

## Resultados de la plasmaféresis terapéutica en la miastenia gravis refractaria

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE "MANUEL ASCUNCE DOMENECH", CAMAGUEY

*Dr. Rafael Pila Pérez', Dr. José A. Garda Calzaday Dr. Juan Amador Betancourt<sup>1</sup>*

*Pila Pérez, R. y otros: Resultados de la plasmaféresis terapéutica en la miastenia gravis refractaria.*

Se recuerdan los hechos y los estudios inmunológicos que sirven de base a la hipótesis autoinmune en el origen de la miastenia gravis, así como al tratamiento mediante la plasmaféresis repetida. Se presentan los resultados obtenidos con el método terapéutico en una serie de 10 pacientes con crisis refractaria a los anticolinesterásicos, atendidos en nuestro hospital. Se hacen los comentarios particulares y se llega a conclusiones positivas.

### INTRODUCCION

El rasgo clínico más importante de la miastenia *gravis* es la debilidad muscular intermitente que afecta especialmente a los músculos inervados por los nervios craneales (oculares, masticatorios, faciales, linguales, de la fonación y deglución).

Esta debilidad se manifiesta característicamente durante la actividad continuada, cesa con el reposo y mejora con la administración de drogas anticolinesterásicas, como la neostigmina.

Esta enfermedad comienza insidiosamente (aunque hay casos fulminantes) y progresa lentamente. Al ir avanzando puede extenderse de los músculos oculares, faciales, masticadores y de la garganta a otros músculos como los del cuello y miembros hasta generalizarse y afectar incluso al diafragma, los intercostales y abdominales, esenciales en la mecánica respiratoria.

Su incidencia en la población se estima entre el 1/10 000 y el 1/50 000. Puede comenzar a cualquier edad pero es raro que lo haga antes de los 10 o después de los 70 años. Lo más frecuente es que comience entre los 20 y 30 años de edad.

En los casos más jóvenes afecta 2 ó 3 veces más al sexo femenino; pero los timomas ocurren mayormente en los varones entre 50 y 60 años.

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna;

El curso de la miastenia *gravis* es variable. A veces se extiende rápidamente, pero otras veces permanece estacionaria durante meses y puede incluso remitir. Cuando remite por más de un año y luego repite tiende entonces a ser progresiva. El peligro de muerte es mayor durante el primer año después del comienzo<sup>1</sup> y también resulta peligrosa entre el cuarto y el séptimo año, pasado lo cual se estabiliza. La muerte se debe a complicaciones respiratorias como infección, broncoaspiración, etcétera.

Existe una coincidencia con timomas en el 20 % de los casos, con tirotoxicosis en el 5 % y, menos a menudo, con artritis reumatoidea, lupus eritematoso y polimiositis, enfermedades todas de naturaleza autoinmune. *Simpson*<sup>1</sup> postuló en 1960 que la miastenia *gravis* tiene una base autoinmune y ya actualmente se han propuesto diferentes variantes de esta hipótesis: la producción de inmunocuerpos por los timocitos que actuarían sobre las fibras musculares, los anticuerpos séricos producidos por linfocitos sensibilizados que bloquearían a la acetilcolina y la formación de un anticuerpo que se combinaría con la sustancia de la placa receptora hasta en el 90 % de los miasténicos<sup>23</sup> en fase activa, con títulos de hasta 1:300 y células sensibilizadas en el 75 % de ellos. Según *Engel*<sup>4</sup> el anticuerpo es una inmunoglobulina 7-S. En 1976, *Patrick*<sup>5</sup> realizó la inmunización de animales con las proteínas purificadas de los receptores de acetilcolina de la placa motora, produciéndoles una enfermedad similar a la miastenia *gravis* humana.

Sobre esta base se propuso el empleo de la plasmaféresis en el tratamiento de la miastenia *gravis* refractaria a los anticolinesterásicos. La plasmaféresis reduce la concentración de anticuerpos séricos, y si se le asocian drogas esteroideas o inmunosupresoras que inhiben una nueva síntesis de éstos, debe obtenerse una respuesta favorable. Ya se han hecho varios estudios al respecto.<sup>6-10</sup>

Nosotros presentaremos los resultados que obtuvimos con el empleo de la plasmaféresis terapéutica en 10 casos de miastenia *gravis* refractaria, ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech" entre 1983-1985.

## MATERIAL Y METODO

Los 10 pacientes ingresaron con el cuadro clínico de la miastenia *gravis* en la forma II de la clasificación de Osseermann, y fueron refractarios al tratamiento habitual con Mestinón y Neostigmina o Mytelase.

Se les sometió a 6 ciclos de plasmaféresis, cada uno de 2 sesiones semanales. En cada sesión se le extrajeron al paciente 250 ml de sangre, la cual se centrifugó en frascos de solución ACD hasta separar el plasma de los glóbulos, los cuales se retransfundieron a continuación, y se repitió la operación hasta recambiar en total 1,5 litros en la sesión. El volumen se restituyó con solución salina fisiológica que, además, permite mantener permeable la vena. El tratamiento completo efectuó la plasmaféresis de 18 litros de sangre.

## RESULTADOS

Los pacientes tratados con este procedimiento se distribuyeron por edades (tabla).

Tabla	25-34	35-44	45-54	55-64	65 o más
Grupo etario					
No. de casos	3	0	2	4	1
% del total	30	—	20	40	10

Según el sexo, 7 casos eran del sexo masculino (70 %) y 3 del femenino (30 %). Los músculos más afectados fueron los siguientes:

- Elevador del párpado superior (ptosis): 8 casos (80%).
- Faríngeos (disfagia): 5 casos (50 %).
- Motores oculares (diplopía): 3 casos (30%).
- Faciales: 3 casos (30 %).
- Respiratorios (disnea): 3 casos (30%).
- Generalizados: 3 casos (30%).
- Miembros superiores: 2 casos (20%).
- Linguales (disartria): 2 casos (20 %).

La respuesta al tratamiento de plasmaféresis fue favorable en el 100 % de los casos, y fue realmente espectacular en más de la mitad (6 casos). La mejoría se apreció claramente desde el segundo ciclo de tratamiento en 4 casos (40 %) y desde el tercer ciclo en los 6 restantes.

Después del alta los pacientes se han mantenido con tratamiento de corticosteroides con prednisona 40 mg diarios, y hasta el momento no se aprecian recaídas graves. No hubo complicaciones con este procedimiento.

## COMENTARIOS

La edad más afectada en nuestra serie fue la correspondiente al grupo de 55-64 años, siguiéndole el de 25-34 años. Predominó el sexo masculino con el 70 % de los casos; es de destacar que en el grupo de mayores de 54 años, el sexo masculino alcanzó el 80 % de los casos.

De acuerdo con la forma clínico-evolutiva que presentaban nuestros casos, vemos la alta incidencia de disfagia, disfonía, disartria, debilidad generalizada y dificultad respiratoria en comparación con la toma de músculos oculares y faciales.

La plasmaféresis resultó efectiva en todos los casos, resultado igual al obtenido por Kornfeld<sup>1</sup> en su importante serie de 12 enfermos. Las complicaciones informadas con este tratamiento son pocas, incluyendo reacciones anafilácticas, hipoproteinemia<sup>8</sup> y

aumento de la coagulabilidad con aparición de tromboflebitis. Otros autores informan rara vez hipovolemia (ancianos), hipocalcemia e hipotermia.

Desde que *Abel*<sup>3</sup> realizó en 1914 las primeras plasmaféresis, se ha conseguido hacerlas más efectivas y carentes de riesgo, sobre todo a partir de la aparición de los separadores celulares y las máquinas de circuito extracorpóreo con sistema de centrifugación incorporado.<sup>14</sup>

Nuestros resultados estimulan fuertemente a emplear este método como solución a la peligrosa situación clínica en la que non frecuencia caen estos enfermos.

#### CONCLUSIONES

1. La edad más frecuentemente afectada por estas formas clínicas de miastenia *gravis* fue la comprendida entre 55-64 años.
2. Predominó el sexo masculino con más del doble de los casos.
3. Los músculos más severamente afectados fueron el elevador del párpado superior, los faríngeos, la musculatura extrínseca del ojo, los faciales y respiratorios.
4. La respuesta a la plasmaféresis fue excelente en todos los casos de la serie, la cual apareció desde el segundo o tercer ciclo de tratamiento.
5. No se presentaron complicaciones en ningún caso.

#### SUMMARY

Pila Pérez, R. et al.: *Results of therapeutic plasmapheresis in refractory myasthenia gravis.*

Facts and immunologic studies which are the base for the autoimmune hypothesis in the etiology of myasthenia *gravis*, as well as treatment by repeated plasmapheresis, are reminded. Results obtained in our hospital with therapeutic method applied to 10 patients with refractory crisis to anticholinesterase agents, are presented. Particular comments are made and positive conclusions are reached.

#### RÉSUMÉ

Pila Pérez, R. et al.: *Résultats de la plasmaphérese thérapeutique dans la myasthénie grave réfractaire.*

Les auteurs rappellent les faits et les études immunologiques sur lesquels se fonde l'hypothèse auto-immune à propos de l'origine de la myasthénie grave, ainsi que ceux concernant le traitement par plasmaphérese répétée. Il est présenté les résultats obtenus avec cette méthode thérapeutique sur 10 malades avec crise réfractaire aux anticholinés- térasiques, traités dans leur hôpital. Enfin, ils font les commentaires particuliers et signalent les conclusions.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Simson, J. A.*: Myasthenia gravis. A new hypothesis. *Scott Med J* 5: 419, 1960.
2. *Aimon, R. R.; S. H. Appel*: Serum globuline in myasthenia gravis. Inhibition of a bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 186: 56, 1974.

- 3 *Lindstron, J. M. et al.*: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 26: 1054, 1976.
- 4 *Engel, A. G. et al.*: Experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol* 35: 569, 1976.
- 5 *Patrick, J.; J. M. Lindstron*: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180: 871, 1973.
- 6 *Pinching, A. J. et al.*: Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1: 373, 1976.
- 7 *Finr. R.; P. M. Coates*: Plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1: 190, 1977.
- 8 *Ogn, P. C. et al.*: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 297: 1134, 1977.
- 9 *Behan, P. O. et al.*: Plasma exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet* 1: 438, 1979.
- 10 *Newson Davies, T. et al.*: Long term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1: 469, 1979.
- 11 *Kornfeld, P. et al.*: Plasmapheresis in myasthenia gravis; control study. *Lancet* 1: 629, 1979.
- 12 *Estournet, B. et al.*: Plasma exchange in the treatment of myasthenia gravis. *Intes Care Med* 5: 203, 1976.
- 13 *Abel, J. J. et al.*: Plasma removal with return of corpuscles. *J Pharmacol Exp Ther* 5: 625, 1914.
- 14 *Genetet, B.; P. Mannoni*: La transfusión. España, Ed. Toray, 1980. 132 pp.

Recibido: 21 de marzo de 1986. Aprobado: 17 de abril de 1986.  
Dr. *Rafael Pila Pérez*. Lugareño No. 317, Apto. 403, Camagüey, Cuba.