



Curso de actualización en miastenia gravis

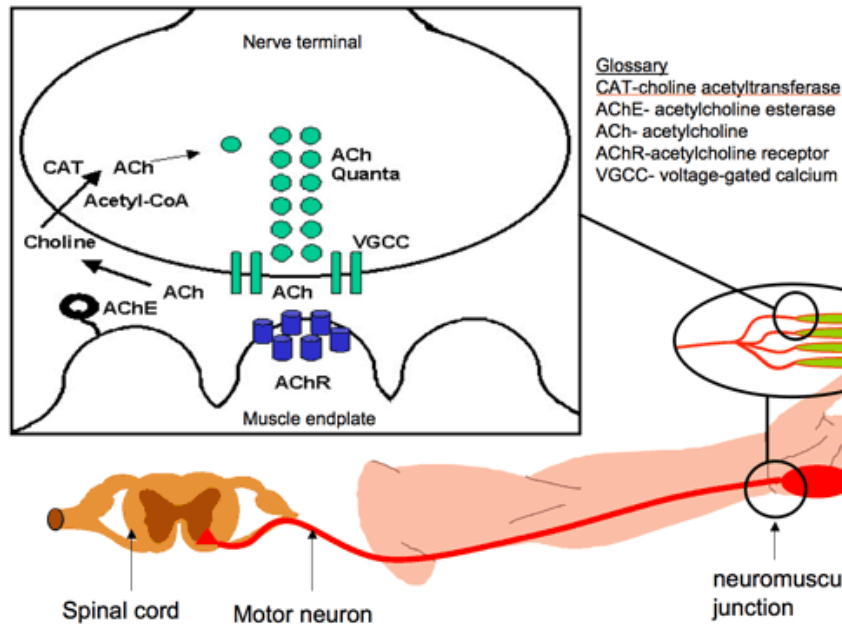
Epidemiología, Fisiopatología,
Inmunología

Esther Rojo Martínez

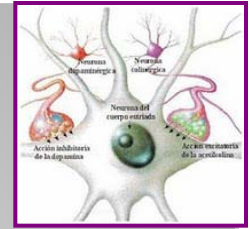
Servicio de Neurología Hospital Clínico Universitario Valladolid

21 y 22 de febrero de 2012

Definición:

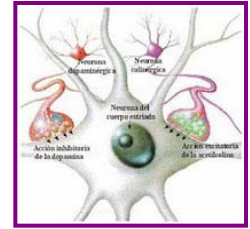


❖ La Miastenia Gravis (MG) es una **enfermedad neuromuscular** adquirida de naturaleza **autoinmune**, asociada a un déficit de receptores nicotínicos de acetilcolina (**RsACh**) de la membrana postsináptica de la placa motora, mediada por anticuerpos y caracterizada clínicamente por debilidad y fatigabilidad de los músculos voluntarios.



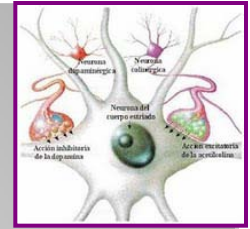
Epidemiología de la MG

Epidemiología:



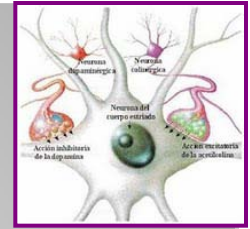
- La MG es una enfermedad **relativamente poco común**.
- Es el trastorno más común de la unión neuromuscular.
- Ha existido un **aumento en la incidencia desde 1980**, principalmente debido al aumento de la incidencia en la población más mayor (un grupo de población donde el dx de MG estaba subestimado).

Casetta et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. J. Neurol. 2010

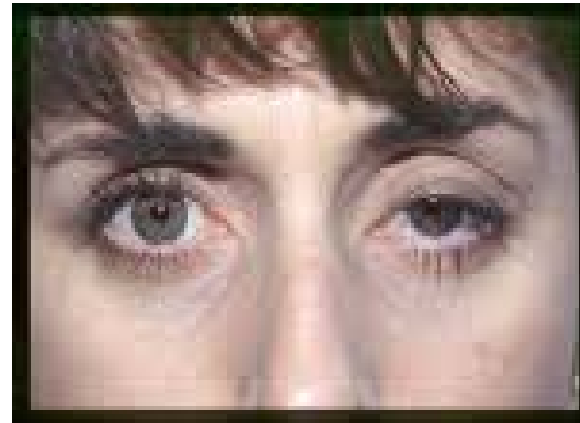


Por qué el diagnóstico es más difícil en la ancianidad?

Epidemiología:

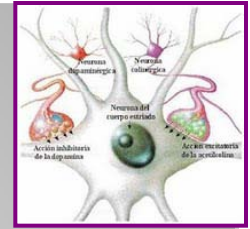


La **ptosis**, **diplopia**, **debilidad de la musculatura facial** y **problemas de articulación**: fácilmente identificables en personas jóvenes.



Johan A. Aarli. Myasthenia Gravis in the elderly. Is it different? Ann. N.Y.Acad. Sci. 2008.

Epidemiología:



Con la edad el área total palpebral disminuye, los músculos que rodean el ojo se hacen más débiles, se forman bolsas de grasa debajo de los ojos, los párpados parecen pesados...

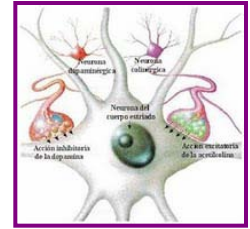
La visión puede estar disminuída por degeneración macular o cataratas, y el paciente puede no detectar la diplopia.

La ptosis es más difícil de detectar en el anciano.



Johan A. Aarli. Myasthenia Gravis in the elderly. Is it different? Ann. N.Y.Acad. Sci. 2008.

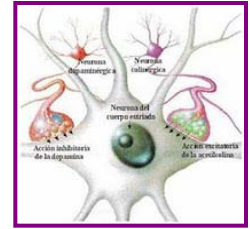
Epidemiología:



Algunos síntomas miasténicos presentan problemas de diagnóstico diferencial en el anciano:

- Pacientes con **disartria o dificultades para la deglución** pueden ser hospitalizados con sospecha de ictus.

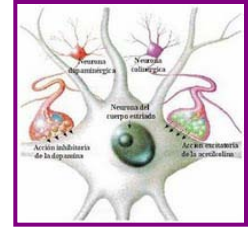
Epidemiología:



- Recientes investigaciones sugieren además un **aumento real de casos** con inicio en edades avanzadas.
- Clásicamente se consideraba que <20% de pcs experimentaban el inicio de la enfermedad con >60 años y era considerado excepcional en > 70 años.
- Una proporción considerable (**40%**) de nuestros pcs inician el debut de la enfermedad por encima de los 70 años.

Aragoneses J.M, et al. Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly. Neurology 2003;60: 1024-26.

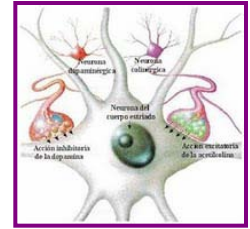
Epidemiología:



- El rango oscila ente **3-30 casos nuevos/1.000.000/año** dependiendo de la localización del estudio, siendo de **15-20/1.000.000 en España**.
- La prevalencia también ha aumentado en los últimos años aproximándose a **20 pacientes/100.000**.

*Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis.
Ann N Y Acad Sci 2003;998:407-12.*

Epidemiología:

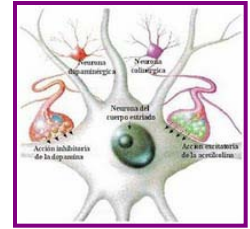


Factores que contribuyen al aumento de la prevalencia:

1. Mejor conocimiento de la enfermedad.
2. Disponibilidad de métodos diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad.
3. Tratamientos más efectivos: mejor pronóstico y mayor supervivencia.
4. Longevidad de la población: incremento de la población en riesgo.

Lawrence H, Phillips II. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. Seminars in Neurology 2004;24:17-20.

