

Miastenia gravis generalizada y disbiosis intestinal en un adulto mayor

Alexandra Vásquez Pereira, Tania Nataly Rojas Zambrano, Gerdianis Victoria Méndez Echegaray, María Alejandra Dávila Peña

Recibido: 06 de junio de 2.024

Aceptado: 15 de agosto de 2.024

INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune poco frecuente.¹ Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra proteínas de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.² Es más prevalente en Europa³ que en América, donde Argentina ha reportado más casos⁴ y Venezuela tiene escasa data. En el adulto mayor, los varones son más afectados con un incremento sostenido desde los 60 años, presentándose en la forma ocular y la generalizada.³

Se expone el caso de masculino octogenario, quien debutó con clínica miasténica generalizada asociada a infección intestinal y tiroiditis autoinmune subyacente, sumándose durante su estancia intrahospitalaria múltiples focos infecciosos. Se plantea la probable relación con la disbiosis intestinal como detonador de la desregulación inmuno-lógica que exacerbó y perpetuó la clínica, dificultando el manejo terapéutico. Una vez controladas las enfermedades subyacentes y los múltiples focos infecciosos con la terapéutica adecuada, el paciente mejoró y fue egresado.

El manejo integral del paciente por un equipo multidisciplinario para optimizar su funcionalismo orgánico, estabilizar las comorbilidades y corregir los focos infecciosos activos es imprescindible,

además de elegir los protocolos de tratamiento más apropiados según la evidencia científica, para lograr que los síntomas remitan rápidamente y disminuya la estancia intrahospitalaria con una mejor calidad de vida.

CASO CLÍNICO:

Paciente masculino de 83 años quien presentó 10 días antes de su ingreso, evacuaciones líquidas, marrones, veinte episodios en una noche, sin sangre, con moco, fétidas, que ceden espontáneamente. Una semana después aparece oftalmoparesia con diplopía bilateral continua, dificultad para apertura palpebral bilateral, disfagia gradual de sólidos a líquidos, disartria progresiva hacia lenguaje incomprensible y disminución de la fuerza muscular en las 4 extremidades, sin limitación para la marcha, por lo que consulta a centro de salud donde se ingresa y permanece durante dos semanas, luego es trasladado a nuestra institución.

Antecedentes: alergia al yodo y metamizol, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica, cervicoartrosis. Quirúrgicos: prostatectomía por enfermedad benigna, colecistectomía y exéresis de carcinomas basocelulares. Hábitos tabáquicos: tabaco durante 40 años. Profesión: comerciante agropecuario.

En el examen funcional, refiere hábito evacuatorio irregular, evacuaciones líquidas alternadas con estreñimiento.

Examen físico: TA 160/70 mmHg, FC: 60 lpm, FR: 12 rpm, SatO2: 93%. Alopecia total, múltiples lesiones hiperpigmentadas en cuero cabelludo, Barquisimeto, Venezuela

DOI: <https://doi.org/10.71035/RSVMI.2024.40.1-2.4>

* Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Decanato de Ciencias de la Salud. Médico Cirujano. Barquisimeto, Venezuela.

* Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Decanato de Ciencias de la Salud. Departamento de Medicina. Coordinador de Propedéutica Clínica I. Médico internista. Barquisimeto, Venezuela.

* Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Decanato de Ciencias de la Salud. Departamento de biología celular. Médico Cirujano. Barquisimeto, Venezuela

tórax anterior y antebrazos, facies miasteniforme, blefaroptosis y ectropión bilateral, mirada fija con panoftalmoplejía, mimica facial ausente con incapacidad para arrugar la frente, cerrar labios o llenar de aire las mejillas; saliva abundante espesa, lengua central, eutrófica, con paresia; paladar simétrico, movilidad disminuida con úvula central, presenta disfagia. Cuello: movilidad conservada, test de fuerza muscular (TFM) de 3/5. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen globoso, distendido, Rs Hs presentes, timpanismo generalizado, sin visceromegalias. Edema en 4 extremidades fóvea (+). Pulsos amplios, excepto pedio y tibial posterior disminuidos simétricamente, sin soplos. Consciente, colaborador, disártico, se comunica por señas y quejidos, euprático; gnosia visual, táctil y auditiva sin alteraciones. Taxia no evaluable. Fuerza muscular disminuida a predominio de cabeza y cuello con afección de pares craneales motores, III, IV, VI, VII, IX, X, XI, XII. Fuerza muscular en miembros superiores: derecho 4/5 e izquierdo 3/5; en Miembros inferiores 4/5; hiporreflexia osteotendinosa en cuatro extremidades. Sensibilidad superficial y profunda conservada.

