

TIMECTOMIA EN LA MIASTENIA GRAVIS EN EL NIÑO. ESTUDIO PRELIMINAR

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Dr. Pedro A. Vilorio Barrera, Dr. Guillermo Hernández Amador,**
Dra. Delfina Torriente O'Farril,*** Dr. Julio Díaz Mesa,**** Dr. Osiris
Cubero Menéndez***** y Dr. Joaquín Pascual Gispert******

Se presentan 2 niñas con miastenia gravis, a las cuales se les realizó timectomía, y muestran desde el punto de vista histopatológico hiperplasia del órgano. Se analizan los distintos aspectos de la enfermedad con los casos publicados en la literatura médica mundial. En estos 2 casos se aprecia cómo los síntomas miasténicos regresaron completamente y las 2 niñas no reciben ningún medicamento desde que se operaron. Se considera que esos son los primeros casos informados en nuestro país de niños timectomizados por miastenia gravis. Se expresa que este trabajo se viene realizando en conjunto con el Instituto de Neurología y Neurocirugía, el Hospital Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) y el Hospital Pediátrico Docente «William Soler».

INTRODUCCION

La miastenia gravis es una miopatía que afecta al músculo estriado y se manifiesta por debilidad y fatiga muscular después del ejercicio.¹

* Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». Profesor Auxiliar de la Facultad «Enrique Cabrera», Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

** Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». Profesor Titular de la Facultad «Enrique Cabrera». Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

*** Especialista de I Grado en Anestesiología. Hospital del CIMEQ. Asistente.

**** Especialista de I Grado en Cirugía. Jefe del Departamento de Cirugía. Hospital del CIMEQ. Profesor Auxiliar de la Facultad «Carlos J. Finlay». Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

***** Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». Profesor de la Facultad «Enrique Cabrera». Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

***** Doctor en Ciencias Médicas. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Profesor Titular de Pediatría. Facultad «Enrique Cabrera». Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

Se caracteriza esta enfermedad por una mala utilización de la acetilcolina al nivel de la placa neuromuscular. La acetilcolina es la sustancia transmisora del estímulo nervioso al músculo. Cuando el impulso nervioso llega a la placa, libera acetilcolina y despolariza la fibra muscular, y es entonces cuando se inicia la contracción, para ser posteriormente hidrolizada por la colinesterasa en el aparato subneuronal. Cuando no se puede utilizar adecuadamente esta sustancia, se producen el cansancio y la debilidad muscular, que pueden ser parcial o total, como se observa en las crisis miasténicas. Los músculos que se afectan con mayor frecuencia e intensidad son: el elevador del párpado superior, los oculomotores extrínsecos, faciales, laringeos y pocas veces los respiratorios.

La enfermedad se presenta con más frecuencia en el sexo femenino. En el hombre la prevalencia se estima entre 2 y 10 por 100 000. Los niños constituyen el 11 % de todos los pacientes miasténicos.²

La causa de la enfermedad es desconocida, aunque se menciona más frecuentemente el mecanismo autoinmune; no obstante se ha encontrado asociada con otras enfermedades autoinmunes, así como con timomas y en el niño lo más frecuente es con hiperplasia.

*Shumacher, Roth y Blalock*³ señalaron que la timectomía daba lugar a la clínica de los síntomas miasténicos. De entonces a la fecha, múltiples han sido los trabajos publicados. Con respecto a niños la serie más extensa es la de *Rodríguez y Gómez* de la Clínica Mayo⁴ en la cual analizan, en un período de 44 años, a 161 niños; de éstos, a 85 se les realizó timectomía. En nuestro país no conocemos publicación anterior acerca de timectomía en niños con miastenia gravis. Algunos autores señalan que no han tenido resultados tan favorables como indican otros con este proceder. Muchos investigadores han revisado esta situación,^{5,12} pero la rareza de la enfermedad y mucho más en el niño, hacen difícil una evaluación estadística.