Epidemiología:



Influenciada por el **sexo** y la **edad**

MUJERES

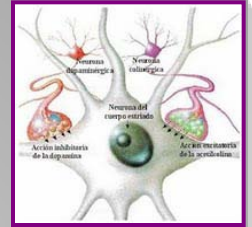
HOMBRES



2^a-3^a décadas

6^a-8^a décadas

Epidemiología: Grupo étnico

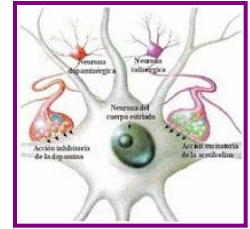


	Raza blanca	Raza negra
AchAb +	71%	59%
Musk-Ab	17%	50%
Inicio enfermedad	Más tardío	Más temprano
Sexo	Masculino	Femenino
ENR	< % anormalidad	> % anormalidad
Severidad	Menos severa	Más severa

Oh Shin J et al. Racial differences in Myasthenia Gravis in Alabama. Muscle Nerve. 2009;39(3): 328-37.

Epidemiología:

Mortalidad en Miastenia Gravis

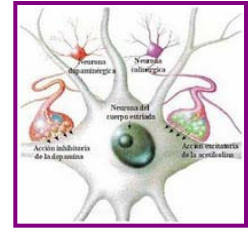


- Influenciada por la existencia de **Crisis miasténica**:
- Es el fenotipo más severo de la MG, caracterizado por fallo respiratorio debido a debilidad de los músculos respiratorios y de la musculatura bulbar, que requiere ventilación mecánica invasiva o no invasiva.



Epidemiología:

Mortalidad en Miastenia Gravis



- **15-20%** de los pcs con MG experimentan crisis miasténica a lo largo de su vida, habitualmente en los dos primeros años tras el dx.
- Se estima una mortalidad del **6-10%** en las crisis miasténicas.
- Hace 50 años la mortalidad en las crisis miasténicas era del 50-80%.

Alshekhlee A, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. Neurology 2009;72:1548-54

Epidemiología:

Mortalidad en Miastenia Gravis

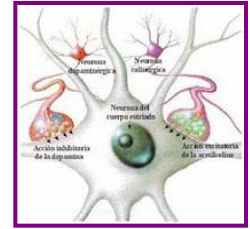


- El declive en la mortalidad se debe a la mejora de los métodos de **ventilación mecánica** y a ttos como la **plasmaféresis** y las **Igs** utilizados en las exacerbaciones agudas de la MG y en las crisis miasténicas.



Epidemiología:

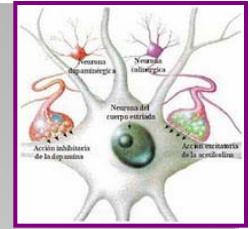
Mortalidad en Miastenia Gravis



- La **edad** es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en MG, especialmente entre los pcs **>50 años**.
- También se ha visto un incremento del riesgo de mortalidad en **hombres** con respecto a las mujeres.

Alshekhlee A, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. Neurology 2009;72:1548-54

Epidemiología:



Formas clínicas de MG

Epidemiología:

- **Miastenia Gravis infantil:**

poco común en Europa y Norte América (10-15% de los casos) pero es mucho mayor en **países asiáticos** como China, donde hasta el **50%** de los pcs inician la enfermedad con <15 años; muchos con manifestaciones puramente oculares.



Epidemiología:

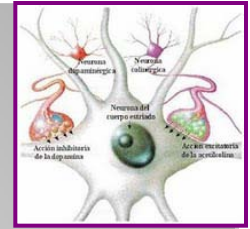
- **Miastenia gravis neonatal:** forma transitoria de miastenia que aparece en el **15% de los hijos de madres miasténicas**, por el paso transplacentario de acs de la madre miasténica al feto.



Epidemiología:

- **Miastenia congénita:** entidades **hereditarias** de patogenia no autoinmune. Son el resultado de mutaciones que afectan negativamente a la UNM. Representan el **1% de los casos de MG.**

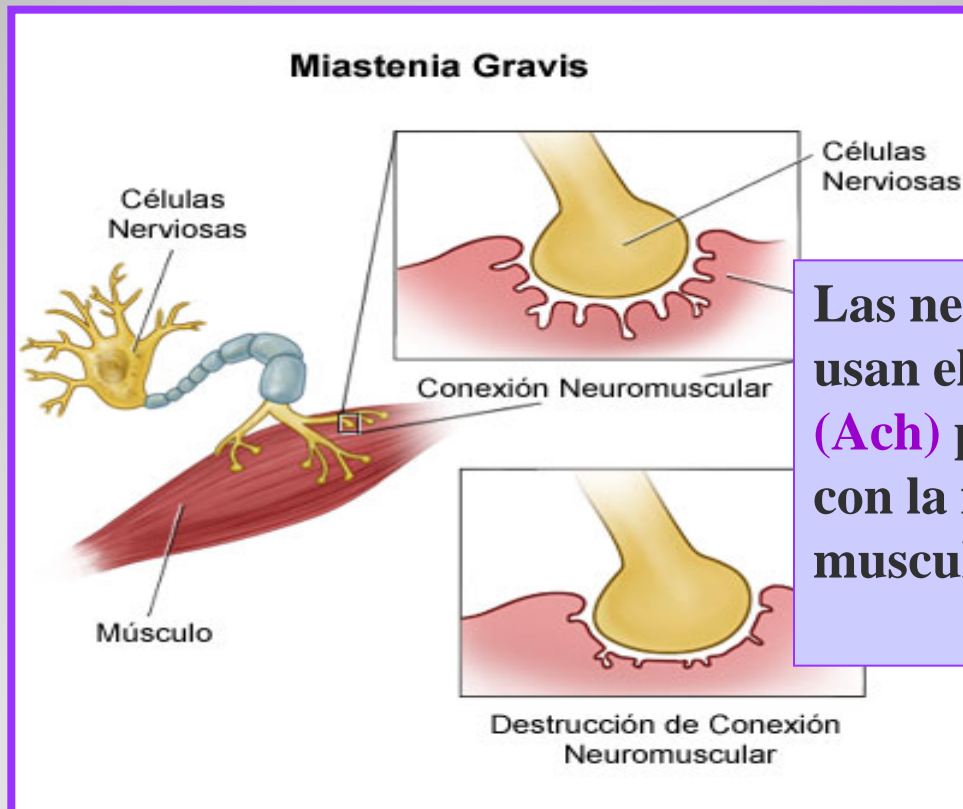




Fisiopatología de la MG

Fisiopatología:

La unión neuromuscular



Las neuronas motoras usan el NT: **Acetilcolina (Ach)** para comunicarse con la fibra (célula) muscular

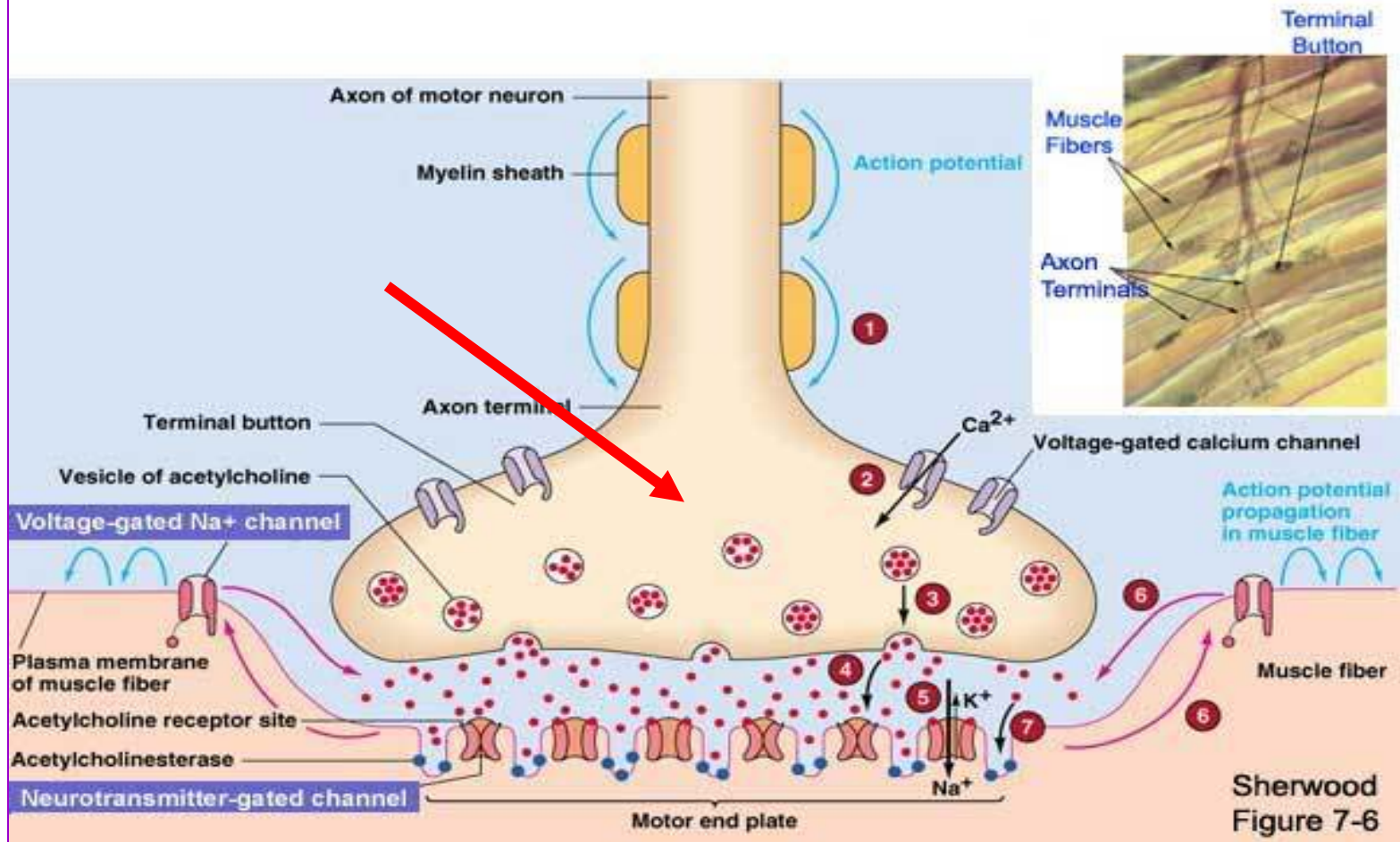
Fisiopatología:

La unión neuromuscular

1. Terminal nervioso motor presináptico.

Fisiopatología:

The Neuromuscular Junction



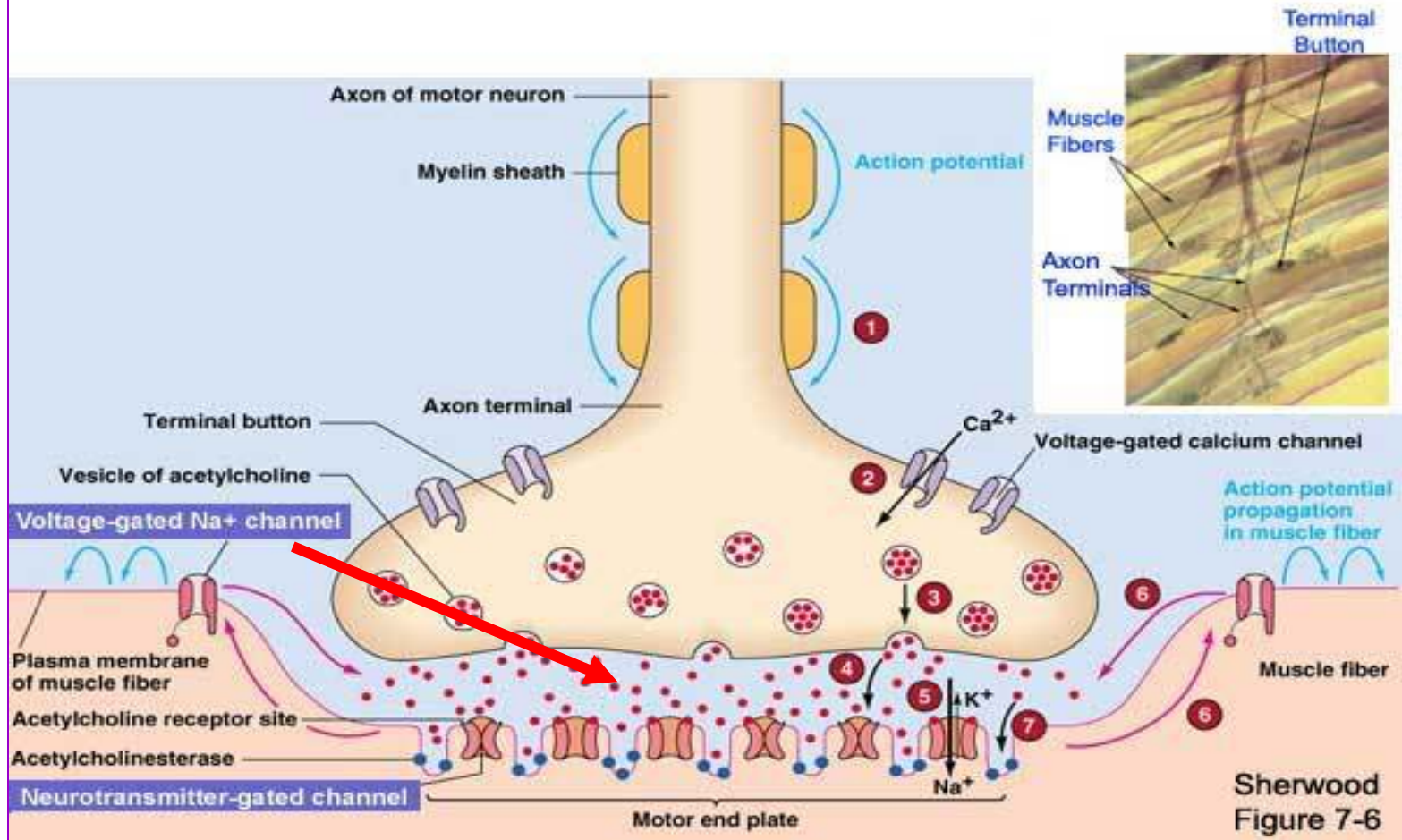
Fisiopatología:

La unión neuromuscular

1. Terminal nervioso motor presináptico.
2. Espacio sináptico.

Fisiopatología:

The Neuromuscular Junction



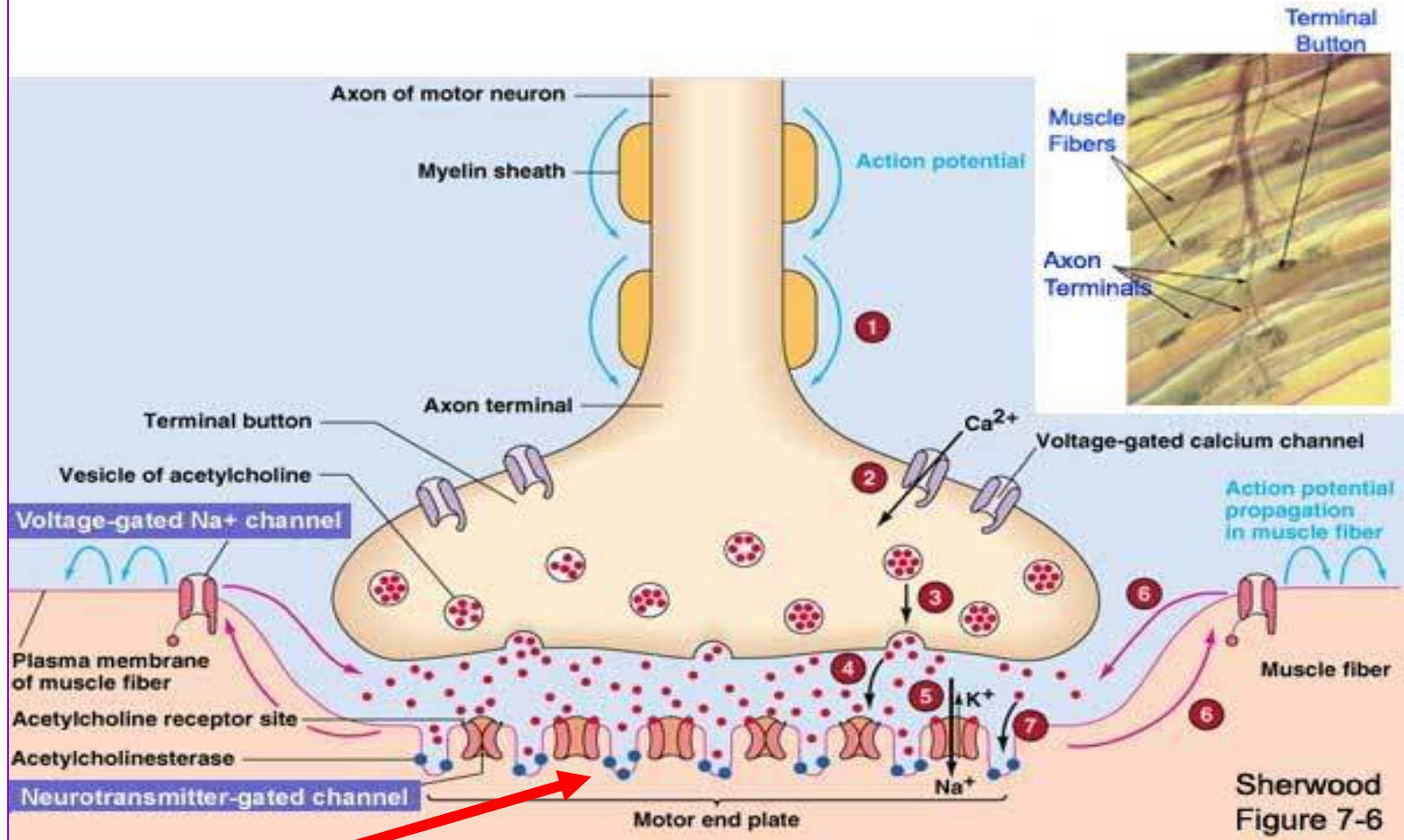
Fisiopatología:

La unión neuromuscular

1. Terminal nervioso motor presináptico.
2. Espacio sináptico.
3. Membrana muscular postsináptica.

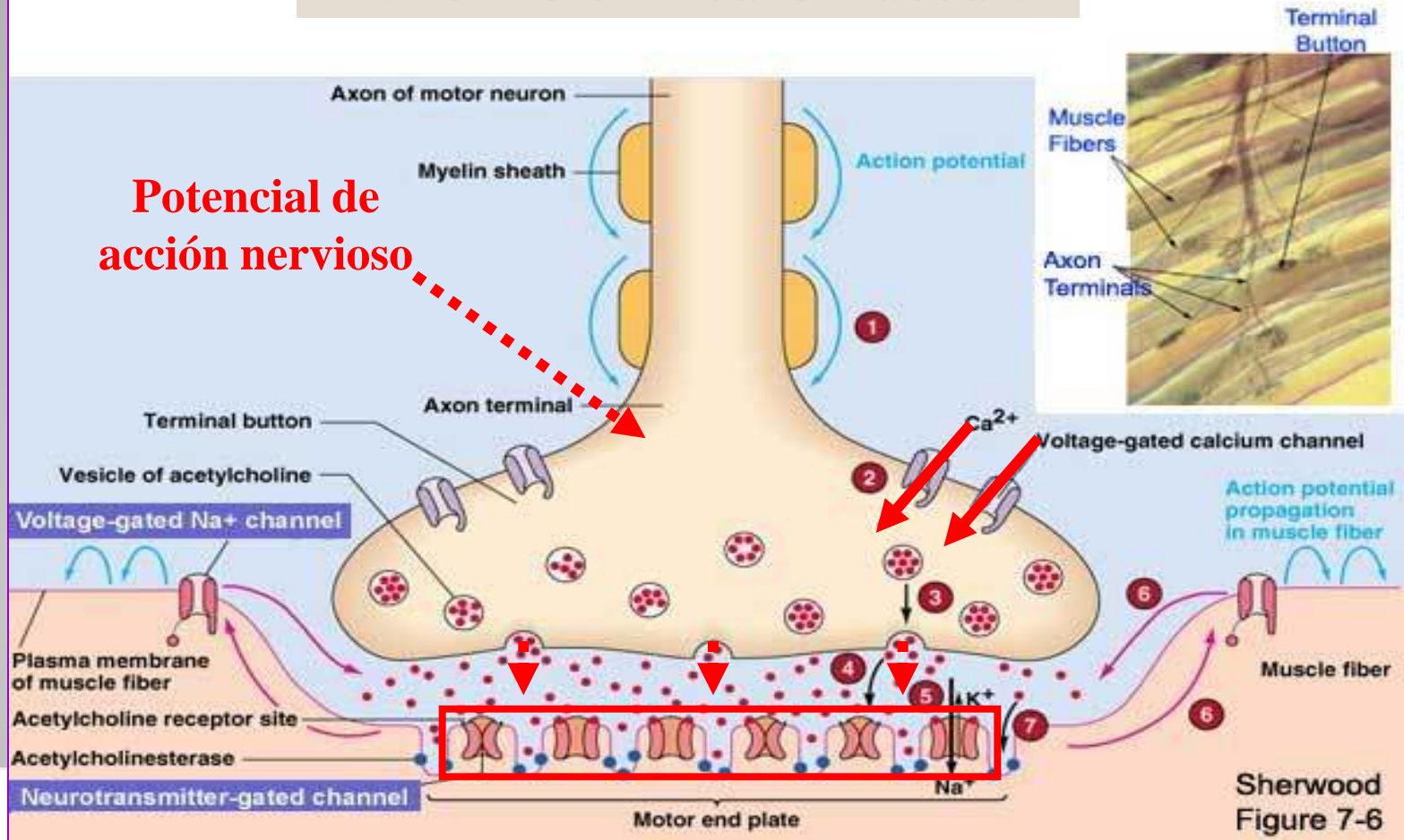
Fisiopatología:

The Neuromuscular Junction

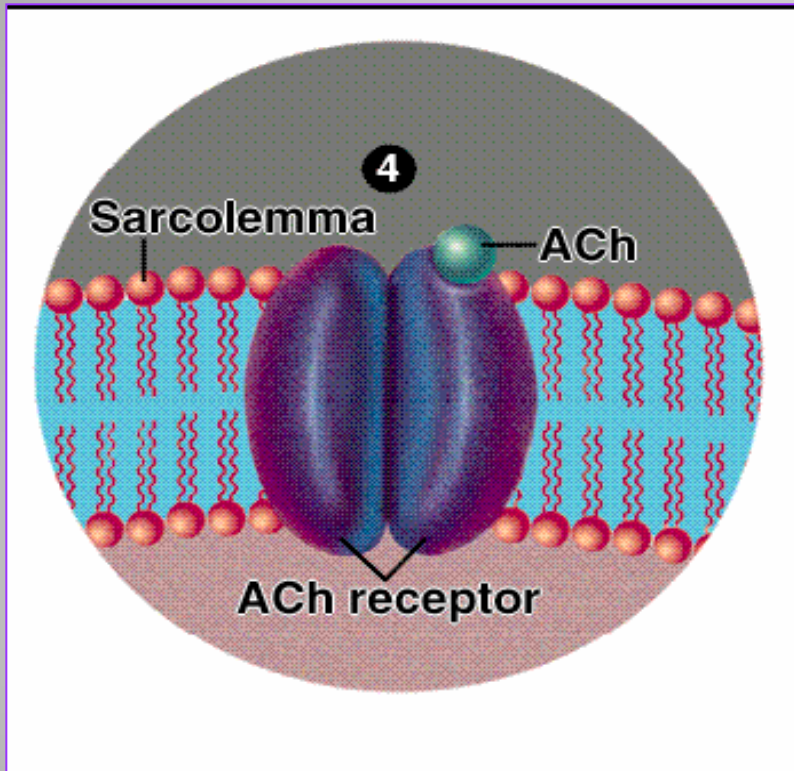


Fisiopatología:

Transmisión neuromuscular

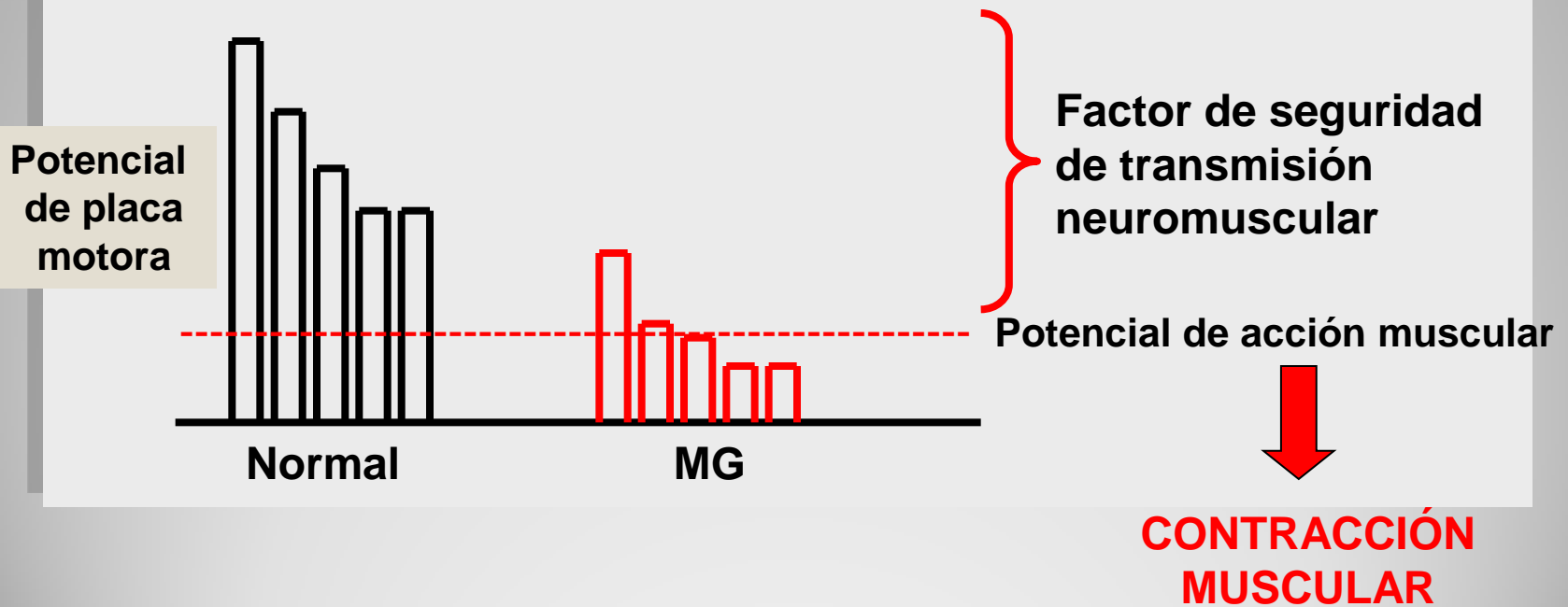


Fisiopatología:



- La acetilcolina (ACh) se une a sus receptores nicotínicos en el sarcolemma
- apertura de canales operados químicamente por ACh produce cambios en el potencial de membrana: **potencial de placa motora.**

Fisiopatología:



Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009;8:475-90.

Fisiopatología:

- Las señales de la motoneurona cesan y cesa la liberación de ACh

- La ACh se pega y despegue rápidamente de sus receptores, al despegarse (ha activado los receptores nicotínicos), es rápidamente degradada por la **Acetil-colin-esterasa** localizada en la membrana de la placa motora.

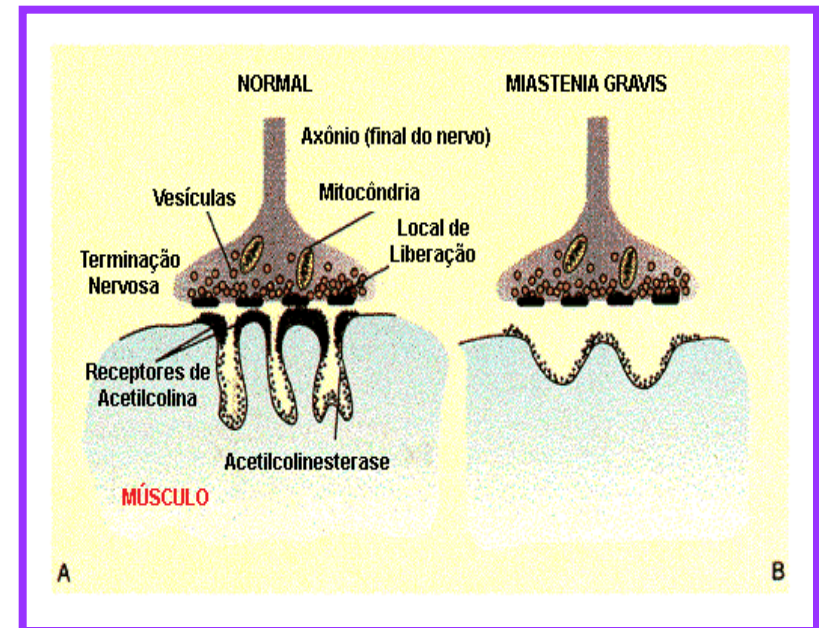


La destrucción total de la ACh por la ACh-Esterasa **TERMINA el ppm**, permitiendo que la membrana de la célula muscular recobre su potencial de reposo y **pueda volver a ESTIMULARSE**.

Fisiopatología:

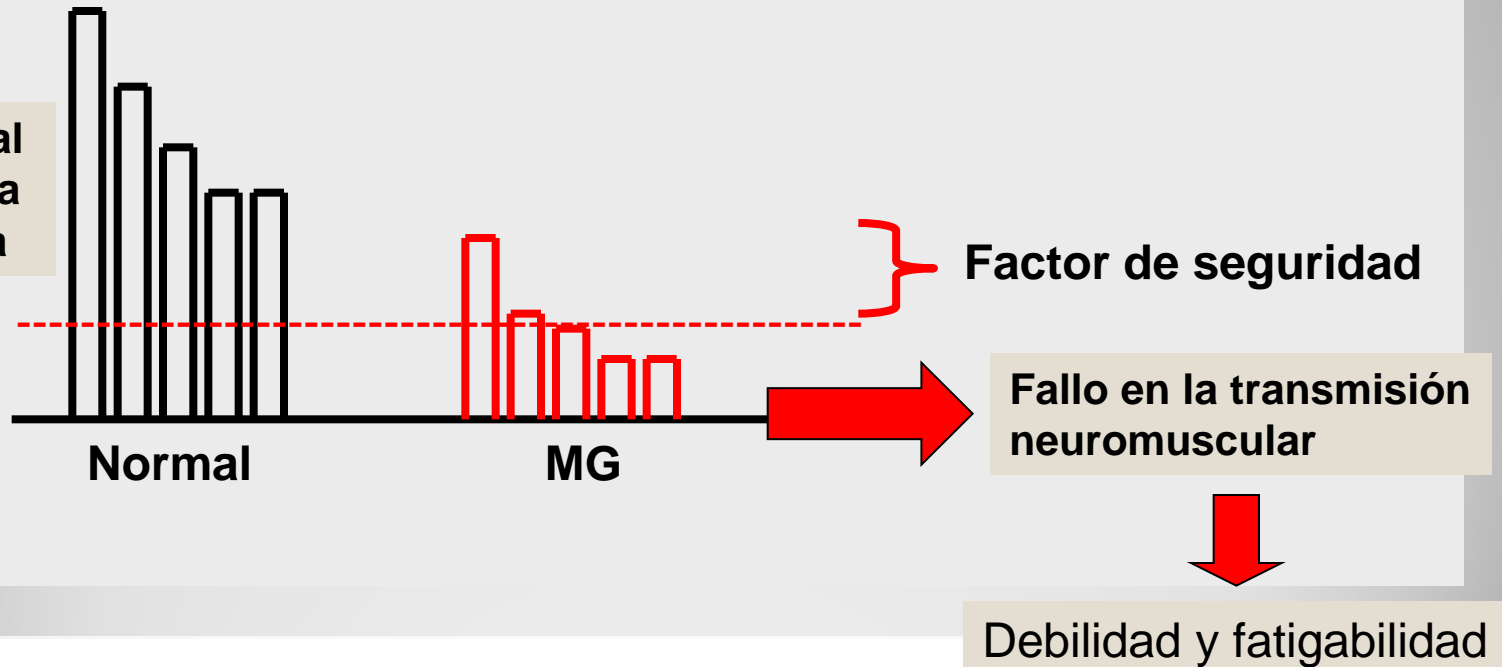
La unión neuromuscular

- *El ataque inmunológico en la membrana muscular postsináptica:*
 1. Simplificación y pérdida de los pliegues de su superficie.
 2. Reducción en nº y densidad de los AchRs.

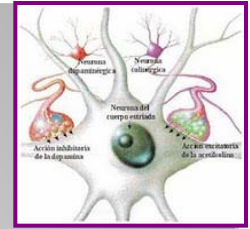


Fisiopatología:

Potencial de placa motora



Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009;8:475-90.