Debido a la clínica se plantea diagnóstico de MG y enterocolitis infecciosa, por lo que se inicia antibioticoterapia, inhibidor de acetilcolinesterasa, metilprednisolona en bolos intravenosos, seguidos de prednisona con escasa mejoría; Se asocia posteriormente inmunoglobulina intravenosa (no se cumplió adecuadamente por problemas de disponi-

bilidad) y plasmaféresis en 5 ocasiones, con poca respuesta.

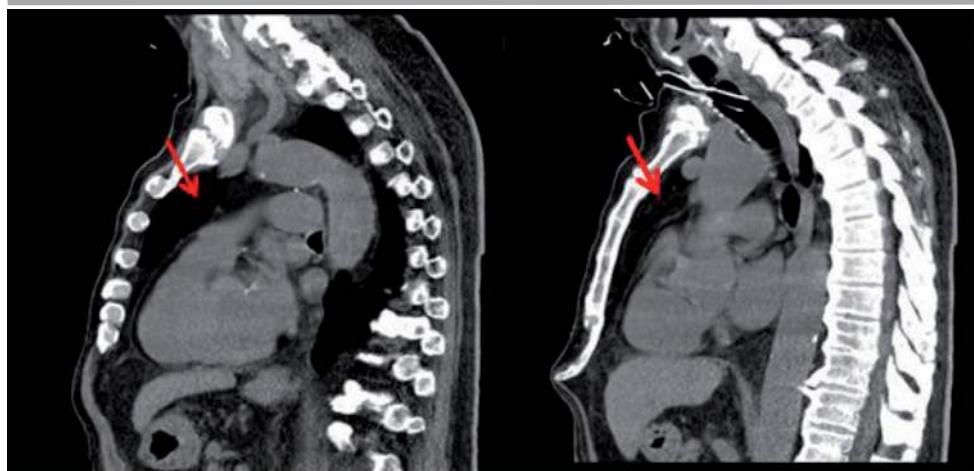
Los exámenes de laboratorio reportaron: anticuerpos antirreceptores de acetilcolina (AChR) negativos, hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos positivos compatibles con tiroiditis autoinmune en fase hipertiroides, hipoalbuminemia, hipertransaminasemia leve, reactantes de fase aguda elevados, hipokalemia leve y hemocultivos negativos.

La TC de tórax reportó cardiomegalia con ectasia de grandes vasos, fibrosis pulmonar residual bilateral, sin crecimiento tímico (Imagen 1). Angiorresonancia cerebral revela lesión sacular de segmento comunicante de arteria carótida interna izquierda (Imagen 2). El estudio electrofisiológico y electromiografía de extremidades concluye: poliradiculoneuropatía axonal motora de miembros inferiores y de musculatura paravertebral axial, mientras que la estimulación nerviosa repetitiva (ENR) reportó diferencia del 30% de amplitud entre el 1er potencial de acción muscular compuesto y el 5to, compatible con MG.

Durante la hospitalización se asoció infección urinaria y respiratoria baja, ameritando modificación de antibioticoterapia. Debido a la disfunción motora orofaríngea severa e intolerancia a sonda nasogástrica, se realizó gastrostomía y traqueotomía. Se agrega en el postoperatorio mediato recto-

rragia, con descenso de hemoglobina, por lo que recibió transfusiones sanguíneas correctivas. Se realizó endoscopia digestiva inferior que reportó presencia de enfermedad diverticular colónica complicada con diverticulitis aguda severa en colon sigmoide, pólipos sésiles en colon ascendente y hemorroides internas grado 2 no complicadas. En endoscopia

Imagen 1: Tomografía computarizada torácica, corte sagital, se aprecia ausencia de masa mediastínica sugestiva de timoma (Flecha roja)



MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA Y DISBOSIS INTESTINAL EN UN ADULTO MAYOR

Imagen 2: Angioresonancia cerebral, en flecha roja lesión sacular aneurismática de segmento comunicante de arteria carótida interna izquierda



superior se visualizó hernia hiatal tipo I, pangastropatía crónica, y sonda de gastrostomía adecuadamente posicionada, sin sangrado activo.

