígeno por primera vez, los mecanismos aferentes dan lugar a la expansión de clones celulares de linfocitos T específicos para el antígeno. El primer paso consiste en la formación de un complejo trimolecular constituido por: a) el receptor para el antígeno de la célula T (TCR), b) el propio antígeno (péptido antigénico) y c) el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)^{94 95}. El TCR proporciona la especificidad antigénica de la respuesta y el MHC requiere que el antígeno sea procesado intracelularmente por una célula presentadora de antígeno (APC). La mayoría de las APC son miembros de la serie monocito-macrófago, el cual fagocita material antigénico de forma no específica. Células B antígeno-específicas pueden funcionar como APC. En ambos tipos de células el material extraño es fagocitado y las proteínas son hidrolizadas en fragmentos péptidicos de 10 a 14 aminoácidos de longitud⁹⁶. Las moléculas de MHC, las cuales son glicoproteínas de la membrana celular, son sintetizadas en el retículo endoplasmático. Estas moléculas se unen a los fragmentos péptidicos del antígeno, y el complejo formado por MHC más los fragmentos antigénicos es expresado en la superficie celular.

Moléculas individuales de MHC son capaces de unir péptidos de degradación de diferentes antígenos, en consecuencia, la especificidad impartida hacia el complejo trimolecular por las APC es solo de grado moderado.

Para células T que expresan el marcador de superficie CD4, el complejo trimolecular está formado por moléculas MHC de la clase II⁹⁵. La interacción entre el linfocito T CD4+ y el péptido antigénico que reconoce, requiere contacto físico directo entre la célula T y la APC. El reconocimiento por el TCR del péptido antigénico (unido al MHC-II) es altamente específico con escasa reactividad cruzada para otros péptidos antigénicos. El CD4 debe recibir además una segunda señal coestimuladora que proviene de la APC (Interleuquina –IL-) para iniciar la activación y proliferación de células T⁹⁷. Si la señal coestimuladora está ausente, la célula T es inactivada⁹⁸.

Para células T que expresan el marcador de superficie CD8, la interacción trimolecular requiere MHC de la clase I. Un papel inmunorregulador-supresor ha sido postulado para estas células T.

Una vez que las células T han sido activadas, proliferarán y comenzarán a secretar linfoquinas que llevarán a cabo el papel eferente, por ejemplo: ayuda para las células B antígeno-específicas, ayuda para las células T efectoras y posiblemente función de supresión.

Las células T de pacientes con miastenia responden a la estimulación con AchR^{99 100} y favorecen el aumento de anticuerpos anti-AchR *in vitro*¹⁰⁰.

En contraste con su papel en la producción de anti-AchR, las células T probablemente no actúan como células efectoras en la miastenia gravis. No han sido identificadas células T en la unión neuromuscular de estos pacientes¹⁰¹.

Muchos trabajos se han realizado para intentar determinar los patrones de respuesta antigénica de las células T, en general el patrón de respuesta es el mencionado más arriba. Análisis de células T de pacientes (y animales) con miastenia gravis han revelado una sorprendente heterogeneidad en sus patrones de respuesta⁴. Cada célula del paciente responde a múltiples epitopes pero también hay sustanciales diferencias en los epitopes a los cuales la célula responde^{102 103 104 105}. Sí bien la mayoría de los sitios de reconocimiento de la célula T están situados en la subunidad alfa del receptor nicotínico de la acetilcolina, las células T también reconocen epitopes en otras subunidades del receptor. Ciertamente las células T de pacientes con miastenia han mostrado responder a más de 30 péptidos diferentes derivados del receptor de la acetilcolina¹⁰⁵. Esfuerzos para analizar el repertorio de receptores de la célula T que reconocen al AchR están todavía en progreso^{106 107}.

1.4.6. – Miastenia Gravis experimental autoinmune

La investigación y el conocimiento de los mecanismos patogénicos en la MG han sido potenciados por el desarrollo de la denominada miastenia gravis experimental autoinmune (EAMG)⁷².

EAMG puede ser inducida en diferentes especies de animales de experimentación con AchR purificados de órgano eléctrico junto con varios adyuvantes inmunológicos¹⁰⁸. El modelo de enfermedad puede también ser producida por transferencia pasiva de anticuerpos policlonales isogénicos o también por inyección de anticuerpos monoclonales anti-AchR (mAbs). La transferencia pasiva de grandes cantidades de IgG humana de sujetos afectados de miastenia gravis en el ratón, produce evidencia fisiológica de disfunción de la unión neuromuscular sin debilidad o anormalidad histológica^{109 34}.

En la EAMG la respuesta del anti-AchR se detecta en la primera semana, aumentando progresivamente con el tiempo, observándose así el desarrollo de dos fases en la enfermedad. La debilidad ocurre transitoriamente en la primera semana *-fase aguda-* seguida por un segundo episodio progresivo, que frecuentemente conduce a la muerte del animal *-fase crónica-*^{73 101}.

Fase aguda: se produce necrosis de la membrana postsináptica de la placa motora terminal, con extensa invasión por macrófagos de la fibra muscular¹¹⁰. Anticuerpos, componentes del complemento y el complejo de ataque de membrana (MAC) son localizados en la membrana postsináptica^{111 76}.

Fase crónica: en esta fase se producen hallazgos clínicos y patológicos semejantes a la miastenia gravis humana, incluyendo depósito de inmunoglobulinas y complemento en la membrana postsináptica y disminución del número de AchR^{69 73 76}.

La mayoría de anticuerpos en EAMG están dirigidos contra la porción extracelular de la subunidad alfa del receptor de la Ach, la cual contiene el sitio específico de unión de la Ach. Muchos de ellos, sin embargo, se dirigen contra una porción de la subunidad alfa alejada del sitio de unión de la acetilcolina, la denominada región principal inmunogena (MIR)^{112 53}. Anticuerpos monoclonales dirigidos contra esta región inducen una forma de EAMG^{113 112}.

Usando estos anticuerpos monoclonales, se han conseguido diferenciar al menos tres mecanismos, por los cuales, los anticuerpos inducen la reducción de la transmisión neuromuscular, ya mencionados más arriba en la patología de la enfermedad miasténica^{4 73}. Como se ha mencionado previamente, en la fase crónica de la EAMG se produce depósito de inmunoglobulinas y complemento en la membrana postsináptica y disminución del número de AchR^{69 73 76}. Esta reducción parece ser el resultado de dos procesos⁸⁴. El primero afecta a la llamada modulación antigénica, en la cual el entrecruzamiento (cross-linking) de las moléculas de AchR adyacentes por anticuerpos bivalentes, resulta en un aumento del "turnover" de los AchR. El segundo mecanismo consiste en la destrucción por fijación del complemento e infiltración de células inflamatorias con posterior remodelación de la totalidad del contenido de AchR en la placa motora terminal.

En adición a estos procesos que reducen la cantidad de AchR en la placa motora terminal, una proporción de anticuerpos bloqueará la función de los restantes AchR, bien compitiendo con la Ach por su sitio de unión en el AchR o bien bloqueando los mecanismos intramoleculares que desencadenan la apertura del canal iónico del receptor de la Ach^{80 81 110}.

Como ya se ha mencionado en los mecanismos celulares de la patogénia de la enfermedad, el papel efector de las células T parece estar ausente en la MG, pero también parece faltar en la EAMG. Las células T no han sido identificadas en la unión neuromuscular de ninguno de los dos procesos¹⁰¹. Por otra parte, sí se han identificado células T anti-AchR^{114 68}. Parece ser que son linfocitos T CD4+ y tienen una función ayudadora para la respuesta de las células B. La mayoría de la respuesta de las células T es dirigida contra la subunidad alfa del AchR^{115 4 102-105}.

