

Miastenia gravis ocular: caracterización de una serie de pacientes

Ocular myasthenia gravis: characterization of a series of patients

Cristóbal A. Nazar¹, Sylvia A. Araneda¹, Álvaro E. Morgado¹, Cristián M. Salgado¹.

Resumen

Objetivo: describir y analizar una serie de pacientes con diagnóstico de Miastenia gravis ocular (MGO). **Métodos:** estudio retrospectivo de carácter descriptivo, de pacientes evaluados por sospecha de MGO entre marzo de 2011 y julio de 2016 por el equipo de Oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile. **Resultados:** se realizó el diagnóstico de MGO en 16 pacientes: 10 mujeres (62,5%) y 6 hombres (37,5%). Sólo 1 paciente (6,25%) presentó generalización durante el periodo de seguimiento. En esta serie, la mitad de los pacientes (N=8) eran eutiroideos, 3 (18,75%) eran hipotiroideos y 2 (12,5%) eran hipertiroideos. Respecto al tratamiento, 7 (43,75%) pacientes recibieron un inhibidor de la acetil-colinesterasa como única terapia durante el período de seguimiento. Por otro lado, 3 pacientes (18,75%) recibieron inhibidor de la acetil-colinesterasa más corticoide como tratamiento. **Conclusiones:** esta serie de pacientes con MGO destaca por su predominio femenino, lo infrecuente de las generalizaciones y la mayor asociación con patología tiroidea a lo usualmente reportado. La evidencia actual destaca la posibilidad de considerar la terapia corticoidal como primera opción de tratamiento en estos pacientes.

Palabras clave: miastenia gravis; miastenia gravis ocular; test del hielo; test de neostigmina; hipertiroidismo.

Abstract

Purpose: to describe and analyze a series of patients diagnosed with ocular myasthenia gravis (OMG) **Methods:** a retrospective descriptive study of patients evaluated for suspicion of OMG between March 2011 and July 2016 by the Ophthalmology team of the Pontificia Universidad Católica de Chile. **Results** Sixteen patients were diagnosed with OMG. There were 10 women (62.5%) and 6 men (37.5%). Only one patient (6.25%) presented generalization during the follow-up period. In this series, half of the patients (N = 8) were euthyroid, 3 (18.75%) were hypothyroid, and 2 (12.5%) were hyperthyroid. Regarding treatment, 7 (43.75%) patients received an acetylcholinesterase inhibitor as sole therapy during the follow-up period. On the other hand, three patients (18.75%) received acetylcholinesterase inhibitor plus corticosteroids as treatment. **Conclusions** this series of patients with MGO stands out for its female predominance, the infrequent of the generalizations and the greater association with thyroid pathology than usually reported. Current evidence highlights the possibility of considering corticoid therapy as the first treatment option in these patients.

Keywords: myasthenia gravis; ocular myasthenia gravis; ice test; neostigmine test; hyperthyroid.

Fecha de envío: 17 de febrero de 2019 - Fecha de aprobación: 27 de septiembre de 2019

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune secundaria a una pérdida patológica de los receptores nicotínicos postsinápticos de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular.

Se caracteriza clínicamente por debilidad fluctuante de la musculatura esquelética, empeorando en las tardes y que se acentúa con actividades que requieren el uso prolongado de esta musculatura. Dentro de sus manifestaciones es posible encontrar: ptosis palpebral, estrabismo, debilidad facial, disartria, disfagia, y disnea (Porter & Salter, 2005).

(1) Departamento de Oftalmología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Autor de correspondencia: canazar@uc.cl



Afecta a personas de cualquier raza, edad y no existe una predilección geográfica. Se estima una prevalencia de 5 a 15 casos por 100000 personas con una incidencia anual de 4-11 por millón. En globo, afecta en una proporción 3:2 a mujeres y hombres respectivamente. Su incidencia es edad y género dependiente; la edad promedio de inicio de la enfermedad es de 28 años para las mujeres y de 42 años para los hombres (Sommer *et al.*, 1993; Pelak & Galetta, 2001; Elrod, 2004)

Actualmente, la MG puede ser dividida en subgrupos, según la clasificación entregada por la *Myasthenia Gravis Foundation of America*, que gradúa al paciente en relación a la severidad del cuadro (Jaretzki *et al.*, 2000) (tabla 1).