Previa discusión del caso se inicia nuevo ciclo de IG. IV a razón de 400 mg/kg/día por 5 días, observándose progresivamente mejoría de la clínica neurológica dado por inicio de movimientos oculares, elevación de párpados un 50% y mejoría parcial en la deglución, por lo que egresa luego de 45 días de hospitalización. El manejo ambulatorio se mantuvo con Mestinon® y Prednisona 50 mg/día durante los primeros 6 meses, con ajuste piramidal posterior. En el año siguiente, recuperó la deglución en su totalidad, se retiró la gastrostomía, mejoró parcialmente la apertura palpebral bilateral y la motilidad de la lengua, haciéndose comprensible el lenguaje.

DISCUSIÓN

La MG es una enfermedad autoinmune que afecta la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, donde la unión de la acetilcolina a receptores nicotínicos está alterada, pues los autoanticuerpos bloquean, alteran o destruyen estos receptores u otras proteínas asociadas a ellos, impidiendo la correcta transmisión del impulso nervioso hacia el músculo y la adecuada contracción muscular.² Se asocia a otras inmunopatías como la neuromielitis óptica y tiroiditis autoinmune; ésta última ocurre en 3 a 10 % de los pacientes con MG,⁵ tal como el caso en cuestión en quien se obtuvieron anticuerpos antitiroideos positivos.

Es poco común,¹ de distribución bimodal en cuanto a la edad y el sexo, con un pico tardío entre la sexta y la octava década de predominio masculino,³ coincidiendo con el caso presentado. Se caracteriza por debilidad, que puede estar limitada a un grupo muscular o extenderse a territorios musculares más amplios, clasificándose según su presentación en ocular y generalizada. En la primera, la debilidad se limita a los párpados y músculos extraoculares; en la segunda involucra una combinación variable de músculos oculares, bulbares, de las extremidades y/o respiratorios.² Ambas comparten la fisiopatología, no así la sensibilidad de las pruebas diagnósticas ni la respuesta terapéutica.³

Este paciente presentó MG generalizada debido a los múltiples grupos musculares afectados: oculares, orofaríngeos, faciales, cervicales y de las extremidades. El patrón de debilidad de las extremidades suele ser proximal, fluctuando a lo largo del día; pero es común que empeore al transcurrir el día, nocturno o después del ejercicio, sin embargo, a medida que avanza la enfermedad se pueden perder los períodos libres de síntomas, presentándose permanentemente pero fluctúan de leves a severos. En este caso, no se cumple la fluctuación de los síntomas en el debut de la enfermedad, más si la persistencia de los mismos a lo largo del tiempo variando en severidad. En base al grado de debilidad muscular y su severidad, se clasifica en cinco clases según Myasthenia Gravis Foundation of America⁷ (tabla 1), el paciente se ubicó en la clase IVb.

Los síntomas pueden ser precipitados por infecciones, cirugías, medicamentos, disminución gradual de inmunoterapéuticos o espontáneamente como parte de la historia natural de la enfermedad. En este caso, el paciente presentó previamente infección intestinal como desencadenante. Numerosos estudios han demostrado

Tabla 1. Clasificación clínica de la MG según Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)(6).

Class	Descripción clínica	
Clase I	Debilidad ocular. Puede tener debilidad para la oclusión palpebral. Resto de la fuerza muscular normal.	
Clase II	Debilidad generalizada leve	
	IIa	Predominante en miembros y/o axial
Clase III	IIb	Predominante en musculatura orofaríngea y/o respiratoria
	III a	Debilidad generalizada moderada
Clase IV	III b	Predominante en miembros y/o axial
	IVa	Predominante en musculatura orofaríngea y/o respiratoria
Clase V	IVb	Predominante en musculatura orofaríngea y/o respiratoria. Puede incluir sonda nasogástrica
	Intubación orotraqueal con o sin ventilación mecánica	