1.4.7. – EAMG versus Miastenia Gravis humana

Es evidente, tal como se ha mencionado más arriba que los avances en el conocimiento de la respuesta inmune que se produce en la MG son debidos al estudio y desarrollo de la EAMG. Sin embargo, si bien la respuesta inmune de la MG es casi idéntica a la de la EAMG, hay algunas diferencias¹⁰¹:

- Por encima del 90% de pacientes miasténicos tienen anticuerpos en suero que pueden ser detectados por ensayos estándar^{33 67-69}. En un 10 a un 20% de pacientes no se detectan, probablemente porque son anticuerpos no detectables por ensayos estándar^{33 67 68 81}.
- Los anticuerpos dirigidos contra el AchR humano no tienen reactividad cruzada con los AchR extraídos del órgano eléctrico, ni con los AchR de músculo de otras especies de mamífero¹⁰¹.
- La fase aguda del modelo no ha sido identificada en la MG humana. Sin embargo, en un estudio parece que se demuestra que si pudiese haber estos cambios inflamatorios agudos en el músculo humano⁵⁹.

A pesar de estas sutiles diferencias parece ser que los cuatro mecanismos patogénicos identificados en la EAMG (modulación antigénica, fijación del complemento, infiltración por células inflamatorias y bloqueo de la función del AchR) juegan papeles similares en la miastenia gravis humana¹⁰¹.

Por otra parte, los estudios del síndrome de MG-like hallado en algunos humanos tratados con penicilamina deben aumentar nuestro conocimiento de cómo agentes exógenos pueden desencadenar una respuesta autoinmune¹¹⁶.

1.4.8. – Desarrollo de la autoinmunidad en la Miastenia Gravis

Sí bien el determinante serológico de la MG es la presencia del anti-AchR, se han encontrado especificidades para otros anticuerpos en esta enfermedad:

⇨Anti-AchR.....	70-90%
⇨Antimúsculo estriado.....	20-50%
⇨Antinuclear.....	20-40%
⇨Antimitocondrial.....	4-6%

⇨ Antimúsculo liso.....	5-10%
⇨ Antitiroideos.....	15-40%
⇨ Anticélulas parietales gástricas.....	10-20%
⇨ Factor reumatoide.....	10-40%
⇨ Test de Coombs.....	10%
⇨ Anticuerpos heterófilos.....	10%
⇨ Serología falsamente positiva.....	0.5-1%
⇨ Antiplaquetas.....	5-50%
⇨ LES.....	1-2%
⇨ Antilinfocito.....	40-90%
⇨ Epitelio escamoso.....	8%

Investigando la etiología de la MG, se han considerado factores que pueden determinar la aparición no solo de anti-AchR, sino también dar lugar a la expresión de un estado autoinmune más generalizado. En la MG los investigadores se han dirigido básicamente a las siguientes áreas: inmunorregulación, perturbaciones en la red idiotípica y mimetismo molecular.

a) Mecanismos de inmunorregulación:

Muchos investigadores se han concentrado en el fenotipo y propiedades funcionales de las células T, ya que ellas tienen un papel prominente entre los elementos celulares que constituyen la red inmunorreguladora. En el análisis fenotípico no se ha encontrado ningún hallazgo claro. Así los porcentajes de los linfocitos T CD8+ (supresores-citotóxicos) se han encontrado disminuidos¹¹⁷, normales^{118 119} o aumentados¹²⁰. Asimismo, el número de linfocitos T CD4+ se han encontrado disminuidos¹¹⁹, normales¹²⁰ o aumentados¹¹⁸ en la sangre de pacientes con MG.

El AchR nicotínico también ha sido estudiado como un posible marcador sobre las células T inmunorreguladoras. Tanto las células tímicas, como las células mononucleares de la sangre parecen expresar AchR^{121 122}, y perturbación de estos receptores en las células mononucleares de sangre periférica aumenta la actividad supresora¹²³.

Pacientes con MG en la infancia tienen reducido el número y la actividad funcional de la subpoblación de células T supresoras¹²⁴. Este defecto fue asociado con un anticuerpo sérico, el cual se unía al AchR y a las células mononucleares de sangre periférica normales causando una reducción de la actividad de la célula supresora. Estas observaciones perfilan la posibilidad de que el anti-AchR pueda reaccionar no solo con el AchR en la unión neuromuscular, sino también con receptor en la superficie de la célula T supresora y de ese modo contribuir a la producción de autoanticuerpo.

La actividad funcional inmunorreguladora de las células T ha sido también estudiada en la MG humana. La supresión no específica mediada por las células T de la síntesis estimulada de inmunoglobulinas o proliferación inducida por mitógeno, se ha visto empeorada en muchos estudios^{125 126}. La actividad reducida de las células T supresoras se ha asociado con el HLA-B8¹²⁷, este haplotipo de HLA tiene aumentada su frecuencia en esta y otras enfermedades autoinmunes.

Desgraciadamente se conoce poco acerca de la regulación de la producción de anti-AchR. En un estudio, se observó que los timocitos de pacientes miasténicos aumentaban la respuesta de las células mononucleares de sangre periférica, aún cuando estas últimas eran insensibles a mitógenos *in vitro*¹²⁸. Esta observación sugiere que el timo de los miasténicos juega un papel fundamental en la patogénia de la MG. Este es hoy en día uno de los más intrigantes aspectos de la MG desde un punto de vista inmunológico y se discutirá en un capítulo aparte.

b) Interacciones idiotipo/antiidiotipo y mimetismo molecular.

Dada la importancia de las interacciones de la red idiotipo/antiidiotipo en la regulación de la respuesta inmune, evidencia de una red anti-AchR/anti-antiAchR ha sido buscada. Hay evidencia de parte de especificidades idiotípicas en anti-AchR humanos¹²⁹. Por otra parte anti-anti AchR han sido observados en pacientes con MG, así como en miembros enfermos de la familia^{130 131}. La identificación de estas moléculas como antiidiotipos fue basada en la demostración de que: 1- no inhibían interacciones irrelevantes de antígeno-anticuerpo, 2- reaccionaban con la fracción (Fab')₂ del anti-AchR y 3- su reactividad no fue inhibida por un gran número de inmunoglobulinas policlonales normales. Tal antiidiotipo puede ser protector, regulando la producción de anti-AchR o compitiendo con la acción del anti-AchR a nivel del receptor. Alternativamente, si tales antiidiotipos fueran una variedad interna, como parece ser el caso de algunos sujetos, podrían ser perjudiciales para el huésped. También los antiidiotipos podrían tener un posible papel en la modulación de la EAMG⁷³.

El fenómeno del mimetismo molecular implica que epitopes fueran expresados en antígenos extraños, o que los anticuerpos contra tales antígenos extraños logaran tener una reactividad cruzada con epitopes propios del individuo. Por ejemplo, la subunidad alfa del AchR del órgano eléctrico de la raya torpedo tiene una parte de sus epitopes similares a los constituyentes de la membrana de muchas bacterias gram(-)¹³². Sin embargo, estudios en pacientes miasténicos no han mostrado un aumento en la frecuencia o en los títulos de tales anticuerpos antibacterianos.