Inmunología de la MG

Postulados de Koch

Enfermedad inmunomediada

Autoimmune diseases in general

Identification of antibody or T cells in the target organ

Presence of autoantibodies or self-reactive T cells

Induction of disease by immunization against the antigen and transfer of this disease by antibody or T cells to naïve animals

For antibody-mediated diseases

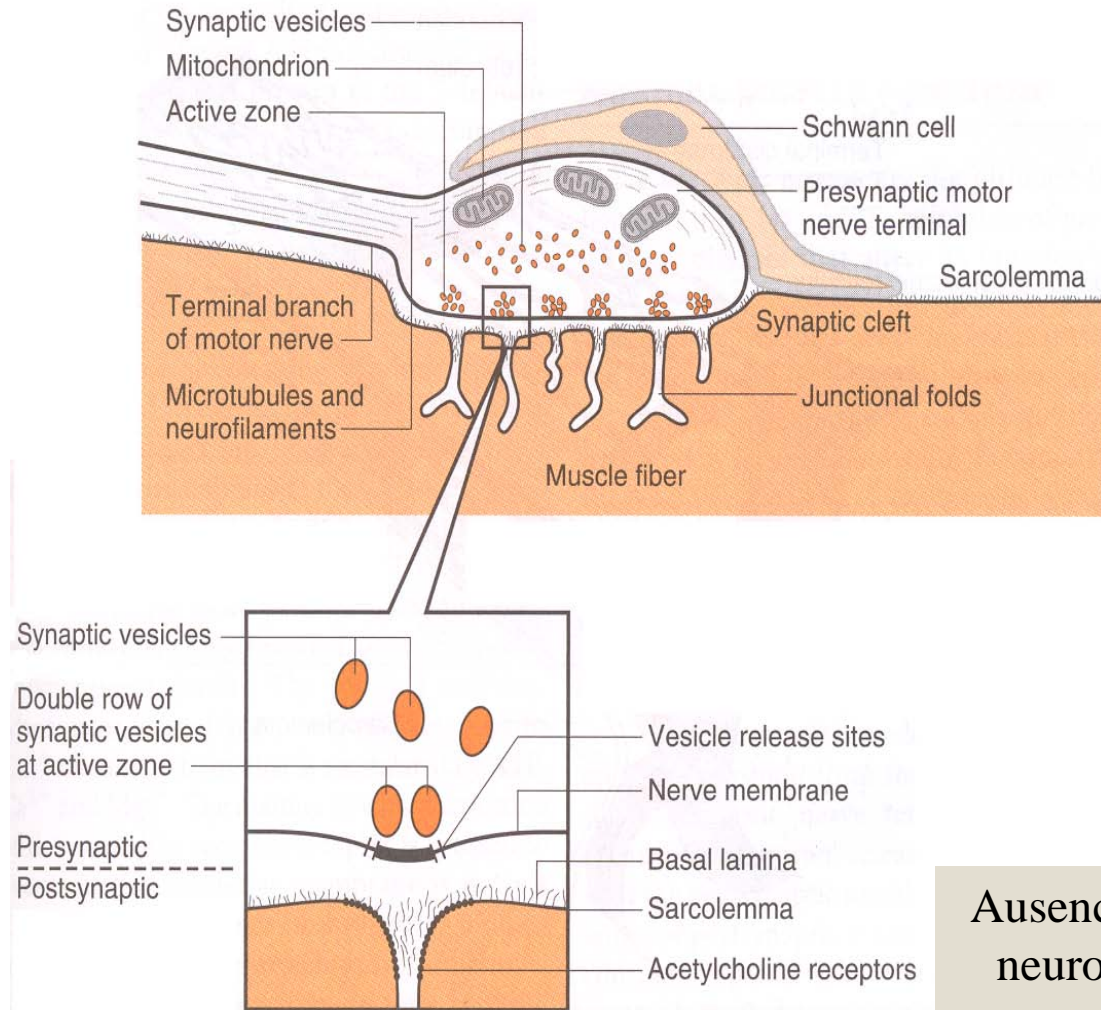
Transfer of disease by placental transfer of antibodies to the baby

Transfer of disease by injection of immunoglobulins into mice

Presence of autoantibodies to an important membrane receptor or ion channel

Clinical response to plasma exchange and other immunotherapies

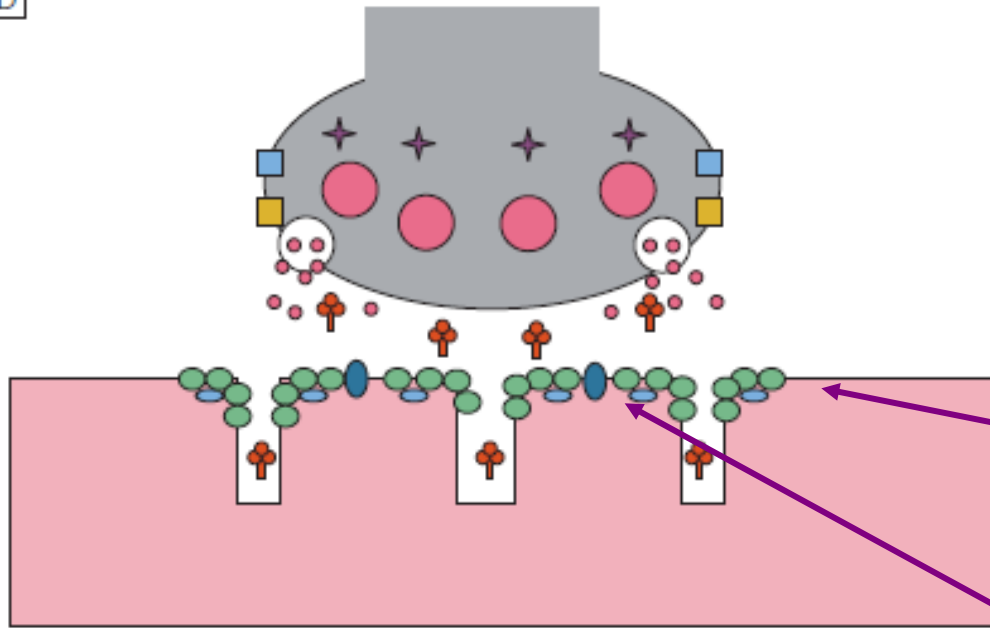
Unión neuromuscular



Ausencia de barrera hemato-neurológica y facilidad de acceso a la UNM

Antígenos diana

D



Targets For Autoantibodies

- Voltage-gated calcium channel (VGCC)
- Voltage-gated potassium channel (VGKC)
- Acetylcholine receptor (AChR)
- Muscle specific kinase (MuSK)

Targets For Genetic Defects

- ✦ Choline acetyltransferase (CHAT)
- ✦ Acetylcholinesterase (AChE)
- Acetylcholine receptor (AChR)
- Receptor aggregating protein at the synapse (RAPsyn)



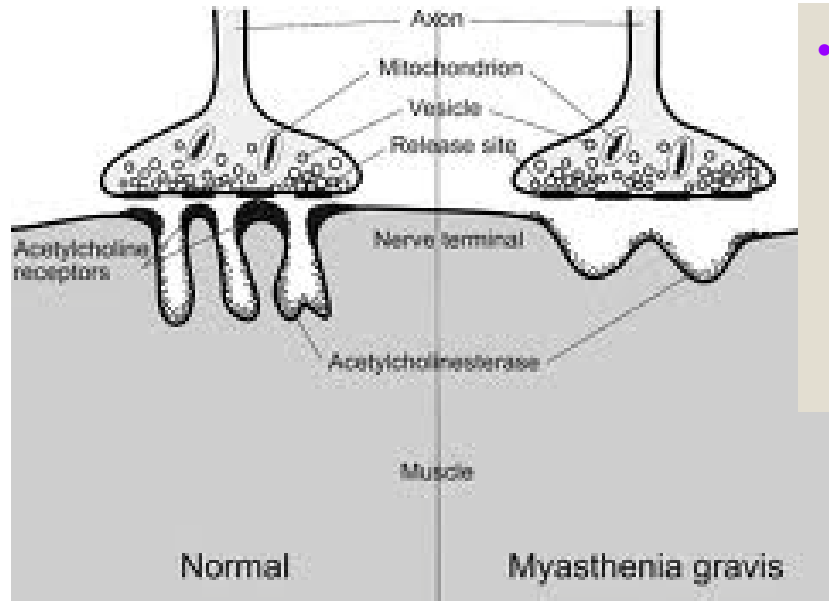
R-Ach:

se expresa solamente en la placa motora y en células mioides del timo

Kinasa muscular específica (Musk):

permite la agregación de R-Ach

R-Ach

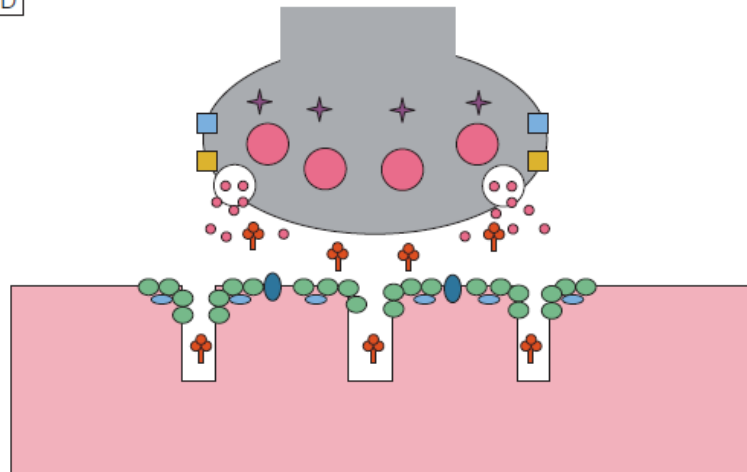


- Se produce un **decremento en el número de R-Ach** como consecuencia de la unión de anticuerpos y a través de un proceso mediado por el complemento.

