

Enfermedad de Graves en asociación con Miastenia Gravis: presentación de un caso y revisión de la literatura

Francisco Cordero A., Marcela Barberán M., Alejandra Lanás M. y Claudio Liberman G.

Myasthenia gravis with concomitant hyperthyroidism. Report of one case

Myasthenia gravis and Graves' disease are autoimmune diseases that can coexist in the same patient. We report a 18 years old female with a history of myasthenia gravis diagnosed at the age of six, treated with neostigmine and prednisone. She starts with palpitations, dyspnea, proximal muscle weakness and exophthalmos appearing seven months after the onset of symptoms. She was admitted to the hospital due to her decompensated hyperthyroidism. After admission, she develops a myasthenic crisis, that requires mechanical ventilation. Afterwards, the patient is subjected to a thymectomy and thyroidectomy with a good postoperative evolution.

Key words: *Myasthenia gravis, Graves disease, autoimmune polyendocrine syndromes, myasthenia treatment.*

Departamento Endocrinología,
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Correspondencia:
Dra. Marcela Barberán M.
Servicio de Endocrinología, Hospital
Clínico Universidad de Chile.
Av. Santos Dumont #999.
Independencia.
Fono: 978-8557
Fax: 978-8088
E-mail: marclaes2001@gmail.com

Recibido: 20 de Junio de 2011
Aceptado: 20 de Julio de 2011

Caso clínico

Paciente de 18 años, sexo femenino, con antecedente de miastenia gravis diagnosticada a los 6 años, en tratamiento con Neostigmina 15 mg cuatro veces día y Prednisona 20 mg desde hace 2 años.

Presenta cuadro desde abril de 2008, caracterizado por palpitaciones, disnea de esfuerzo y debilidad muscular proximal leve. ECG muestra signos de sobrecarga ventricular y el ecocardiograma es normal. Posteriormente se agrega xerofthalmia y diplopía, progresivas y en noviembre de 2008 aparece exoftalmo bilateral mayor a izquierda. En enero de 2009 por sospecha hipertiroidismo se solicitan exámenes: TSH: 0,01 uUI/ml (0,4-4,5), T4L: 5,18 ng/dl (0,93-1,6), T3: 4,25 pg/dl (0,78-2,08), PBQ y hemograma normal. La captación I¹³¹/24 hrs: 77%.

Con estos resultados se realiza el diagnóstico de enfermedad de Graves y se indica Tiamazol 10 mg que utilizo por dos semanas y Propanolol 20 mg cada 12 horas, el cual mantiene hasta el ingreso. Se indica tratamiento con 18 mCi I¹³¹, por lo que ingresa a nuestro centro, donde es evaluada por el equipo de endocrinología. Al examen físico se encuentra una paciente clínicamente hipertiroidea, normotensa, taquicárdica 120 por minuto, regular en reposo, sudorosa, piel calien-

te y fina, temblor fino de extremidades con disminución de fuerza proximal. Al examen ocular presenta isocoria reactiva, con déficit motor ocular mayor en ojo izquierdo, quemosis, edema palpebral y signos de queratitis bilateral también de predominio izquierdo, con diplopía en mirada extrema. Se palpa tiroides aumentada de tamaño en 1,5- 2 veces, consistencia firme, sin nódulos ni frémito. Dado que la paciente se encontraba con hipertiroidismo no compensado y signos de actividad ocular por su oftalmopatía distiroidea, se decide suspender tratamiento con Radioyodo.

Evaluada por oftalmología se describe oftalmopatía tiroidea GIII con actividad moderada, agudeza visual OD: 20/25, OI: 20/30, exoftalmometría: OD: 22, OI: 25, sin aumento de la tensión ocular. Se indica Prednisona 1,5 mg/kg por 7 días y TAC de órbita muestra signos de oftalmopatía tiroidea sin otras complicaciones. Paralelamente evaluada por neurología, aporta una historia de 3 meses de mayor fatigabilidad y dificultad en deglución. Al examen se encuentra diplopía, imposibilidad de mantener cuello en decúbito, Mingazzini < 20°, realiza sólo una sentadilla. Se considera que cursa con Miastenia Gravis descompensada, y se aumenta Neostigmina a 15 mg cinco veces al día. En relación a patología endocrinológica (Tabla 1) se reinicia Tiamazol 10 mg cada 12 horas y se aumenta Propanolol a 40 mg cada 8 horas.