Una posibilidad es que perturbaciones de las respuestas idiotipo/antiidiotipo generadas por antígenos extraños puedan iniciar la producción de autoanticuerpos. En este sentido, se ha observado que ciertos antiidiotipos generados en el ratón en respuesta a anticuerpos antidextrano pueden funcionar como anti-AchR¹³³. Ya que el dextrano está presente en la pared celular de numerosas bacterias, es posible que la respuesta inmune a ciertas bacterias pueda iniciarse como una reacción en cadena llevando a la producción de anti-AchR.

Otro tipo de mimetismo molecular viene determinado por el hallazgo de que la respuesta inmune a una Ach-like obtenga no solo anticuerpos contra la Ach-like, sino también anticuerpos autoantiidiotipo los cuales mimetizan la acción anti-AchR¹³⁴. Algunos de estos anticuerpos antiidiotipo fueron capaces de inducir MG-like en modelos de experimentación animales.

1.5. - ETIOLOGIA DE LA MIASTENIA GRAVIS.

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes humanas, la etiología de la miastenia gravis (MG) y por tanto el origen de la respuesta autoinmune, continua siendo desconocido.

El timo se ha implicado como posible lugar donde se origine esa respuesta autoinmune, ya que aproximadamente el 80% de los pacientes con MG presentan anomalías tímicas¹³⁵ (hiperplasia, timoma). Por otra parte, la timectomía produce mejoría de la enfermedad en muchos pacientes¹³⁶. Las células B y las células T del timo son más reactivas frente al receptor de la acetilcolina (AChR) que las células T ó B de la sangre periférica¹³⁷. Además de linfocitos, el timo miasténico y el normal contienen células mioides (similares a los miotubos estriados)^{138,139}, que llevan en su superficie receptores de acetilcolina¹³⁹. Las células mioides son probablemente el origen del AChR y mRNA de la subunidad de los receptores que han sido hallados en los extractos tímicos¹⁴⁰. Dada su localización estratégica dentro del timo, rodeado por células presentadoras de antígeno y linfocitos T helper, los receptores unidos a las células mioides pueden ser particularmente vulnerables a un ataque inmune. Alteraciones en las células mioides o en los linfocitos, o bien rotura de la regulación inmunológica, pueden interferir en la tolerancia, y dar lugar a una respuesta inmune.

La posibilidad de que una infección vírica pueda desencadenar este proceso, ha sido sugerida. Estudios realizados han fallado en demostrar la evidencia de una infección viral¹⁴¹.

La hipótesis de que la MG pueda ser comenzada por un mimetismo molecular (respuesta inmune a un agente infeccioso que presenta similitud con el AChR) también adquirió alguna relevancia. Anticuerpos obtenidos de 6 de 40 pacientes con MG se ligaban a una secuencia péptida del virus herpes simple que es homóloga a la secuencia de la subunidad del AChR¹⁴².

Reactividad cruzada entre bacterias y el AChR también ha sido comunicada¹⁴³.

Factores genéticos y anomalías de la regulación inmune pueden aumentar las probabilidades de desarrollar MG. Existe una moderada asociación entre MG y HLA-B8 y DRw3. Fuerte asociación con HLA-DQw2 es todavía controvertida¹⁴⁴. Una amplia variedad de enfermedades autoinmunes han sido comunicadas apareciendo en pacientes con MG*, invocándose como posible causa un defecto en la inmunorregulación y sugiriendo que la predisposición pueda ser hereditaria¹⁴⁵.

1.5.1. – Enfermedades asociadas a la Miastenia Gravis

- Trastornos del timo: Timoma, hiperplasia folicular linfoide.
- Trastornos autoinmunes: Tiroiditis, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, trastornos de la piel, historia familiar de trastorno autoinmune.
- Trastornos o circunstancias que pueden exacerbar la MG: hipertiroidismo o hipotiroidismo, infección oculta, tratamiento médico por otros motivos (aminoglucosidos, quinina, antiarrítmicos).
- Trastornos que pueden interferir con el tratamiento: tuberculosis, diabetes, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, enfermedad renal, hipertensión, asma, osteoporosis.

1.6. - TIMO Y MIASTENIA GRAVIS.

La observación de que el timo se asocia a la patogénia de la Miastenia Gravis (MG) data de hace aproximadamente cien años. Oppenheim en 1899 comunicó un paciente con MG y tumor coexistente en el mediastino¹⁴⁶, en ese momento el significado de la asociación no fue claro.

Lacquer y Weigert en 1901 comunican un caso de MG y Timoma¹⁴⁷. Buzzard en 1905 observa la tendencia del timo a ser hiperplásico en pacientes miasténicos¹⁴⁸. Hammar también en 1905 aprecia la asociación entre timo y músculo esquelético al descubrir que en la glándula tímica existen unas células similares a las del músculo denominadas "células mioides"²⁰. Bell en 1917 en una revisión de la literatura se percata de que la mitad de los pacientes con MG presentaban anomalías tímicas (hiperplasia o tumor)¹⁴⁹.

A principios del siglo XX la ciencia médica no solo se da cuenta de la posible implicación del timo en la patogénia de la MG por las anomalías de la glándula vistas en dichos pacientes, sino también porque se observa que su extirpación en pacientes con MG a menudo lleva a una mejoría espectacular en la sintomatología miasténica.

La primera timectomía en un paciente miasténico fué realizada en 1911 por Ferdinand Sauerbruch, era una mujer joven afecta de hipertiroidismo y MG, la cirugía se realizó en un intento de tratar la condición tiroidea. Los síntomas tiroideos y miasténicos mejoraron temporalmente¹⁵⁰. Aproximadamente por la misma época von Haberer realizó timectomía parcial en pacientes miasténicos, consiguiendo también mejoría temporal¹⁵¹. Sauerbruch extirpó timomas de dos pacientes con MG en 1930, pero murieron en el postoperatorio de complicaciones. Blalock en 1939 comunica la primera extirpación quirúrgica con éxito de un tumor tímico en un paciente miasténico¹⁵², postoperatoriamente la paciente permaneció estable de su sintomatología miasténica durante años. Viendo la mejoría clínica en esa paciente Blalock realizó timectomía en otros pacientes con MG sin tumor tímico, así, en 1944 comunicó mejoría tras el tratamiento quirúrgico en 20 pacientes, de los cuales solo dos tenían tumor tímico¹⁵³. A partir de estos resultados se generalizó el uso del procedimiento quirúrgico en el tratamiento de la MG.

No es hasta la década de los 60 cuando se vuelve a hacer énfasis del supuesto papel de la glándula tímica en la patogenia de la MG, coexistiendo en esta época tres hipótesis que intentan explicar dicha relación:

- Primera, Simpsom propone que la MG es una enfermedad causada por un proceso autoinmune a nivel de la placa motora terminal y que el timo está relacionado. Se basaba en varias evidencias: la asociación con otras enfermedades autoinmunes, anomalías tímicas, curso crónico fluctuante, y la MG neonatal transitoria²⁵.
- Segunda, Strauss estudia el suero de pacientes miasténicos y demuestra la presencia de anticuerpos antimúsculo esquelético, particularmente comunes en pacientes con timoma²⁶.

- Tercera, Goldstein propone la existencia de una "timitis". Postula que la inflamación intratímica de origen autoinmune liberaría una hormona-like (no-inmunoglobulina) que interferiría con la transmisión neuromuscular¹⁵⁴.

