GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

Actualització
2020

08

Protocol de tractament

Diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis

Societat Catalana de Neurologia

2020

Diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis

COORDINADES PER

Elena Cortés
Isabel Illa

COAUTORS

Rodrigo Álvarez
Jordi Diaz
Eduard Gallardo
Luis Querol
Ricard Rojas
Joana Turón

Guia de diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

PART 1 **Introducció** 4

PART 2 **Clínica** 5

PART 3 **Diagnòstic** 6
- **1. Manifestacions clíniques i examen neurològic** 6
- **2. Prova farmacològica amb fàrmacs anticolinesterasics** 8
- **3. Evidència electrofisiològica d'un defecte de transmissió neuromuscular** 9
- **4. Estudi d'autoanticossos: receptor d'acetilcolina (AChR) o tirosina quinasa específica del múscul (Musk), (LRP4) o Cortactin** 9
- **5. Altres proves complementàries** 10
- **6. Diagnòstic diferencial** 11

PART 4 **Tractament** 12
- **1. Tractament simptomàtic amb fàrmacs anticolinesterasics** 12
- **2. Timectomia** 13
- **3. Immunoteràpia amb agents immunomoduladors (plasmafèresis e IgIV)** 13
- **4. Immunosupressors** 14
  - 4.1. Corticoides 14
  - 4.2. Azatioprina 15
  - 4.3. Micofenolat mofetil 15
  - 4.4. Ciclosporina i FK506 (Tacrolimus) 16
  - 4.5. Agents biològics 17
    - 4.5.1. Ac. Monoclonal antiCD20 (Rituximab) 17
    - 4.5.2. Eculizumab 17
  - 4.6. Altres fàrmacs 18
- **5. Crisi miastènica MGV** 18
  - 5.1. Aspectes clínics i terapèutics 18
  - 5.2. Factors desencadenants 19

PART 5 **Bibliografia** 21

Diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis

1. Introducció

La Miastènia Gravis (MG) és una malaltia autoimmune que afecta la unió neuromuscular (UNM) dels músculs. La manifestació característica de la MG és una debilitat muscular fluctuant que augmenta amb l'esforç (Gilhus NE, 2016; Querol L & Illa I, 2014).

La MG no és una malaltia homogènia. Clínicament, els pacients poden tenir una forma ocular o generalitzada. Immunològicament, el 80% aproximadament de malalts tenen anticossos contra AChR (AChR + MG), però al voltant d'un 10-15 % tenen anticossos contra MuSK (MuSK + MG) o d'altres autoanticossos enfront de les proteïna de la UNM com ara LRP4 o Cortactin. El timus pot ser normal, hiperplàsic o pot haver desenvolupat un timoma. Finalment, un percentatge d'aproximadament un 15-20% son resistents als tractaments habituals.

Hi ha un grup de pacients que tenen Síndromes Miastèniques Congènites degut a mutacions en diferents proteïnes de la UNM que s'han d'incloure en el diagnòstic diferencials de pacients amb clínica suggestiva de miastènia i anticossos negatius però que no formen part d'aquesta guia.

La incidència de la MG varia de 0,5 a 2,8 per 100.000 a tot el món. No obstant això, la incidència de nous casos s'ha incrementat fins a 6-8 casos per 100.000 habitants en els majors de 65 anys (Aragonès et al 2003). Els estudis epidemiològics han mostrat una prevalença creixent en els darrers 50 anys. De fet, en un estudi fet a més de 1.000 pacients a Espanya, vam trobar que el 45 % de pacient inicien la malaltia després dels 65 anys i el 20 % entre 50 i65 anys. Queda només un 35% de casos que comencin abans dels 50 anys (Cortes et al 2020).

La MG pot ser greu i, de vegades, potencialment mortal. La malaltia és tractable i és per aquest motiu que ha de ser reconeguda i diagnosticada. El pronòstic per als pacients amb MG ha millorat considerablement. Hi ha diverses opcions terapèutiques disponibles, però el tractament ha de ser individualitzat en funció de molts factors i es per això que requereix una estreta supervisió mèdica i seguiment a llarg termini (Sanders D et al 2016).

2. Clínica

LA MG clínicament es caracteritza per la presència de fatigabilitat i debilitat de la musculatura voluntària. Pot afectar qualsevol múscul voluntari del cos. Els més freqüentment afectats son: els músculs oculars, la musculatura bulbar, els músculs cervicals i/o els músculs de les extremitats.

La classificació de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (Jaretzki et al 2000) (Taula 1) és actualment el sistema més àmpliament utilitzat per determinar quin tipus de MG té el pacient. Aquesta classificació es basa en els símptomes oculars (diplopia i ptosi), bulbar (disàrtria, disfàgia, dispnea) i dels músculs de les extremitats.

Classificació de la miastènia greu (MG) segons MGFA. (Taula I)

1. **MG ocular o classe I**
   Afecció de músculs oculars i / o orbicular dels ulls.
   La forma ocular representa el 20% del total. S'ha de controlar el risc de desenvolupar una forma generalitzada durant els 2 primers anys, tot i que la generalització sol ser els primers 6 mesos.

2. **MG generalitzada**
   Es subdivideix en A i B. En el grup A pot haver debilitat dels músculs bulbars, però no predominant, i en B pot haver-hi debilitat dels músculs de les extremitats, però en menor grau que dels músculs bulbars. Els músculs oculars poden estar febles tant en A com en B.

Taula I. Classificació clínica de la miastènia gravis segons la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Classe I	Debilitat muscular que afecta qualsevol múscul **ocular**. Pot tenir debilitat per tancar els ulls amb força. No hi ha debilitat a la resta de la musculatura del cos.
Classe II	Debilitat **lleu** que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau de la musculatura ocular.
Classe IIA	Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.
Classe IIB	Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.
Classe III	Debilitat **moderada** que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau en la musculatura ocular.
Classe IIIA	Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.
Classe IIIB	Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.
Classe IV	Debilitat **greu** que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau de la musculatura ocular.
Classe IVA	Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.
Classe IVB	Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.
Classe V	Definida com a intubació orotraqueal amb o sense ventilació mecànica assistida, excepte quan s'instaura en el postoperatori de processos quirúrgics. L'ús d'una sonda nasogàstrica per alimentació de forma aïllada es contempla com a classe 4b.

3. Diagnòstic

El diagnòstic es basa en:

- Manifestacions clíniques i examen neurològic.
- Prova farmacològica amb fàrmacs anticolinesterasics.
- Evidència electrofisiològica d'un defecte de transmissió neuromuscular.
- Una prova positiva per als anticossos de el receptor d'acetilcolina (AChR) o tirosina quinasa específica de l'múscul (Musk), (LRP4) o (Cortactin).
- Altres proves complementàries.

1. Manifestacions clíniques i examen neurològic

MANIFESTACIONS CLÍNIQUES

La principal manifestació clínica en la MG és la **fatiga muscular** que s'acompanya de **debilitat muscular**. Empitjora al llarg del dia o amb el moviment repetit i millora total o parcialment amb el repòs. Els símptomes i signes de la miastènia depenen en tot moment de la musculatura implicada que inclou:

- Un 85-90% dels pacients debuten amb afectació de la musculatura ocular, que produeix **diplopia vertical o horitzontal** que pot millorar al tancar els ulls i **ptosis palpebral** unilateral o bilateral, oscil·lant i no necessàriament sempre present. Alguns pacient tenen la diplopia fixa i alguns, pocs, tenen un predomini matutí.

- **Debilitat de la musculatura facial**, sobretot de l'orbicular dels ulls i dels llavis, que confereix una fàscies característica.

- L'afectació de la **musculatura cervical** provoca debilitat per a l'extensió de coll i la dels músculs masseters **claudicació mandibular**. Els músculs que s'usen per **mastegar** es poden fatigar, especialment quan es menja alguna cosa dura. Per demostrar la debilitat muscular cervical amb la fatiga, és de gran ajuda sol·licitar al pacient que, en decúbit pron, aixequi el cap fins a 20 vegades. A la figura I es pot veure la força inicial (A) i la debilitat posterior (B).