- La concentración plasmática de anticuerpos anti-RAch no se correlaciona con la severidad de la enfermedad, aunque en pacientes individuales, **el cambio en los niveles de acs puede usarse para monitorizar la eficacia del tratamiento.**

Un 10-20% de los pacientes con MG generalizada adquirida no tienen acs detectables contra los AChRs...

D



Targets For Autoantibodies

- Voltage-gated calcium channel (VGCC)
- Voltage-gated potassium channel (VGKC)
- Acetylcholine receptor (AChR)
- Muscle specific kinase (MuSK)

Targets For Genetic Defects

- ✦ Choline acetyltransferase (CHAT)
- ✦ Acetylcholinesterase (AChE)
- Acetylcholine receptor (AChR)
- Receptor aggregating protein at the synapse (RAPsyn)

MG con Ac anti Musk

- Algunos de estos pcs (38-50%) tienen acs antiMUSK (receptor de tirosina kinasa músculo específica).
- Elevada frecuencia en países mediterráneos y en Asia y USA con la misma latitud.
- MUSK es una de las proteínas encargadas de agrupar AchRs en la membrana postsináptica.
- La fisiopatología exacta de la debilidad y atrofia muscul. prominente en anti-MUSK MG aún no ha sido dilucidada

■ voltage-gated calcium channel (VGCC)
■ Voltage-gated potassium channel (VGKC)
● Acetylcholine receptor (AChR)
● Muscle specific kinase (MuSK)

† Choline acetyltransferase (ChAT)
† Acetylcholinesterase (AChE)
● Acetylcholine receptor (AChR)
● Receptor aggregating protein at the synapse (RAPsyn)

MG con Ac anti Musk

- En un estudio reciente (Muscle & Nerve, 2010) los datos electrofisiológicos e histológicos demuestran no sólo defectos postsinápticos en la UNM, sino también trastornos presinápticos.

Niks EH, et al. Pre and postsynaptic neuromuscular junction abnormalities in Musk myasthenia. Muscle & Nerve.2010;42:283-88.

- El compromiso preferente por musc. facial, bulbar, y axial podría indicar una composición de la UNM diferente en estos músculos.

Miastenia Gravis seronegativa

- 6-12% de pacientes con MG que no tienen acs antiR-Ach ni antiMUSK.
- Es un **trastorno autoinmune** con la mayor parte de las características clínicas que la MG seropositiva y los hallazgos electrofisiológicos son idénticos.
- Evidencia de enfermedad autoinmune mediada por anticuerpo
 1. **Responden de la misma manera** a piridostigmina, plasmaféresis, glucocorticoides, inmunosupresores y timectomía.
 2. **Puede ser inducida** en animales de experimentación inyectando plasma de pcs con MG seronegativa.
 3. Bebés nacidos de madres con MG seronegativa pueden desarrollar una **MG neonatal transitoria**.

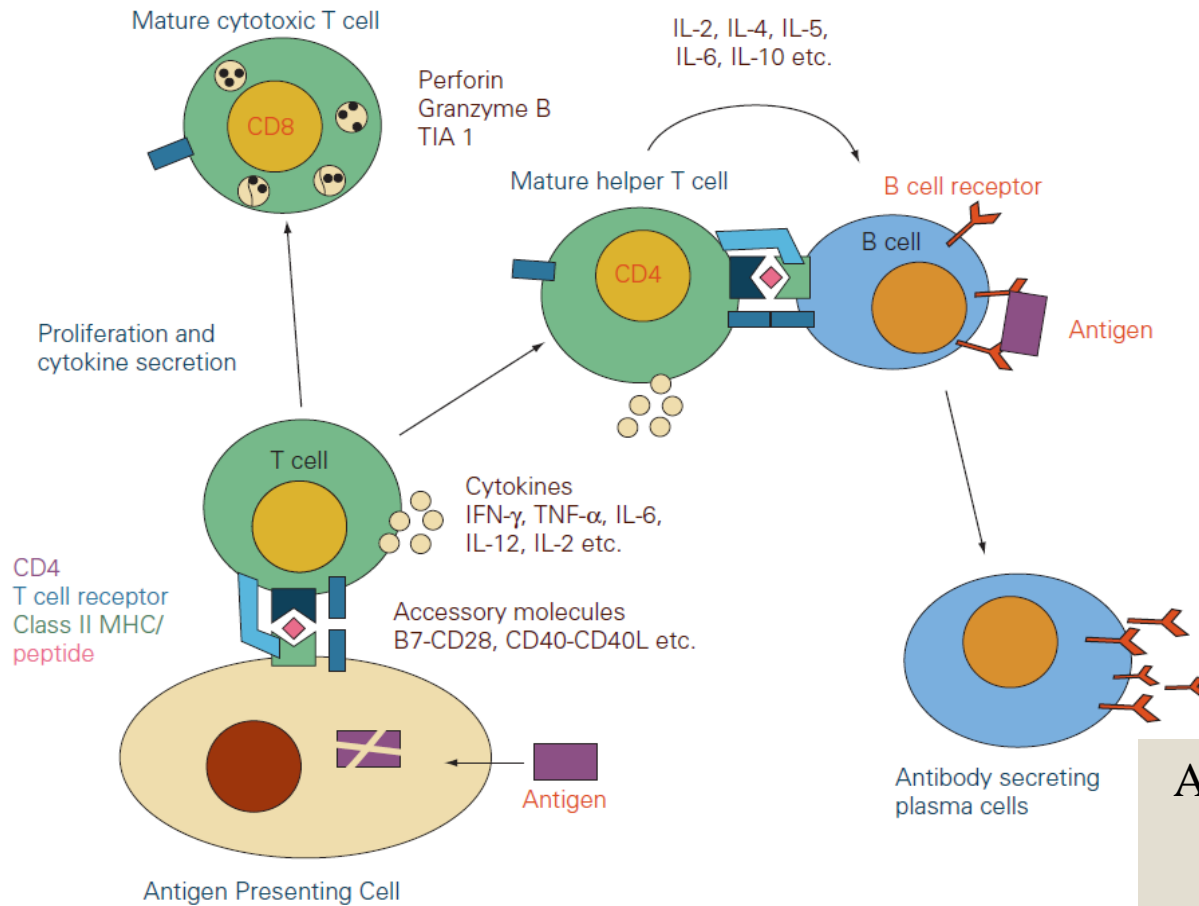
MG Ocular

- Clínica limitada a la musculatura ocular, al menos durante 2 años, aunque haya alteraciones EMG en otra musculatura.
- Supone el 15% de la MG.
- Sólo el 50% tendrá Ac detectables contra el RAch.
- Unión neuromuscular más accesible que la del resto de músculos (mayor efecto de anticuerpos y toxinas).
- Acs anti-MUSK se han detectado en pacientes con MG Ocular en unos pocos casos. *Hanisch F et al. Musk-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. J. Neurol. 2006.*



