

Factores de transformación de la miastenia gravis ocular en su forma generalizada

Patricia Pontón-Méndez, Carmen Gordón-Bolaños, Nuria Alonso-Santander, Ian Roberts Martínez-Aguirre. Oftalmología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos.

PALABRAS CLAVE: Miastenia Gravis Ocular, Miastenia Gravis Generalizada, conversión, Anticuerpos Anti-RAch.

KEYWORDS: *Ocular Myasthenia Gravis, Generalised Myasthenia Gravis, conversion, Anti-Rach Antibodies.*

Especialidades: Medicina General. Otorrinolaringología. Neumología. Neurología. Oftalmología. Urgencias.

Enlace revista original: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562855/>

ABSTRACT

Este artículo trata de discernir los factores de riesgo y protectores frente a la conversión de la miastenia gravis ocular (MGO) en miastenia gravis generalizada (MGG), así como el tiempo hasta la conversión, en pacientes con anticuerpos para el receptor de acetilcolina positivos (Ac Anti-RAch).

Para ello se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo que evidenció una incidencia de conversión de 14 por cada 100 pacientes-año. Por una parte, el sexo femenino, el hábito tabáquico y las anomalías tímicas estaban relacionadas con un mayor riesgo de conversión. Por otra parte, el uso de agentes inmunosupresores y piridostigmina parecían ser factores protectores.

Se hipotetiza, por tanto, que las características del paciente, y sus hábitos, así como la presentación clínica de la MGO y su tratamiento pueden influir en la conversión a MGG.

This article tries to discern risk and protective factors of conversion of ocular myasthenia gravis (OMG) to general myasthenia gravis (GMG), as well as time to conversion, in patients with positive acetylcholine receptor antibodies (Ab Anti-RAch).

For this purpose, a retrospective cohort study was designed. It showed an incidence of conversion of 14 per 100 patients-year, in which female sex, smoking habits and thymic abnormalities were related to an increased risk of conversion. Meanwhile, the use of immunosuppressive agents and pyridostigmine appeared to be protective factors.

Therefore, it is hypothesized, that the characteristics of the patient, and their habits, as well as the clinical presentation of the OMG and its treatment may influence the conversion to MGG.

ARTÍCULO

La miastenia gravis ocular (MGO) es un trastorno inmunológico que afecta a los músculos, cuya característica principal es la fatigabilidad que resulta en diplopia binocular y ptosis. Entre 30 y 80% de los pacientes experimentan una conversión hacia la miastenia gravis generalizada (MGG), que se caracteriza por debilidad de extremidades, síntomas bulbares y fallo respiratorio.

Se recogieron los datos de todos los pacientes mayores de 18 años con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (Ac antiRach) positivos, diagnosticados de MGO (por ptosis fluctuante y/o diplopia con Ac antiRach positivos) en el Hospital Thai Red Cross Emerging Infectious Disease Health Science entre julio del 2009 y diciembre del 2016.

De los 184 pacientes reclutados con Ac antiRach, 71 fueron incluidos en el análisis. De ellos 35 permanecieron sin transformación hacia MGG (grupo MGO) y 36 sufrieron transformación a dicha forma (grupo MGG). La duración media del seguimiento fue de 4,91 años (RI 2,98-6) en los primeros, y de 0,78 años en los segundos (RI 0,18-2,47).

Las Odds Ratio (OR) de conversión a MGG, con un intervalo de confianza (IC) del 95% fueron respectivamente de 2,15 (0,81-5,67) para la variable “sexo femenino”, 2,64 (0,81-8,62) para “historia de tabaquismo” y de 3,82 (1,20-12,18) para “anomalías tímicas”, como factores de riesgo. Los factores protectores, como la toma de inmunosupresores o piridostigmina fueron de 0,29 (0,11-0,78), y de 0,16 (0,032-0,78) respectivamente. La edad de instauración de la MGO o la presencia de otros trastornos autoinmunes no se asoció de una manera significativa con la tasa de conversión. Los resultados obtenidos con la regresión logística multivariable coincidían con los resultados de la univariable, comentada previamente, y con los resultados de los modelos proporcionales de Cox.