La investigación de la MG cambió por dos descubrimientos que revelaban el papel patogénico de los autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) de la unión neuromuscular. Patrick y Lindstrom en 1973, describen conejos que han sido inmunizados con AChR aislado de los órganos eléctricos del pez torpedo y que han desarrollado fatigabilidad y debilidad muscular. El proceso mejora con anticolinesterásicos³⁰. El segundo experimento cardinal lo realizaron Toyka y Drachman los cuales crearon miastenia experimental autoinmune (EAMG), mediante la inyección de IgG de pacientes con MG en el ratón inmunocomprometido¹⁰⁹.

Ahora parece claro que los anticuerpos anti-AChR pueden causar MG-like o EAMG y que autoanticuerpos muy similares circulan en la sangre de pacientes con MG.

La autoinmunidad en el humano depende de la producción de autotolerancia. El timo es el órgano central en el cual se genera la autotolerancia inmunológica. Es el lugar donde los linfocitos T se multiplican y diferencian hasta alcanzar la madurez funcional y la especificidad antigénica. Además dentro del timo son eliminadas clonas de células T con potencial autorreactividad para establecer autotolerancia.

Por tanto desde un punto de vista inmunológico la asociación del timo con la MG es uno de los más intrigantes y poco conocidos aspectos de esta enfermedad.

Hoy en día está claro que verdaderas anormalidades tímicas son halladas en la mayoría de pacientes con MG. Aproximadamente 70% de los pacientes tienen hiperplasia folicular linfoide, 10% tienen timoma y el 20% restante muestran atrofia tímica¹⁵⁵.

1.6.1. – Funciones del Timo en la autotolerancia

Hace años se descubrió que el rechazo inmunológico de tejido trasplantado y otras respuestas celulares inmunes dependían de la presencia de una glándula tímica intacta y que el timo controlaba el desarrollo de una buena parte de células inmunes, más tarde denominadas células T. La extirpación del timo producía una pérdida de la inmunidad del trasplante y de la hipersensibilidad retardada, pero la capacidad de producción de anticuerpos no se perdía¹⁵⁶. Este hallazgo llevó a la distinción de células dependientes del timo, los linfocitos T y de células independientes, los linfocitos B.

Las células B y las células T reconocen sus antígenos de forma específica, pero lo hacen por vías diferentes. Los receptores antigénicos del linfocito B (inmunoglobulinas de membrana) se unen a zonas concretas de la superficie proteica del antígeno, mientras que los linfocitos T son incapaces de reconocer antígenos proteicos en su forma original, para que la célula T los reconozca deben ser procesados en el interior de las células presentadoras de antígeno (APC). La APC capta la proteína antigénica y la degrada en pequeños fragmentos péptidicos, los cuales se unirán a productos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), sintetizado en el retículo endoplasmático. Los péptidos

antigénicos unidos al MHC serán transportados a la membrana de superficie de la APC, donde serán presentados a el receptor antigénico de las células T¹⁵⁷.

Las células T son principalmente de dos tipos, distinguiéndose por dos marcadores de membrana, CD4 y CD8. Ambos tipos son diferentes en sus funciones y desarrollo. Las CD4 actúan como células ayudadoras en la formación de anticuerpos, y como células efectoras en la hipersensibilidad de tipo retardado. Reconocen antígenos estrictamente en asociación con MHC de la clase II. Las CD8 son células efectoras contra la infección viral y son las responsables del rechazo de tumores y de injertos de tejido extraño. Reconocen antígenos estrictamente en asociación con MHC de la clase I. CD4 y CD8 no son simples marcadores celulares sino que también juegan un papel importante en el reconocimiento del antígeno por parte del receptor antigénico de la célula T como co-receptores. Ambas moléculas son capaces de transmitir señales para el reconocimiento de las células T¹⁵⁸.

El timo es el lugar donde se desarrolla el repertorio de células T, esto implica importantes procesos. Primero, la diversidad de receptores de la célula T se genera en el timo. Segundo, la diferenciación de las células T desde su precursor (protimocito) hasta su madurez funcional. Tercero, y más importante en el contexto de la enfermedad miasténica, la tolerancia inmunológica a lo propio se desarrolla durante esta diferenciación.

La diferenciación de la célula T se comienza desde el momento en que el precursor procedente de la médula ósea entra dentro del timo, ya sea durante la embriogénesis o más tarde después del nacimiento. Los primitivos precursores celulares, los cuales expresan CD4 y CD8, entran en el timo probablemente a través del cortex más que a través del torrente sanguíneo¹⁵⁹. Estas células progenitoras (stem cell) una vez dentro, entran en contacto con las células regionales del estroma tímico, que son las células epiteliales y las células interdigitadas. Esto favorece el desarrollo de un microambiente favorable para la proliferación y diferenciación de las células T¹⁶⁰.

Durante los diferentes estadios de la maduración de la stem cell, esta va de un microambiente a otro, cada uno el adecuado para el momento de maduración. La migración dentro del timo ocurre centripetamente, comenzando en las áreas subcapsulares, las cuales contienen considerable número de stem cell. Durante su migración a las áreas corticales profundas las células T presentan CD4 y CD8. Más allá en la diferenciación, perderán uno de los dos marcadores, transformándose en células maduras CD4+ CD8- o CD4- CD8+¹⁶¹. Algunas de las células T diferenciadas proseguirán a la médula tímica, en tanto que otras abandonarán el órgano vía los vasos sanguíneos de la región cortical o corticomedular.

Los avances actuales en el conocimiento del desarrollo intratímico de las células T se realizaron a partir de estudios en el ratón transgénico, consiste en la integración de genes reordenados de receptor antigénico de célula T madura dentro de la línea germinal. El repertorio de células T del ratón transgénico no es tan diverso como en su imagen natural, pero lo significativo es que es monoclonal, es decir, células T compuestas por un único receptor antigénico (TcR). Análisis de este sistema inmune tan simplificado han llevado a descubrir el probable origen de los procesos de selección positiva y negativa intratímicos¹⁶².

Los TcR transgénicos se obtuvieron de clonas de células T citotóxicas CD8+ que reconocían el autoantígeno específico H-Y en el contexto de MHC de la clase I. Como se ha mencionado, todas las células T poseían idéntico TcR y todas eran CD8+. Maduración completa de las células T solo fué observada en ratones hembra que expresaban productos propios de MHC de la clase I. Ratones transgénicos con moléculas de MHC de la clase I no propias desarrollaban algunas o casi ninguna célula T madura. El hecho de que la diferenciación de las células T transgénicas dependiera de la expresión en el timo de moléculas de la clase I propias, fué de crucial importancia. Esto sustenta la hipótesis que durante el desarrollo de las células T dentro del timo se producen interacciones entre el TcR de los linfocitos en desarrollo y moléculas de MHC de la clase I presentes en el estroma, siendo esto esencial para la selección de linfocitos T CD8+ con restricción MHC clase I no autorreactivos.

En cuanto a los mecanismos de selección negativa, requeridos para suprimir las clonas de células T potencialmente autorreactivas, el modelo del ratón transgénico también puede aportar alguna respuesta. Como se ha mencionado, la maduración completa solo fué observada en ratones hembra que expresaban productos propios de MHC clase I. ¿Porqué no en los ratones macho?, los animales macho tenían un timo atrófico con ausencia de una ordenada estructura corticomedular. El autoantígeno H-Y intratímico fué aparentemente la señal para suprimir las células T autorreactivas, lo cual llevó en el caso del ratón transgénico a la supresión de prácticamente todas las células T. Las únicas células T encontradas en la periferia mostraban ausencia de CD4 y CD8 en sus membranas. Probablemente esto fué llevado a cabo a través de selección negativa^{161 162}.

En conclusión, los acontecimientos de selección positiva en el timo son la base de la diversidad de TcR y del repertorio de células T. La selección negativa, por el contrario, es la que busca la autotolerancia inmunológica.