Tabla 1: Clasificación de Miastenia Gravis.

Grupo I	Miastenia gravis ocular
Grupo II	Generalizada leve
Grupo III	Generalizada moderada
Grupo IV	Generalizada severa
Grupo V	Generalizada que requiere ventilación mecánica

Nos referimos a miastenia gravis ocular (MGO) cuando la enfermedad está limitada a los músculos extraoculares (MEO), al elevador del párpado superior y al orbicular del ojo, sin afectación de otros músculos (Porter & Salter, 2005).

Se estima que el 50% de los pacientes con MG debutan con sintomatología exclusivamente ocular, principalmente ptosis y diplopia, sin otros signos de debilidad muscular. Dos tercios de estos pacientes progresarán a la forma generalizada, con sintomatología bulbar y de extremidades, dentro de un plazo de 2 a 3 años, mientras que, en el tercio restante, la enfermedad continuará limitada a los ojos. No existe una manera confiable, clínica o de laboratorio, de distinguir quienes progresarán a la forma generalizada de aquellos que se mantendrán sólo con compromiso ocular.

En este estudio se analiza de forma retrospectiva una serie de pacientes con diagnóstico o sospecha de miastenia gravis ocular (MGO). Se describen las características clínicas de ésta y se compara con lo reportado en la literatura.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo de carácter descriptivo en el cual se incluyeron pacientes con sospecha de MGO evaluados por el equipo de oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre marzo de 2011 y julio de 2016. Se utilizó el sistema de ficha electrónica de la institución para registrar los datos.

Los parámetros analizados fueron: distribución por género y edad al momento del estudio y del diagnóstico de MGO, características clínicas de los pacientes, diagnósticos definitivos de los pacientes tras el estudio inicial, resultado test hielo, resultados de test de neostigmina, tratamiento y coexistencia de enfermedad tiroidea y timoma.

Para realizar el diagnóstico de MGO, se consideró necesario una historia y examen clínico compatible con el cuadro, confirmado por algún test diagnóstico, test de hielo o neostigmina.

El test de hielo se realizó de acuerdo al siguiente esquema: medición de hendidura palpebral o ángulo de estrabismo. Luego, se da 1 minuto de reposo con los ojos cerrados, tras lo cual, se vuelve a medir. Posteriormente, se aplica hielo sobre párpado superior por 2 o 5 minutos (el primero en caso de ptosis y el segundo si es estrabismo). Transcurrido este período de tiempo, se vuelve a realizar las mediciones. Se consideró positivo si a los 2 minutos hubo un aumento de al menos 2 mm de la hendidura palpebral o si a los 5 minutos una disminución de al menos el 50% del ángulo de desviación o una reducción de al menos 10 dioptrías prismáticas (DP) en caso de estrabismo mayor a 20 DP.

Todos los test de neostigmina fueron realizados en el servicio de oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, a excepción de 1 caso, de acuerdo a protocolo: suspender agentes con efecto anticolinesterasa al menos 8 horas antes de la prueba. Administrar atropina, a una dosis de 0,5 mg intramuscular 30 minutos antes de la administración de la neostigmina. Luego aplicar neostigmina 1,5 mg intramuscular y valorar respuesta durante los próximos 30 minutos. Se utilizaron los mismos criterios que en el test del hielo para considerar la prueba como positiva.

Los exámenes de función tiroidea no estaban disponibles en 3 pacientes.

Resultados

Se evaluaron 27 pacientes con sospecha de MGO, de los cuales el 62,96% (N=17) eran mujeres y el 37,03% (N=10) fueron hombres. La edad promedio fue de 48,96 años (rango de edad 21-79 años).

En base a la evaluación clínica y pruebas diagnósticas complementarias; los principales diagnósticos realizados fueron los siguientes: MGO en el 59,25% de los pacientes y endotropía adquirida en el 14,81% de los pacientes (figura 1).