*Nosotros utilizamos la clasificación de Osserman para encuadrar nuestros casos y es la que exponemos a continuación:

CLASIFICACION DE OSSERMAN

- I. Debilidad de los músculos extraoculares sin progresión.
- II. Debilidad generalizada, bulbar y esquelética.
 - a) Débil.
 - b) Moderada.
- III. Debilidad aguda fulminante con manifestaciones bulbares severas.
- IV. Tardía-severa.
- V. Atrofia muscular.

PRESENTACION DE CASOS

Caso 1

Paciente P.A.Z., de Las Tunas, historia clínica 512391, de 8 años de edad, del sexo femenino y de la raza blanca.

Cuadro clínico.

Hace un año comenzó a presentar debilidad muscular, acentuada en horas de la tarde, así como dolores musculares, dificultad para leer, desvío de la mirada, ptosis palpebral y dificultad para tragar los alimentos. En ese entonces fue vista por un médico, al cual le recetó mestinón (piridostigmina lenta) en dosis de 1 tableta 2 veces al día y metilase, media tableta diaria.

El diagnóstico que se emitió fue de miastenia gravis.

En los antecedentes patológicos familiares se refiere una tía que falleció a los 25 años por igual afección.

Después de transcurrido un año de tratamiento no se aprecia mejoría en su cuadro clínico, incluso los síntomas han aumentado, por lo que se remite a nuestro centro para continuar los estudios.

Exámenes complementarios de laboratorio.

No se observan alteraciones (exámenes habituales).

Estudios radiográficos

En vista lateral del pneumodiastino (figura 1), se aprecia masa de aspecto tumoral, polilobulada, en región cervicotorácica, retro y supraesternal, que desplaza la tráquea hacia atrás y a la derecha. Por tratarse de un paciente con miastenia gravis se sospecha la posibilidad de un timoma.

Tomografía axial computarizada (TAC) de mediastino

En la TAC de mediastino (figuras 2 y 3), aparece prominencia en el área de la vena ácigos, así como incremento del tejido retroesternal o pretraqueal.

Otros exámenes realizados.

Estos arrojan que la deshidrogenasa láctica (LDH) y la creatinina fosfoquinasa (CPK) se verificaban normales; la transaminasa glutamicopirúvica (TGP) y la transaminasa glutámica mostraban 2 y 14 UI respectivamente.

La aldolasa se mostró normal.

La dosificación de los anticuerpos anti-acetilcolina fue negativa.

En la gammagrafía con galio 67 (2 mCi) no se destaca acumulación del nuclido en la región correspondiente al timo.

FIGURA 1. Tomografía axial computarizada lateral del neumomediastino. Al nivel del mediastino anterior y superior se observa una masa alargada que corresponde al timo aumentado de tamaño.



Estudio inmunológico.

El test de Rosetas destacó: E: 31 %, reacción de la inmunohemólisis (EAC): 22 %, R-A: 35 %.

En el estudio de inmunocomplejos éste arrojó valores negativos de 0,034 (rango normal: 0,00-0,030).

El test de hipersensibilidad retardada se expresó por: score 14 mm (N = 5-40 mm); IgA: 321 mg/dL (90-450); IgG 1 470 mg/dL (800-1 800); IgM: 146 mg/dL (70-280); linfocitos T-3: 98 %; T-4: 5,6 mg/dL.

Electromiografía.

Se aprecia estímulo del nervio facial, representado por caída de su potencial por encima del 10 %, especialmente poscontracción. La reacción miasténica resultó positiva.

Examen neurooftalmológico.

Al examen se observa parálisis del músculo oblicuo inferior O.D., y se cataloga como miastenia gravis tipo IIa, generalizada ligera.