1.6.2. – Líneas de evidencia de la relación del Timo con la Miastenia Gravis

1.6.2.1. – Evidencia anatomopatológica (Fig. 1)

Observaciones iniciales de material de autopsias y posteriormente análisis de especímenes de timectomía indican que el timo es patológicamente anormal en 80-90% de pacientes con MG¹³⁵. La mayoría de pacientes tienen hiperplasia folicular linfoide (70%), aproximadamente 10% tienen timomas, y el 20% restante muestran atrofia tímica^{135 155}.

- *Hiperplasia folicular linfoide:*

La hiperplasia folicular linfoide se ve frecuentemente en mujeres con un desarrollo temprano de la enfermedad, y con haplotipos HLA-B8 y DR3 positivos. La arquitectura del timo hiperplásico está generalmente conservada, con las regiones medular y cortical bien delimitadas. Sin embargo, la medula está atestada por multitud de centros germinales (CG) que semejan la arquitectura y componentes celulares de CG vistos en folículos secundarios de ganglios linfáticos de individuos sanos. Los CG se localizan sobre todo en los espacios perivasculares, en la unión corticomedular, donde entran en contacto con la médula tímica adyacente a través de disrupciones de la membrana basal epitelial¹⁵⁵.

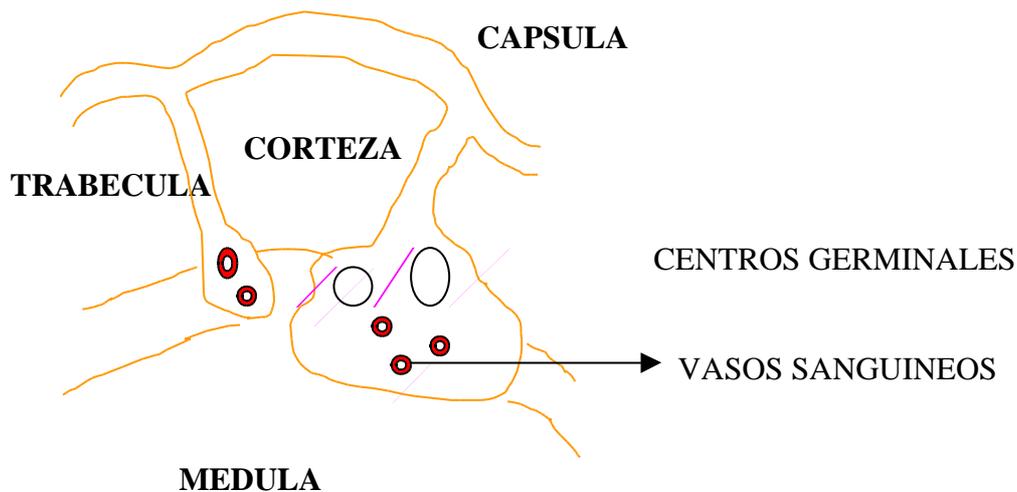


Fig. 1. - Estructura del timo

Los centros germinales intratímicos no son, sin embargo, exclusivos del timo de pacientes con MG. Han sido observados en el timo de sujetos sanos, los cuales han muerto súbitamente por un traumatismo, también se han visto en pacientes con tirotoxicosis y esclerosis múltiple¹⁶³.

La expansión del tejido linfoide "periférico" en los espacios de la unión corticomedular, coincide con atrofia del tejido de la médula tímica. Las células epiteliales medulares persisten con una deplección de linfocitos locales¹⁵⁵. En comparación, los cambios en la corteza son relativamente modestos.

La hiperplasia folicular linfoide, en muchos casos, es revelada únicamente por estudios microscópicos del tejido tímico. La hiperplasia macroscópica es observada en menos de un 10% de pacientes con MG sin timoma.

Otro hallazgo anatomopatológico de crucial importancia en la MG es la presencia de células mioides (MC) en el timo²⁰. Son células del estroma redondeadas o elongadas, preferentemente localizadas en la médula o en la unión corticomedular. Las MC aparecen pronto en el desarrollo humano, precediendo a la diferenciación corticomedular¹⁵⁹. Análisis morfológicos y bioquímicos revelan numerosas similitudes entre las MC y los miotubos estriados. Al menos algunas MC tímicas pueden exhibir estriaciones bien organizadas¹⁶⁴, miosina de tipo muscular¹⁶⁵ e isoformas embrionicas de receptores de acetilcolina (AChR)^{166,167,168}.

Las MC son las únicas células tímicas que pueden expresar determinantes antigénicos (epitopes) de la región principal inmunogena del AChR¹⁶⁶. Todas estas observaciones morfológicas sostienen la hipótesis de que las MC pueden actuar como desencadenante primario de la respuesta autoinmune en la MG¹⁶⁹.

Las MC no solo están presentes en el timo miasténico, también se han observado en el timo normal¹⁶⁴. Las MC pueden estar ausentes en el timo atrófico de los pacientes ancianos con desarrollo tardío de MG¹⁷⁰. Estos hallazgos sugieren la probabilidad de que las MC están

implicadas sobre todo en la patogénesis de la MG de comienzo temprano en individuos jóvenes y pueden ser perdidas durante el progreso de la enfermedad.

La posible relevancia de las MC en la patogénia de la MG, se sustenta también por el característico e inusual microambiente en el que se encuentran en el timo con hiperplasia folicular linfoide. En los timos de miasténicos (nunca en los timos normales) muchas de las MC están en íntimo contacto con células interdigitadas con HLA-DR+, aunque no hay expresión del HLA-DR en la membrana de la MC^{171 168}. Las MC se encuentran localizadas cerca, pero raramente dentro de los centros germinales en el timo miasténico. Las MC miasténicas se encuentran embebidas en un microambiente con fuerte expresión de HLA-DR, en el medio de áreas que contienen células T maduras¹⁶⁶.

- *Timoma:*

Los timomas son un grupo heterogéneo de tumores.

Los pacientes con timoma tienden a ser mayores, y no muestran una predominancia por el género masculino o femenino ni asociación con ningún haplotipo HLA en particular. Aunque se han descrito numerosos tipos histológicos de timoma, los timomas corticales y los carcinomas bien diferenciados predominan¹⁷². La arquitectura tímica está alterada en los pacientes con timoma. Células epiteliales neoplásicas están mezcladas con timocitos, con pérdida de la definición corticomedular normal. Los centros germinales no son infrecuentes entre áreas afectadas por tumor. Las células epiteliales afectadas comúnmente pertenecen al compartimento epitelial cortical y los timocitos tienen las propiedades inmunofenotípicas de normales e inmaduros CD4+/CD8+¹⁷³. Las MC se hallan raramente en los timomas¹⁷⁴, pero pueden aparecer en tejido tímico residual adyacente al tumor¹⁶⁶. La presencia o ausencia de MC en el remanente tímico normal no se correlaciona significativamente con MG. Por otra parte la presencia de hiperplasia linfocitaria en el remanente tímico, es significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con MG¹⁷².

1.6.2.2. – Evidencia clínica

La demostración de la patología tímica ha estimulado la realización de trabajos empíricos de timectomía en MG^{175,176}. Aunque nunca se han realizado estudios controlados, la experiencia acumulada muestra que la timectomía se asocia con una excelente respuesta clínica en los pacientes afectados de MG, bien sea en forma de remisión de la enfermedad o en franca mejoría de los síntomas. El beneficio es mayor en los pacientes que se encuentran en el grupo de menor edad, y con hiperplasia tímica. Existe alguna controversia respecto a cual es el mejor procedimiento quirúrgico, aunque parece que la mayoría se inclinan por el abordaje transesternal. La timectomía es también el tratamiento de elección para pacientes de cualquier edad con sospecha de timoma.