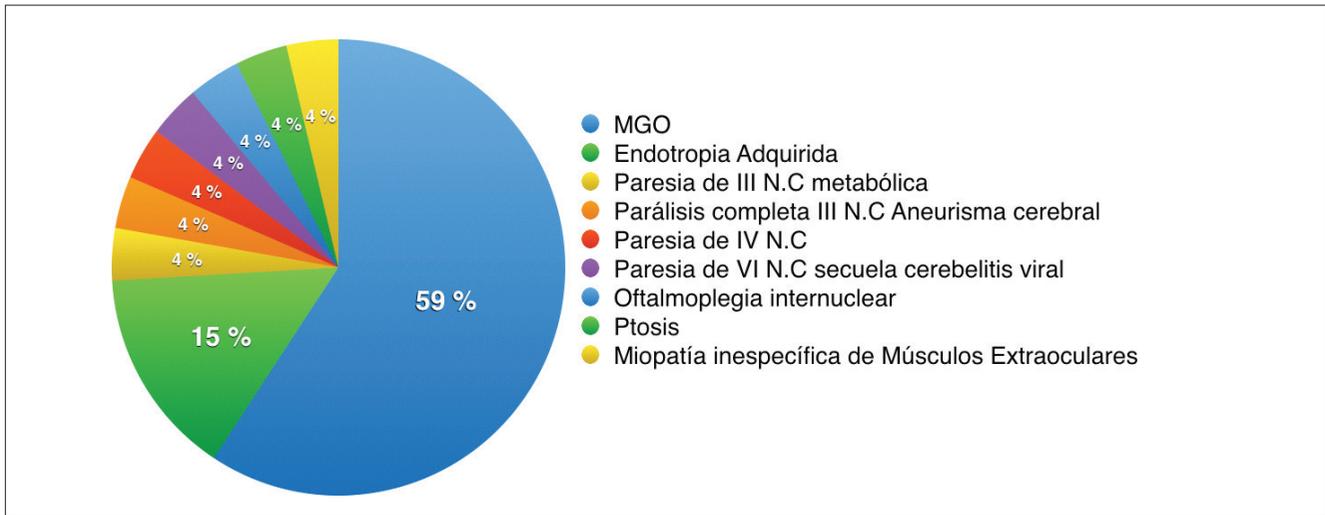


Figura 1: Diagnósticos de los pacientes estudiados con sospecha de MGO.

De los 16 pacientes con diagnóstico de MGO, un 62,5% correspondió a mujeres (N=10) y un 37,5% a hombres (N=6). La edad promedio del grupo al momento del diagnóstico fue de 50,9 años. En el caso de las mujeres la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 45,6 años y de 59,8 años para los hombres. El tiempo de seguimiento promedio fue de 9,4 meses.

Respecto a la sintomatología al debut por el cual consultaron los pacientes, el 50% (N=8) de ellos fue por ptosis más diplopia binocular. En segundo lugar, la diplopia binocular sin ptosis fue el motivo de consulta en el 43,75% (N=7). Finalmente, en sólo un paciente (6,25%, N=1), el motivo de consulta fue por ptosis sin diplopia (tabla 2).

Tabla 2: Características grupo de pacientes con MGO.

Género	Mujeres: N=10 (62,5%) Hombres: N=6 (37,5%)
Edad (años)	Total: 50.93 (19.0*, 21-79**) Mujeres: 45.6 (21.94*, 21-79**) Hombres: 59.83 (8.64*, 46-67**)
Seguimiento	9,43 meses (13.1*, 1 - 48 meses**)
Forma de presentación	Ptosis y diplopia N=8 (50%) Diplopia exclusiva N=7 (43.75%) Ptosis exclusiva N=1 (6.25%)
Generalización	N=1 (6,25%)
Asociación con patología tiroidea	Eutiroideos N=8 (50%) Hipotiroideos N=3 (18.75%) Hipertiroideos N=2 (12.5%)

Promedio. *Desviación estándar. **Rango.

