

MIASTENIA GRAVIS FAMILIAR: MADRE E HIJA

Azarkane K, Macías-Arribi M, Doperto-Fernández A, Tuñas-Gesto C, Expósito-Ruiz I, Suárez-Castro E, Aneiros-Díaz A, Rodríguez-Yáñez M, Abella-Corral J, Llaneza-González MA.,
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), Ferrol, A Coruña.

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es un trastorno autoinmune que afecta la transmisión neuromuscular. Aunque habitualmente es una enfermedad esporádica, se han descrito casos de miastenia gravis familiar (MGF). Su fenotipo es muy parecido al de la esporádica, pero puede diferir en algunos aspectos como un inicio más temprano sobre todo en hombres, una progresión más lenta y más benigna, con menos fluctuaciones clínicas y una tasa de morbilidad y mortalidad más baja. Se presentan dos casos de MG en una misma familia (madre e hija).

OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica acerca del carácter hereditario de la enfermedad.

MÉTODOS

• CASO CLÍNICO 1 (madre):

Mujer de 97 años, diagnosticada de MG en el año 1997 ante clínica de ptosis ocular y debilidad generalizada. La exploración neurológica destacó una ptosis derecha, movimientos oculares normales, no diplopía, y fuerza aparentemente normal a nivel de las extremidades superiores con 20 abducciones con cierto cansancio. Las pruebas complementarias revelaron Ac anti- R Ach positivos (3,6), una lesión quística en mediastino anterior compatible con un quiste tímico en la tomografía computarizada de tórax, y una función tiroidea normal. Se pautó piridostigmina como tratamiento y la evolución ha sido favorable. La paciente padeció ocasionalmente unos episodios de disnea, atragantamientos y disfagia a sólidos y a líquidos, se descartó en primer lugar un posible origen cardíaco o respiratorio y se resolvieron con corticoides.

• CASO CLÍNICO 2 (hija):

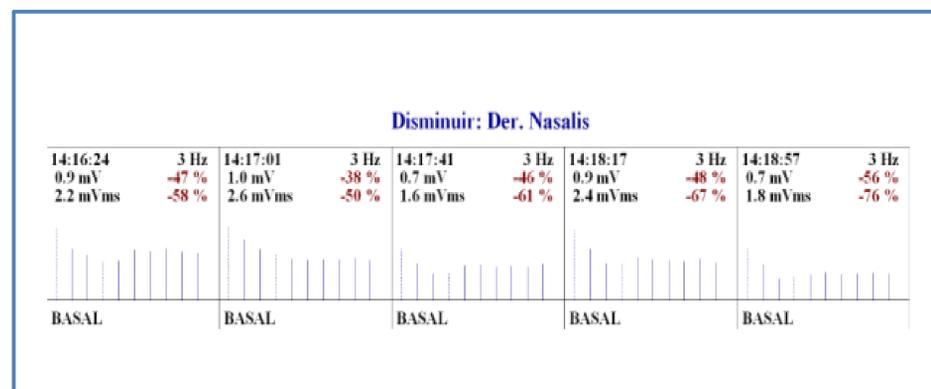
Mujer de 75 años, que ingresó en neurología desde hace cuatro meses por sospecha de MG ante una clínica de disfonía y disfagia. Como antecedente destacable, fue intervenida quirúrgicamente hace dos años por ptosis palpebral.

La exploración neurológica reveló una disartría moderada, disfonía que empeora a lo largo de la exploración, ptosis palpebral bilateral hasta el borde superior de pupila asimétrica, y debilidad cervical. La fuerza en extremidades superiores ha sido: proximal 4-/5, distal 4+/5 derecha y 5/5 izquierda, mientras que en extremidades inferiores ha sido: 3/5 proximal (en relación con prótesis bilateral de cadera), y distal normal. Los reflejos osteotendinosos: bicipital y estiloidial ++ bilateral, patelar derecho++, izquierdo hipoactivos, y aquileos no evocables.

Los análisis de sangre revelaron unos Ac anti-R Ach positivos (6, 16) y una función tiroidea normal.

La electromiografía mostró hallazgos consistentes con un trastorno postsináptico de la transmisión neuromuscular sin datos indicativos de una enfermedad de neurona motora con afectación bulbar. La radiografía simple, la tomografía computarizada del tórax, y la resonancia magnética han sido normales.

Se le diagnostica MG y se inicia el tratamiento con piridostigmina, con evolución favorable.



EMG del caso 2: Estimulación nerviosa repetitiva a bajas frecuencias (3Hz) del nervio facial derecho con registro en musculus nasalis muestra una respuesta decremental significativa y reproducible.

DISCUSIÓN

La prevalencia de MG específica por edad es mayor en individuos con familiares de primer grado afectados con MG, siendo hasta ocho veces más que en la población general.

La MGF tiende a ocurrir en edades más tempranas, sin embargo, en los últimos años se constató un aumento en la frecuencia de inicio tardío (≥ 65 años) que se relacionó con posibles factores ambientales aún desconocidos.

Varios estudios sugirieron que las mujeres están más predispuestas que los hombres debido a la presencia de unos alelos de riesgo, sin embargo, otros estudios no llegaron a encontrar una diferencia significativa entre ambos sexos.

El riesgo relativo para padecer MGF cambia en función de la relación familiar, siendo más significativo en hermanos (17.85 %, sobre todo en gemelos monocigóticos), seguido en padres (5.82 %) y en último lugar en hijos (5.33%). El sexo del familiar afectado no influye en el riesgo relativo de padecer la enfermedad.

La MGF se asemeja a la enfermedad esporádica en cuanto a las manifestaciones clínicas. Todas las formas clínicas pueden estar representadas en la misma familia.

La coincidencia del timoma y MG en la misma familia se relacionó con una translocación equilibrada t(14; 20) y t(q24; p12).

Los individuos con familiares de primer grado afectados con MG son más susceptibles de padecer otras enfermedades autoinmunes, tal como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, el lupus eritematoso sistémico, y la enfermedad tiroidea autoinmune.

El diagnóstico se basa sobre la historia clínica, los Ac anti R-Ach, los Ac anti-Musk, y las pruebas electromiográficas. Más de la mitad de los casos suelen presentar Ac-Anti R-ach positivos. En el resto, el test de edrofonio y la EMG pueden ayudar a confirmar el diagnóstico.

CONCLUSIÓN:

MGF es una enfermedad poco frecuente. El hecho de tener un familiar afectado de MG está asociado con un alto riesgo de padecer MGF, y también de otras enfermedades autoinmunes. Los factores genético-ambientales relacionados con su patogenia no se conocen con profundidad. Por lo cual, ante una clínica compatible en distintos miembros de la familia, hay que tener en cuenta esta entidad.

La etiología sigue siendo desconocida, y se piensa que se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales.

El antígeno leucocitario humano (HLA) es el principal factor de riesgo genético. Sin embargo, su asociación con MGF ha sido un punto de controversia, puesto que no se ha podido vincular un solo haplotipo HLA a la presencia de la enfermedad. (Tabla 1)

País (año)	España(2016)	Japan (2016)	China (2012)	Noruega(2012)	Southern Iranian (2012)
HLA	DRB1 * 15: 01	DR15	DQA1 * 0301 DQB1*0501	DR15 DRB1*15:01.	DQA1 * 0101/2 DQB1 * 0502

Tabla 1. Asociación de HLA con MGF según diferentes estudios.

Los genes CTLA4, TNIP1, y PTPN22 se han sugerido también como factores de susceptibilidad. Éstos dos últimos además de HLA-B * 08 se asociaron con MGF de inicio temprano.

Los factores ambientales tienen un papel importante en la patogenia, tal como el nivel socioeconómico bajo, el inicio temprano del hábito de fumar, y la infección por el virus de la hepatitis B o C. La variabilidad de la prevalencia entre diferentes países sugiere una posible interacción genético-ambiental (Tabla 2).

País	Año	Casos	Población estudiada	Prevalencia por millón
Taiwan	1995–2013	6,638	23,422,955	280
Italia	2008	119	493,753	240
Korea	2010–2014	10,138	47,990,000	129.9
Holanda	2011–2012	671	4,929,344	167
Noruega	2008–2009	534	4,858,199	138

Tabla 2. Prevalencia de MG en varios países.

BIBLIOGRAFÍA:

- Liu FC, Kuo CF, See LC, Tsai HI, Yu HP. Familial aggregation of myasthenia gravis in affected families: a population-based study Clin Epidemiol. 2017 Nov 29;527-535.
- Salvado M, Canela M, Ponseti JM, Lorenzo L, Garcia C, et al., Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. Journal of the Neurological Sciences 360 (2016) 110–114.
- Feng HY, Liu WB, Luo CM, Yang LX, Wei Fang W, et al., A retrospective review of 15 patients with familial myasthenia gravis over a period of 25 years. Neurol Sci (2012) 33:771–777.
- Chen Y, Wang W, Wei D, Yang L. Three cases of myasthenia gravis from one family with variations in clinical features and serum antibodies. Neuromuscular Disorders 22 (2012) 286–288.