1.6.2.3. – Evidencia ultraestructural

Hace tiempo que existe la evidencia de que el AchR es expresado en el timo¹⁷⁷. Esto ha originado la hipótesis de que el timo representa un foco de importancia potencial en el inicio y perpetuación de la respuesta autoinmune en la MG¹⁷⁸. Expresión de la cadena del

receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR), ha sido observada en una amplia gama de células tímicas, incluyendo células mioides, timocitos y células epiteliales¹⁴⁰⁻¹²¹. Sin embargo en el nivel molecular la expresión de nAChR solo ha sido convincentemente demostrada en las células mioides¹⁶⁸. Estas células, las cuales muestran propiedades bioquímicas y morfológicas de miotubos estriados, se hallan típicamente en la médula tímica y en la unión corticomedular¹⁷⁹. Las células mioides son HLA-DR- y se hallan yuxtapuestas a las células interdigitadas HLA-DR+. Se hallan rodeadas por células T maduras y están posicionadas fuera de los CG pero en estrecha proximidad a ellos. Cadenas del receptor α , β , γ y δ , más que las ϵ , han sido detectadas en timo bovino con anticuerpos monoclonales¹⁶⁷, sugiriendo que las células marcadas con AchR en el timo expresan una forma intacta de receptor fuera de la unión neuromuscular. Esto es de interés ya que los anticuerpos hallados en el suero de pacientes con MG están dirigidos predominantemente contra la forma del receptor que se expresa fuera de la unión neuromuscular y células T activadas contra la cadena δ del receptor han sido detectadas en la sangre de pacientes con MG¹⁸⁰.

Un epítopo adicional, localizado en los residuos 373-380 del dominio citoplasmático del AchR ha sido detectado en células neoplásicas epiteliales de timomas y carcinomas tímicos, siendo más a menudo visto en timomas asociados con MG¹⁸¹. Este epítopo es hallado también en pequeñas cantidades en células tímicas medulares normales. El origen de este epítopo no es AchR sino una proteína con reactividad cruzada y con un peso molecular de 153 KD. Se sugiere que la sobreexpresión de esta proteína en los timomas puede poner en marcha una respuesta anti-AchR, llevando al desarrollo de MG¹⁶⁶.

El timo del paciente con MG no solo contiene el autoantígeno AchR, también posee un gran número de células T autorreactivas AchR-específicas. Al menos dos estudios muestran que las células T autorreactivas pueden ser aisladas más fácilmente del timo que de la sangre periférica de pacientes con MG, esto es así tanto para timos con hiperplasia folicular linfóide como para timomas¹⁸²⁻¹³⁷. Por el contrario, las células T autorreactivas parecen ser raras en el timo normal, si bien, son fácilmente demostrables en la sangre periférica de individuos normales^{104,183}. Estos hallazgos no ponen de manifiesto si la presencia de células T autorreactivas es un acontecimiento primario en el timo, o si son activadas en la periferia, emigrando después a la glándula. En MG experimental inducida en la rata, el timo no muestra los cambios observados en MG humana. Esto puede señalar un papel primario de la hiperplasia folicular en la patogénesis de la enfermedad.

Además de las células T autorreactivas AchR específicas, también hay células B las cuales secretan autoanticuerpos específicos contra el AchR¹⁸⁴ (las células B y las células plasmáticas son raros habitantes intramedulares del timo normal). En adición, pacientes miasténicos con timos afectados de hiperplasia folicular a menudo producen anticuerpos anti-AchR en cultivos¹⁸⁵. Cultivos de timoma producen solo pequeñas cantidades de anti-AchR¹⁸⁶.

Estudios de timo hiperplásico miasténico muestran elevada expresión de IL-6 e IL-1 mRNA¹⁸⁷. El origen celular de estas interleukinas parece ser las células epiteliales o macrófagos¹⁸⁸. Estas células son halladas ampliamente en las áreas perifoliculares y el

tejido conectivo adyacente a los septos del cortex. La elevada producción de IL-6 es importante ya que esta citokina juega un papel clave en la diferenciación de las células B. Las células productoras de IL-2 fueron menos prominentes y se confinaron ampliamente a las áreas perifoliculares. Esta distribución de la producción de citokinas no fue vista en timos normales o en ganglios linfáticos hiperplásicos.

1.6.3. – Timo y Miastenia Gravis. Estado actual.

Hoy en día existe una considerable evidencia circunstancial del papel del timo en la patogénesis de la miastenia gravis. La opinión que prevalece continua siendo que la sensibilización al receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR) ocurre en el timo con posterior diseminación a la unión neuromuscular. Sin embargo, el acontecimiento o acontecimientos que llevan a la rotura en la autotolerancia desencadenando la autosensibilización a este autoantígeno permanecen desconocidos. En este aspecto numerosas cuestiones deben ser clarificadas.

Además de la expresión de nAChR, el timo miasténico contiene los ingredientes para una respuesta inmune dirigida contra este autoantígeno. Esto incluye células B reactivas contra nAChR y células T reactivas contra nAChR, así como un conjunto de citokinas que facilitarían la activación de las células B y T. Es posible que estas células, después de su sensibilización, vayan desde el timo hasta el lugar de acción en la periferia. Sin embargo, independientemente de su lugar de autosensibilización, es posible que las células T y B sean los principales arquitectos de la hiperplasia de centros germinales vista en timos miasténicos y que los cambios patológicos en el tejido tímico sean acontecimientos iniciales en la patogénesis de esta enfermedad¹⁸⁹. Los cambios patológicos tímicos no son típicamente observados en los timos de ratones con MG experimental¹⁹⁰, aún cuando nAChR sea expresado en el timo murino. Esto sugiere que las anomalías histológicas del timo de los pacientes con miastenia gravis no son secundarias a una respuesta autoinmune originada en la periferia y posteriormente diseminada al timo.

Aunque todo esto último podría aplicarse al desarrollo de la respuesta autoinmune en el timo con hiperplasia folicular linfoide, el origen del autoantígeno miastenogénico es más complejo, si cabe, en los timomas. Existen datos que sugieren que el epitelio del timoma expresa una proteína que tiene en común ciertos epitopes con la cadena α del AchR, aunque no hay una similitud molecular. Un modelo único de automimetismo molecular puede ser el iniciador de la miastenia asociada al timoma.

Independientemente de los mecanismos que se pueden desarrollar en el timo para dar lugar a la enfermedad miasténica, otro aspecto intrigante de la relación del timo con la enfermedad es el que se refiere a los acontecimientos que se producen después de una timectomía, para dar lugar a los efectos beneficiosos que esta produce. Es posible que después de una timectomía las células T reactivas contra el AchR no sean añadidas al "pool" de células inmunocompetentes periféricas¹⁹¹.

Los títulos de anticuerpos anti-AchR tienden a caer meses después de la timectomía, aún cuando la mejoría clínica precede esta reducción en algunos individuos. Esto sugiere que el timo puede influenciar la patogénesis de la enfermedad independientemente de su efecto en

el mantenimiento de los títulos de anticuerpos. A este respecto, un mecanismo que puede ser tenido en cuenta, es que el timo miasténico elaboraría un factor humoral que actuaría en conjunción con los anti-AchR en la unión neuromuscular. La hormona tímica, timopoyetina, ha sido postulada como la molécula candidata¹⁹². Sin embargo el interés por esta hormona decayó a raíz de un trabajo retractándose de lo anterior¹⁹³. Independientemente de esto, dada la elevada actividad de citocinas observada en el timo miasténico, la teoría de la elaboración de un factor humoral por este órgano que pueda alterar la transmisión neuromuscular, permanece como una atractiva hipótesis.