Al examen oftalmológico, el 87,5% (N=14) de los pacientes con diagnóstico de MGO presentaron algún tipo de estrabismo in-comitante. El 64,2% de ellos (N=9) eran de tipo horizontal, 21,4% (N=3) horizontal con componente vertical y 14,2% (N=2) eran de tipo vertical exclusivamente (tabla 3).

En relación a las pruebas diagnósticas utilizadas, se realizó el test del hielo en el 37% de los pacientes (N=10) con sospecha de MGO; el test de neostigmina se realizó en el 70,3% (N=19) de ellos. No se realizó el test de neostigmina en 8 pacientes. En 4 de ellos dado que la clínica era muy sugerente de MGO con test de hielo positivo, 1 paciente con diagnóstico de MGO hecho previamente, 1 paciente evaluado previamente por el equipo de neurología con test de tensilon positivo, y finalmente, 1 paciente con clínica altamente sugerente de MGO al que se le solicitó dicho test, pero se perdió de los controles.

También se reportó el signo de *Cogan's lid twitch* en 5 pacientes con sospecha de MGO. Este signo característico, pero no patognomónico de MGO, puede ser visto cuando el paciente mira hacia abajo por un período de 10 a 20 segundos y luego realiza un movimiento sacádico que lo lleve a posición primaria de mirada; siendo posible observar una elevación excesiva del párpado superior y una retracción transitoria de éste, para luego volver a la ptosis inicial (Elrod, 2004). Adicionalmente, en 4 pacientes con sospecha de MGO se realizó electromiografía de fibra única.

En esta serie, sólo 1 paciente (6,25%) presentó generalización durante el período de seguimiento. Este caso correspondió a un hombre de 67 años con compromiso otorrinolaringológico y de la musculatura proximal de extremidades superiores, 3 meses posteriores al diagnóstico de MGO.

Tabla 3: Características del estrabismo grupo MGO.

Estrabismo horizontal	9 (64,2%)
• Estrabismo Horizontal – Divergentes	7
• Estrabismo Horizontal – Convergentes	2
Horizontal con componente Vertical	3 (21,4%)
Vertical	2 (14,2%)
Estrabismo (total)	14 (100%)

En cuanto a asociación con patología tiroidea, el 50% de los pacientes (N=8) eran eutiroideos, 18,75% (N=3) hipotiroideos y el 12,5% (N=2) hipertiroideos. Ambos pacientes hipertiroideos, presentaron orbitopatía distiroidea. Estos 2 pacientes además de la sintomatología de MGO presentaron exoftalmos, signos clínicos congestivos típicos de la orbitopatía distiroidea y un engrosamiento de los vientres musculares al evaluarlos con TC de órbitas. La asociación con timoma fue estudiada en todos los pacientes, diagnosticándose en sólo uno de ellos (6,25%, n=1) (tabla 2).

Respecto al tratamiento, el 43,75% de los pacientes (N=7) recibieron piridostigmina (Mestinon) como terapia exclusiva durante el período de seguimiento. Por otro lado, 3 pacientes (18,75%) recibieron piridostigmina y prednisona como tratamiento; en estos 3 casos, la prednisona fue adicionada con posterioridad al inhibidor de la acetilcolinesterasa. Los 6 pacientes restantes (37,5%), no recibieron terapia farmacológica durante el período de seguimiento.

Discusión

Para nuestro conocimiento, esta es la primera serie publicada de pacientes chilenos con miastenia gravis ocular. Cabe destacar que han sido publicadas otras series nacionales, pero con la forma generalizada (Perucca *et al.*, 2006; González *et al.* 2018).

En este estudio la edad promedio al momento del diagnóstico fue mayor que lo reportado en la literatura, habitualmente a fines de la cuarta década; lo que pudiese explicarse por el amplio rango de edades de los pacientes de la serie, principalmente en el grupo de mujeres. Sin embargo, para el grupo de hombres, se ajusta más a lo reportado en la literatura; siendo el debut a edades más avanzadas que las mujeres, habitualmente después de los 40 años (Elrod, 2004).

Destaca en nuestra serie la mayor preponderancia de mujeres, con una relación mujer-hombre casi 3:2, que corresponde a lo clásicamente reportado en la literatura para la forma generalizada, y no así para la forma ocular, en la que típicamente se describe un predominio masculino (Barton & Fouladvand, 2000; Gilbert & Savino, 2007; Vaphiades *et al.*, 2012). Cabe plantearse si esta característica de

nuestra serie pudiese ser predictor de generalización en gran parte de estos pacientes a futuro, tomando en cuenta que el 50-60% de los pacientes con la forma generalizada debutan con compromiso ocular (Sommer *et al.*, 1993; Pelak & Galetta, 2001; Elrod, 2004).

En esta serie, sólo 1 paciente (6,25%) presentó generalización a los 3 meses luego del debut, lo cual difiere con lo expuesto en la literatura; donde se estima que dos tercios de los pacientes que debutan sólo con compromiso ocular progresarán a la forma generalizada, con sintomatología bulbar y de extremidades, dentro de un plazo de 2 a 3 años, mientras que en el tercio restante, la enfermedad continuará limitada a la forma ocular (Sommer *et al.*, 1993; Pelak & Galetta, 2001). Nuestros resultados pudiesen explicarse por el período relativamente corto de seguimiento, que en promedio fue de 9,43 meses.

Es llamativa la asociación con patología tiroidea en nuestro estudio, que fue cercana al 30%; un 18% pacientes con tiroiditis Hashimoto y un 12% con enfermedad de Graves, mientras que en la literatura se reporta una asociación de un 7% y un 3% para enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto respectivamente (Gilhus *et al.*, 2015). En un estudio retrospectivo de 291 pacientes con MG, las alteraciones tiroideas estuvieron presentes en un 20% (59 pacientes), siendo el hipertiroidismo el más frecuente 17,5% (51 pacientes) (Ratanakorn & Vejjajiva, 2002). Esta mayor asociación con enfermedad tiroidea y preponderancia de tiroiditis de Hashimoto podría explicarse por la alta prevalencia de patología tiroidea en nuestra población. Según la encuesta nacional de salud 2009-2010, a nivel país, la prevalencia de hipotiroidismo es del 19,3%, mientras que la de hipertiroidismo es del 1,2%.

Para el diagnóstico de MGO, es necesario mantener un alto índice de sospecha en cualquier paciente con ptosis, diplopía y signos de debilidad muscular que a la anamnesis o examen oftalmológico sean fluctuantes y variables (Elrod, 2004). El diagnóstico de MGO a menudo puede ser hecho basado en la evaluación clínica del paciente, pero en algunos casos puede ser necesario recurrir a test diagnósticos para su confirmación (Luchanok & Kaminski, 2008). El test del hielo, según lo reportado en la literatura, posee una sensibilidad y especificidad de 90% y 100% respectivamente (Elrod, 2004). Por consiguiente, ésta sería una herramienta de gran ayuda, dado que es rápido, fácil de aplicar, inocuo y barato; ahorrando la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas más invasivas, con efectos adversos potenciales y de costos más elevados. En nuestro estudio el test de neostigmina fue ampliamente utilizado. En la literatura se reporta un rendimiento para el diagnóstico de MGO una sensibilidad y especificidad de 86%-97% y 83% respectivamente. Además se agrega, que se debe evaluar con scanner de tórax la asociación a timoma, dada su implicancia terapéutica.

En cuanto al tratamiento, su objetivo es mejorar la ptosis, la diplopía y prevenir la generalización (Elrod, 2004). En nuestra serie casi en la mitad de los casos se inició con un inhibidor de la acetil colinesterasa (piridostigmina), dejando a la terapia corticoesteroidal de segunda línea. En la literatura, en general, se avala a los parasimpaticomiméticos como tratamiento de primera línea (Vaphiades *et al.*, 2012), sin embargo, su manejo es controversial, dado principalmente por la falta de evidencia a partir de estudios clínicos randomizados; por lo que su manejo se ha obtenido a partir de estudios retrospectivos, estudios de miastenia generalizada y recomendación de expertos (Elrod, 2004). La revisión Cochrane tanto del año 2006 y 2012 señalaron que no era posible obtener conclusiones significativas acerca de la eficacia de cualquier forma de tratamiento para la miastenia ocular. Sin embargo, también señala que los corticoides y azatioprina pueden ser beneficiosos en la reducción del riesgo de progresión a la forma generalizada (Benatar & Kaminski, 2006; Benatar & Kaminski, 2012). Otros estudios también señalan que los corticoides disminuirían el riesgo de generalización y que además serían más efectivos en el control de síntomas (Vaphiades *et al.*, 2012). Por consiguiente, sería posible considerar la incorporación precoz de corticoides orales a anticolinesterásicos en pacientes que debutan con la forma ocular de la enfermedad.

Las limitaciones de este estudio son debido a su diseño retrospectivo; las evaluaciones a los pacientes sospechosos de MGO no fueron completamente uniformes, tanto en la clínica como en el estudio con test diagnósticos, pudiendo incorporar algún sesgo en los resultados del estudio. Otra limitación fue el tiempo de seguimiento, el cual puede estar subestimando las generalizaciones en esta serie.

Como conclusiones, este es el primer estudio que describe las características de una serie de pacientes con miastenia gravis ocular de nuestro país. Son interesantes las características epidemiológicas de esta serie, por su predominio femenino, lo infrecuente de las generalizaciones y la mayor asociación con patología tiroidea. Un estudio con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado sería de utilidad para confirmar estos hallazgos. Además, destacar al test de hielo como una valiosa herramienta de apoyo diagnóstico, y que puede ser aplicado fácilmente; por lo que recomendamos hacerlo de forma rutinaria en todo paciente con sospecha de MGO.

Finalmente, quisiéramos resaltar el rol que tendría la terapia corticoesteroidal como primera aproximación al tratamiento, en vista de la evidencia actual.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener interés comercial ni han recibido apoyo económico.

Referencias

- Barton JJ & Fouladvand M. (2000). Ocular aspects of myasthenia gravis. *Seminars in Neurology*, **20**, 7–20.
- Benatar M & Kaminski H. (2006) Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Benatar M & Kaminski H. (2012). Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Elrod RD & Weinberg DA. (2004). Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology Clinics of North America* **17**, 275–309.
- Gilbert ME & Savino PJ. (2007). Ocular myasthenia gravis. *International Ophthalmology Clinics* **47**, 93–103.
- Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB & Owe JF. (2015). Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *European Journal of Neurology* **22**, 17–23.
- González LR, Riquelme UA, Fuentealba SM, Canales ZJ, Fuentes EA, Saldías FR, et al., (2018). Results of extended transsternal thymectomy for Myasthenia gravis. Experience with 58 patients. *Revista Médica de Chile* **146**, 460–9.
- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS & Sanders DB. (2000). Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* **12**, 16–23.
- Luchanok U. & Kaminski HJ. (2008). Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Current Opinion in Neurology* **21**, 8–15.
- Ministerio de Salud de Chile (2009-2010) .Encuesta Nacional de Salud Chile. ENS 2009-2010. Tomo II, capítulo V. Resultados. Accedido en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb-03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> el 17 de mayo de 2018.
- Pelak VS & Galetta SL. (2001). Ocular Myasthenia Gravis. *Current Treatment Options in Neurology* **3**, 367–76.
- Perucca E, Cuellar J, Ricci A, Altamirano A, Cuadra C & Sáez M. (2006). Miastenia gravis, embarazo e impacto perinatal. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. **71**, 201-206.
- Porter NC & Salter BC. (2005). Ocular Myasthenia Gravis. *Current Treatment Options in Neurology* **7**, 79–88.

Ratanakorn D & Vejjajiva A. (2002). Long-term follow-up of myasthenia gravis patients with hyperthyroidism. *Acta Neurologica Scandinavica* **106**, 93–8.

Sommer N, Melms A, Weller M & Dichgans J. (1993). Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmology* **84**, 309–33.

Vaphiades MS & Bhatti MT, Lesser RL. (2012). Ocular myasthenia gravis. *Current Opinion in Ophthalmology* **23**,537–42.