

Coexistencia de miastenia gravis y neuromielitis óptica: descripción de dos casos



Copresence of myasthenia gravis and neuromyelitis optica: 2 case reports

Sr. Editor:

La miastenia gravis (MG) y la neuromielitis óptica (NMO) son trastornos inmunomediados con una baja prevalencia entre la población general. La NMO es un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central con afectación de la médula espinal y del nervio óptico principalmente, asociado con la presencia de anticuerpos antiaquaporina 4 IgG (AQP4-Ab IgG) en el 60-80% de los pacientes¹. Aquellos con AQP4-Ab negativo y cuadro clínico compatible se consideran dentro del espectro de la neuromielitis óptica (del inglés neuromyelitis optica spectrum disorders [NMOSD]), existiendo un subgrupo dentro de este con positividad para anticuerpos frente a la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG)². La MG es un trastorno neuromuscular en el que se producen anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina (AChR). Su principal manifestación es la debilidad muscular, con frecuencia fluctuante³. Ambos afectan el sistema nervioso de una manera diferente, sin embargo, la asociación se ha descrito en la literatura⁴, por lo que es posible que compartan algún mecanismo patogénico. Presentamos dos casos de miastenia gravis que desarrollaron neuromielitis óptica.

El primer caso es una mujer caucásica de 49 años con antecedentes personales de MG seropositiva no asociada a timoma diagnosticada 6 años antes, no timectomizada por buen control de los síntomas miasténicos con piridostigmina y dosis bajas de prednisona. Ingresó en Neurología por presentar debilidad subaguda, hipoestesia en la pierna derecha y dolor dorsal en cinturón. En la exploración neurológica se observó monoparesia en la pierna derecha e hipoestesia derecha con nivel sensorial en T7, hiperreflexia en miembros inferiores y reflejo plantar extensor derecho. Entre las pruebas diagnósticas realizadas destaca una resonancia magnética (RM) cerebral que mostró solo una lesión frontal inespecífica, mientras que la RM medular mostró en T2 una señal aumentada en C1-C3, T4 a T9 y T11-L2, mínimamente expansiva (fig. 1). El análisis del líquido cefalorraquídeo fue normal. Las bandas oligoclonales fueron negativas y los niveles serológicos de IgG anti-AQP4-Ab de 6,99 (rango normal inferior a 1). Fue tratada con bolos de metilprednisolona con pauta de prednisona descendente posterior y mejoría clínica, persistiendo únicamente banda de hipoestesia a nivel D7 y dificultad para la micción. Como tratamiento de fondo se asoció prednisona a dosis bajas con micofenolato de mofetilo.

El segundo caso es una mujer caucásica de 76 años con diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo autoinmune y síndrome de Sjögren. Entre sus antecedentes también destacaba MG ocular con Ac antiAChR positivo y buen control de los síntomas con piridostigmina. Acude a urgencias por dolor abdominal, debilidad y parestesias ascendentes en extremidades inferiores, asociando posteriormente incontinencia urinaria. En la exploración neurológica se



Figura 1 RM columna cervico-dorsal secuencia T2: hiperintensidad a nivel de C1-C3 y T4-T9, así como T11-L2.

apreció paraparesia con reflejos exaltados y área de hipoestesia suspendida entre D3 y L4. La RM reveló hiperintensidad T2 en segmento C7-D8 sin realce de gadolinio (fig. 2). El análisis de líquido cefalorraquídeo fue normal y las bandas oligoclonales fueron negativas. Los resultados analíticos mostraron positividad para AQP4-Ab IgG en LCR y suero en títulos de 1:10. El análisis de sangre también mostró ANA y ENA positivos, con el resto de autoinmunidad negativa. Fue tratada con bolo de metilprednisolona y prednisona con pauta descendente posterior y mejoría parcial, persistiendo leve paraparesia. Como tratamiento de fondo se inició micofenolato asociado a prednisona. A los 10 meses del primer episodio, presentó nueva mielitis, tratada con bolos de metilprednisolona y prednisona posterior. Se suspendió micofenolato y se instaura rituximab a dosis de 1 g iv dos dosis separadas dos semanas, con dosis de 1 g iv cada 6 meses, sin recurrencia por el momento de los síntomas.

La NMO es un trastorno inflamatorio asociado en una elevada proporción a la presencia de IgG AQP4-Ab¹, auto-anticuerpo altamente específico de esta entidad⁵. Se cree que puede ser patógeno mediante la unión de astrocitos y la activación del complemento. Por otro lado, en la MG existe positividad para los Ac anti-AChR (anti-AChR-Ab) de tipo IgG1 e IgG3 que también activan el complemento y conducen a la pérdida de la función normal de la placa motora⁶.

La concurrencia de ambos se publicó por primera vez en 1995 y desde entonces se han descrito varios casos. La mayoría son pacientes no caucásicos, mujeres y la MG fue diagnosticada previamente. La NMO se inició en el 72,9% de los pacientes después de la timectomía, a dife-



Figura 2 RM columna dorsal secuencia T2: hiperintensidad C7-D8.

rencia de nuestras pacientes. La positividad a antiAChR-Ab y AQP4-Ab se detectó en 97,7% y 90% respectivamente³ y en varias publicaciones indican que el curso de la miastenia gravis fue leve e incluso se produjo la remisión de la enfermedad en varios pacientes^{4,7}. Los datos existentes sobre el tratamiento de estos pacientes es escaso. En fase aguda se han usado corticoides iv. y/o plasmaferesis^{1,4,7}, y como tratamiento de fondo se han utilizado distintos inmunosupresores (corticoides, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, rituximab, mitoxantrona) con evolución variable, en muchos casos desfavorable^{1,4,7}.

La NMO y MG tienen baja prevalencia en la población general^{8,9}. Podemos considerarlas como canalopatías autoinmunes que comparten ciertas similitudes: se desarrollan en sinergia entre los factores genéticos y los efectos ambientales, la preponderancia femenina o la coexistencia con otros trastornos autoinmunes sistémicos u órgano específicos¹⁰. El síndrome de Sjogren o el lupus eritematoso sistémico, así como otras patologías autoinmunes, ha sido ampliamente descrita en los pacientes con MG y NMO. En el caso de NMO parece que su presencia obedece a la coexistencia de entidades diferentes, siendo muy específica en estas la positividad de Ac antiNMO en pacientes con clínica de neuritis óptica o mielitis longitudinal extensa¹¹. De hecho, diferentes estudios muestran que la asociación de NMO con otras enfermedades autoinmunes puede ser del 20-30%¹² y, en un estudio de casos-contróles en pacientes con NMO, el 2% tenía MG y en el 11% se detectó AChR-Ab¹³.

Dada la baja prevalencia de ambas entidades uno esperaría encontrar una proporción menor de pacientes con MG y NMO. No es tan extraño si tenemos en cuenta que el canal AQP4 se expresa no solo en el sistema nervioso central, sino también en músculo esquelético¹⁴ y células epiteliales en el timoma¹⁵. Es posible que la anomalía tímica en MG predisponga a la producción de AQP4-Ab, facilitada por la degeneración de la membrana postsináptica inducida por antiRach-Ab¹⁶. Su patogenia puede estar relacionada con los linfocitos T reguladores CD4+, involucrados en la autotolerancia y que podrían reducirse o alterarse en ambas entidades^{4,7}. Tampoco se conoce la razón por la que es más frecuente en pacientes sometidos a timectomía, aunque parece estar en conexión con el papel del timo en la autotolerancia durante la vida adulta.

Para concluir, es importante tener en cuenta que la MG y la NMO pueden estar asociadas, ya que un diagnóstico adecuado puede tener importancia pronóstica e implicar una modificación de la actitud terapéutica.

Bibliografía

- Jarius S, Paul F, Franciotta D, de Seze J, Münch C, Salvetti M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of literature. *Mult Scler*. 2012;18:1135–43.
- Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1–15.
- Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:2570–81.
- Ikeguchi R, Shimizu Y, Suzuki S, Shimizu S, Kabasawa C, Hashimoto S, et al. Japanese cases of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with myasthenia gravis and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;125:217–21.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al., International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177–89.
- Spillanea J, Christofib G, Sidlea KC, Kullmanna DM, Howard RS. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica: A causal link. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2:233–7.
- Uzawa A, Mori M, Iwai Y, Kobayashi M, Hayakawa S, Kawaguchi N, et al. Association of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica with myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2009;287:105–7.
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46. 10.1186/1471-2377-10-46.
- Pereira WL, Reiche EM, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: a review. *J Neurol Sci*. 2015;355:7–17.
- Wang Z, Yan Y. Immunopathogenesis in Myasthenia gravis and Neuromyelitis optica. *Front Immunol*. 2017;8:1785.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis Optica and Non-Organ-Specific Autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008;65:78–83.
- Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*. 2014;47:154–61.
- McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve*. 2009;39:87–90.

14. Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: A brief review with Focus on AQP4. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:731569.
15. Chan KH1, Kwan JS, Ho PW, Ho SL, Chui WH, Chu AC et al. Aquaporin-4 water channel expression by thymoma of patients with and without myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2010;227(1–2):178–84.
16. Vaknin-Dembinsky A. Myasthenia gravis—Associated neuromyelitis optica—like disease. *Arch Neurol.* 2010;68:1557.

R. Piñar Morales^{a,*}, M. Todorova Petrova^b
y F.J. Barrero Hernández^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Sección de Neurología, Hospital Punta Europa, Algeciras, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rpinarmorales@gmail.com
(R. Piñar Morales).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.008>

Respecto al artículo «Cefalea: embarazo y lactancia. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN)»



Comments on «Headache: Pregnancy and breastfeeding. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group»

Sr. Editor:

En esta nota queremos resaltar 2 aspectos relevantes respecto al artículo titulado «Cefalea: embarazo y lactancia. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN)» (*Headache: Pregnancy and breastfeeding Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group*), publicado *online* en abril de 2019¹. Creemos en primer lugar que es importante resaltar una reciente nota informativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) del 12 de septiembre de 2019². En ella se alerta de un ligero aumento del riesgo de defectos de cierre orofaciales en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo. Por tanto, se recomienda evitar esta opción, especialmente durante el primer trimestre, y además, informar de este tipo de efectos a las pacientes embarazadas y en caso de ser necesario emplear medidas anticonceptivas eficaces³.

Además, queremos recalcar que ningún fármaco está exento de riesgo, y menos aún en este grupo de población, por lo que debemos ser prudentes y evitarlos en la medida de lo posible. En caso de ser necesarios, su uso se jerarquizará en función de los datos de seguridad conocidos y siempre con una cuidadosa información a nuestras pacientes. Por último,

se deben reportar cualquier sospecha de efectos adversos a través de los sistemas de farmacovigilancia existentes.

Bibliografía

1. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Cefalea: embarazo y lactancia Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN). *Neurología.* 2019. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021348531930009X>.
2. AEMPS. Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosveterinarios/seguridad-4/ondansetrone-riesgo-de-defectos-de-cierre-orofaciales-labio-leporino-paladar-hendido-tras-su-uso-durante-el-primer-trimestre-del-embarazo/>.
3. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol.* 2019;83:14–20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623818301230>.

N. Gonzalez-García^{a,*}
y P. Pozo-Rosich^{b,c}

^a Unidad de Cefaleas, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Unidad de Cefalea, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Grupo de Investigación en Cefalea, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nurigongar@gmail.com
(N. Gonzalez-García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.01.005>