1.7. – CLINICA Y DIAGNOSTICO.

1.7.1. – Presentación clínica

La miastenia gravis no es una enfermedad rara, pero si es una entidad poco frecuente. En la literatura encontramos varios estudios sobre la prevalencia que, cabe recordar, es el numero total de individuos afectos de una enfermedad en un tiempo específico. Estos estudios epidemiológicos han sido realizados en su mayoría en países desarrollados, y muestran un aumento progresivo de dicha prevalencia en los últimos 40 años, desde 0,5 a 14,2 por 100.000 habitantes^{194 195}. El incremento paulatino corresponde con toda seguridad a un aumento en la esperanza de vida de estos pacientes debido a los grandes avances en el tratamiento de la enfermedad. Así pues, los últimos estudios cifran a la miastenia gravis con una prevalencia de 12,5 por 100,000 habitantes, lo cual nos da una cifra aproximada de 5000 pacientes afectos de miastenia gravis en España.

La incidencia de la enfermedad esta relacionada tanto con la edad como con el sexo, así, observamos dos picos de máxima incidencia, el primero en la segunda y tercera década de la vida, con mayor predominio de las mujeres, con una relación mujer/varón de 3:2¹⁹⁶ y el segundo pico se sitúa en la sexta y séptima década de la vida con una mayor afectación de los varones¹⁹⁵. En aproximadamente 5 % de los casos, el paciente refiere una historia familiar de miastenia gravis, aunque no se ha podido definir un modelo de herencia de la miastenia gravis.

La miastenia gravis es conocida por los neurólogos como la “gran imitadora”, ya que puede presentarse con los mismos síntomas que una polimiositis, parálisis de nervios craneales, patologías del tallo cerebral, enfermedad mitocondrial, y otras miopatías.

El hecho más característico de la enfermedad, consiste en el desencadenamiento o aumento de la debilidad muscular al realizar un ejercicio repetido, o al mantener una contracción de forma sostenida. Este fenómeno recibe el nombre de fatigabilidad, para diferenciarlo de la fatiga. La variabilidad de la fuerza es otra característica importante de la miastenia gravis, en la que se producen oscilaciones de día a día, e incluso de hora en hora, aunque, la mayoría de los pacientes experimentan un aumento de la debilidad muscular a lo largo del día.

La fatiga debe diferenciarse de la fatigabilidad de la miastenia gravis. En la primera, el paciente refiere agotamiento muscular sin mostrar las fluctuaciones características de la

miastenia gravis ni una recuperación total o parcial de la fuerza muscular tras un periodo de reposo más o menos largo, como es típico de la miastenia.

La enfermedad se inicia generalmente de forma gradual, aunque el momento del inicio es difícil de precisar y algunos autores han hablado de un periodo de “miastenia subclínica”, aunque dicho periodo es difícil de valorar.

Los grupos musculares principal y típicamente afectados son los oculares y extraoculares, los músculos extensores del cuello, deltoides, tríceps y psoas, así como los músculos bulbares, los faciales, mandibulares, los del paladar y la lengua ¹⁹⁷. Dependiendo de qué grupo muscular sea el afectado, veremos entonces la sintomatología del paciente. En la exploración física veremos las consecuencias del agotamiento de los grupos musculares afectos, sin embargo no observaremos ningún déficit del área sensitiva, en los reflejos o en la coordinación, sino tan solo del área motora.

Los síntomas oculares extrínsecos son los más frecuentes en la fase inicial de la enfermedad, observándose en más del 50 % de los pacientes. Les siguen en frecuencia los síntomas bulbares (12 a 30 %), los de extremidades (9 a 20 %) y los cervicales (3%).¹⁹⁸

Fig.2. Ptosis palpebral.



Un signo de aparición temprana en la mayoría de los pacientes es la ptosis (Fig.2) y la diplopia. En el 5 % de los pacientes con miastenia gravis la debilidad permanece localizada solamente en los músculos extraoculares y del párpado. Estos síntomas son siempre dependientes de esfuerzo, es decir, en reposo no se presentan. Nunca afectan al tamaño de la pupila, lo cual puede diferenciarla de una parálisis del III par craneal o de un síndrome de Horner. El paciente refiere de forma típica que la diplopia es progresiva y que aparece después de intentar mantener la mirada en un mismo punto, además, mejora después de

unos minutos de descanso y en la mayoría de los casos también mejora con la aplicación de frío local en el párpado afecto ^{199 200}. Una maniobra para observar la ptosis y la diplopia es pedirle al paciente que mire un objeto fijo en el techo, después de mantener esta posición por 30 o 40 segundos aparece la ptosis y la diplopia. Así es ampliamente conocida la facies miasténica secundaria a la afectación de los músculos faciales y la blefaroptosis, que confieren al enfermo una expresión típica con el labio inferior caído o evertido, ptosis marcada e imposibilidad para articular sonidos claramente y para silbar.

La afectación bulbar en la miastenia gravis produce síntomas que afectan a los músculos de la masticación, del habla y de la deglución, apareciendo principalmente disfagia y disartria.

Para diferenciar el origen de la disartria en un paciente es útil hacer contar al paciente hasta 100. En los pacientes con miastenia gravis, la fatiga faríngea y lingual empeora progresivamente, observando salida de aire por la nariz cuando el paciente ha alcanzado números grandes. Además, la calidad de la voz cambia de forma progresiva de normal a nasal hasta el punto de que el paciente es incapaz de seguir a menos que descansa durante unos minutos. Otra maniobra útil es hacer repetir el mismo número una y otra vez, por

ejemplo el 66, con lo cual se consigue utilizar el mismo grupo muscular repetidas veces. En la miastenia gravis, el ritmo y la fluencia están conservadas, sin embargo en patologías del tallo cerebral, la disartria es más atáxica o espástica.

En cuanto a la disfagia en la miastenia gravis, observamos que se acompaña de regurgitación nasal de líquidos como signo de debilidad de los músculos del paladar, así como dificultad de masticar y de deglutir que de forma típica no aparecen en el inicio de la deglución, sino después de que ocurre la fatiga de los grupos musculares. Los pacientes de miastenia gravis se agotan al masticar y esto les llega a producir ansiedad o discomfort, pero se recuperan después de un periodo de descanso. En la miastenia gravis no existe dolor en la masticación o la deglución, como aparece en la artritis temporal, y si los músculos pterigoideos están afectados, la fuerza del paciente en la acción de cerrar la mandíbula es muy pobre, aunque de forma característica, puede abrir fuertemente la boca. Esta dificultad de deglución se acompaña en la mayoría de casos, de debilidad de los músculos faciales, lo cual produce una facies con una sonrisa característica con incapacidad de elevación de las comisuras bucales.

Los grupos cervicales se afectan con gran frecuencia en la miastenia gravis. A lo largo del curso evolutivo de la enfermedad se ha observado en un 90 % de los pacientes²⁰¹. En este grupo muscular hay que realizar una exploración con gran detenimiento, ya que la fatigabilidad en este grupo muscular puede ser no muy clara. En general se observa una mayor afectación de los grupos flexores que los extensores. Así, los pacientes muestran dificultad en levantar la cabeza desde la posición de decúbito supino.