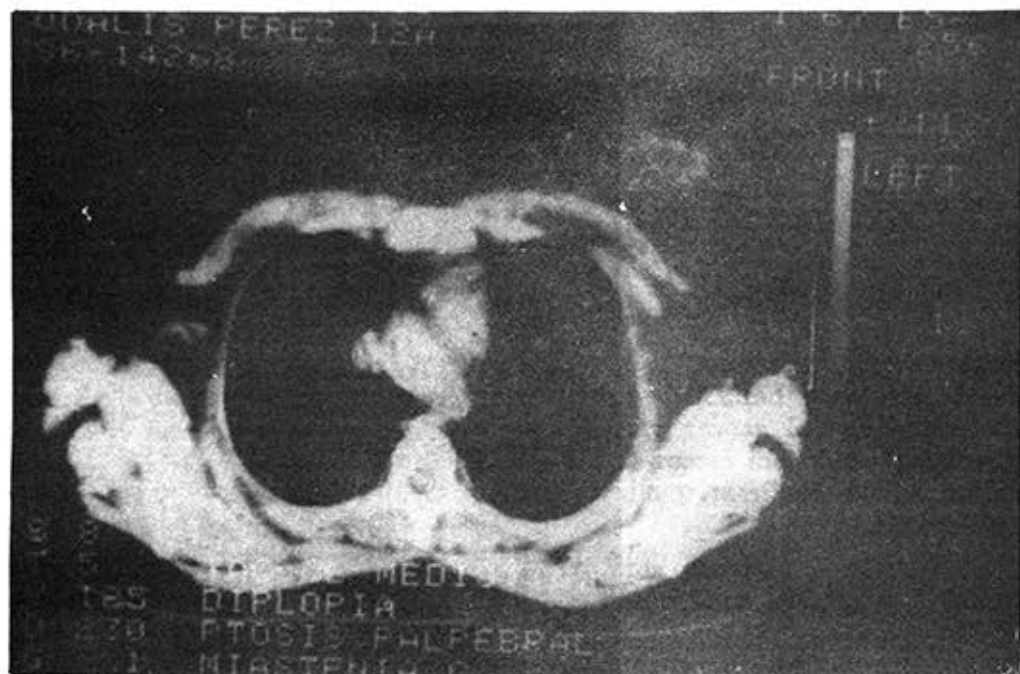


FIGURA 2. Tomografía axial computarizada del mediastino superior. Se comprueba la imagen registrada en la tomografía lateral con una densidad de 45 UH

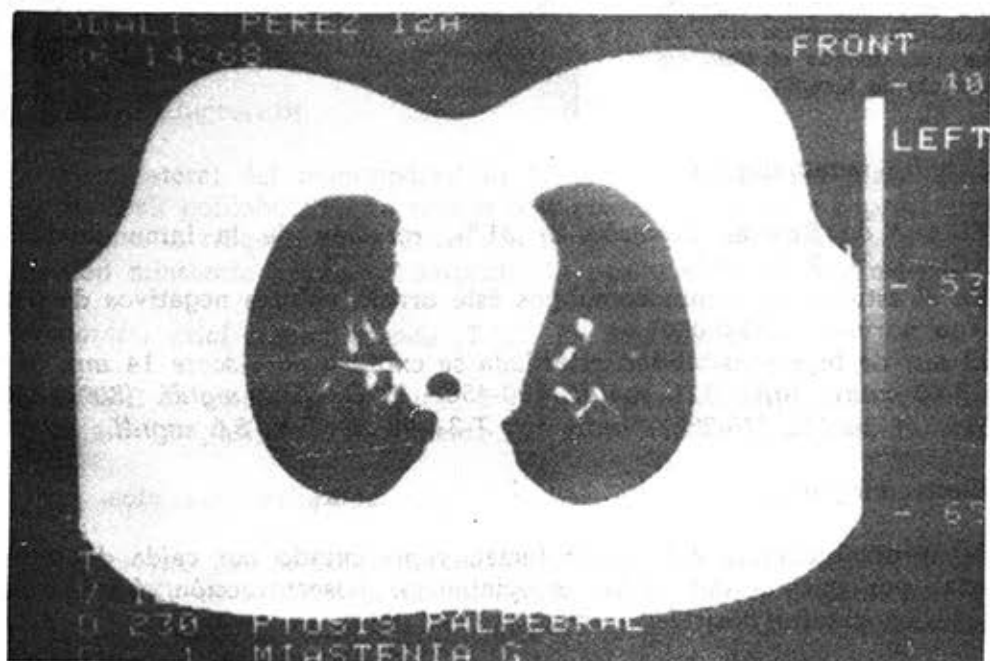


FIGURA 3. Tomografía axial computarizada con ventana de 1024. Se observa el ensanchamiento del mediastino superior y anterior por el timo aumentado de tamaño.

A causa de que la niña tuvo un incremento de los síntomas, pues en un año le han sucedido 3 crisis miasténicas, y que ha implicado por eso, aumentar las dosis de los 2 medicamentos (metilase y neostignina), se decide realizar la timectomía.

El día 19 de febrero de 1987 se la practica la esternotomía media y se comprueba aumento del timo, con su lóbulo derecho con aspecto y consistencia no tumoral. Se realizó extirpación completa de la glándula y grasa del mediastino.

El informe de Anatomía Patológica expresó una hiperplasia del timo.

La evolución posoperatoria de la paciente ha sido satisfactoria, pues no precisó de ventilación asistida, tampoco necesitó plasmaféresis pre ni posoperatoria. Todos los fármacos le fueron retirados, ya que se encuentra libre de toda manifestación miasténica. Desde hace un año no presenta ningún síntoma de la enfermedad.

Caso 2

Paciente O.P.H., de La Habana, historia clínica 512893, de 12 años de edad, sexo femenino y de la raza blanca.

Paciente que desde hace 3 años comenzó a presentar caída de los párpados por las tardes, así como pérdida de la fuerza muscular. Fue observada en otro centro médico, donde le diagnosticaron que presentaba miastenia gravis. Le indicaron tratamiento con mestinón y metilase, y posteriormente le añaden esteroides por incrementarse los síntomas de debilidad muscular, ptosis palpebral, disfagia y neumonía repetida.

En los estudios radiográficos de tórax y neumomediastino, además de TAC y ultrasonográficos, se observa masa cervicotorácica que desplaza la tráquea hacia la izquierda y atrás, y esto obliga a sospechar la presencia de un timoma.

Estudio inmunológico. Dentro de límites normales.

Anticuerpos anti-acetilcolina. No se registraron.

La gammagrafía con galio 67 (2 mCi) no mostró acumulación del nuclido en la región correspondiente al timo.

Electromiografía. La reacción miasténica resultó positiva.

Examen neurooftalmológico.

Al examen se aprecia parálisis del recto interior izquierdo y se cataloga como miastenia gravis tipo IIa, generalizada ligera de 3 años de evolución que no ha mejorado, aun bajo la asimilación de 3 medicamentos, por lo que se decide realizar tratamiento quirúrgico (timectomía).

El día 28 de febrero de 1987 se le realiza esternotomía media, y se encuentra aumento marcado del timo, de consistencia blanda, no tumoral. Se realiza exéresis de la glándula y de la grasa mediastínica.

El informe de Anatomía Patológica refiere hiperplasia del timo.

La evolución posoperatoria de la niña se verifica como satisfactoria, pues no necesitó ventilación asistida en el posoperatorio. Los medicamentos le fueron retirados de inmediato, pues acusa desaparición de todos los síntomas miasténicos, salvo que se mantiene algo la ptosis palpebral izquierda. No necesitó plasmaféresis pre ni posoperatoria. Desde hace un año se encuentra libre de los síntomas miasténicos y no ingiere ningún tipo de drogas.

DISCUSION

La miastenia gravis es una enfermedad rara y mucho más en la infancia. La mayor parte de los niños aquejados de esta enfermedad corresponde al sexo femenino.

En los 2 casos que presentamos el timo mostró hiperplasia desde el punto de vista histopatológico, como se ha registrado más frecuentemente en el niño. Algunos autores señalan a la hiperplasia como precedente del tumor.^{7 8 10} En nuestros 2 casos el diagnóstico radiográfico fue timomas.

Según *Youseef*² del timoma no ha sido informada su aparición por debajo de los 20 años, pero según la serie de *Rodríguez y Gómez*⁴ existió un niño con timoma y cuya exéresis no provocó la desaparición de los síntomas miasténicos. Once años después de habersele practicado la timectomía permanecía igual. *Seybold*¹⁰ señala, que la operación dentro de los 2 primeros años de inicio de la enfermedad, es más efectiva y es donde se obtienen más remisiones; *Rodríguez y Gómez*⁴ indican que en su serie el pronóstico y la evolución fueron mucho mejores, en aquellos niños que operaron en el corto período de comienzo de la enfermedad.

El número de centros germinales se correlaciona con la duración y gravedad de la enfermedad. La demora en el comienzo de la remisión, es proporcional al número y actividad de los centros germinales tímicos, que son los sitios presumibles de proliferación de los linfocitos inmunocompetentes, que producen anticuerpos anti-acetilcolina. La actividad tímica y el número de centros germinales aumenta paralelamente con la duración y gravedad de la miastenia.¹³ En los efectos de la timectomía se puede esperar la depleción de gran cantidad de linfocitos pequeños de larga vida inmunocompetente. El defecto básico que se observa en miasténicos es la reducción de los anticuerpos anti-acetilcolina, en la unión neuromuscular y su exposición prolongada a los anticuerpos es la causa de esta reducción. Se informa en la literatura médica que el 60% de las miastenias, poseen anticuerpos anti-acetilcolina; sin embargo, sus niveles no se corresponden con la actividad clínica y no predicen una respuesta a la timectomía. Parece ser que la timectomía temprana en los niños propicia una oportunidad para las remisiones tempranas.

El timoma parece ser un estadio final del proceso, y la manifestación temprana es la hiperplasia y la formación de folículos germinales, como señala *Straus*.¹⁴ En nuestros 2 casos apareció negativa la dosificación de anticuerpos anti-acetilcolina. La medición de los anticuerpos anti-acetilcolina es necesaria para establecer el diagnóstico correcto. Estos anticuerpos están presentes en pacientes con miastenia¹⁵ juvenil autoinmune, pero ausentes en aquéllos con miastenia gravis congénita.^{16 14}

Se han informado también anticuerpos anti-acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo (LCR).¹⁷⁻¹⁹

Se hace necesaria la resección total del timo o del tejido tímico en la grasa retroesternal. *Joseph*¹⁵ registró 2 pacientes que fallecieron por miastenia recurrente, después de una timectomía, y en la necropsia se evidenció tejido tímico residual. Nosotros preferimos la esternotomía media, con el objetivo de poder visualizar completamente todo el espacio retroesternal, y tener cuidado de no abrir las pleuras mediastínicas, sobre todo la derecha, que avanza más hacia la línea media. En uno de nuestros casos fue abierta, por lo que fue necesario una pleurotomía mínima de 18 horas.

Los factores que favorecen la remisión posoperatoria son: cirugía temprana, presencia de síntomas bulbares, asociación con otras enfermedades autoinmunes, ausencia de debilidad muscular ocular o debilidad generalizada e inicio de los síntomas entre 12 y 16 años, según lo señalan *Rodriguez y Gómez*.⁴

La curva de supervivencia en la miastenia, denota ser mayor en los niños a los que se les timectomizó.⁴

En nuestros casos fue significativo que ninguno de los 2 niños necesitó ventilación asistida en el posoperatorio inmediato y además se les retiraron todos los medicamentos, sin que hasta el momento hayan presentado manifestaciones de la enfermedad. Consideramos que la timectomía, excepto la forma ocular pura, debe practicarse en el niño, precozmente en las formas graves que estén recibiendo más de un medicamento, y en aquellos casos en que el aumento del timo es tan marcado que no pueda descartarse un timoma.

SUMMARY

The cases of two girls with myasthenia gravis, who were submitted to thymectomy, are presented. They show, from histopathologic point of view, hyperplasia of the organ. Different aspects of such disease are analyzed together with those published in the world medical literature. Complete regression is appreciated in these two cases and none drugs administered to the two girls since the operation. These cases are considered the first ones reported in our country of children submitted to thymectomy by myasthenia gravis. It is a joint work carried out by the Institute of Neurology and Neurosurgery, the Hospital of the Center of Medical and Surgical Researches (CIMEQ) and the «William Soler» Teaching Pediatric Hospital.

RÉSUMÉ

Il s'agit de 2 filles atteintes de myasthénie grave qui ont été soumises à une thymectomie et qui sur le plan histopathologique montrent une hyperplasie de l'organe. Les divers aspects de la maladie sont analysés, d'après ce qui est publié dans la littérature au niveau mondial. Dans ces 2 cas, les symptômes myasthéniques ont complètement régressé et les 2 filles n'ont reçu aucun médicament depuis qu'elles ont été opérées. Ceux-ci constituent les premiers cas rapportés à Cuba concernant des enfants thymectomisés pour myasthénie grave. Ce type de travail se réalise avec la participation de l'Institut de Neurologie et de Neurochirurgie, de l'Hôpital du Centre de Recherches Médico-Chirurgicales (CIMEQ) et de l'Hôpital Pédiatrique Universitaire «William Soler».

BIBLIOGRAFIA

1. Pons, P.: Tratado de Patología y Clínica Médicas. T. 4 Ed. Salvat.
2. Yousset, S.: J Pediatr Surg 12(5), oct., 1983.
3. Blalock, A. et al.: Myasthenia gravis and tumor of the thymic. Region: Report of a case in wich tumor was Removed. Ann Surg 110: 544-561, 1939.
4. Rodríguez, M.; M. Gómez: Myasthenia gravis in Children Long-Term Follow up. Ann Neurol 13: 504-510, 1983.
5. Clark, R. E.; J. P. Marbarger: Thymectomy for myasthenia gravis in the young Adult: Long-Term Results: J Thorac Cardiovasc Surg 80: 696-700, 1980.
6. Fonkalsrud, E. W.; C. Herrman Jr.: Thymectomy For myasthenia gravis in Children. J Pediatr Surg 5: 157-165, 1970.
7. Millichap, J. G.; P. R. Dodge: Diagnosis and Treatment of myasthenia gravis in infancy childhood., and adolescence: A study of 51 patients. Neurology 10: 1007-1014, 1960.
8. Papatestas, A. E.; G. Genkins: Thymectomy in myasthenia gravis: pathologic clinical and Electrophysiologic correlations. Ann NY Acad Sci 274.: 555-573, 1976.
9. Ryniewicz, B.; B. Badurska: Follow-up Study Of Myasthenic children After Thymectomy. J Neurol 217: 33-138, 1977.
10. Seybold, M., E.; F. M. Howard Jr.: Thymectomy in Juvenile Myasthenia gravis. Arch Neurol 25: 385-392, 1971.
11. Snead, O. C.; J. W. Benton: Juvenile myasthenia gravis. Neurology 30: 732-734, 1980.
12. Teng, P.; K. E. Osserman: Studies in myasthenia gravis; neonatal and juvenile types. J Mont Sinai Hosp (NY).
13. Genkiws, G.; A. E. Papatestas: Studies in miasthenia gravis. Early Thymectomy. Am J Med 58: 517-524, 1975.
14. Straus, A. J.; H. R. Van der Gel: The Tymus and Human Diseases with autoimmuneconcomitants with especial reference to myasthenia gravis; experimental and clinical studies. Boston, Little Brown, 1966. Pp. 416.
15. Joseph, B. S.; J. R. Johns: Recurrence on now neopasmic Thymus After. Thymectomy for myasthenia gravis. Neurology 23: 109-116, 1973.
16. Lennon, V. A.: The Immunopathology of myasthenia gravis. Hum Pathol 9: 541-551, 1978.
17. Vincent, A.; J. Newsom-Davis: Absence of anti acetylcholine receptor antibodies in Congenital myasthenia gravis. Lancet. 1: 441-442, 1979.
18. Fulpius, B. W.; A. Fontana: Centran Nervovs System involvement in experimental autoimmune myasthenia gravis. Lancet 2: 350-351, 1977.

19. *Lelvert, A. K.; R. Pirskanen: Acetylcholine receptor antibodies in cerebrospinal fluid of patients with myasthenia gravis. Lancet 2: 351-352, 1977.*

Recibido: 18 de abril de 1987. Aprobado: 20 de mayo de 1987.

Dr. *Pedro A. Vilorio Cabrera*. Hospital Pediátrico Docente «William Soler» Avenida San Francisco y Perla, La Habana 8. Ciudad de La Habana, Cuba.