que los cambios en la composición de la microbiota intestinal se asocian a una variedad de enfermedades neurológicas como la MG, de hecho se sabe que existe un eje microbiota-intestino-cerebro que influye sobre la función cerebral de diversas formas.⁷ La disbiosis de la microbiota intestinal en la MG reduce la producción de ácidos grasos de cadena corta, metabolitos generados por bacterias intestinales que pueden influir en la integridad de la barrera intestinal, regular la inmunidad entérica y entrar en la circulación sistémica para modular las respuestas inflamatorias periféricas, la neuroinflamación y la actividad del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, además de proteger la barrera hematoencefálica; es decir, regulan directa o indirectamente la estructura y función cerebral.⁸

Igualmente, la microbiota intestinal es un regulador central del sistema inmunológico, lo que indica que su disbiosis podría estar involucrada en la patogénesis de esta entidad.⁷ Así pues, la persistencia de la disbiosis intestinal junto a otros desencadenantes a pesar del cumplimiento de una terapia óptima, impide la resolución completa de los síntomas, pudiendo ser catalogada como MG refractaria sin realmente serlo. En este caso los distintos focos infecciosos persistentes, sumados a la terapia inicial subóptima, favorecieron una evolución tórpida, evidenciándose luego una mejoría al ser debidamente tratado.

La confirmación de esta enfermedad viene dada por la presencia de AChR o anticuerpos contra proteínas asociadas al receptor muscular (p. ej., tirosina quinasa específica del músculo o receptor de lipoproteína de baja densidad relacionada con la proteína).⁴ Para ese momento en Venezuela solo se disponía de AChR, los cuales resultaron negativos, no pudiéndose catalogar como MG seronegativa puesto que lo que la define es la ausencia de los anticuerpos antes mencionados.⁹

Las pruebas de electrodiagnóstico como la ENR son positivas en aproximadamente el 75 al 80% de los pacientes con MG generalizada, su sensibilidad mejora con una debilidad más severa y puede ser superior al 90 % en pacientes con crisis miasténica,¹⁰ resultando positiva en este caso. Además se realizó electromiografía que reportó poliradiculoneuropatía axonal motora de miembros inferiores y de musculatura paravertebral axial, quizás de origen endocrino metabólico. En la angioresonancia cerebral se objetivó lesión sacular de arteria carótida interna izquierda que no explicaba la clínica del paciente, pero excluyó lesiones isquémica, hemorrágica o tumoral; y con la TC torácica se descartó patología tímica asociada.

El tratamiento debe: 1) eliminar desencadenantes, 2) aumentar la cantidad de acetilcolina disponible en la unión neuromuscular para atenuar la sintomatología, 3) atacar la desregulación

MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA Y DISBIOSIS INTESTINAL EN UN ADULTO MAYOR

inmunitaria subyacente con la terapéutica correcta y oportuna, 4) tratar enfermedades autoinmunes y tímicas asociadas. La mejoría del paciente fue evidente al cumplir cada objetivo.

Es importante hacer una evaluación integral del individuo con clínica sugestiva de MG que incluya la edad, el funcionalismo orgánico, sus comorbilidades y los focos infecciosos activos, lo que permitirá elegir los protocolos de tratamiento más adecuados según la evidencia científica existente.

REFERENCIAS

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:46.
2. Dresser L, Włodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med.* 2021;10(11):2235.
3. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. *Med Fam SEMERGEN.* 2018;44(5):351-4.
4. García-Estevez DA, Fraga-Bau A, García-Sobrino T, Mederer-Hengstl S, Pardo-Fernández J. Epidemiología de la miastenia grave en la península ibérica y Latinoamérica. *Rev Neurol.* 2023;76(2):59-68.
5. Zhu Y, Wang B, Hao Y, Zhu R. Clinical features of myasthenia gravis with neurological and systemic autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1223322.
6. America TF of the MSAB of the MGF of, Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology.* 2000;55(1):16-23.
7. Liu L, Wang H, Chen X, Xie P. Gut microbiota: a new insight into neurological diseases. *Chin Med J (Engl).* 2023;136(11):1261-77.
8. O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Mol Cell Endocrinol.* 2022;546:111572.
9. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology.* 2007;68(8):609-11.
10. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Contin Minn.* 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1978-2005.