En cuanto a la afectación de los músculos de las extremidades, esta es mayor en los grupos proximales que en los grupos distales, y de forma característica no existe ninguna alteración en la sensibilidad ni en los reflejos.

Los pacientes que muestran afectación de los músculos respiratorios, generalmente muestran afectación de los grupos bulbares y oculares, aunque en ocasiones son el único grupo afecto, lo cual dificulta su diagnóstico. La ortopnea aparece debido a que la posición supina anula el efecto de la gravedad en la inspiración, y es agravada por el sobrepeso de los pacientes. Los pacientes con miastenia gravis pueden presentarse con una taquipnea, con respiraciones cortas, rápidas y superficiales y a menudo el paciente se muestra ansioso por la incapacidad de realizar una inspiración de gran volumen. Por dichos motivos los pacientes pueden ser calificados erróneamente de hiperventiladores crónicos. En los gases arteriales se puede ver inicialmente una hiperventilación con una $p\text{CO}_2$ reducida y una $p\text{O}_2$ normal hasta que los músculos empiezan a descompensarse, momento en el que empieza la retención de CO_2 , lo cual constituye un signo ominoso e indica la necesidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica, este proceso es conocido con el nombre de crisis miasténica²⁰², y es uno de los momentos más temidos por los clínicos que tratan a pacientes con miastenia gravis. Esta crisis miasténica es en la mayoría de las ocasiones, secundaria a una sobreinfección respiratoria.

El grupo muscular diafragmático es difícil de valorar y a menudo no explorado por los clínicos. La mejor forma de explorar estos músculos es además de la medición de los volúmenes respiratorios, la observación de la respiración del paciente. Por ejemplo, hay que

descartar la presencia de la “respiración paradójica”, en la que el abdomen se contrae durante la inspiración si el diafragma es débil. Otra maniobra que debe realizarse es la auscultación pulmonar.

En resumen, la clínica en la miastenia gravis se caracteriza por la afectación motora del paciente, sin afectar otras áreas neurológicas y que típicamente presenta fluctuaciones durante el día, se exacerba con el ejercicio y se recupera de manera total o parcial con el reposo. Los síntomas dependerán del grupo muscular afecto.

1.7.2. – Historia natural

Se ha reconocido la existencia de una fase activa de la enfermedad, que en algunos estudios se ha citado que se prolonga entre 3 y 7 años²⁰³. Esta fase se caracteriza por ser inestable. Posteriormente se alcanza una fase de estabilidad, con tendencia a la inactividad. Al finalizar este segundo periodo seguiría uno de autolimitación con tendencia lenta a la mejoría. Sin embargo, en un 15 % de los pacientes se presentan exacerbaciones entre 10 y 15 años después de iniciarse la enfermedad.

Uno de los aspectos más interesantes son la aparición de remisiones clínicas en un 20 a 30 % de los pacientes no tratados^{202 204}. La mayoría de los pacientes solamente tienen un episodio de remisión, aunque en algunos podemos encontrar incluso hasta 4 episodios. Estos episodios se producen generalmente en la fase inicial de la enfermedad, y su duración es altamente variable. Este aspecto es importante a la hora de realizar estudios con tratamientos diversos, ya que pueden causar malas interpretaciones de los resultados.

En cuanto a la evolución de la enfermedad en aquellos pacientes cuyo inicio es en la forma puramente ocular, se sabe que sus síntomas se generalizan en un 11% de los casos y si han de hacerlo, esta generalización ocurre en los dos primeros años de la enfermedad en un 88 % de los pacientes y en los tres primeros años en un 92 %.²⁰⁵

Así como los pacientes presentan remisiones, también presentan exacerbaciones de los síntomas de su enfermedad. En la mayoría de los casos éstas son poco importantes y no ponen en peligro la vida del paciente, sin embargo, en 16 % de los pacientes estas exacerbaciones son tan importantes que reciben el nombre acuñado por Szobor²⁰² de crisis miasténica.

Entendemos por crisis miasténica una agravación brusca de la clínica, con aumento de la fatiga y con especial afectación de la musculatura bulbar y respiratoria. Frecuentemente se asocia a otras complicaciones como son la neumonía por aspiración o la complicación de atelectasias producidas por la respiración superficial que se produce en un inicio de crisis. Los factores que desencadenan una crisis miasténica son varios, aunque entre todos ellos destacan las infecciones intercurrentes, la menstruación, el estrés emocional y físico, las vacunaciones y ciertos fármacos (Tabla 3)¹⁹⁷.

Asimismo, también son responsables de descompensación de la enfermedad el hipertiroidismo, los tratamientos hormonales, ciertos anestésicos, los traumatismos, la

cirugía, el embarazo, el parto, la hipopotasemia, temperaturas extremas y la broncoaspiración¹⁹⁶.

Quinina	Hexametonio	Polimixina B
Quinidina	Hematropina	Paramomicina
Procainamida	Mecamilamina	Tetraciclina
Eter	Diuréticos	Sulfonamidas
Cloroformo	Estreptomina	Gentamicina
Curare	Neomicina	Tobramicina
Clorpromacina	Viomicina	Fosfomicina
Meprobamato	Kanamicina	Norfloxacin
Guanetidina	Colimicina	Ciprofloxacina
Anovulatorios	Vacunaciones	Imipenem
Litio	D-penicilamina	Fenitoina

Tabla 3. - Fármacos contraindicados en la miastenia gravis

Los síntomas que aparecen en la crisis miasténica son principalmente la diplopia, ptosis, disartria, disfagia, ansiedad, disnea, facies miasténica, respiración superficial, e incluso en ocasiones estos síntomas conducen al fracaso respiratorio, la intubación y la respiración mecánica.

También es de gran importancia, para la práctica clínica diaria, la diferenciación entre los síntomas que se producen en la crisis miasténica y la crisis secundaria a la sobredosis de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis, como son los anticolinesterásicos, lo que conocemos como crisis colinérgica.

En la crisis colinérgica deben diferenciarse los diferentes síntomas en dos grandes grupos, los síntomas muscarínicos y los síntomas nicotínicos, y de forma más importante con los síntomas de la crisis miasténica. Así en la sobredosis de anticolinesterásicos aparecerán los síntomas muscarínicos, que tienen en común un aumento de las secreciones como son la diaforesis, lagrimeo, salivación, anorexia, náuseas, vómitos, pirosis, dolor abdominal tipo cólico, diarrea, poliuria, miosis, visión borrosa, broncorrea, disnea y edema pulmonar. También aparecerán los síntomas nicotínicos, como son la fatiga muscular, las fasciculaciones, trismus, calambres, contracciones, disartria, disfagia, irritabilidad, vértigo, ansiedad, sopor e incluso coma. Es interesante observar que existen muchos síntomas de la intoxicación por anticolinesterásicos que asemejan a los de la crisis miasténica, por lo que se debe ser muy cauto a la hora de valorar a un paciente miasténico durante un episodio de crisis.

En cuanto a la mortalidad en la miastenia gravis, observamos una disminución de la mortalidad si comparamos el periodo entre 1935 a 1965 en el que se citan índices entre 29 y 37 % y el periodo actual en el que la mortalidad por miastenia gravis se sitúa en un 10 %²⁰³ Este descenso de la mortalidad se explica por los grandes avances en el campo de la farmacología y en la cirugía, así como en la creación de unidades de cuidados intensivos, que con métodos cada vez más sofisticados han permitido el tratamiento con éxito de las crisis miasténicas.