En cuanto a la incidencia y los factores de riesgo hasta el momento de la conversión, cabe resaltar que la incidencia general fue de 14 por cada 100 pacientes-año (IC 10,09-19,4). La mediana de tiempo a la conversión fue de 4,97 años, siendo 2,94 para la variable “sexo femenino”, 1,85 para “historia de tabaquismo” y 1,25 para “anomalías tímicas”. Nuevamente presentaron un retraso en la conversión los pacientes usuarios de inmunosupresores y piridostigmina, con una mediana de conversión de 12,49 años. Los resultados mantuvieron esta tendencia a los 2, 4 y 6 años de seguimiento.

COMENTARIO

Estudios previos ya demostraron unas mayores tasas de conversión hacia MGG en relación al factor “sexo femenino” y “anomalías tímicas”, así como menor tasa en los pacientes usuarios de inmunosupresores^{1,2}. En cuanto a factores protectores, Mee y colaboradores ya evaluaron y confirmaron la inmunoterapia como arma para frenar la tasa de conversión³. No obstante, este estudio es el primero en presentar el tabaco como factor de riesgo para la conversión a MGG. Este hecho no parece algo aislado en esta enfermedad, sino que en otras enfermedades autoinmunes, como la orbitopatía tiroidea, se puede observar un aumento de la actividad inflamatoria secundario al tabaco⁴. Se hipotetiza que este podría producir un reclutamiento de células inflamatorias o bien una desensibilización de los receptores de acetilcolina⁴.

Al contrario de lo que se creía, la piridostigmina sí parece tener un efecto en la historia natural de esta enfermedad². Inhibe la acetilcolinesterasa, de forma que aumentan los niveles de acetilcolina en la unión sináptica y de esta forma se alivian los síntomas de la miastenia gravis ya establecida. Además tendría un efecto preventivo en la conversión a MGG que vendría dado a través de una vía colinérgica antiinflamatoria. La interacción entre ciertos receptores nicotínicos de acetilcolina expresados por macrófagos circulantes (alfa-7 nAChR) con la acetilcolina sérica podrían suprimir la producción de citocinas inflamatorias como el TNF-alfa, HMGB (High-mobility group boxes of protein) e IL-6. Esta vía sería inhibida por la acetilcolinesterasa unida a eritrocitos.

Por lo tanto, los inhibidores de la acetilcolinesterasa presentarían además esta acción inmunomoduladora anti-inflamatoria vía colinérgica⁵. Parece que HMGB e IL-6 pueden estar especialmente vinculadas con la miastenia gravis⁶, demostrándose mayores niveles de HMGB sérica en los pacientes con MGG (con Ac Anti-RACH) frente a sus controles con MGG⁶.

Los puntos débiles de este artículo están relacionados con las características de los estudios retrospectivos, como son la pérdida de datos en el seguimiento en documentos médicos antiguos y un número limitado de pacientes. Un nuevo estudio de cohortes diseñado con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado podría aportar datos esclarecedores en esta materia. También sería interesante estudiar si sería beneficiosa la combinación de piridostigmina e inmunosupresores como factor protector.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong SH, Petrie A, Plant GT. Ocular myasthenia gravis: toward a risk of generalization score and sample size calculation for a randomized controlled trial of disease modification. *J Neuroophthalmol* 2016;36(3):252–258.
2. Vaphiades MS, Bhatti MT, Lesser RL. Ocular myasthenia gravis. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(6):537-542
3. Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'Day J. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2003;23(4): 251–255.
4. Gratton SM, Herro AM, Feuer WJ, Lam BL. Cigarette smoking and activities of daily living in ocular myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2016;36(1):37–40.
5. Pohanka M. Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. *Int J Mol Sci* 2014;15(6):9809–9825.
6. Uzawa A, Kawaguchi N, Kanai T, Himuro K, Kuwabara S. Serum high mobility group box 1 is upregulated in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(6):695–697.