Casos Clínicos

Tabla 1. Período de intervención y evaluación farmacológica

	31/3	1/4	2/4	3/4	6/4	7/4	8/4	10/4	14/4	15/4	17/4
T4L (ng/dl)	3,85			4,13		4,69			3,75		2,51
TSH (uUI/ml)	0,01			0,01		0,01			0,01		0,01
TRABS (Índice de inhibición < 11%)			89,4								
Prednisona (mg)	20	80			60		30	20			
Propranolol (mg)	40 c/8				20 c/8				10 c/8	20 c/8	
Tiamazol (mg)		10 c/12	15 c/12			5					
PTU (mg)						150 c/8					200 c/8
Neostigmina (mg)	15 x 4		15 x 5								
Inmunoglobulina (mg/kg)				400	400	400	5			400	

*5: Suspensión del medicamento.

Tabla 2. Evolución Postoperatoria

	29/4	30/4	4/5	6/5
Calcio mg/dL (8,4-10,2)		7,2	7,9	7,9
Fósforo			3,9	
Albúmina g/dL (3,7-5,6)				3,3
TSH mUI/L (0,46-5,6)	0,01			
T3 ng/mL (0,8-1,89)	0,85		0,41	
T4libre ng/mL (0,5-2,19)	0,95	1,05	0,22	

A los 2 días de ingreso la paciente presenta dificultad respiratoria y desaturación menor a 80% con oxígeno ambiental. Es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y conectada a ventilación mecánica debido a una crisis miasténica. Se maneja con medidas de soporte, administración de inmunoglobulina y se mantienen corticoides en dosis alta por 7 días, tras descartar patología infecciosa concomitante.

Evoluciona de manera favorable y luego de 5 días es trasladada a Intermedio, ventilando en forma espontánea, recibiendo la última dosis de Inmunoglobulina. En esta unidad presenta una nueva crisis Miasténica manifestada por compromiso respiratorio sin requerimiento de apoyo ventilatorio y debilidad muscular, por lo que se inicia nuevo ciclo de Inmunoglobulinas, presentando buena respuesta al tratamiento. Cuando se logra estabilidad clínica, se trasladada a sala neurología. Es dada de alta en buenas condiciones con PTU 200mg c/8 hr, propranolol 20 mg c/8 hrs, prednisona 40 mg/día, neostigmina 15 mg 5 veces al día (Tabla 1).

El TAC de tórax demostró restos tímicos, por lo que se programa cirugía. Se realiza tiroidectomía total más tiemectomía por videotoracoscopia, sin incidentes, utilizando atracurio 15 mg con uso de neostigmina en postoperatorio, trasladándose a UCI para monitorización, sin requerimiento de ventilación mecánica, con evolución favorable (Tabla 2).

Presentó hipocalcemia de 7,2 mg/dl que se corrige con calcio y vitamina D. Se inicia levotiroxina 100 ug/día. La biopsia concluye timo congestivo con áreas de involución adiposa e hiperplasia tiroidea difusa. Es dada de alta en buenas condiciones en tratamiento con levotiroxina 100 ug, neostigmina 15 mg 5 veces día, prednisona 40 mg/día, calcio 1.500 mg más 1.200 UI de vitamina D día.

Discusión

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune, caracterizada por alteración de la transmisión neuromuscular, siendo la más frecuente de este grupo de patologías¹. Su patogenia se asocia a autoanticuerpos circulantes contra el receptor de acetilcolina². Esta patología tiene una incidencia anual de 1 a 2 por 100.000, con prevalencia de 20 a 50 por 100.000 personas, presenta su peak entre la segunda y tercera década, afectando principalmente a mujeres³.

La clínica esta dada por debilidad y fatigabilidad de los músculos con distribución característica, aumenta con la actividad y mejora con el descanso. El diagnóstico está basado en los hallazgos clínicos, junto con estimulación repetitiva nerviosa, y presencia de autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) o contra la serina kinasa músculo específica (MuSK). En algunos casos es necesario realizar un test farmacológico. La presencia de anticuerpos anti receptor de ACh se encuentra presente en el 80 a 90% de los pacientes con Miastenia generalizada, a diferencia de los MuSK que están positivos en el 38-50% de los pacientes con anticuerpos anti receptos de ACh negativos².

En el subtipo de Miastenia con anticuerpos contra MuSK, el curso clínico y la severidad es distinta, presentando una distribución bulbar con atrofia de los músculos respectivos; y el tratamiento estándar puede ser menos efectivo con anomalías tímicas ausentes o menos pronunciadas.

El timo contiene todos los elementos que son requeridos para iniciar y mantener una respuesta autoinmune contra

el receptor de acetilcolina, está profundamente involucrado en la patogénesis de la Miastenia Gravis³. La presentación clínica varía entre compromiso ocular leve a enfermedad generalizada severa. Si ambos tipos se deben considerar como enfermedades distintas es controversial⁴, por la mayor frecuencia de anticuerpos y enfermedad tímica en la generalizada *versus* la ocular.

En el hipertiroidismo, un 60-80% de los pacientes presentan debilidad muscular, principalmente después de los 40 años y no es la principal manifestación. La probabilidad de desarrollar miopatía se correlaciona con la duración del hipertiroidismo. Existe una forma aguda de miopatía con debilidad muscular proximal y distal y rara vez con compromiso bulbar y respiratorio pero que debe hacernos descartar una miastenia concomitante. El tratamiento del hipertiroidismo es suficiente para tratar la miopatía^{5,6}.

Los trastornos tiroideos ocurren en pacientes con Miastenia Gravis, y pueden presentarse como hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio no tóxico, tiroiditis de Hashimoto y estado eutiroideo con anticuerpos antitiroideos positivos⁷. La asociación de enfermedad de Graves con Miastenia fue descrita por primera vez en 1908^{8,9}. Ambas están mediadas por anticuerpos contra receptores de membrana, anti TSH R y anti ACh R.

La prevalencia de hipertiroidismo en Miastenia Gravis varía según distintas series, mostrando que el hipertiroidismo en pacientes con Miastenia Gravis es mayor que en la población general¹⁰. La enfermedad de Graves se desarrolla en 5% de pacientes con Miastenia y ésta se desarrolla en 0,2% de pacientes con Graves¹¹, otras series reportan que un 17,5% de pacientes con Miastenia pueden tener hipertiroidismo^{8,10}.

Un estudio evidenció que los pacientes con Miastenia y enfermedad tiroidea autoinmune, tienen una expresión clínica leve, con compromiso ocular preferencial, baja frecuencia de enfermedad tímica y de anticuerpos anti receptores de acetilcolina, esto apoyaría que la enfermedad ocular y generalizada son distintas, con diferentes enfermedades asociadas⁴.

La relación entre estas enfermedades se encuentra descrita en los Síndromes pluriglandulares autoinmunes (SPA), que se caracterizan por compromiso variable de órganos endocrinos asociados a otras patologías autoinmunes en tejidos no endocrinos, existiendo presentaciones y clasificaciones diversas, estando establecido que pacientes con miastenia pueden coexistir con patología tiroidea autoinmune.

Los SPA difieren según su prevalencia, tiempo de inicio, herencia, función inmune y enfermedades asociadas. El SPA tipo II se caracteriza por ser más frecuente que el tipo I, con edad de inicio más tardía, generalmente en adultos, herencia poligénica, sin presencia de inmunodeficiencia, y se da por la asociación de Enfermedad de Addison, Diabetes Mellitus tipo 1 y tiroiditis crónica. Existen 2 posturas frente al tipo II, existiendo los "Splitters", quienes consideran distintas combinaciones como síndromes separados:

Tipo II: Addison + tiroides o DM1

Tipo III: Tiroides + otra distinta

Tipo IV: dos o más órgano-específico distintos y los "Lumpers", que agrupan todas éstas combinaciones dentro del tipo II^{9,12}. La asociación de enfermedad de Graves más Miastenia se ve en los SPA tipo III, que es subdividido por algunos autores. Dentro de este grupo, el IIC incluiría enfermedad de Graves más otro trastorno autoinmune como vitíligo, alopecia, Miastenia Gravis y/o Esclerosis Múltiple¹³.

El clínico se puede ver enfrentado a un desafío médico frente a la asociación de Miastenia Gravis e hipertiroidismo por enfermedad de Graves, ya que la clínica puede confundirse y la debilidad muscular se puede presentar como síntoma de inicio en ambas¹⁴.

A su vez, esta asociación es relevante por las consideraciones terapéuticas. Los corticoides usados para tratar el exoftalmos y las crisis miasténicas pueden empeorar paradójicamente la miastenia¹⁵. Más de 10% de pacientes con miastenia muestran un empeoramiento de la debilidad muscular transitorio al inicio de la terapia corticoidal³. Además se debe considerar que los fármacos para tratar el hipertiroidismo, como propranolol y antitiroideos pueden desencadenar una crisis miasténica^{16,17}.

En la presente revisión se analiza la relación que existe entre Miastenia Gravis e hipertiroidismo, como asociación de enfermedad autoinmune. Es importante tener presente los elementos que pueden descompensar dichas patologías y la interferencia que los tratamientos pueden tener en las mismas.

Referencias

- Bird SJ. 2006. Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com.
- Drachman DB. 1994. Medical progress: myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine* 330: 1797-1810.
- Gold R, Schneider-Gold C. 2008. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 5: 535-541.
- Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, Braverman LE, Rossi B, Muratorio A, Mariotti S. 1997. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82: 438.
- Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJP, Linssen WHJP. 2000. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 68: 750-755.
- Lleo A, Sanahuja J, Serrano C, Rojas R, Illa I. 1999. Acute bulbar weakness: Thyrotoxicosis or myasthenia gravis? *Annals of neurology* 46: 434-435.
- Kiessling WR, Pflughaupt KW, Ricker K, Haubitz I, Mertens HG. 1981. Thyroid function and circulating antithyroid antibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 31: 771.
- Sahay BM, Blendis LM, Greene R. 1965. Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. *British medical journal* 1: 762-765.
- Rennie GE. 1908. Exophthalmic goitre combined with myasthenia gravis. *Rev Neurol Psychiatry* 6: 229-233.

Casos Clínicos

10. Ratanakorn D, Vejajiva A. 2002. Long term follow up of myasthenia gravis patients with hyperthyroidism. *Acta neurologica scandinavica* 106: 93-98.
11. Peacey SR, Belchetz PE. 1993. Graves' disease: associated ocular myasthenia gravis and a thymic cyst. *Journal of the Royal Society of Medicine* 86: 297-298.
12. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. 2004. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Immunology of type 1 diabetes* 552: 198-204.
13. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. 2002. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews* 23: 327.
14. Tanwani MLK, Lohano MV, Ewart MDPR, Broadstone MVL, Mokshagundam MSPL. 2001. Myasthenia gravis in conjunction with graves' disease: a diagnostic challenge. *Endocrine Practice* 7: 275-278.
15. Thanvi BR, Lo TCN. 2004. Update on myasthenia gravis. *Postgraduate medical journal* 80: 690.
16. Kuroda Y, Endo C, Neshige R, Kakigi R. 1991. Exacerbation of myasthenia gravis shortly after administration of methimazole for hyperthyroidism. *Japanese journal of medicine* 30: 578.
17. Adams SL, Mathews J, Grammer LC. 1984. Drugs that may exacerbate myasthenia gravis. *Annals of Emergency Medicine* 13: 532-538.