

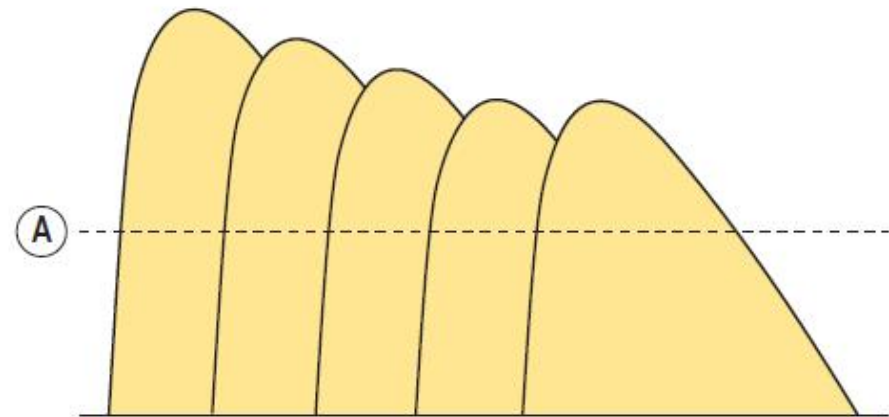
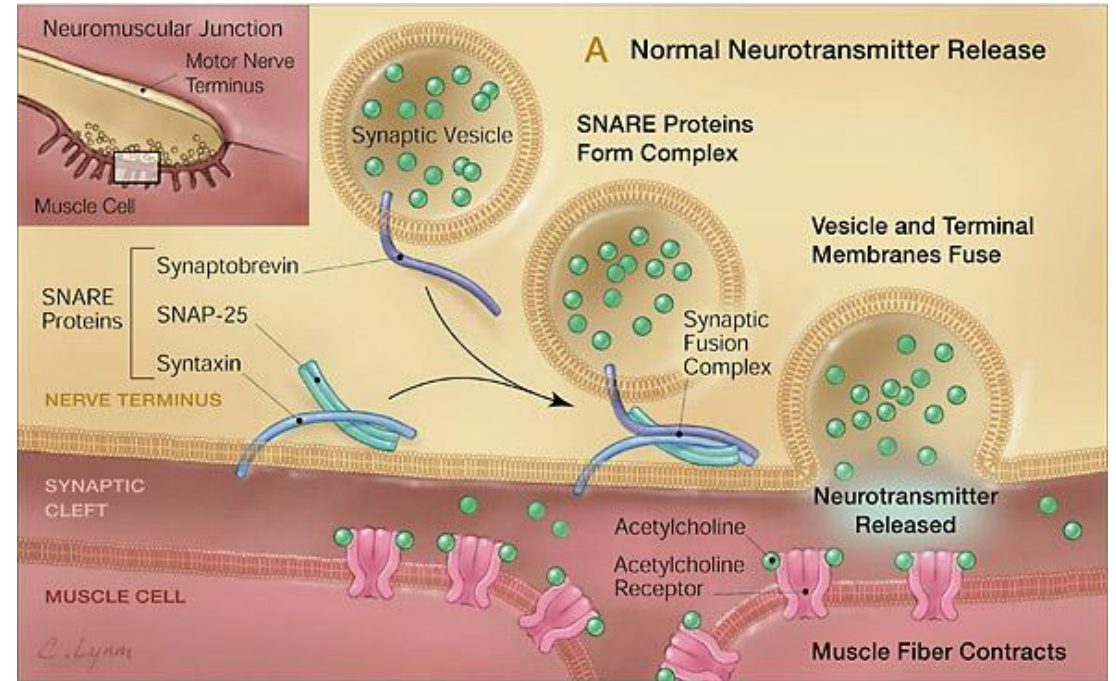
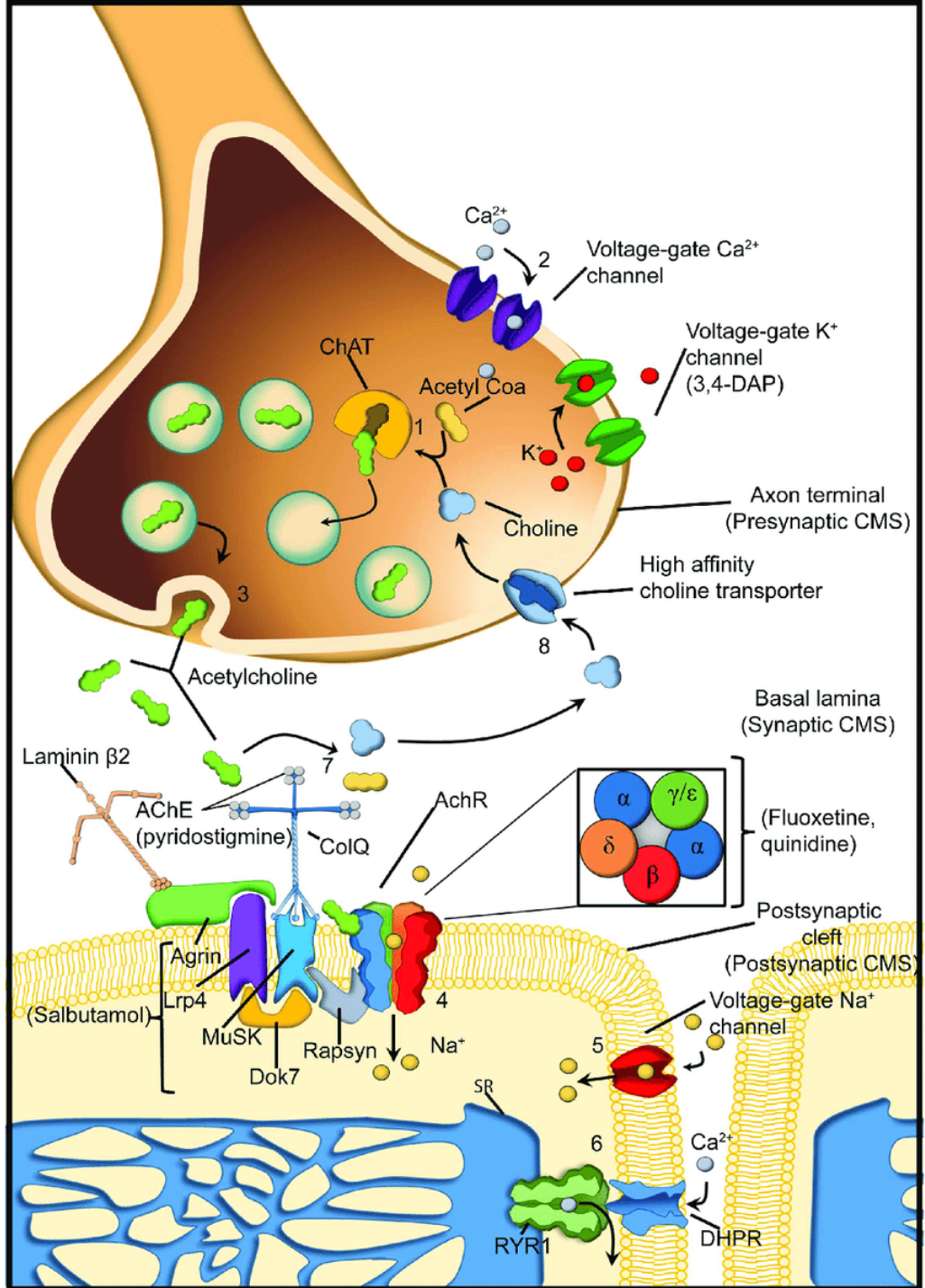
Enfermedades de la Unión Neuromuscular

Miastenia Gravis

Dr. Alejandro Köhler
Coordinador de Clínica de Miastenia Gravis - Fleni
akohler@fleni.org.ar

Introducción

- Las patologías de la unión neuromuscular comprenden un amplio rango de desórdenes.
- Trastornos autoinmunes, genéticos, secundarios a toxinas específicas o a drogas pueden interferir con la cantidad o el normal funcionamiento de múltiples proteínas esenciales que controlan la UNM.
- Dichas alteraciones pueden localizarse a nivel presináptico, sináptico o postsináptico.



Genes and antibodies in autoimmune and genetic hereditary neuromuscular disorders

	Target proteins		Disease mechanism	
	Intracellular	Extracellular	Hereditary	Autoimmune
Presynaptic	CHAT		CMS	
Synaptic		VGCC subunits		LEMS
Postsynaptic		LAMB2	CMS	
	DOK7		CMS	
	PLEC1		CMS	
	RAPSN		CMS	
		SCN4A	CMS	
		AChR subunits	CMS	AChR MG
		MuSK	CMS	MuSK MG
		LRP4	CMS	LRP4 MG
	Titin		Myopathy	AChR MG*
	Cortactin			AChR MG
	Ryanodine R			AChR MG*
		VGKC Kv1.4		AChR MG*
Enzymes	GFPT1		CMS	
	DPAGT1		CMS	
	ALG2		CMS	
	ALG14		CMS	

- **Toxinas:** Botulismo, veneno víboras, parálisis por garrapata.
- **Drogas:** ATB (Aminoglucósidos, fluoroquinolonas), penicilamina, anticomiciales (fenitoína), litio, inhibidores del checkpoint.
- **Exposición a Organofosforados y Carbamato**
- **Trastornos metabólicos:** hipermagnesemia, hipocalcemia.

MIASTENIA GRAVIS |

Epidemiología

- A nivel mundial, prevalencia de 80 a 300 casos por millón de habitantes. Aumento progresivo en los últimos años (desde 1950).
- Incidencia anual de 1.2 cada 100.000.
- Patrón de **incidencia bimodal** en formas AChRA +:
 - 30 y 60 años
- En pacientes **menores de 30 años**, las mujeres son más frecuentes (7:3)
- En pacientes **mayores de 50 años**, los hombres son más frecuentes (3:2)
- No se ha asociado claramente a ningún factor ambiental (dieta, infecciones, tóxicos, etc).
- Asociado frecuentemente a otras **enfermedades autoinmunes**:
 - Tiroiditis de Hashimoto, Neuromielitis óptica, LES y AR.

Fisiopatología

- Es una patología **autoinmune**, mediada por **anticuerpos** dependientes de la activación de linfocitos T, a nivel de la membrana postsináptica.
- Disminuyen la cantidad y densidad de receptores de ACh (por destrucción o internalización).
- Se produce un descenso y eliminación de los pliegues post-sinápticos.
- **AChRA:** IgG1 e IgG3, contra la subunidad alfa del receptor de ACh. Generan su respuesta mediada por la activación del complemento.
- **Ac anti MUSK:** IgG4. No utilizan complemento. Fisiopatología no clara al momento, se reduce la vida media de los receptores en la UNM (importancia del MUSK en el mantenimiento).
- **Ac anti LRP4:** IgG1 e IgG2. Utilizan complemento. Inhibe la interacción en agrina/LRP4 y se altera el agrupamiento de los receptores de Ach.
- **Ac anti Agrina, Titina y Rianodina:** poco frecuentes, no es claro que cumplan un rol fisiopatológico. Marcadores de enfermedad, útiles por su asociación con patología tímica.
- **Los niveles de concentración de anticuerpos en suero NO se relacionan con la severidad de la enfermedad.**

Subtipos de MG Generalizada

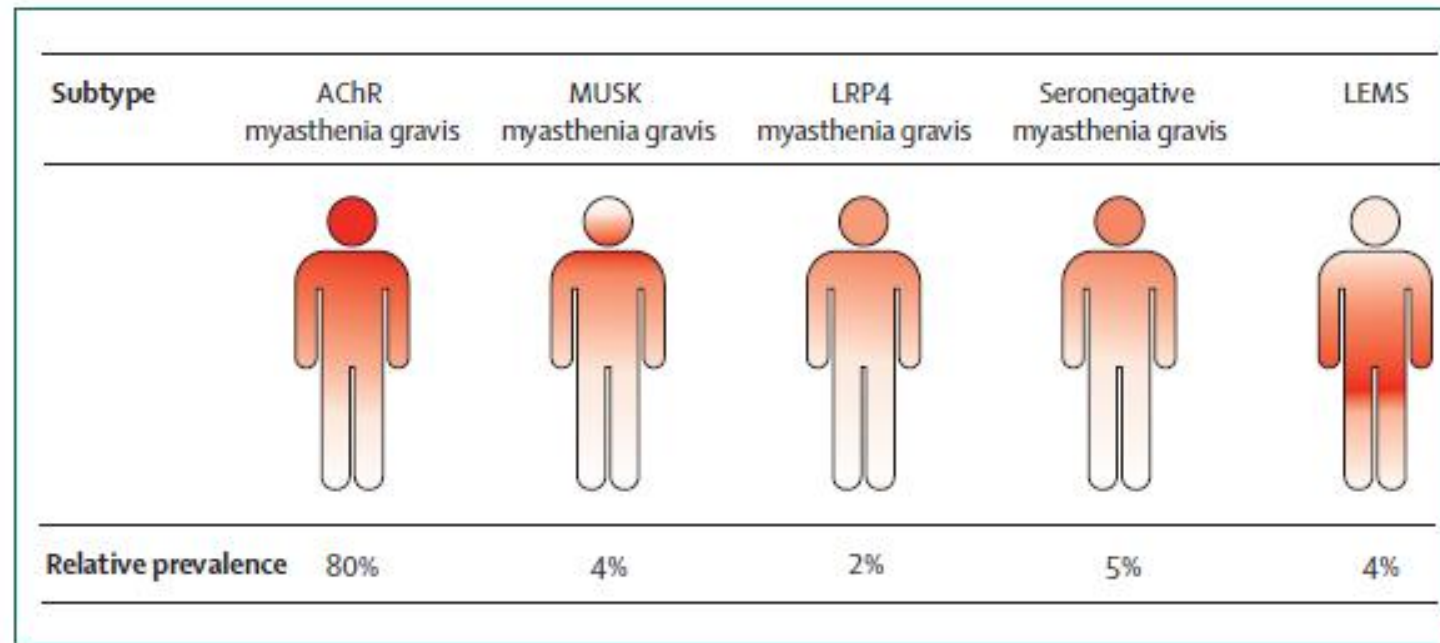


Figure 2: Distribution of weakness and relative prevalence of subtypes of myasthenia gravis
AChR=acetylcholine receptor. MUSK=muscle-specific kinase. LRP4=lipoprotein-related protein 4.
LEMS=Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

- La coexistencia de AChRA y MUSK es prácticamente nula.
- Los Ac anti LRP4 pueden encontrarse en menos del 10% de pacientes AChRA o MUSK +.

Miastenia Gravis Ocular

- El compromiso de los músculos extraoculares, se observa en el **85-90%** de los casos de MG y se manifiestan como el **síntoma inicial** en el **65-70%** de los mismos.
- Entre un **15 a 25%** de los casos, la sintomatología se restringe a los músculos extraoculares.
- Se define a la **Miastenia Gravis Ocular** a la forma de enfermedad confinada a los músculos extraoculares (incluido el orbicular de los párpados), durante **toda** la evolución clínica. El **50%** de los casos son **AChRA +**.
- El compromiso preferencial de los MEO en la MG no se conoce por completo:
 - **Diferente morfología de la placa motora** (menos pliegues sinápticos, menor factor de seguridad).
 - Los nervios motores oculares tienen **frecuencia de disparo mayor** a los demás nervios (generando una reducción de la liberación de Ach más rápida, menor factor de seguridad).
 - Los músculos extraoculares presentan **propiedades inmunológicas exclusivas** (los genes que sintetizan reguladores del complemento como el Daf1 se encuentran disminuidos) generando susceptibilidad al ataque de anticuerpos mediado por complemento.

Asociación con patología tímica

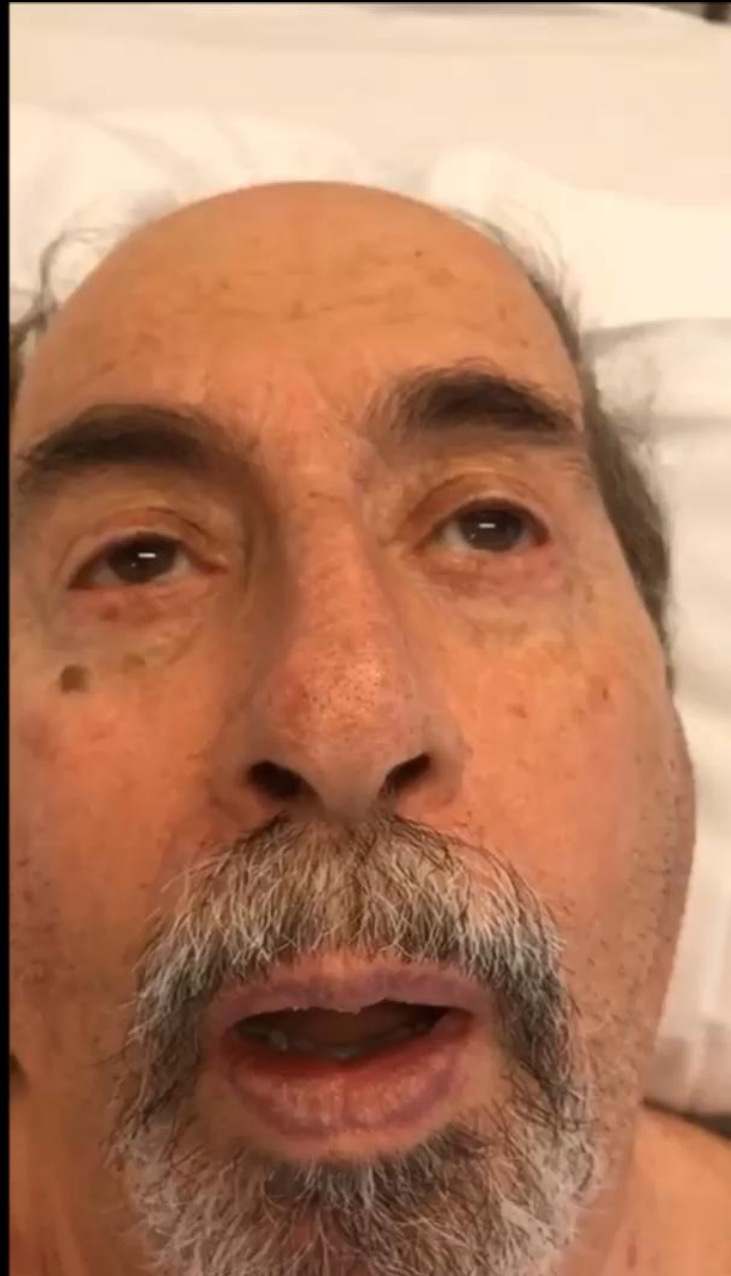
- Relacionada en los subtipos **AChRA y LRP4** positivos.
- La involución normal del timo comienza a los 10-15 años y continúa durante toda la vida. A los 60 años, solo el 5% del timo es funcional.
- Pueden asociarse a **timomas** (sobreexpresión de Ag con reactividad cruzada y generación intratumoral con exportación de CD4 a sistema inmune periférico) o a **hiperplasia folicular tímica** (mecanismo desconocido).

Tabla 5-2. Tipos de MG autoinmune y patologías tímicas asociadas			
Tipo de MG	Hiperplasia folicular tímica	Atrofia tímica/ anatomía tímica normal para la edad	Timoma
Con anticuerpos anti-AChR	40%	50%	10%
Con anticuerpos anti-MuSK	Casos aislados*	>95%	Casos aislados ¹⁶⁹
Con anticuerpos anti-LRP4	30%	70%	—
Con anticuerpos anti-agrina	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Seronegativa	+	+	Casos aislados ¹⁷⁰

Presentación clínica

- **Debilidad fluctuante y “fatigable”**, que empeora con el ejercicio o activación muscular y mejora con el reposo.
- **Ptosis asimétrica y diplopia** (binocular), es la presentación clínica más frecuente (**65-70%**).
- **Signo de la cortina** (caída del párpado al elevar el contralateral).
- **Signo de sacudida palpebral de Cogan**
- **Síntomas bulbares: disartria** flácida, **disfagia** (líquidos inicialmente y luego sólidos), fatiga para **masticar**, **debilidad facial** bilateral, **disnea** de esfuerzo. Puede ser la presentación inicial (**15% de casos**).
- Debilidad **cervical**: predominio de **flexión** que extensores.
- Debilidad **apendicular**: predominio **proximal** y **simétrico**. Inicio del cuadro **10% de casos**. Al progresar en severidad se afectan los músculos distales (flexores dedos y extensor de muñecas).
- Las variantes MUSK característicamente afectan más a los músculos bulbares con respeto ocular y se asocian a atrofia (generalmente leve).
- Formas atípicas: compromiso tricipital aislado, compromiso distal aislado, compromiso cervical aislado, disnea + disfagia, etc.

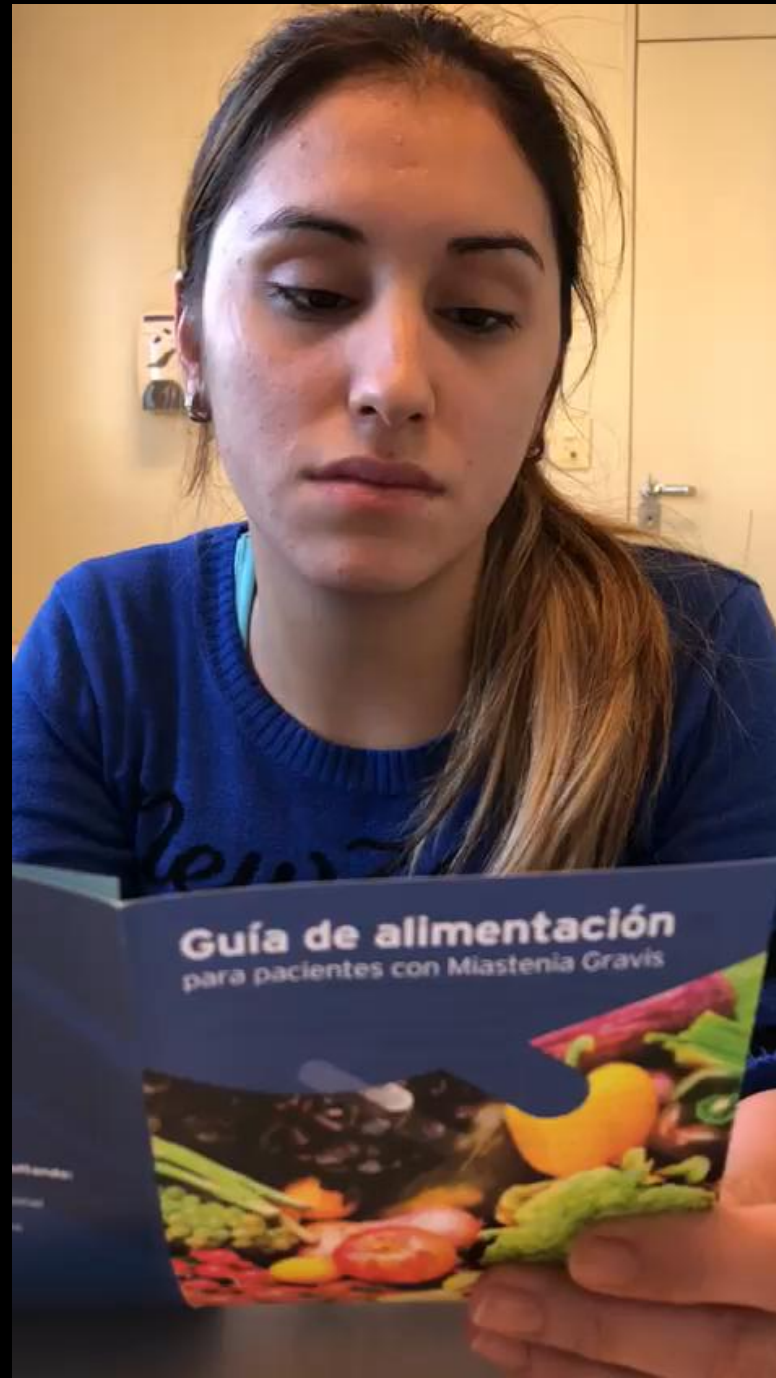




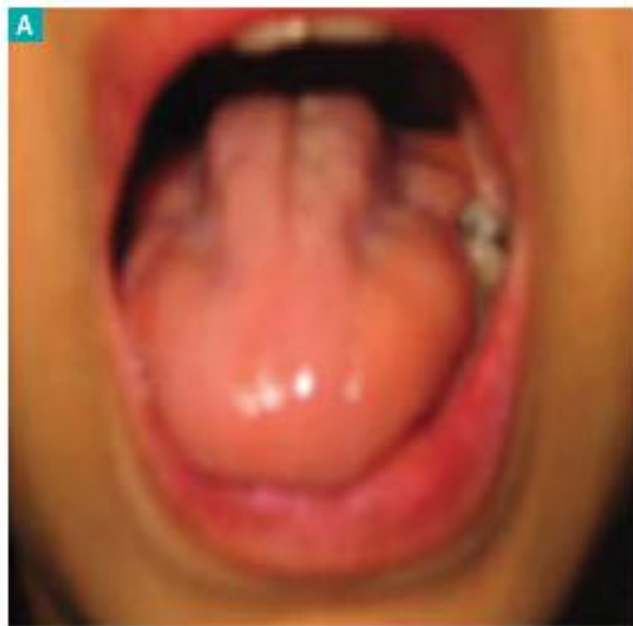


PTOSIS ENHANCE ON LEFT
SIDE ON LIFTING RIGHT EYELID









- Se debe evaluar cada grupo muscular por separado. Se cuantifica por MRC (0 a 5).
- Intentar fatigar el músculo, al adoptar posiciones determinadas.
- Hacer contar o leer en forma continua (no solo evaluar fatiga sino aparición de disnea).
- Cuantificar la severidad del cuadro por MG Composite o QMG.

MG composite scale

Ptois, upward ease (physician examination)	>45 seconds = 0	11-45 seconds = 1	1-10 seconds = 2	Immediate = 3
Double vision on lateral Gaze, left or right (physician examination)	>45 seconds = 0	11-45 seconds = 1	1-10 seconds = 3	Immediate = 4
Eye closure (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness (can be forced open with effort) = 0	Moderate weakness (can be forced open easily) = 1	Severe weakness (unable to keep eye closed) = 2
Talking (patient history)	Normal = 0	Intermittent slurring or nasal speech = 2	Constant slurring or nasal but can be understood = 4	Difficult to understand speech = 6
Chewing (patient history)	Normal = 0	Fatigue with solid food = 2	Fatigue with soft food = 4	Gastric tube = 6
Swallowing (patient history)	Normal = 0	Rare episode of choking or trouble swallowing = 2	Frequent trouble swallowing, for example necessitating change in diet = 5	Gastric tube = 6
Breathing (thought to be caused by MG)	Normal = 0	Shortness of breath with exertion = 2	Shortness of breath at rest = 4	Ventilator dependence = 9
Neck flexion or extension (weakest) (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 1	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 3	Severe weakness = 4
Shoulder abduction (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5
Hip flexion (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5

<u>TEST ITEMS WEAKNESS</u>	<u>NONE</u>	<u>MILD</u>	<u>MODERATE</u>	<u>SEVERE</u>	<u>SCORE</u>
GRADE	0	1	2	3	
Double vision (lateral gaze) Sec.	60	11-59	1-10	Spontaneous	
Ptois (upward gaze) Sec.	60	11-59	1-10	Spontaneous	
Facial Muscles	Normal lid closure	Complete, weak, some resistance	Complete, without resistance	Incomplete	
Swallowing 4 oz. Water (1/2 cup)	Normal	Minimal coughing or throat clearing	Severe coughing Choking or nasal regurgitation	Cannot swallow (test not attempted)	
Speech following counting aloud from 1-50 (onset of dysarthria)	None at #50	Dysarthria at #30-49	Dysarthria at #10-29	Dysarthria at #9	
Right arm outstretched (90°, sitting) Sec.	240	90-239	10-89	0-9	
Left arm outstretched (90°, sitting) Sec.	240	90-239	10-89	0-9	
Forced vital capacity	≥80%	65-79%	50-64%	<50%	
Rt hand grip: male (Kg) : female	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	
Left hand grip: male (Kg) : female	≥35 ≥25	15-34 10-24	5-14 5-9	0-4 0-4	
Head, lifted (45%, supine) Sec.	120	30-119	1-29	0	
Right leg outstretched (45-50%,supine) Sec.	100	31-99	1-30	0	
Left leg outstretched (45-50%,supine) Sec.	100	31-99	1-30	0	

• La evolución del cuadro es **variable y heterogénea**. La máxima severidad de los síntomas se ve durante los **primeros años** (2 a 3). Las exacerbaciones o crisis miasténicas son más comunes en estadios iniciales.

• La generalización de las formas oculares puras de inicio, se produce generalmente en los **primeros 2 años**.

• Existen múltiples causas que pueden **exacerbar la sintomatología miasténica**.

TABLE 12-1	Factors
	Surgery
	Pregnanc
	Heat
	Stress
	Viral Infe
	Bone Mar
	Medicati
◆ Antibi	
◇ Am	
◇ Flu	
◇ Tet	
◇ Sul	
◇ Per	
◇ Nitrofurantoin	
◇ Telithromycin	

Medicaciones que pueden desencadenar o empeorar miastenia gravis:

Bloqueantes Neuromusculares

Antibióticos: Aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, tobramicina); Clindamicina; Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina); Vancomicina. Colistin.

- Drogas cardiovasculares: Betabloqueantes (atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol); procainamida; quinidina.

- Otras drogas: toxina botulínica, cloroquina, hidroxiclороquina, magnesio, penicilamina, quinina.

Medicaciones usualmente bien toleradas, pero ocasionalmente asociadas a exacerbaciones:

- Agentes anestésicos: inhalados (isoflurano, halotano); locales (bupivacaína, lidocaína, procaína).

- Antibióticos y antivirales: Antiretrovirales (ritonavir); tetraciclinas (doxiclina y tetraciclina); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina); metronidazol; nitrofurantoína.

- Antiepilépticos: Carbamazepina, etosuximida, gabapentin, fenobarbital, fenitoína.

- Antipsicóticos y otras: butirofenonas (haloperidol); litio; fenotiazinas (clorpromazina).

- Drogas cardiovasculares: bloqueantes cálcicos (verapamilo); estatinas.

- Glucocorticoides: dexametasona, metilprednisolona, prednisona.

- Drogas Oftálmicas: Betaxolol; ecotiofato; proparacaína; timolol; tropicamida.

- Otras drogas: cisplatino; jarabe de ipecacuana, fludaravina, acetato de glatiramer; interleuquina-2; interferon alfa; agentes iodados; riluzole.

medications (eg, laxatives, antacids)

holine)
iab)

Factores asociados a Generalización

- Sexo femenino
- Seropositividad (AChRA, MUSK, LRP4).
- Hiperplasia tímica / Timoma
- Comorbilidades autoinmunes
- Anormalidad de los estudios neurofisiológicos
 - Fibra única
 - Estimulación repetitiva
- Ptosis bilateral de inicio?

Clasificación Clínica

Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification^a

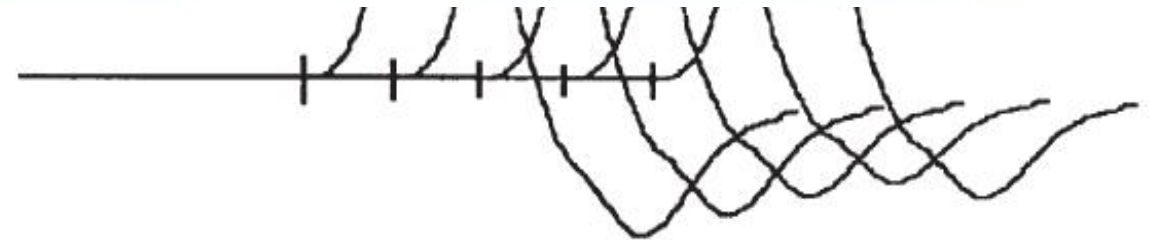
Class	Description
I	Any ocular muscle weakness May have weakness of eye closure All other muscle strength is normal
II	Mild weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any variety
Ila	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
Ilb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have lesser or equal involvement of limb or axial muscles or both
III	Moderate weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IIla	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IIlb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have lesser or equal involvement of limb or axial muscles or both
IV	Severe weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
Iva	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IVb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have lesser or equal involvement of limb or axial muscles or both
V	Defined by intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management; the use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb

Test diagnósticos

Details	
Bedside	
Edrophonium test	Reliable in patients with ptosis/extraocular weakness
Ice-pack test	Used only when assessing improvement in ptosis
Electrophysiological	
Repetitive nerve stimulation	75% of generalised MG, <50% of ocular MG
Single-fibre electromyography	Highly sensitive (95–99%), but not specific
Immunological (autoantibodies)	
Anti-AChR (binding)	85% of generalised MG, 50% of ocular MG
Anti-MUSK	40% of AChR-negative generalised MG
Anti-titin	95% of thymomatous MG, 50% of late-onset, non-thymomatous MG
Anti-ryanodine receptor	70% of thymomatous MG (more severe disease)
Other	
CT scan or MRI of chest	Obtain in all patients after diagnostic confirmation of MG
Thyroid function testing	..
AChR=acetylcholine receptor. MG=myasthenia gravis. MUSK=muscle-specific receptor tyrosine kinase.	
Table 2: Diagnostic tests for MG	

- El test de Hielo debe mantenerse entre 2 a 4 minutos; y se considera un cambio de 2 mm en la hendidura palpebral. Posible utilidad en músculos bulbares (cubo de hielo).

- La estimulación repetitiva se realiza en músculos distales y proximales (mayor sensibilidad).
- Las formas bulbares aisladas podrían presentar valores alterados solo a nivel facial.



Electromiografía de Fibra Única

- La variación en el intervalo de tiempo que tienen fibras musculares adyacentes de la misma unidad motora luego de varias despolarizaciones se denomina **JITTER**, y refleja la variación del tiempo de transmisión de la unidad motora.
- La electromiografía de Fibra Única es el estudio que permite medir el “disparo” de fibras musculares adyacentes, detectar el valor de JITTER y la presencia de bloqueos.
- El aumento del Jitter, no necesariamente tiene un correlato clínico, lo que permite detectar alteraciones en pacientes sin debilidad (a diferencia de la ER), lo que hace el estudio **más sensible para enfermedades de la UNM**. Pero es una estudio **NO específico**, ya que puede alterarse en neuropatías o miopatías.

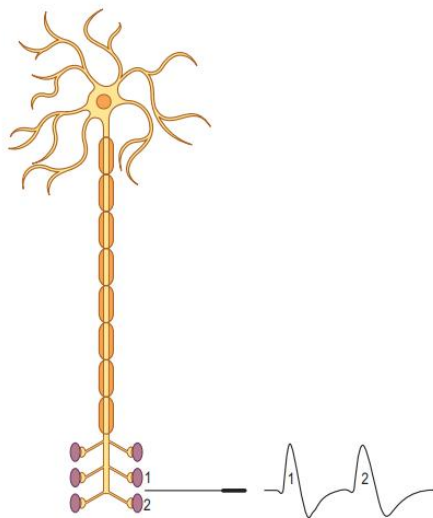
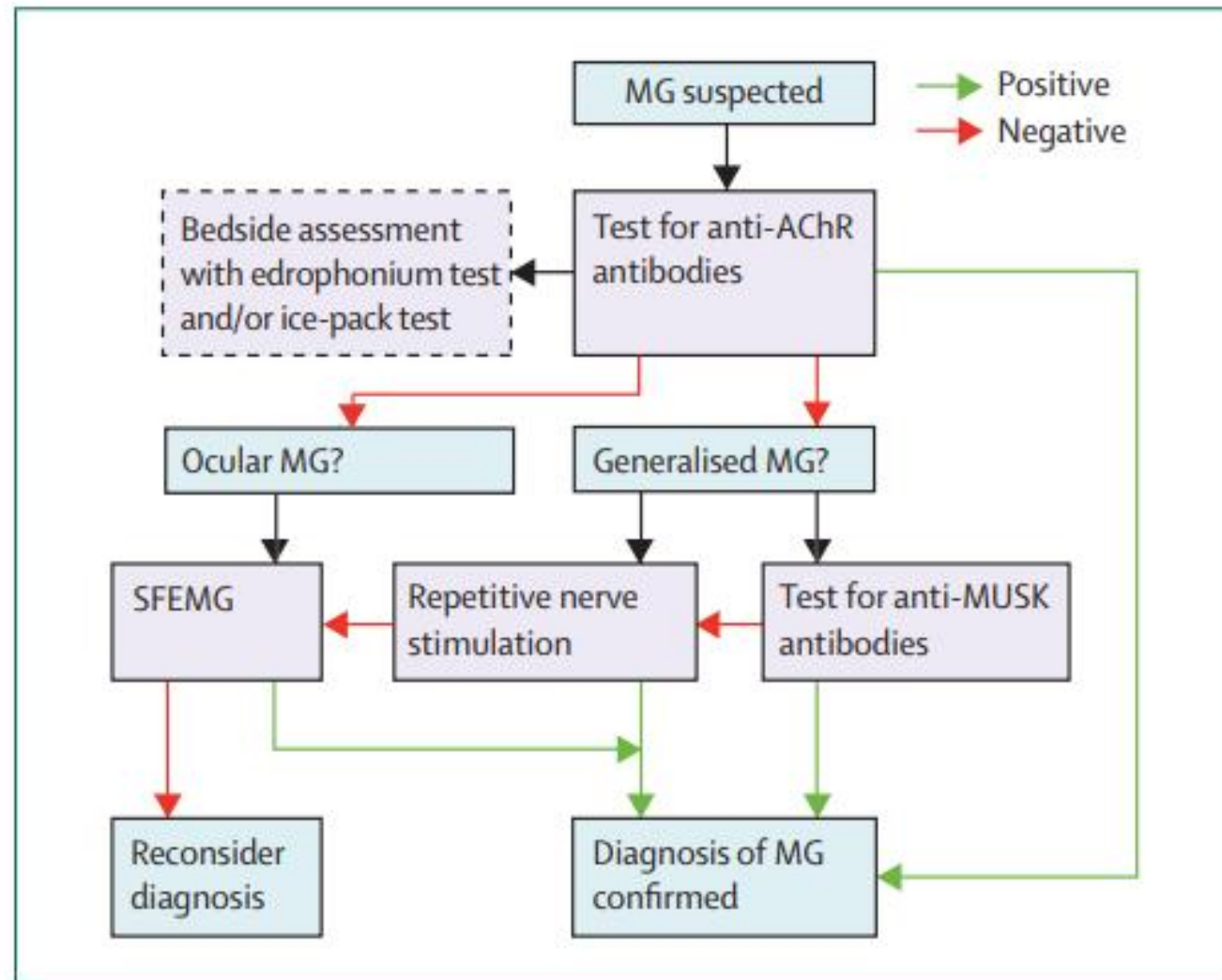


FIGURE 34-4 Single-fiber electromyography recordings. A: Normal. B: Increased jitter. C: Blocking. In each set, five rastered traces (top) and superimposed traces (bottom) are shown. Both increased jitter and blocking are seen in neuromuscular junction disorders.





Diagnósticos Diferenciales

	Differentiating points
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Relative sparing of ocular muscles; hyporeflexia, autonomic features (dry mouth, impotence, postural hypotension)
Congenital myasthenic syndromes	Seronegative; onset in infancy or childhood; no response to immunomodulatory therapy
Botulism	Rapid descending pattern of progression; pupillary, autonomic involvement
Motor neuron disease	Presence of corticobulbar features, muscle cramps/fasciculations/atrophy, upper motor neuron signs
Mitochondrial disorders	Onset more gradual; no fluctuation; symmetric weakness; often no diplopia despite severe ophthalmoplegia
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy variant syndromes	No fluctuation in weakness; areflexia; acute onset
Thyroid ophthalmopathy	Proptosis
CNS disorders causing cranial nerve dysfunction	Sudden onset; consciousness, coordination, and sensation affected; ocular weakness in distribution of individual nerves

Table 3: Differential diagnoses of myasthenia gravis

Diagnósticos Diferenciales MG ocular

Disease	Distinguishing features
Thyroid ophthalmopathy	Thyroid eye disease (also known as Grave's orbitopathy) can cause variable ophthalmoplegia but typically does not cause ptosis or weakness of orbicularis oculi. It may be associated with proptosis or periorbital edema. ¹²⁰ In some cases, thyroid ophthalmopathy and OMG can coexist.
Mitochondrial myopathies	Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) causes bilateral, symmetric ptosis and severe restriction of eye movements. Despite the degree of ophthalmoparesis, diplopia is often absent. ¹²¹ Associated findings indicative of cerebellar and/or retinal pathology may also be seen when CPEO occurs in the context of Kearns–Sayre syndrome. ¹²²
Cranial neuropathies	Any process affecting cranial nerves III, IV, and/or VI can be confused with OMG. Intracranial mass lesions (including the cavernous sinus), brainstem infarction, trauma, infection, and Miller–Fisher variant acute inflammatory demyelinating polyneuropathy can all affect multiple cranial nerves and thereby mimic OMG. Pupillary involvement is not seen with MG and accordingly should raise a high degree of concern for an alternative pathology, especially a compressive lesion affecting cranial nerve III.
Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)	OPMD causes progressive bilateral ptosis which may be asymmetric. Retrospectively identifying an insidious onset (e.g. in old photographs) can be helpful. Ophthalmoparesis occurs but diplopia is less common. Patients often also experience dysarthria and dysphagia. ¹²³
Myotonic dystrophy	Myotonic dystrophy (most commonly type 1) can cause bilateral ptosis and some degree of ophthalmoparesis. Grip or percussion myotonia is usually evident on exam, as is weakness of neck flexion and distal limb muscles. Other features include dysphagia, dysarthria, cataracts, and cardiac arrhythmias. ¹²⁴
Congenital myasthenic syndromes	Congenital myasthenic syndromes are rare genetic disorders resulting in NMJ dysfunction. Some may present in adulthood, mimicking seronegative autoimmune MG and should be considered if usual MG treatment is ineffective. ¹²⁵
Congenital myopathies	Certain congenital myopathies (centronuclear myopathy and core myopathies) can present in adulthood with prominent ophthalmoplegia and/or ptosis. Prominent bulbar symptoms typically accompany the extraocular weakness, as well as frequent respiratory involvement. ¹²⁶

Tratamiento

- El objetivo es lograr la **remisión clínica** (ausencia de signos y síntomas de debilidad) o **mínimas manifestaciones**. El mismo debe ser logrado con la **menor cantidad de efectos adversos** secundarios a la medicación.
- El tratamiento está determinado por múltiples factores, incluyendo la distribución y severidad de los síntomas, progresión de la debilidad, edad y comorbilidades del paciente, grado de compromiso funcional, entre otros.
- Existen diferentes modalidades de tratamiento, de acuerdo a cada requerimiento:
 - **Tratamiento sintomático mediante inhibidores de la acetilcolinesterasa (Bromuro de Piridostigmina / Mestinon).**
 - **Tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor crónico**
 - **Tratamiento quirúrgico (Tímectomía)**
 - **Tratamiento de soporte (Control de peso, Act física aeróbica de baja/media intensidad)**
 - **Tratamiento de las exacerbaciones agudas o crisis miasténica (Inmunoglobulina endovenosa o Plasmaféresis).**

Tratamiento | Sintomático |

Bromuro de Piridostigmina - MESTINON



- **Inhibidor de la acetilcolinesterasa** (aumenta tiempo de Ach en UNM).
- Fármaco **más utilizado** en todas las formas de MG.
- Puede ser utilizado como **monoterapia** en formas oculares o generalizadas leves; o en **combinación** con otros inmunosupresores en formas más agresivas. En las formas MUSK + tiene menor respuesta.
- El comienzo de la acción se observa a los **30 minutos** y tiene una duración de **4 horas**. Al inicio del tratamiento utilizarlo 4 a 5 veces al día (de acuerdo a horarios del paciente).
- De ser posible se **inicia con dosis bajas** (15-30 mg por toma) hasta llegar a dosis efectivas.
- **NO más de 120 mg por toma** (8 a 10 comprimidos por día). Habitualmente se utiliza **1 comprimido cada 4 horas en 4 tomas separadas** (considerar las tomas previo al horario de las comidas).
- Respetar **descanso nocturno** siempre!
- Los efectos adversos más frecuentes son la salivación, dolor abdominal/diarrea y fasciculaciones. El uso de gotas de homatropina (5 a 10) previo a la toma de Mestinon resulta efectiva para evitarlos.
- Los comprimidos de liberación prolongada (Mestinon TS 180mg) son útiles para síntomas durante las horas de sueño o matinales.

Tratamiento Inmunosupresor |

TTO inmunosupresor

- La mayoría de los pacientes con formas generalizadas, requieren medicación inmunosupresora para lograr los objetivos de tratamiento.
- Debe estar indicada en todos aquellos casos que no logran una funcionalidad **completamente satisfactoria** con tratamiento sintomático.
- Entre los años 1960 y 1970, comenzaron a emplearse los corticoides para el manejo de pacientes con Miastenia Gravis. Durante las siguientes décadas se agregaron en forma progresiva el resto de los fármacos utilizados, como la **Azatioprina** (1970), **Ciclosporina** (1980) o **Micofenolato** (1990).
- En los últimos años se realizaron ensayos clínicos evaluando diversos fármacos inmunomoduladores, como **Rituximab**, **Tacrolimus**, **Metotrexato** o **Eculizumab**.
- En los últimos 50 años, la mortalidad asociada a la MG bajó en forma significativa, desde un 30% antes de 1960 hasta **menos del 5%** en la actualidad.



Corticoides

- **Primera línea** de fármacos inmunosupresores, siendo los **más efectivos** en el manejo de la enfermedad, a pesar de su gran cantidad de **efectos secundarios**.
- Diferentes regímenes de administración (en ambos la dosis objetivo es la más baja posible):
 - Abordaje inicial con dosis altas de meprednisona (40 a 80 mg/día) durante 2 a 4 semanas, con posterior descenso de dosis en forma progresiva.
 - Comienzo con dosis bajas de meprednisona (4 a 8 mg/día) y aumento progresivo (8 mg por semana) hasta dosis objetivo.
- El **inicio del efecto** se observa luego de **2 a 3 semanas** de iniciar el Tto (puede tardar 2-3 meses)
- El **máximo efecto** se observa entre los **4 y 6 meses**.
- Puede observarse **empeoramiento del cuadro a los 7-10 días** de iniciado el corticoide!
- La dosis objetivo debe mantenerse **mínimo durante 8 semanas**; posteriormente se puede descender en forma lenta (4 mg de meprednisona cada 3 a 4 semanas) acorde a la evolución del paciente.
- Los esquemas de administración a **días alternos** disminuye los efectos adversos de la medicación.
- La duración total del tratamiento se realiza **al menos durante 2 años**, aunque en muchos casos debe mantenerse durante varios años o en forma indefinida.

- Si existe **debilidad basal severa o comorbilidades** que impidan un tratamiento óptimo con corticoides (HTA refractaria, DBT, osteoporosis); se debe combinar otro inmunosupresor “ahorrador” de corticoides desde el comienzo (AZA – Micofenolato).
- Si **NO** hay respuesta adecuada al tratamiento inicial luego de 2 a 3 meses; o se requiere una dosis de meprednisona mayor a 10 mg/día para control de los síntomas, se debe incorporar posteriormente un “ahorrador” de esteroides (AZA – Micofenolato).
- El inicio temprano del tratamiento esteroideo en las formas de MG oculares, demostró efectividad en **disminuir la tasa de generalización**.
- **Previo** al inicio del tratamiento esteroideo:
 - Control con médico clínico. Evaluación oftalmológica. Control de Glucemia y TA.
 - Nutricionista
 - Densitometría osea
- En conjunto con el tratamiento esteroideo se indica **Vitamina D, protección gástrica**, aplicación de **vacuna antigripal y profilaxis antibiótica** (Trimeptoprima/Sulfametoxazol si dosis de meprednisona de 20mg/día o mayor)

Azatioprina

- Antimetabolito que **inhibe la síntesis de purinas** y la proliferación celular, con un efecto más marcado sobre los linfocitos T y B.
- **2do** inmunosupresor más utilizado en MG.
- Generalmente en forma **combinada para reducir la dosis esteroidea**; o en casos que presenten contraindicación para corticoides como 1ra línea.
- Por su **inicio de respuesta tardío** (6 a 12 meses), no es frecuente utilizado como monoterapia de inicio.
- El uso de AZA permite, luego de 12 meses, una menor cantidad de esteroides, menor cantidad de recaídas clínicas, menos EA y descenso del título de AChRA (1998).
- Dosis objetivo entre 2 a 3 mg/kg ideal.
- Dosis de inicio de 50 mg y se aumenta cada 2 semanas hasta dosis objetivo.
- Con cada aumento realizar laboratorio (hepatograma/hemograma)
- Los EA más frecuentes son las molestias abdominales, hepatotoxicidad (suspensión con enzimas x 2-3), estado pseudogripal y mielosupresión (suspender con menos de 3000 leucocitos).

A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis

J. Palace, BM, DM; J. Newsom-Davis, MD, FRS; B. Lecky, MD, FRCP; and the Myasthenia Gravis Study Group*

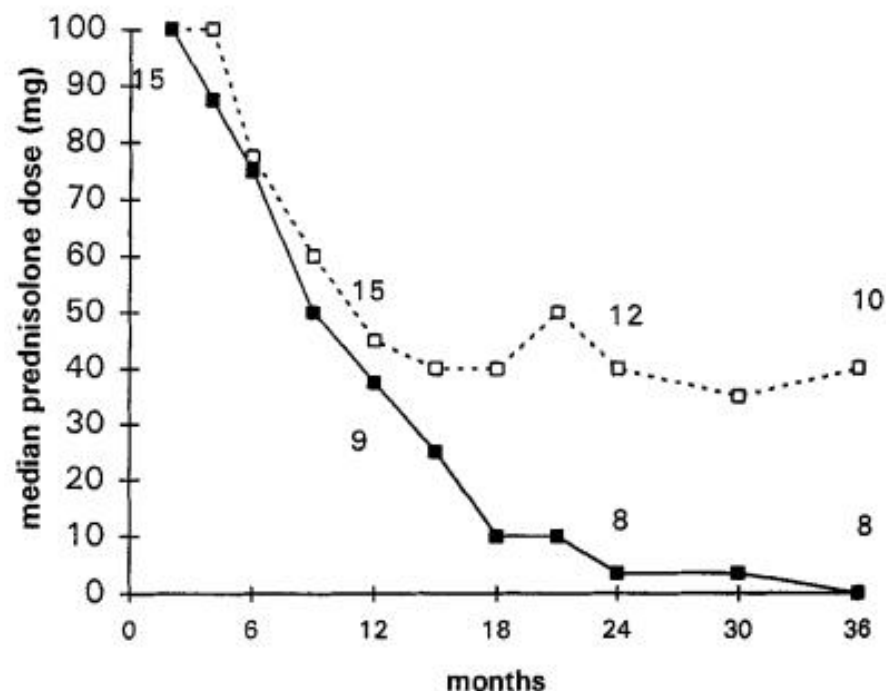


Figure 1. The median prednisolone dose over the 36-month trial in the PRED + PLAC (—□—) and PRED + AZA (—■—) groups. Patients remaining in the trial in each group are shown at yearly points.

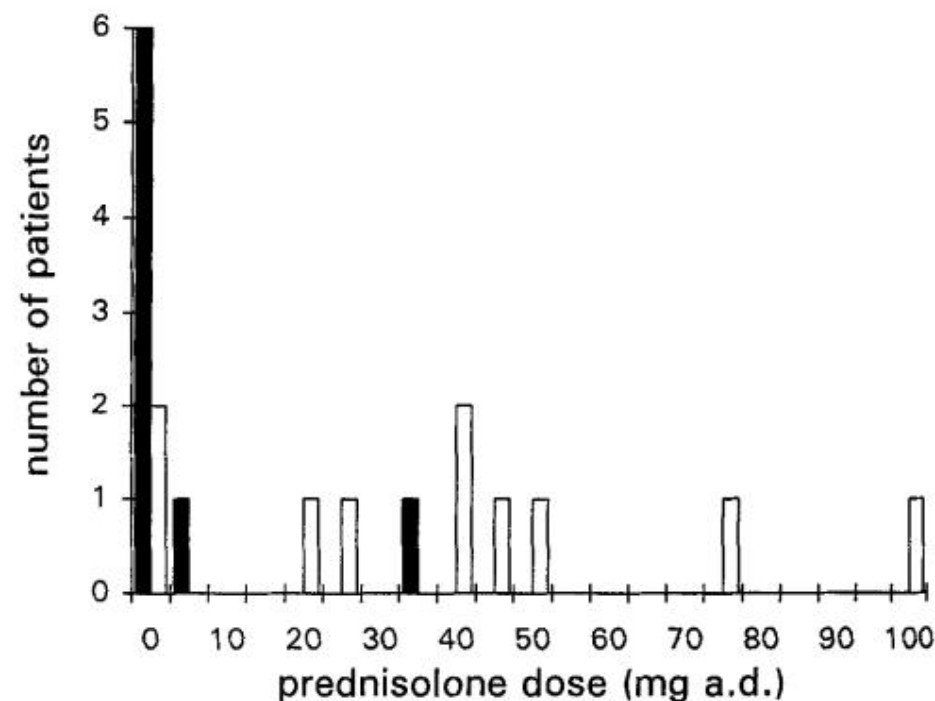


Figure 2. Distribution histogram of prednisolone dose (alternate day) at 3 years. PRED + PLAC (—□—); PRED + AZA (—■—).

Micofenolato



- **Inhibidor reversible de la inosina monofosfato dehidrogenasa**, alterando la síntesis de purinas y disminuyendo la proliferación de linfocitos T y B.
- Efectividad hasta en el **70%** de los casos (2001 y 2003).
- De todas formas hay 2 estudios (2008) que **no demostraron diferencias significativas** en variables clínicas o dosis de esteroides requeridos al comparar con placebo.
- El comienzo del efecto inmunosupresor se observa a los **2-3 meses**.
- El efecto máximo se logra a los **6 a 9 meses**.
- La dosis habitual es 2 mg/kg/día, dividido en 2 dosis. Se inicia con 500 mg y se aumenta la dosis cada 2 a 4 semanas.
- Los **EA son escasos**. Los más frecuentes son vómitos, diarrea, leucopenia y alteración de enzimas hepáticas.
- En algunos centros es elegido sobre la AZA por su rapidez y menor tasa de EA.

Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open-label pilot study

Article abstract—In an open-label study, 12 patients with refractory MG or who were taking only corticosteroids and required additional immunosuppression received mycophenolate mofetil 1 g twice daily for 6 months. A reduction of three points in a quantified MG score and two points in a manual muscle test or a reduction of 50% in corticosteroid dose defined efficacy. Eight patients improved, beginning after 2 weeks to 2 months. No major side effects were observed.

NEUROLOGY 2001;56:97–99

E. Ciafaloni, MD; J.M. Massey, MD; B. Tucker–Lipscomb, RN, BSN, APN; and D.B. Sanders, MD

Patient no.	MMT score		QMG score		ADL score	
	Baseline	6 mo	Baseline	6 mo	Baseline	6 mo
Group 1						
1	18	8	10	8	6	5
2	13	4	10	5	6	4
3	13	1	10	5	3	0
4	16	22	16	10	6	5
5	7	3	10	4	6	3
6	14	9	10	5	7	2
7	17	17	17	12	12	9
Group 2						
8	8	4	13	9	13	9
9	8	7	12	6	8	1
10	12	4	8	6	0	2
11	36	19	21	17	10	7
12	6	8	5	6	3	2

A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis



The Muscle Study
Group*

Address correspondence and
reprint requests to Dr. Donald B.
Sanders, Box 3403, Duke
University Medical Center,
Durham, NC 27710
Donald.Sanders@Duke.edu

Table 2 Treatment effects at week 12

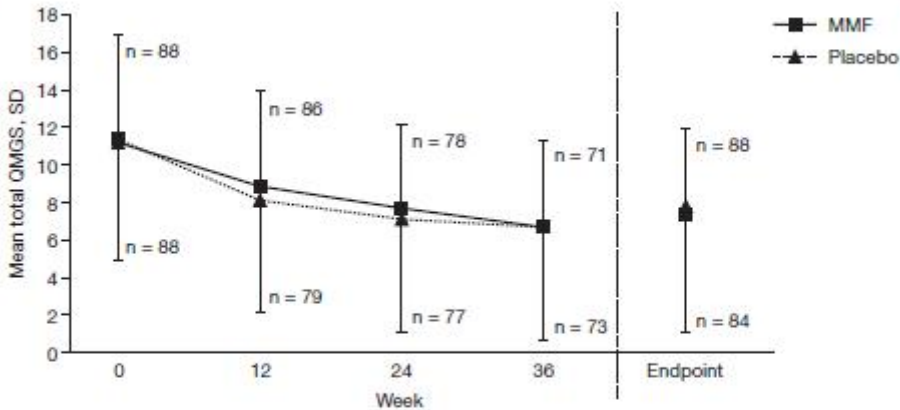
Variable	Change from baseline to week 12		Treatment effect*	95% CI	p Value
	MMF (n = 41)	Placebo (n = 39)			
Total QMG score	-4.4 (5.1)	-3.6 (5.0)	-0.37	(-2.36, 1.61)	0.71
Total myasthenic MMT score	-11.7 (10.5)	-10.0 (10.2)	-1.63	(-5.77, 2.51)	0.44
Total MG ADL score	-3.6 (3.3)	-2.8 (3.7)	-0.97	(-2.43, 0.48)	0.19
Forced vital capacity (% normal)	5.6 (16.7)	0.2 (11.5)	4.95	(-0.55, 10.45)	0.08
SF-36v2					
Physical component summary	4.1 (10.1)	2.3 (7.2)	0.95	(-2.94, 4.84)	0.63
Mental component summary	4.6 (8.7)	5.0 (9.4)	0.82	(-2.59, 4.22)	0.63
AChR-Ab Level	-5.3 (9.5)	-6.1 (10.8)	0.33	(-3.59, 4.25)	0.87

An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis



D.B. Sanders, MD
I.K. Hart, FRCP
R. Mantegazza, MD
S.S. Shukla, MD
Z.A. Siddiqi, MD, PhD
M.H.V. De Baets, MD
A. Melms, MD
M.W. Nicolle, MD,
DPhil
N. Solomons, MD
D.P. Richman, MD

Figure 2 Mean total Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGs) in the mycophenolate mofetil (MMF) and placebo groups



The endpoint includes the week 36 and early termination visits. Early termination analyses included the observed cases (no imputation) and missing data imputed using the last observation carried forward method for the week 36 visit.

Metotrexato

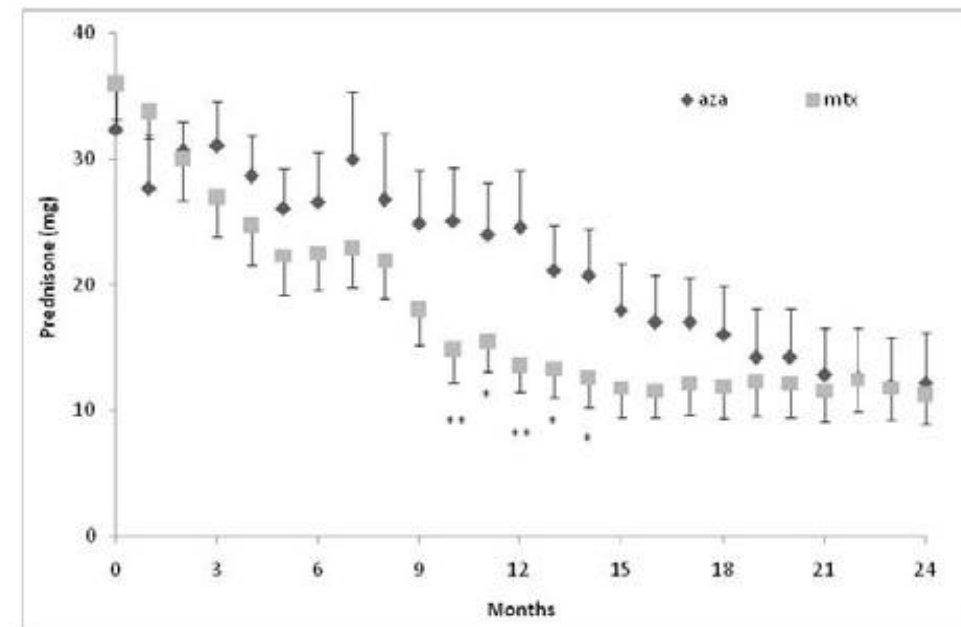
- Análogo estructural del ácido fólico, mediando un efecto inmunosupresor al **interferir en la síntesis del ADN**.
- Existen series de casos pequeñas (2009) y estudios comparativos con Azatioprina (2011) que evidencian respuestas **potencialmente efectivas** en pacientes con MG generalizada.
- De todas maneras, un ensayo prospectivo doble ciego randomizado (2016), no redujo en forma estadísticamente significativa la cantidad de esteroides requeridos, ni presentó cambios clínicos o en la calidad de vida, comparados con el grupo placebo.
- Ninguno de los trabajos reportaron efectos adversos de relevancia, presentando en forma más frecuente dolor de características inespecíficas, alopecia, náuseas, diarrea, neumonitis, susceptibilidad a infecciones e insuficiencia renal.
- Con el tratamiento de MTX debe iniciarse tratamiento con ácido fólico (0.8-1 mg/día) en forma concomitante.
- Una ventaja con respecto al resto de los tratamientos es su costo.

A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis

Jeannine M Heckmann^{1*}, Amanullah Rawoot¹, Kathleen Bateman¹, Rudi Renison¹ and Motasim Badri^{2,3}

Table 2 Treatment outcomes and failures at 6-monthly intervals

	Baseline	6 months	12 months	18 months	24 months
QMGs					
AZA, median (IQR)	20.0 (11; 24)	7.0 (5; 8)	7.0 (5; 13)	5.0 (3; 10)	6.0 (3; 8)
MTX, median (IQR)	19.5 (16; 24)	7.5 (4; 11)	7.5 (6; 9)	8.0 (6; 10)	8.0 (6; 9)
MG-ADL					
AZA, median (IQR)	6.0 (3; 8)	3.0 (0; 5)	2.0 (0; 6)	1.0 (0; 1)	0 (0; 1)
MTX, median (IQR)	7.5 (4; 10)	1.0 (0; 5)	1.0 (0; 3)	0.5 (0; 1)	0 (0; 1)



A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis



Table 2 Outcome measures

Outcome measure	Methotrexate (95% CI) ^a (n = 25)	Placebo (95% CI) ^a (n = 25)	(MTX – placebo) (95% CI)	p Value ^b
Primary outcome				
Median prednisone 9-mo AUDTC, mg	2,996.6 (1,495.9 to 4,497.3)	3,484.7 (2,151.8 to 817.5)	–488.0 (–2,443.4 to 1,467.3)	0.26
Median prednisone daily dose, mg/d ^c	12.8 (9.1 to 16.5)	14.6 (11.5 to 17.8)	–1.9 (–9.7 to 5.8)	0.26
Secondary outcomes				
Mean 12-mo QMG change	–1.4 (–2.9 to 0.1)	0.3 (–1.8 to 2.4)	–1.7 (–4.9 to 1.5)	0.29
Mean 12-mo MMT change	–5.5 (–7.4 to –3.8)	–3.3 (–6.6 to 0.1)	–2.2 (–6.3 to 1.8)	0.28
Median 12-mo MG-QOL change	–4.6 (–9.1 to –0.1)	–3.7 (–8.4 to 1.0)	–0.9 (–7.2 to 5.4)	0.82
Mean 12-mo MG-ADL change	–1.2 (–2.3 to –0.5)	0.26 (–0.9 to 1.5)	–1.5 (–3.7 to 0.8)	0.21
Mean 12-mo MGC change	–4.6 (–6.4 to –2.7)	–1.3 (–3.7 to 1.1)	–3.3 (–7.1 to 0.5)	0.09

Rituximab

- Ac monoclonal contra **Linfocitos CD20**.
- Los primeros reportes de su uso en MG son en 2005. Múltiples trabajos en los últimos 5 años.
- La principal respuesta se observa en **MG MUSK +** (entre 60 y 90% de respuesta).
- También es **útil en pacientes AChRA +**, refractarios a otros tratamientos.
- Puede ser utilizado conjunto a corticoides y otros inmunosupresores (AZA).
- **Diferentes regímenes** de tratamiento (en estudio)
 - 375 mg/m² x 4 (1 infusión por semana)
 - 1 gr x 2 (separado por 14 días)
 - 500 mg x 2 (separado por 14 días)
- No está claro la necesidad de repetir el tratamiento a los 6, 9 o 12 meses (acorde a valor de CD20 y respuesta clínica).
- Controlar efectos adversos 2ríos a infusión (anafilaxia o trastornos cardiológicos).
- Previo al inicio del tratamiento se requiere Rx de tórax, PPD, serología VHB-VHC y aplicación de vacuna antigripal y antineumocócica.

RITUXIMAB TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS: A SYSTEMATIC REVIEW

RUP TANDAN, MD, FRCP,¹ MICHAEL K. HEHIR II, MD,¹ WAQAR WAHEED, MD,¹ and DIANTHA B. HOWARD, MS²

¹ Department of Neurological Sciences, University of Vermont, Robert Larner College of Medicine and University of Vermont Medical Center, Room 426, Health Sciences Research Facility, 149 Beaumont Avenue, Burlington, Vermont 05405, USA

² Center for Clinical and Translational Science, University of Vermont, Robert Larner College of Medicine and University of Vermont Medical Center, Burlington, Vermont, USA

Accepted 28 January 2017

- Revisión sistemática y meta-análisis sobre 47 publicaciones, analizando 169 pacientes (59% AChRA + y 34% anti-MuSK +).
- Resultados: **72% de los pacientes anti-MuSK y el 30% de los pacientes AChRA** presentaron manifestaciones mínimas o remisión completa, luego de la administración de 1 a 4 ciclos de tratamiento con Rituximab.
- Los predictores de respuesta más significativos fueron:
 - Positividad de MuSK
 - Enfermedad menos severa
 - Menor edad al inicio del tratamiento

Tabla 1: Tratamiento Miastenia Gravis

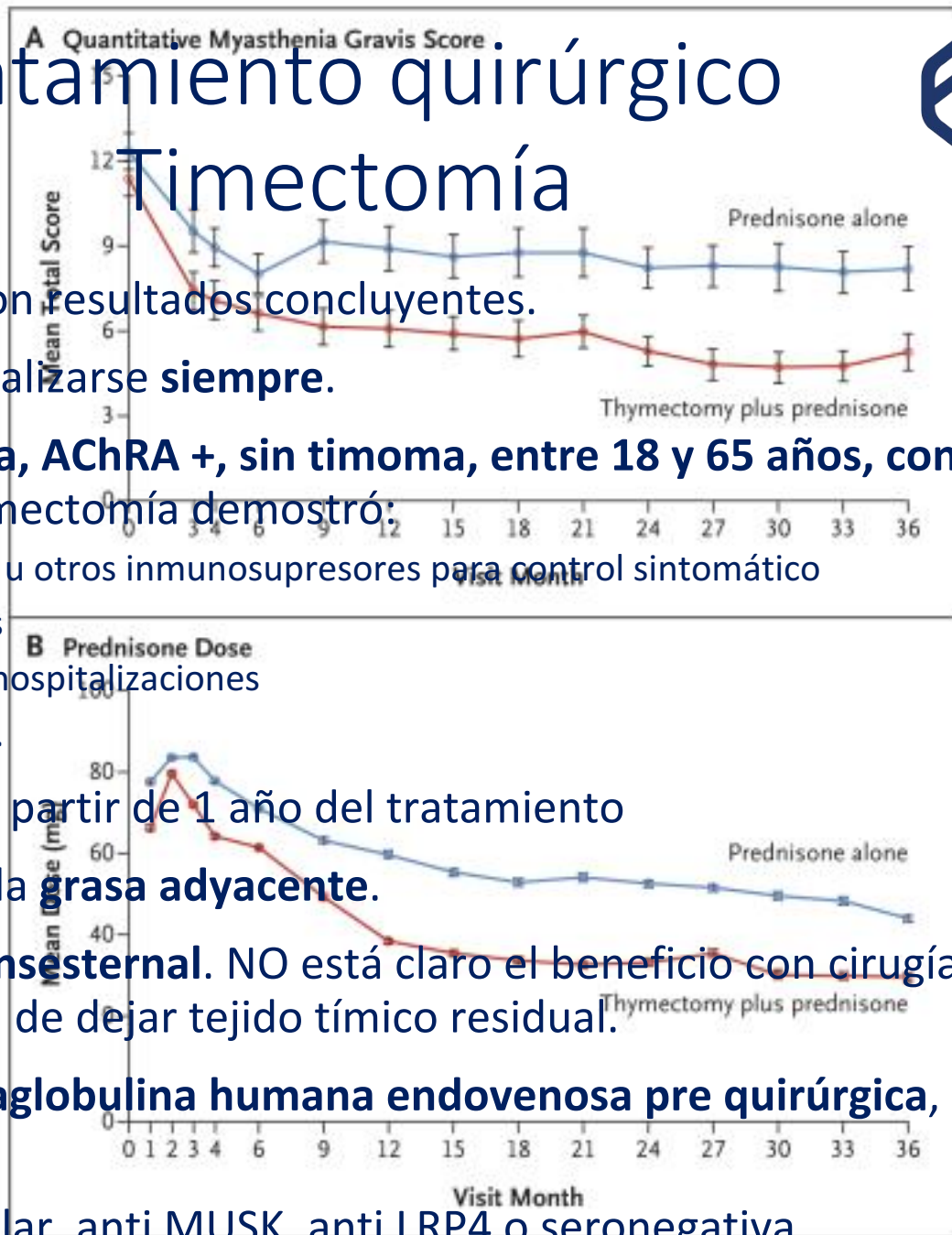
1ra Línea	Bromuro de Piridostigmina (<u>Mestinon</u>) Corticoesteroides
2da Línea	Azatioprina Rituximab (MG Anti Musk)
3ra Línea	Mofetil de Micofenolato Rituximab (MG AChRA +, MG seronegativas) Ciclosporina
4ta Línea	<u>Gamaglobulina</u> SC o EV seriada Metotrexato Eculizumab Tacrolimus
5ta Línea	Ciclofosfamida

Tratamiento | Quirúrgico |

Tratamiento quirúrgico

Timectomía

- Hasta 2016 no existían trabajos con resultados concluyentes.
- En pacientes con Timoma debe realizarse **siempre**.
- En pacientes con **MG generalizada, AChRA +, sin timoma, entre 18 y 65 años, con menos de 5 años desde el inicio de síntomas**; la Timectomía demostró:
 - Menor requerimiento de corticoides u otros inmunosupresores para control sintomático
 - Tiempo de suspensión de corticoides
 - Menor cantidad de exacerbaciones/hospitalizaciones
 - Menos EA secundarios a medicación.
- Todos los efectos se observaron a partir de 1 año del tratamiento
- Se debe extraer el tejido tímico y la **grasa adyacente**.
- El método clásico es la **cirugía transesternal**. NO está claro el beneficio con cirugías mínimamente invasiva (VATS) ante la posibilidad de dejar tejido tímico residual.
- Debe considerarse el uso de **gamaglobulina humana endovenosa pre quirúrgica**, de manera profiláctica.
- NO está recomendada en MG ocular, anti MUSK, anti LRP4 o seronegativa.



Crisis | Miasténica |

- Las crisis miasténicas ocurren en un **15 a 20%** de los pacientes, generada por debilidad del diafragma o de los músculos respiratorios accesorios, causando falla respiratoria y **requerimiento de ARM o VNI** (BIPAP).
- Constituye una **Emergencia Neurológica**. Internación en UTI.
- Habitualmente durante los **primeros 2 años** de la enfermedad. Puede presentarse como **debut miasténico**.
- Considerar todos los **desencadenantes** de exacerbación miasténica (infección, ATB, cirugías, cambio de medicación).
- La fuerza evidenciada en los músculos bulbares y **cervicales** son un **factor predictor** clínico relevante.
- Presenta una **mortalidad del 5%**.
- Las pruebas de la función ventilatoria pueden ser útiles para la evaluación y el seguimiento de los pacientes, pero **NO** existen valores de corte confiables para determinar la necesidad de ventilación mecánica.

Tratamiento de Crisis / Exacerbación

- Consideración inicial:
 - En pacientes sin hipercapnia: BiPAP, incluso con CV <10ml/kg.
 - Con PCO₂ > 50mmHg: ARM.

Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis



Eficacia similar para ambos tratamientos en MG moderadas a severas (no en crisis miasténica necesariamente)

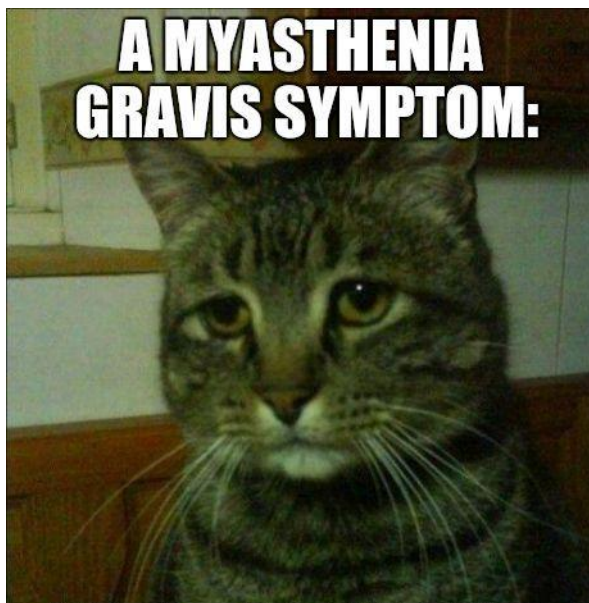
Plasmaféresis

- En 5 a 10 sesiones (2 a 3L), a días alternos
- Mejor status ventilatorio a 2 semanas y 1 mes.
- Más efectos adversos (infecciones por catéter). Hipocalcemia, coagulopatía, hipoTA, trombosis.
- **A favor:** Actúa más rápidamente en pacientes con crisis, luego del 2do o 3er ciclo.

IGEV

- 2 gr/kg en 3 a 5 días
- Respuesta a partir de los 4-5 días, por semanas o meses.
- EA: trombosis, IR, anafilaxis en déficit de IgA.
- **A favor:** facilidad en la administración. Menor incidencia de complicaciones.

- Luego del tto de la crisis, comenzar o adecuar inmunosupresión (corticoides).
- Si el paciente está con ARM, evitar Piridostigmina (duración 4 hs y genera aumento de secreciones).
- En casos refractarios a tratamiento la IGEV puede utilizarse en forma crónica (aplicación mensual, bimensual). No hay ensayos clínicos aleatorizados al momento.
- Pueden utilizarse como tratamiento profiláctico, antes de una cirugía (IGEV: 1gr/kg).



Fleni

Neurología
Neurocirugía
Rehabilitación

60 AÑOS

¡Muchas Gracias!



www.fleni.org.ar



@FleniOficial