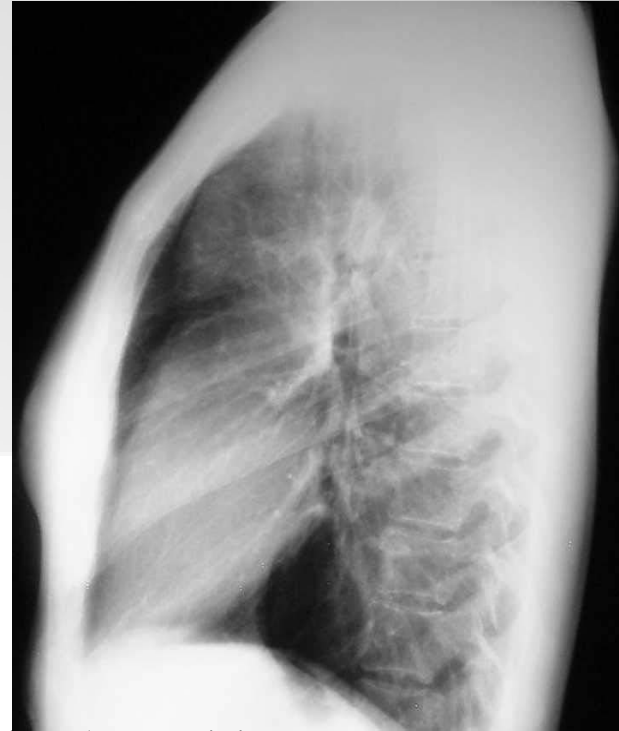
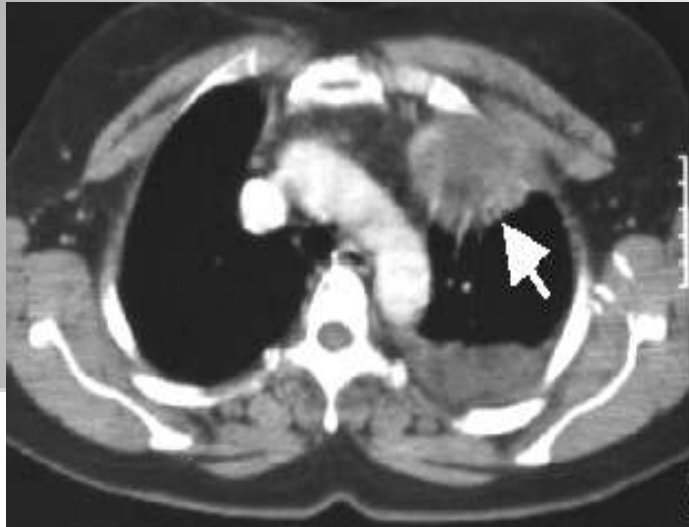
Células implicadas

Papel de las células T



Ausencia de barrera hemato-neurológica y facilidad de acceso a la UNM

El origen está en el timo?



>80% de los pacientes con MG generalizada positiva para acs. antiR-Ach, presentan alguna anomalía tímica (60-70% hiperplasia, 20% timoma).

La MG a menudo mejora o desaparece después de la timectomía.

Interviene en la educación y eliminación de LT autoreactivos.

Hiperplasia tímica

- **Células Mioides** que expresan Rs-Ach en su superficie. **Células epiteliales** que producen subunidades del R-Ach que estimulan a las células T.
- ↓
- Estas células T “autoinmunizadas” atacan al R-Ach en las células mioides y crean infiltración de los centros germinales en el timo hiperplásico.
- ↓
- Esta autoinmunización se completa cuando los **acs en los centros germinales se diversifican para reconocer los R-Ach de la unión neuromuscular.**
- ↓
- El timo genera **instrucciones incorrectas** sobre la producción de anticuerpos anti-R-Ach, creando así el ambiente perfecto para un trastorno en la transmisión neuromuscular.

Timoma

- El papel del timoma en la autoinmunidad no es tan claro. No se sabe por qué algunos pacientes con timoma desarrollan MG y otros no:
- El subtipo de timoma puede ser importante: el desarrollo de MG se asoció significativamente con timomas mixtos, pero no con timomas de tipo cortical.
- 98-100% de los pcs con MG y timoma tienen acs antiR-Ach. Algunos pcs con timoma tienen acs contra otros antígenos musculares (titina, receptor de rianodina).



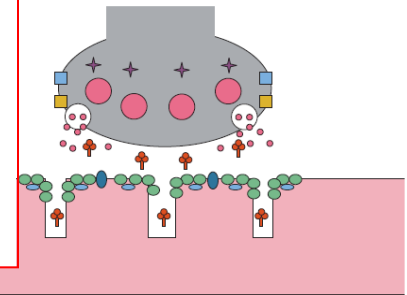
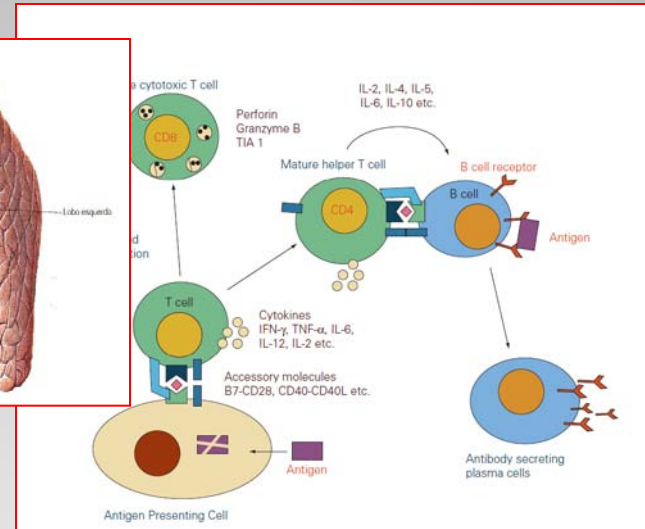
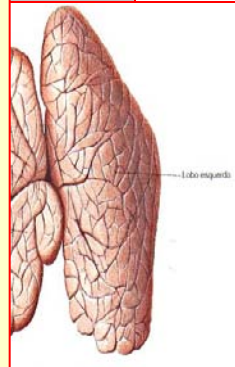
- ✓ Expresión de Auto-Ag en la membrana de las células tumorales epiteliales (R-Ach, titina, rianodina).
- ✓ Respuesta inmunológica cruzada: anti-tumoral + anti-Auto-Ag.

Niveles de actuación en la patogenia de la MG

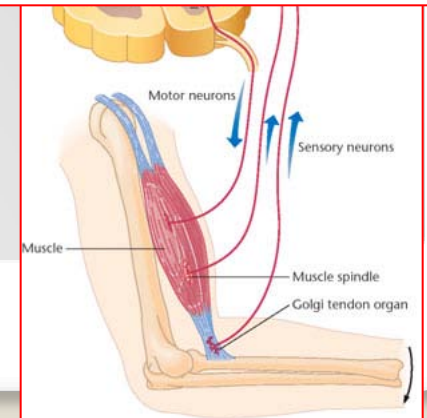
Genética ?
(HLA-B8, DRw3,
DQw2)

Factores ambientales
(VEB) ?

Cacavante P, et al. Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis timus. Ann Neurol 2010;67:726.



- | Targets For Autoantibodies | Targets For Genetic Defects |
|--|--|
| ■ Voltage-gated calcium channel (VGCC) | ✦ Choline acetyltransferase (CHAT) |
| ■ Voltage-gated potassium channel (VGKC) | ✦ Acetylcholinesterase (AChE) |
| ● Acetylcholine receptor (AChR) | ● Acetylcholine receptor (AChR) |
| ● Muscle specific kinase (MuSK) | ● Receptor aggregating protein at the synapse (RAPSyn) |



En resumen...

- ✓ La MG es una enfermedad inmunomediada, con un pico de incidencia bimodal.
- ✓ La incidencia en MG ha aumentado a expensas de la población más mayor.
- ✓ La prevalencia tb ha aumentado gracias al mejor conocimiento de la enf., a mejores métodos dx y terapéuticos y al envejecimiento de la población.
- ✓ La mortalidad en crisis MG ha descendido gracias a los métodos de ventilación mecánica y al tto con Igs y plasmaféresis.

En resumen...

- ✓ La pérdida funcional de AChRs resulta en un decremento progresivo de la amplitud del EPP.
- ✓ El 80-90% presenta Ac anti R-Ach.
- ✓ Diferentes fenotipos clínicos e inmunogénicos que condicionarán el pronóstico.
- ✓ El timo está implicado, pero juega un papel aún por perfilar en la patogenia de la enfermedad.
- ✓ Determinados factores genéticos y ambientales (VEB) parece que pueden contribuir a la patogénesis de la MG.

MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN