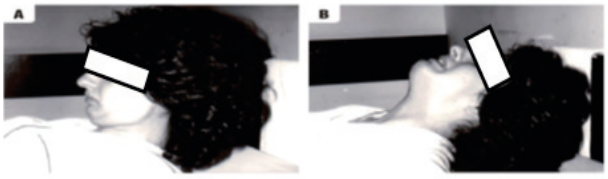


Figura I. Flexions cervicals en decúbit. S'objectiva la debilitat al repetir el moviment.

- L'afectació de la **musculatura bulbar produeix disfàgia, disfonia, disàrtria i dispnea**. La parla pot sonar molt suau o nasalitzada, segons els músculs afectats. La disfàgia pot facilitar que els pacients a l'empassar tinguin dispnea per aspiració amb facilitat, cosa que dificulta menjar, beure o prendre la medicació. L'afectació de la musculatura bulbar és la més freqüent en els ancians i ha de ser reconeguda perquè és la que pot comprometre la vida dels pacients. La clínica és oscil·lant i empitjora quan el pacient repeteix un moviment, encara que si la debilitat és important no es pot objectivar en la història ni en l'exploració aquesta oscil·lació. Davant d'un malalt amb sospita de MG i afectació bulbar amb anticossos antiRACH negatius s'ha de fer l'estudi dels anticossos antiMuSK ja que poden ser positius.

- Una situació d'urgència és la **crisi miastènica** en què es produeix una insuficiència respiratòria aguda; com a conseqüència de l'afectació dels músculs respiratoris. Requereix ingrés hospitalari i ventilació assistida.

- Debilitat i fatigabilitat dels **músculs de les extremitats superiors i inferiors** sobretot a nivell proximal encara que s'han descrit inicis de la malaltia amb debilitat exclusiva dels músculs distals. El pacient presenta dificultat per pujar i baixar escales, manipular objectes per sobre del seu cap, pentinar-se, etc.

EXAMEN NEUROLÒGIC

Per examinar la debilitat, els demanem als pacients que realitzen una tasca sostinguda, com mirar cap amunt (el que fa que les parpelles romanguin elevats) per veure si les

parpelles comencen a fatigar (ptosi) o per verificar si el pacient té diplopia quan les parpelles estan oberts durant 45 segons mirant a dreta i esquerra. A més, se li demana al pacient que repeteixi alguns moviments 20 vegades (flexió de coll, que s'aixequi d'una posició asseguda i que aixequi els braços) i que compti fins a 50. Aquesta exploració ens serveix per demostrar la presencia de debilitat amb la fatiga. (no es una escala validada). És important constatar la debilitat muscular associada a la fatiga muscular. La presència exclusivament de fatiga sense debilitat en els músculs examinats ha de ser considerat amb precaució.

La MGFA va publicar una escala, la Quantitative Myasthenia Gavis Score (QMG) que permet quantificat la debilitat dels pacients (Jaretzki 2000) i es la més utilitzada en assaig clínics. Posteriorment s'han publicat altres escales com ara la MG Composite Scale (Burns 2010). S'ha validat una escala d'activitats de la vida diària (Wolfe GI et al 1999) que s'utilitza en la pràctica clínica habitual perquè no requereix gaire temps passar-la (taules II i III).

Taula II. Quantificació del grau de la miastènia gravis segons l'Escala de la Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG)

Test	Normal	Debilitat lleu	Debilitat moderada	Debilitat greu
Puntuació	0	1	2	3
Visió doble quan es mira als costats (segons des de l'inici)	61	11-60	1-10	Espontània
Ptosi (segons des de l'inici)	61	11-60	1-10	Espontània
Debilitat facial (intentem obrir parpelles quan el pacient les tanca amb força)	Tancament normal dels ulls	Tancament complet, resistència a l'apertura	Tancament complet, no resistència a l'apertura	Tancament incomplet
Empassar ½ got d'aigua	Normal	Una mica de tos o canvis a la veu lleus	Tos franca o regurgitació nasal	No empassa o el test no es pot fer
Disàrtria (comptar fins a 50)	No disàrtria	Disàrtria de 30 a 49	Disàrtria de 10 a 29	Disàrtria inicial
Braç dret, abducció de 90° (duració en segons)	240	90-239	10-89	0-9
Braç esquerre, abducció de 90° (duració en segons)	240	90-239	10-89	0-9
Capacitat vital (%)	>80	65-79	50-64	<50
Handgrip mà dreta (Kw)	Homes ≥ 45 Dones ≥ 30	15-44 10-29	5-14 5-10	0-4 0-4
Handgrip mà esquerra (Kw)	Homes ≥ 45 Dones ≥ 30	15-44 10-29	5-14 5-10	0-4 0-4
Cap aixecat posició en 45° (duració en segons)	120	30-119	1-29	0
Cama dreta aixecada 45° (duració en segons)	100	31-99	1-30	0
Cama esquerra aixecada 45° (duració en segons)	100	31-99	1-30	0

Taula III. MG ADL (Activities of Daily Líving)
Escala d'activitats quotidianes en la MG

Elements	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Puntuació (0, 1, 2, 3)
1. Parla	Normal	De vegades arrossega les paraules o té veu nasal	Constantment arrossega les paraules o té veu nasal, però se l'entén	Al parlar se l'entén amb dificultat	
2. Masticació	Normal	Es cansa amb els aliments sòlids	Es cansa amb els aliments tous	Porta una sonda gàstrica	
3. Deglució	Normal	S'ennuega amb molt poca freqüència	S'ennuega amb freqüència i per això necessita modificar la dieta	Porta una sonda gàstrica	
4. Respiració	Normal	Li falta l'alè al fer esforços	Li falta l'alè estant en repòs	Requereix respirador	
5. Deteriorament de la capacitat per rentar-se els dents i pentinar-se	No presenta	Ha de realitzar un sobreesforç, però no necessita prendre descansos	Necessita prendre's descansos	No pot realitzar alguna d'aquestes dues accions	
6. Deteriorament de la capacitat d'aixecar-se d'una cadira	No presenta	Lleu, a vegades utilitza els seus braços	Moderat, sempre utilitza els seus braços	Greu, necessita ajuda	
7. Visió doble	No presenta	La té però no diàriament	La té diàriament, però no és constant	Constant	
8. Caiguda de la parpella	No presenta	La té però no diàriament	La té diàriament, però no és constant	Constant	

PUNTUACIÓ total de la MG-ADL (elements 1 a 8) .....

2. Prova farmacològica amb fàrmacs anticolinesterasics

Les proves farmacològiques es fan amb la finalitat de demostrar una millora inequívoca de la debilitat muscular a l'administrar un fàrmac anticolinesteràsic.

- **Test d'edrofoni (Tensilón®)**

  La prova de l'edrofoni (Tensilón®) es basa en l'efecte antimiastènic ràpid però breu del clorur d'edrofonio. S'administren 2 mg per via intravenosa i, en cas que no hi hagi reacció d'hipersensibilitat, 5 mg més en els següents 30 s. Ha de produir-se una millora franca de la debilitat muscular a 0,5-1 min, per tornar a les condicions basals als 4-5 min. Existeixen proves falsament negatives i, en casos excepcionals, falsament positives. S'ha de desconfiar de les millores «subjectives» després de la pràctica de la prova. De vegades, la seva pràctica pot anar seguida de bradicàrdia, nàusees, dolors abdominals i vòmits, deguts tots ells a l'efecte muscarínic. Si aquests apareixen, pot ser necessària l'administració d'atropina. Es per aquests efectes indesitjables que la tendència actual es a fer el test de a piridostigmina.

- **Test piridostigmina (Mestinon®)**

  La piridostigmina (Mestinon®), és un anticolinesteràsic d'administració oral i amb un efecte d'una durada propera a les 4 hores. S'utilitza cada vegada més com a test diagnòstic en comptes del test de Tensilon. Es pot valorar la resposta entre ½ hora i una hores després de la seva administració. Es recomana cautela en la valoració subjectiva que els pacients poden realitzar de la resposta obtinguda, sent necessari objectivar la resposta en un múscul feble en l'exploració basal.

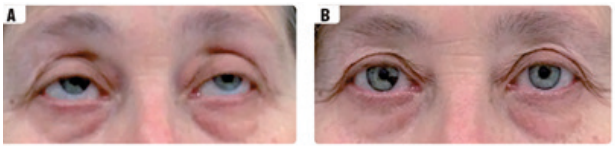


Figura II. Test de piridostigmina (Mestinon) positiu.

3. Evidència electrofisiològica d'un defecte de transmissió neuromuscular

S'utilitzen bàsicament 2 test: l'estimulació repetitiva i la EMG de fibra aïllada.

- **Estimulació nerviosa repetitiva (ER)**
  En aquesta tècnica s'estimula de manera repetida un nervi perifèric aplicant una intensitat supra-màxima. El potencial evocat motor obtingut es registra mitjançant un elèctrode de superfície situat sobre un múscul diana (abductor digiti minimi, trapezi, nasal,..). En pacients amb MG, on el nombre de receptors d'acetilcolina està reduït, es produeix una caiguda progressiva de l'amplitud del potencial evocat motor obtingut al repetir l'estímul que es coneix amb el nom de decrement.

  S'aplica un tren de 10 estímuls a una freqüència de 2 a 3 Hz. D'acord amb els criteris establerts, per considerar el resultat com patològic s'ha de evidenciar una reducció de més d'un 10% en l'amplitud o en l'àrea del quart o cinquè potencial motor evocat comparat amb la del primer estímul. En els pacients amb una miastènia generalitzada Ac-Rach + la sensibilitat és de l'70-80% quan es realitza sobre músculs distals de les extremitats i de l'80-90% si es realitza sobre músculs proximals o cranials. En els pacients amb una miastènia Musk + la sensibilitat és de 35-50% en les extremitats i de l'80% si es realitza sobre músculs cranials (Meriggioli & Sanders, 2004).

- **Electromiografia de fibra aïllada (SFEMG)**
  La SFEMG és una tècnica en la qual una agulla concèntrica s'utilitza per registrar el potencial d'acció d'una fibra muscular individual. La superfície de registre de l'agulla és de 25 micres, capaç d'explorar una àrea d'aproximadament 270 micres al seu voltant. És una tècnica complexa que requereix especialització. A més és una tècnica que requereix un temps prolongat per a la seva realització.

  Aquesta tècnica permet visualitzar el potencial d'acció individual de dues fibres musculars que pertanyen a la mateixa unitat motora i quantificar la latència inter-potencial, el que es coneix com "jitter". En els pacients amb MG la latència està augmentada, podent variar el seu valor de forma considerable d'una despolarització a una altra. Quan el defecte en la transmissió és greu, alguns potencial poden no arribar al mínim necessari per desencadenar un potencial d'acció. En aquest cas, la SFEMG demostra la presència de "bloquejos" en la transmissió. Es considera que un estudi és patològic si en més d'un 10% dels parells el jitter mitjà supera el límit superior de la normalitat. Hi ha valors de referència per cada múscul (Trontelj J & Stalberg E, 1992).

  Aquest és el test més sensible per detectar una alteració en la transmissió neuromuscular, permetent fins i tot demostrar aquestes alteracions en músculs clínicament asimptomàtics. Els músculs facials, especialment frontal i orbicular dels ulls ofereixen un millor resultat per demostrar alteracions significatives. En els pacients amb una miastènia ocular, quan l'estudi es realitza sobre el múscul frontal, la sensibilitat de la prova és del 83%. En els pacients amb una miastènia generalitzada i Ac-Rach + la sensibilitat de la prova és propera al 90%. Per contra, els estudis realitzats en pacients amb una miastènia Musk + demostren que la sensibilitat de la prova és menor sent propera al 75%. L'especificitat de la prova no és absoluta ja que s'han demostrat alteracions en la SFEMG en ELA, miopaties mitocondrials, distròfia oculofaríngea, pacients tractats amb toxina botulínica o amb blefaroespasme. Ara bé, la conjunció de les dades clíniques, semiològics i de la SFEMG permeten obtenir una especificitat aproximada del 95%.

4. Estudi d'autoanticossos: receptor d'acetilcolina (AChR) o tirosina quinasa específica del múscul (Musk), (LRP4) o Cortactin

L'estudi dels anticossos enfront de proteïnes de la membrana postsinàptica de la unió neuromuscular és la prova realment especifica per al diagnòstic de Miastènia Gravis autoimmune. L'estudi ha de realitzar-se mitjançant immunoprecipitació, sent els tests d'ELISA de menor fiabilitat.

Els anticossos dirigits contra el receptor d'acetilcolina (AChR-ab) van ser descrits als anys 70 (Patrick & Lindstrom 1973, Lindstrom JM et al 1978 Newsom-Davis et al 1997) i són presents fins en un 85% dels pacients amb una miastènia generalitzada i fins a un 50% dels pacients amb una miastènia ocular. Amb la tècnica de radioimmunoassaig valors per sobre de 0,5 nM d'anticòs es consideren positius. El títol d'aquests autoanticossos no prediu la gravetat, ja que els pacients amb graus de debilitat similars poden tenir títols molt baixos o molt alts de Ac.anti-AChR. L'especificitat dels anticossos és molt alta, especialment si s'acompanyen d'una història clínica compatible amb la malaltia, però s'han descrit en altres malalties com el lupus o la cirrosi biliar primària. Cal destacar que alguns pacients amb timoma sense símptomes miastènics poden tenir anticossos positius en sang. En aquests casos es recomana un seguiment prolongat per descartar l'inici de la clínica miastènica després de la resolució quirúrgica del timoma (Schluep M et al. 1987).

L'any 2003 es va descriure un nou tipus d'**anticòs dirigit contra la proteïna kinasa específica de múscul (MuSK)** (Hoch et al. 2004). Aquest anticòs està present fins en un 35-50% dels pacients amb miastènia generalitzada seronegativa (Illa I et al. 2005 a). La tècnica de detecció està basada també en el radioimmunoassaig i els resultats es consideren positius si superen 0,05 nM. L'especificitat de la prova és del 100%, ja que no s'han descrit en cap altre procés que no sigui la Miastènia Gravis. En aquest cas si que hi ha una correlació positiva entre els títols de l'anticòs i la gravetat de la clínica dels pacients. Els pacients afectes d'una miastènia MuSK positiva poden presentar-se com qualsevol altra tipus de miastènia, però hi ha una tendència a que presenten símptomes bulbars de forma predominant, amb una severitat elevada (classes IIIB o IVB) i amb una alta freqüència de crisis respiratòries (Illa I et al.2005 a).

Si els resultats dels anticossos anti-AChR i anti-Musk són negatius, es pot realitzar l'estudi dels anticossos **anti-LRP4**, (Higushi O et al 2011), els anticossos **anti-Cortactin** (Cortes E et al 2016) o els **anti-AChR de baixa afinitat** (Rodriguez Cruz PM et al 2015). Aquest últim subgrup de pacients tenen els anticossos positius únicament quan els receptors de Acetilcolina estan agrupats, però la prova no està disponible comercialment.

Nosaltres vàrem identificar la cortactina (una proteïna que actua en sentit descendent de agrin / Musk promovent l'agrupament de AChR) com un nou antigen present en el 19.7% de SNMG bàsicament pacients amb miastènia ocular o miastènia IIA. La troballa d'anticossos contra cortactina en pacients amb SNMG, en el nostre protocol suggereix un mecanisme autoimmune subjacent, recolzant l'ús d'immunoteràpia.

Tot i aquests marcadors esmentats encara queden pacients en qui no identifiquem cap antigen i es coneixen com a **miastènia seronegativa**.

ALTRES AUTOANTICOSSOS

Els anticossos que reconeixen les proteïnes citoplàsmiques musculars del múscul estriat (titina, miosina, actina i receptors de rianodina) es detecten en pacients amb timoma o en pacients d'edat avançada. La seva presència en pacients amb MG d'inici < 50 anys aixeca la sospita d'un timoma. No obstant això, per diagnosticar un timoma, s'ha de realitzar una imatge del timus.

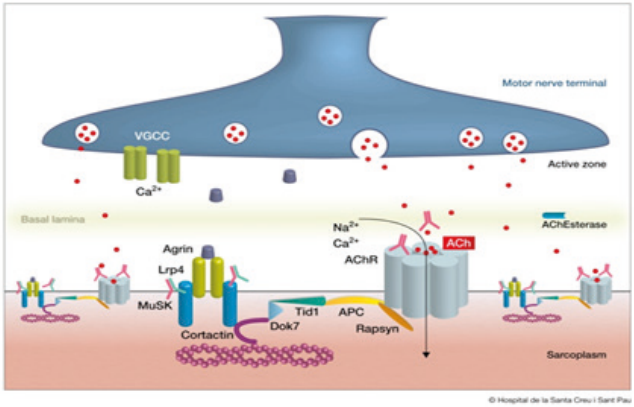


Figura III. Esquema dels autoanticossos descrits en la MG i la seva interrelació amb el RACh.

5. Altres proves complementàries

La MG s'associa freqüentment a altres malalties autoimmunes. Els trastorns de la funció tiroïdal, tant l'hipertiroïdisme com l'hipotiroïdisme, són els més freqüentment detectats, i és habitual trobar anticossos antiperoxidasa tiroïdal o antitiroglobulina en el sèrum d'aquests pacients. Altres malalties associades són el *vitiligen*, el *lupus*, l'*artritis reumatoide* o l'*anèmia perniciosa*. En aquests casos és possible detectar anticossos antimucosa gàstrica (Gilhus &Verschuuren JJ 2015).

Cal realitzar un **estudi d'imatge toràcic** a tots els pacients per descartar la presència d'un timoma. Tant el TAC toràcic com la Ressonància Magnètica toràcica tenen una molt bona sensibilitat, si bé el TAC defineix millor les estructures tímiques la ressonància permet diferenciar amb més claredat les estructures peritímiques, com el greix o les estructures vasculars, i detecta millor si hi ha invasió per part d'un timoma per exemple.

6. Diagnòstic diferencial

El diagnòstic diferencial de la MG és ampli. L'alta sensibilitat del conjunt de les proves complementàries, permet realitzar un diagnòstic de la malaltia. Malgrat tot, pot ser especialment complex en dues situacions. En aquells pacients amb una miastènia ocular amb estudis immunològics (50% dels pacients) i electrofisiològics (15% dels pacients) negatius el diagnòstic diferencial pot ser complex i s'ha d'establir amb les miopaties mitocondrials i amb les oftalmopaties de tiroides. Es pot descartar l'oftalmopatia tiroidal amb una analítica que inclogui la funció tiroïdal (TSH i T4 lliure) i anticossos antitiroïdals i una ressonància magnètica dels músculs orbitaris.

El segon grup de pacients en els quals el diagnòstic pot ser complex és aquell amb una debilitat generalitzada i anticossos anti-RACh i anti-MuSK negatius (5-10% dels casos). En aquest cas, els estudis electrofisiològics són essencials per confirmar la sospita de miastènia (sensibilitat del 90%). Si totes les proves són negatives s'han de descartar altres patologies. És important pensar en una miastènia congènita o per la seva similitud s'ha de descartar la síndrome d'Eaton-Lambert, on la debilitat afecta de forma predominant a les extremitats inferiors i a més la síndrome associa símptomes disautonòmics (sequedat de boca, disfunció erèctil). Altres condicions que freqüentment poden simular una miastènia són la distròfia oculofaríngia, les miopaties mitocondrials o fins i tot les malalties de neurona motora. Si no és possible arribar a un diagnòstic definitiu, es recomana fer un seguiment clínic del pacient (Meriggioli & Sanders, 2004)

4. Tractament

Una de les eines més útils per avaluar els tractaments és l'escala de resposta terapèutica que va publicar la MGFA, la *Postintervention Status Scale* (Taula IV), que permet avaluar en quina situació clínica es troba cada pacient i valorar de forma fàcil la seva progressió i resposta al tractament (Jaretzki A et al. 2000).

El tractament de la MG inclou diferents grups de fàrmacs i de vegades cirurgia (Sanders D. et al 2016).

- Tractament simptomàtic amb fàrmacs anticolinesterasics.
- Timectomia.
- Immunoteràpia amb agents immunomoduladors (plasmafèresis e IgIV) i/o
- Immunosupressors.
- Crisi miastènica MGV.

Taula IV. Resposta terapèutica de la *Postintervention Status Scale de la MGFA*

Remissió clínica (RC)	Absència de símptomes de MG, sense haver rebut cap tipus de tractament durant més d'un any. L'exploració física no demostra cap tipus de debilitat, exceptuant debilitat aïllada de l'oclusió palpebral que s'accepta per aquest estatus.
Remissió farmacològica (FR)	Els mateixos criteris que la RC, però el pacient segueix prenent algun tipus de tractament per la MG. No s'accepta per aquest estatus que els pacients continuïn prenent anticolinesteràsics.
Manifestacions mínimes (MM)	No existeixen símptomes o limitacions funcionals derivades de la malaltia, però l'exploració física demostra debilitat muscular lleu.
MM-0	El pacient no pren cap tractament des de fa més d'un any.
MM-I	El pacient segueix prenent algun tipus d'immunosupressors però no colinesteràsics.
MM-II	El pacient pren anticolinesteràsics, dosis baixes (<120 mg/dia de piridostigmina) però cap immunosupressor almenys durant 1 any.
MM-III	El pacient continua tractament amb algun tipus d'anticolinesteràsic i immunosupressors.
Milloria clínica (MC)	Existeix una millora substancial en els símptomes respecte a la situació prèvia al tractament, però el pacient no compleix criteris de MM.
Sense canvis (U)	No existeixen canvis substancials ni en la clínica ni en la medicació dels pacients.
Empitjorament (E)	Pacients que han arribat a complir criteris de RC, FR o MM però posteriorment han empitjorat notablement.
Mort per la MG	Pacients que han mort per culpa de símptomes derivats de la malaltia, per complicacions dels fàrmacs que es donen per la malaltia o bé 30 dies després de la timectomia.

1. Tractament simptomàtic amb fàrmacs anticolinesterasics

Els fàrmacs anticolinesteràsics inhibeixen la degradació de l'acetilcolina a la unió neuromuscular per l'enzim acetilcolinesterasa i augmenten la seva disponibilitat per estimular els receptors d'acetilcolina i facilitar l'activació i contracció muscular. La **piridostigmina**, d'administració oral, és el més utilitzat, i se'n recomana una dosi inicial de 60 mg 3-4 vegades al dia, que es poden augmentar en funció de les necessitats fins a un màxim de 120 mg/4 hores. L'efecte terapèutic s'inicia als 15-30 minuts de l'administració i arriba al seu màxim a les 2 hores, els seus efectes no superen les 3-5 hores. La neostigmina, d'ús intramuscular, es reserva per als pacients amb impossibilitat d'administració oral, especialment casos de disfàgia greu. La seva vida mitjana és més curta, de 50-90 minuts si s'administra una dosi d'1 mg cada 4-6 hores. No s'esperen símptomes de sobredosi colinèrgica en dosis orals ≤ 300 mg/d. Els efectes adversos més comuns amb l'administració oral són diarrea, rampes abdominals, hipersalivació, sudoració, bradicàrdia i visió

borrosa. La neostigmina és pot administrar per via parenteral en pacients amb disfàgia que no poden prendre piridostigmina per via oral, però és prefereix l'administració oral per sonda nasogàstrica. L'administració intravenosa pot produir símptomes més dramàtics d'intoxicació colinèrgica (Augment de la debilitat miastènica, secrecions bronquials excessives i broncoespasme, bloqueig cardíac i Miosi). Tots els metges que recepten aquestes medicacions han de conèixer que dosis massives d'anticolinesteràsics poden provocar una debilitat muscular generalitzada acompanyada de símptomes d'intoxicació muscarínica: sudoració, hipersialorrea, augment de les secrecions respiratòries, llagrimeig, miosi, nàusees, vòmits i bradicàrdia mantinguda. Aquesta situació pot ser difícil de diferenciar d'una crisi miastènica, però, si bé l'administració d'edrofoni millora la debilitat a la crisi miastènica, no ho fa a la crisi colinèrgica (Díaz-Manera J et al. 2012). Si es presenta aquesta situació, és recomanable tenir el pacient en condicions de bona ventilació i suprimir durant unes 4-6 hores la medicació anticolinesteràsica.

No existeixen assajos randomitzats controlats amb placebo amb els fàrmacs anticolinesteràsics, però el gran nombre de sèries de casos clínics publicats i l'experiència clínica diària demostren un efecte objectiu sobre la debilitat muscular i, per tant, és un fàrmac recomanat pels comitès d'experts a l'inici del tractament en els pacients afectes d'una miastènia (només estudis classe IV, grau de recomanació U) (Skeie GO et al. 2010).

La majoria de pacients respon molt positivament al tractament, però s'ha reportat que la resposta clínica en el grup MuSK pot ser erràtica i no completa. Una sèrie publicada l'any 2005 va demostrar que, si bé més del 90% de pacients amb una miastènia AChR-ab positiva i una miastènia seronegativa millorava amb el tractament, aquesta millora només s'objectivava en un 21% dels pacients MuSK (Hatanaka Y et al. 2005).

2. Timectomia

La timectomia es realitza en tots els pacients amb timoma i es presentava com una opció per a pacients menors de 60 anys que no estiguessin adequadament controlats amb la teràpia anticolinesterasa. En l'actualitat i gràcies a un assaig clínic, la timectomia es recomana en tots els pacients amb Miastènia majors de 18 anys i menors de 65. El benefici clínic després de la timectomia mesurat com milloria clínica i menor necessitat d'immunoteràpia als 12 mesos després de la cirurgia va ser positiu. Aquests resultats es van publicar a New Engld J Med 2016 (Wolfe GI et al, 2016). Posteriorment s'ha confirmat que la milloria clínica i la menor dosi d'immunosupressors es mantenia en els pacients timectomitzats 3 anys després de la intervenció. A causa de la llarga demora en l'inici de l'efecte, la timectomia per MG s'ha de realitzar quan el pacient es trobi estable i es consideri segur sotmetre'l a un procediment en el qual el dolor postoperatori i els factors mecànics puguin limitar la funció respiratòria. Pel que fa a la tècnica, l'estudi es va realitzar amb timectomia transesternal extensa, mentre que actualment recomanem la timectomia per toracoscòpia (VATS).

La indicació en els pacients seronegatius és més controvertida, si bé un estudi retrospectiu comparava la resposta a la timectomia de pacients amb MG generalitzada RACh positiva i pacients seronegatius sense trobar diferències significatives en la resposta clínica. El Comitè d'experts de la Federació Europea de Societats Neurològiques (EFNS) recomana la cirurgia també per a aquells pacients amb una miastènia generalitzada seronegativa (recomanació classe U) (Skeie GO et al., 2010).

3. Immunoteràpia amb agents immunomoduladors (plasmafèresis e IgIV)

Les **immunoglobulines endovenoses** (IvIg) s'utilitzen des de fa més de 30 anys en el tractament de diverses malalties immunomediades. Actuen a diferents nivells de la resposta immune: s'uneixen als components del complement activat i als anticossos per neutralitzar-los, modulen l'efecte de citoquines proinflamatòries, inhibeixen diverses vies de senyalització intracel·lular i bloquegen el desplaçament cel·lular mitjançant la inhibició de molècules d'adhesió. La seva administració és endovenosa a dosis de 2 g/kg de pes repartits en 3-5 dies. És un fàrmac habitualment ben tolerat, però els efectes secundaris lleus són molt habituals i inclouen: cefalea, febre durant la infusió, reaccions cutànies, sensació de calfreds i miàlgies; aquests dos darrers efectes depenen

de la velocitat d'infusió (Illa I , 2005 b) (Gajdos P et al 2008). Es poden presentar de forma ocasional efectes més seriosos com meningitis asèptica i trombosi venosa o arterial: infarts de miocardi, trombosi venosa profunda o infarts retinians. S'han descrit reaccions anafilàctiques greus en pacients afectes d'un dèficit d'IgA. Basats en la nostra experiència personal recomanem l'ús habitual d'heparina subcutània durant els dies que duri la infusió. Així mateix, si la cefalea és habitual i limita l'ús de les immunoglobulines, l'administració d'AÏNES cada 8 hores de forma prèvia (2-3 dies abans de l'inici) i durant els dies que dura la infusió pot evitar-ne la presència o disminuir-ne la intensitat (Gold R et al., 2007).

L'efecte terapèutic de la **plasmafèresi** (PE) es basa en l'eliminació de partícules grans del plasma, inclosos autoanticossos, immunocomplexes i mediadors de la inflamació. En la majoria de centres el protocol utilitzat és el de 5-7 sessions a dies alterns, recanviant en cada sessió entre 2 i 3 litres de sang. Els efectes secundaris més habituals es relacionen amb la canalització d'una via venosa central, normalment la subclàvia, i inclouen el pneumotòrax, les infeccions de la ferida o les trombosis venoses, però d'altres estan en relació amb els fluids que s'utilitzen (poden produir hipocalcèmia o alteracions a l'equilibri àcid-base) o amb l'ús d'anticoagulants (poden presentar-se sagnats). Plasma exchange for myasthenia gravis (Gajdos P, et al 2002).

Les IvIg i la plasmafèresi es reserven per determinades situacions especials en el maneig dels pacients afectes de MG. La indicació habitual és en pacients afectes d'una crisi miastènica o d'una descompensació molt greu de la malaltia. La majoria d'assajos randomitzats controlats amb placebo s'han realitzat en aquesta situació i indiquen un clar benefici del tractament respecte al placebo (**evidència de classe A**) sense que hi hagi diferències significatives entre l'ús de PE o d'IvIg. Altres indicacions habituals d'aquests tractaments són la preparació dels pacients per un acte quirúrgic, habitualment la timectomia, o com a tractament ràpid de pacients en els quals s'ha començat un fàrmac immunosupressor i encara no ha passat el temps suficient per evidenciar-ne un efecte terapèutic. En aquests casos, la indicació està basada en l'opinió d'experts i casos clínics reportats (**evidència de classe C**). Finalment, no existeixen dades que suportin l'ús d'aquestes medicacions com a tractament continuat dels pacients amb MG a llarg termini tot i que hi ha alguns pacients que poden necessitar el tractament durant uns quants mesos (Illa I, 2005). Per qüestions d'assegurances hi ha països en els que les IgEV es fan servir com a tractament adjuvant de la prednisona.

No existeixen diferències significatives a priori entre les IgEV i la PE, però normalment s'indiquen les IgEV en primer lloc per la facilitat de l'administració i per la disponibilitat de la medicació, així com per la menor taxa d'efectes secundaris. S'han reportat casos de resposta a PE en pacients que no havien millorat després del tractament amb IgEV (**evidència classe U**) (Gajdos P et al. 2008).

4. Immunosupressors

4.1. Corticoides

La prednisona oral és l'agent immunosupressor de primera línia en la majoria dels pacients (Sanders D., 2016) excepte en alguns pacients ancians amb MGFA classe II, que reben azatioprina (AZA) o micofenolat mofetil sol.

- **Dosi alta inicial**. El nostre protocol inclou, en la *MG Generalitzada*, una dosi alta inicial (1mgr / kg / dia), canviant a una dosi a dies alterns després de 4-8 setmanes, quan s'objectiva una milloria clínica. En aquest punt es redueix progressivament, en 4-6 setmanes a dosi de 1mg/Kg/ 2 dies A partir d'aquest moment es redueix de forma lenta (si el pacient està amb mínimes manifestacions o asimptomàtic) fins que s'arriba a la dosi mínima efectiva. Poques vegades els pacients poden deixar completament la medicació abans de 2 anys. Generalment mantenen aquesta dosi mínima eficaç durant anys. Els pacients amb debilitat moderada o severa sobretot amb component bulbar són hospitalitzats a causa de el risc de deteriorament que es pot produir del 7è al 10è dia del inici de l'administració.

- **Dosi baixa inicial**. S'aconsella per a pacients amb una miastènia ocular, o en pacients >65 anys amb clínica de MG IIA-IIIA. Es recomana iniciar la prednisona a dosis de 15 mg/dia i augmentar setmanalment fins arribar al control terapèutic o a una dosi màxima de 60 mg/dia. Una vegada controlats els símptomes, es recomana passar

la medicació a dies alternatius de forma progressiva i, a partir d'aquí, reduir a un ritme de 10 mg/mes fins arribar a la dosi mínima eficaç.

En aquells pacients en els quals la dosi no pugui ser reduïda per sota dels 40 mg/48 hores a causa de la reaparició o empitjorament dels símptomes, es recomana associar un fàrmac immunosupressor de segona línia (Sanders D, 2016).

EFECTES ADVERSOS

Els corticoides estan associats a un important nombre d'efectes secundaris que es poden dividir en efectes a curt i efectes a llarg termini.

Els efectes a curt termini més freqüents són: hiperglicèmia, hipertensió, risc de glaucoma, retenció de líquids, augment de pes, l'arrodoniment facial o "cara de lluna plena", nerviosisme i ansietat, insomni i ocasionalment episodis de psicosi.

A llarg termini destaquen l'osteoporosi, la necrosi avascular del cap de fèmur, les cataractes, les hemorràgies gastrointestinals, les perforacions gàstriques i la miopatia corticoide. L'osteoporosi ha de ser tractada amb suplements de calci, vitamina D i bifosfonats (evidència classe IV) des que s'iniciï la teràpia amb corticoides. Es poden donar protectors gàstrics per evitar complicacions gastrointestinals (Sanders D, 2016).

La Fundació Cochrane l'any 2005 va fer un estudi que evidenciava la situació paradoxal dels corticoides a la miastènia, ja que, tot i que es recepten des de fa més de 80 anys, no existeix una evidència basada en estudis randomitzats (evidència classe B). Els autors concloïen, però, que l'evidència que procedia dels estudis observacionals era suficientment important com per considerar poc ètic realitzar estudis randomitzats per valorar l'eficàcia dels corticoides enfront del placebo en l'actualitat (Schneider-Gold C et al. 2005).

4.2. Azatioprina

L'azatioprina és un fàrmac àmpliament utilitzat a les malalties immunomediades. Una vegada administrat, es metabolitza a 6-mecaptopurina, que inhibeix la síntesi de DNA i RNA, i interfereix amb la funció dels limfòcits T. Per calcular la dosi òptima per a cada pacient, s'ha recomanat comprovar l'activitat de la tiopurina 5-metiltransferasa (TPMT), enzim que metabolitza l'azatioprina, si bé la dosi habitual acostuma a estar entre els 100 i 150 mg/dia, i es recomana la seva administració en monodosis matutines. L'inici de l'acció acostuma a ser retardat, normalment de 8 a 12 mesos després de l'administració de la medicació i l'efecte màxim es pot veure de 8 a 24 mesos després. Aquest fàrmac acostuma a ser ben tolerat, però símptomes secundaris com febre, malestar general, erupcions cutànies, nàusees i vòmits poden aparèixer fins en un 10% dels pacients els primers dies de l'administració. A llarg termini, els efectes secundaris més freqüents són la pancreatitis, l'hepatopatia, l'anèmia i la leucopènia. Recomanem realitzar una analítica al primer mes de l'administració del medicament i cada sis mesos, que inclogui funció hepàtica, lipasa i amilasa i recomptes hematològics. Hi ha diferents casos publicats de pacients que han seguit el tractament amb Azatioprina durant l'embaràs sense que s'hagin reportat malformacions fetals (Newsom-Davis J et al, 2003).

L'any 1998, Palace i col·laboradors van publicar els resultats d'un assaig doble cec randomitzat amb placebo que comparava azatioprina + prednisona enfront de prednisona sola, i van demostrar que la duració de la milloria clínica era major i que les dosis necessàries per al manteniment dels pacients en aquest estat era menor en el grup tractat amb azatioprina i corticoides (Palace J et al. 1998). Així mateix, múltiples sèries de casos clínics han reportat la millora clínica de pacients tractats amb azatioprina sola o associada a corticoides (evidència classe B).

4.3. Micofenolat mofetil

El micofenolat inhibeix la replicació dels limfòcits B i T mitjançant un bloqueig de la síntesi de nucleòtids de guanosina. S'administra per via oral, inicialment 500 mg/12 hores de micofenolat mofetil (MF)) i després d'un mes, la dosi s'augmenta a 1.000 mg/12 hores de MF si ha estat ben tolerat i no han aparegut efectes secundaris. Es recomana administrar-lo amb l'estómac buit, d'una a dues hores abans dels menjars. El seu inici d'actuació és ràpid, i pot presentar-se una millora clínica dins del primer mes de

tractament, però és recomanable esperar fins als 6-9 mesos de tractament per considerar el pacient com a no responedor a micofenolat. Els efectes secundaris més habituals són els gastrointestinals, especialment borborigme, que sol millorar amb el fraccionament de la dosi, les nàusees, la diarrea i els espasmes intestinals. Altres efectes freqüents són la cefalea episòdica, les infeccions virals de repetició i les reaccions cutànies. S'han descrit efectes teratogènics, especialment limfomes, i està contraindicat durant l'embaràs i la lactància.

Fins ara s'han publicat dos estudis randomitzats controlats amb placebo que han avaluat el paper del micofenolat en pacients amb miastènia generalitzada AchR-ab positiva que necessitaven dosis de prednisona superiors als 40 mg/48 hores. En cap dels dos estudis es va demostrar un efecte superior al placebo en la capacitat de disminuir les dosis de corticoides necessàries per mantenir una situació de manifestacions mínimes (Sanders DB et al. 2008). Existeixen, però, algunes sèries de casos, i és també la nostra experiència que molts pacients tractats tenen una resposta adequada, motiu pel qual recomanem el seu ús com a fàrmac de segona línia en aquells pacients que no han respost o no han tolerat la cortisona o l'azatioprina (Sanders DB 2016).

4.4. Ciclosporina i FK506 (tacrolimus)

La ciclosporina inhibeix la proliferació i l'activació dels limfòcits T mitjançant un bloqueig de la calcineurina, proteïna relacionada amb múltiples processos intracel·lulars dels quals destaquen la producció de diverses interleucines com la IL-2. El mecanisme d'actuació del tacrolim es similar.

Aquests fàrmacs es poden utilitzar quan amb els fàrmacs descrits prèviament (Imurel o Micofenolat) no han millorat, en alguns casos en que es necessita una resposta ràpida o quan la dosi de corticoides no es pot reduir sense que els pacients empitjorin clínicament.

- La **ciclosporina** s'inicia amb dosis de 50 mg/12 hores, i s'augmenta progressivament fins que es detecten nivells sanguinis d'entre 100 i 200. Els efectes de la medicació poden trigar de 2 a 4 mesos, i es consideren els sis mesos com a límit per dir que un pacient no respon a la medicació. Es tolera normalment bé, però poden aparèixer nombrosos efectes secundaris entre els quals els més freqüents són la hipertensió arterial, la cefalea i la hipercolesterolèmia. La insuficiència renal pot presentar-se en relació amb l'administració del fàrmac, i es recomana un seguiment analític semestral per comprovar els nivells sanguinis de creatinina. Altres efectes secundaris associats a la medicació són la hipertricosi, la hiperplàsia gingival i la hiperuricèmia. S'ha descrit un increment de la incidència de neoplàsies renals en pacients tractats de forma crònica, i està contraindicat durant l'embaràs i la lactància.

  Existeixen dos assajos randomitzats i doble cec que valoren l'efectivitat de la ciclosporina, bé sola contra placebo, bé associada a prednisona contra prednisona sola i diversos assajos oberts que han reportat una millora significativa dels pacients tractats amb ciclosporina (Tindall RS et al. 1993) (Sathasivam S, 2008).

- El **tacrolimus** s'administra per via oral, les dosis inicials són de 0,1 mg/kg/dia repartits en dues preses diàries, i s'augmenta de forma progressiva fins a obtenir nivells sanguinis de 7-8 ng/mL. Cal administrar el fàrmac amb l'estómac buit: 1 hora abans o 2-3 hores després dels dinars. Els efectes secundaris més habituals estan relacionats amb el sistema nerviós: cefalea, tremolor, insomni i parestèsies a mans i peus, que poden ser secundàries a trastorns iònics, especialment del magnesi, però també poden ser ocasionades per una polineuropatia subjacent, motiu pel qual caldria suspendre la medicació. Altres efectes són la hiperglucèmia, la hipertensió arterial, les nàusees i els vòmits i els efectes nefrotòxics que poden conduir a insuficiència renal. Es recomana realitzar controls periòdics analítics amb recomptes hematològics, donat que hi ha la possibilitat de mielosupressió. S'han descrit efectes teratogènics i el fàrmac no està indicat en cas d'embaràs o lactància.

  Fins al moment actual no s'ha publicat cap assaig clínic doble cec randomitzat amb placebo en pacients afectes de MG amb aquest fàrmac. Les dades que donen suport al seu ús es basen en un estudi obert randomitzat (Nagane Y et al 2005). En aquest estudi es comparava

la resposta clínica de pacients de novo tractats amb prednisona i tacrolimus enfront de prednisona i placebo, i s'observava, d'una banda, un menor període necessari per adquirir un estatus de manifestacions mínimes, i de l'altra, dosis de cortisona menors a llarg termini en el grup tractat amb tacrolimus. Així mateix, existeixen diverses sèries de casos que mostren un efecte positiu en pacients amb resposta incompleta a corticoides o en aquells que, malgrat haver respost de forma correcta, sofreixen efectes secundaris importants amb la ciclosporina També hi ha autors coreans i xinesos que l'utilitzen com a primer fàrmac immunosupressor sense prednisona. En general, els autors recomanen el seu ús com a fàrmac de tercera línia en aquells pacients que no han respost o no han tolerat la cortisona o la seva associació amb azatioprina, micofenolat mofetil o ciclosporina (recomanació classe C). Es discuteix quin paper tindrà el tacrolimus si el Rituximab o altres biològics es poden utilitzar en MG.

4.5. Agents biològics

4.5.1. Ac. Monoclonal antiCD20 (Rituximab)

El rituximab és un anticòs monoclonal anti-CD20 utilitzat amb freqüència als limfomes i leucèmies de cèl·lules B. Pel seu efecte específic sobre aquestes cèl·lules, productores d'anticossos, s'ha utilitzat en diverses malalties immunològiques, entre les quals s'inclou la miastènia. Existeixen diferents protocols d'administració, però el que sembla mes adequat en la MG es el que utilitzat és de 375 mg/m^2 per setmana, durant 4 setmanes, seguit d'una dosi de record a les 4 i una altra a les 8 setmanes (Cortes E, 2018). Els efectes secundaris més habituals estan relacionats amb la infusió endovenosa, i pot aparèixer en ocasions febre, calfreds, "prurit" generalitzat i, en ocasions, reaccions de tipus al·lèrgic que es poden evitar administrant 100 mg d'hidrocortisona per via endovenosa 30 minuts abans de la infusió. Si bé l'experiència en MG no supera els 8 anys, no s'han descrit gaires efectes secundaris a llarg termini, ni augment en el risc d'infeccions. S'ha de considerar, però, el risc de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* que, si bé s'ha reportat a altres malalties tractades amb el fàrmac, s'ha reportat de manera puntual en pacients afectes de MG.

S'han publicat diverses sèries de pacients amb clínica greu i fàrmacoresistents tractats amb rituximab, i s'ha reportat en general una bona resposta al fàrmac, especialment en els pacients MuSK positius Illa I et al , 2008). Una revisió sistemàtica de tractament en pacients amb MG (Tandall et al 2017) demostra que el 72% dels pacients MG-MuSK y el 30% de pacients amb MG RAcH ($P < 0.001$) milloren fins a arribar a manifestacions minimes. S'ha fet un únic assaig en fase II (Nowak, R. J. et al 2018) en el qual 52 pacients positius per anticossos anti-AChR van rebre dos cicles complets de teràpia amb rituximab separats 6 mesos. Els endpoints principals que van ser una reducció del ≥75% en la dosi diària de prednisona i la millora mitjana de la puntuació de MGC de > 2 la setmana 52 no es van assolir i s'hauria de plantejar un altra estudi amb diferents endpoints per pacients amb MG-RAch.

Per tant, ara mateix, és important assenyalar que el RTX no es tan eficaç en pacients amb MG-RAch com ho és en la MG-MuSK i, per tant, recomanen el seu ús en pacients MG-RAch que presenten una miastènia greu, classes IV o V de la MGFA (recomanació classe U) després de provar prednisona i IS, no com a primera opció.

4.5.2. Eculizumab

Eculizumab és un anticòs monoclonal contra el complement C5 que intercepta la formació de MAC que es fixa a la placa pels anticossos anti-AChR. Eculizumab és el primer medicament que s' ha aprovat per a MG refractària. Aquesta aprovació es va basar sobre els resultats d'un estudi de fase II (Howard, J. F. et al 2013) i el posterior assaig fase III- REGAIN (Howard, J. F. et al. Lancet Neurol. 16,976–986 (2017)). REGAIN va ser un assaig clínic doble ceg de 26 setmanes en què 62 pacients amb MG refractaria es van assignar aleatòriament a eculizumab i 63 van ser assignats a placebo. Tots els pacients eren simptomàtics tot i haver-ne rebut almenys dos immunosupressors o una combinació d'immunosupressors i IVIg o plasmapheresis. Es van trobar diferencies estadísticament significatives entre els 2 grups en els endpoints secundaris però no en el primari. Es van produir exacerbacions de la MG en un 10% pacients que van rebre eculizumab i en un 24% que van rebre placebo. El 10% dels pacients que van rebre eculizumab van requerir teràpia de rescat enfront del 19% pacients que van rebre placebo.

És interessant que el fàrmac és eficaç entre 4-8 setmanes de l'inici del tractament. Per tant, si es fa servir en algun pacient refractari, el fàrmac es pot suspendre si no s'ha vist un efecte als 2 mesos de l'inici del tractament. Això és important ja que costa almenys 500.000 dòlars anuals a USA. A España el Ministeri de Sanitat encara no ha assignat el cost d'aquesta medicació.

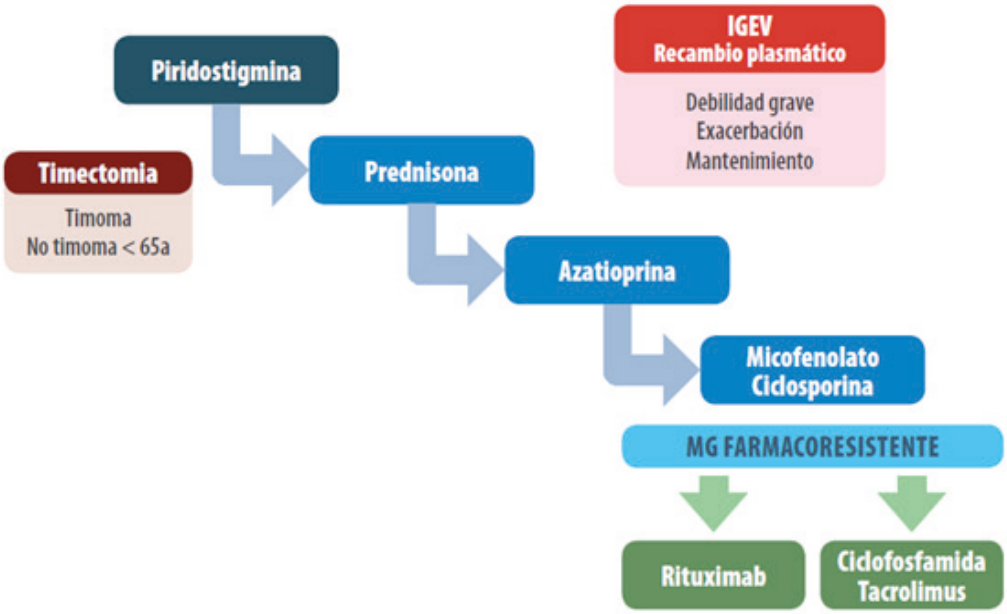
4.6. Altres fàrmacs

Hi ha un seguit d'IS clàssics que s'han utilitzat en pacients que no responen als fàrmacs mencionats en els apartats anteriors. Entre ells el metotrexat i la ciclofosfamida.

La recomanació de **metotrexat** es basa en l'opinió d'experts, ja que no existeixen assajos randomitzats ni sèries de casos suficientment àmplies publicades fins al moment actual. Art IK et al , 2007 (**recomanació classe U**).

La **ciclofosfamida** és un fàrmac que s'ha demostrat eficaç en pacients resistents a qualsevol altra alternativa terapèutica, però amb uns efectes secundaris que poden ser greus, com per exemple les cistitis hemorràgiques, la mielosupressió i les neoplàsies de l'endoteli urotelial. Per aquest motiu recomanem l'ús d'aquest fàrmac només en pacients greument afectes (classes IV i V de la *classificació de la NYHA*) que no han respost a cap dels fàrmacs que s'han comentat prèviament (Drachman DB et al , 2003).

Taula V. Algoritme de tractament



5. Crisi miastènica MGV

5.1. Aspectes clínics i terapèutics

La insuficiència respiratòria característica de la crisi miastènica pot ser secundària a una debilitat extrema de la musculatura respiratòria intercostal i diafragmàtica, o l'obstrucció de la via aèria superior per debilitat de la musculatura respiratòria alta. Des d'un punt de vista fisiopatològic s'afecta fonamentalment la capacitat inspiratòria dels pacients. La debilitat del diafragma i dels músculs intercostals produeix un descens del volum inspirat i de la capacitat vital. Com a compensació, per mantenir un volum respiratori adequat els pacients realitzen inspiracions més curtes i freqüents (taquipnea). Aquest sobreesforç acaba per debilitar encara més la musculatura inspiratòria, es fa necessari l'ús de músculs accessoris com els esternoclidomastoïdal, serrats o escalens i freqüentment s'observa un moviment paradoxal de l'abdomen amb la inspiració.

Associats al fracàs de la musculatura ventilatòria s'han de buscar altres signes d'afectació bulbar, com veu nasalitzada, disàrtria, dificultat per empassar líquids, sòlids i fins i tot regurgitació nasal dels aliments. La disfàgia greu pot ocasionar broncoaspiració de secrecions respiratòries o fins

i tot obstrucció de la via aèria superior. Quan hi ha debilitat facial important, els pacients no poden mantenir l'aire dins de la boca. Quan això passa és molt difícil realitzar adequadament una espirometria fiable. La majoria dels pacients que acudeixen a urgències per una crisi miastènica ja estaven diagnosticats prèviament de MG, de manera que el protocol terapèutic de l'equip que els atén ha d'estar ben definit i consensuat amb el Servei d'Urgències i UCI. Un petit grup de pacients es presenten amb una insuficiència respiratòria d'origen indeterminat i cal realitzar un diagnòstic diferencial ampli abans de concloure que el quadre es deu a una crisi miastènica (Neumann B et al 2019). Pacients amb miopaties inflamatòries o metabòliques, botulisme, síndrome d'Eaton-Lambert, síndrome de Guillain-Barré, malaltia de neurona motora, o lesions centrals a nivell bulb-medul·lar també poden presentar debilitat bulbar associada a insuficiència respiratòria subaguda.

És important diferenciar la crisi miastènica de la crisi colinèrgica. La majoria de pacients amb MG prenen anticolinesteràsics, en moltes ocasions a demanda segons els símptomes. Les dosis altes i continuades d'aquests fàrmacs són capaços d'induir debilitat muscular generalitzada, indistingible de la debilitat miastènica, acompanyada de símptomes d'intoxicació muscarínica (veure apartat 5.1). A la pràctica clínica les crisis colinèrgiques són extremadament infreqüents; el tractament inicial consisteix a suprimir la medicació anticolinesteràsica, en un medi hospitalari on el pacient sigui controlat estretament i pugui rebre assistència ventilatòria si la precisa.

En l'actualitat el tractament de la debilitat muscular aguda a la crisi miastènica se centra en l'ús de plasmafèresi o immunoglobulines i l'inici de fàrmacs IS o l'increment de dosi dels que ja pren el pacient.

5.2. Factors desencadenants

Els factors precipitants de la crisi miastènica poden estar en relació amb la situació basal del pacient o bé amb problemes mèdics independents de la MG. En el primer cas el timoma és un factor a tenir en compte, ja que els pacients amb timoma desenvolupen crisi miastèniques amb més freqüència que la resta de pacients amb MG. També s'ha observat que els pacients ingressats per crisis són d'edat lleugerament més gran que aquells amb MG hospitalitzats que no presenten una crisi. Altres factors de risc són l'antecedent una crisi miastènica prèvia (fins a un 30% dels pacients desenvolupen una segona) o la debilitat muscular bulbar. En els pacients amb anticossos anti-MuSK s'ha descrit una major taxa de crisi miastènica, arribant fins al 45%. En el cas dels desencadenants independents de la MG el principal és la infecció respiratòria, sent altres la sèpsia urinària, les intervencions quirúrgiques, l'estrès, l'embaràs i la presa de fàrmacs que alteren la transmissió neuromuscular. En pacients tractats amb immunosupressors cal recordar que una infecció oportunista o la reactivació d'una infecció crònica (tuberculosi) pot també ser la causa d'un agreujament dels símptomes de la MG. Finalment, el factor més freqüent a hores d'ara és probablement el descens ràpid dels fàrmacs immunosupressors (Ramos-Fransi et al, 2015). També hi pot haver un empitjorament dels símptomes de la MG en pacients que comencen a prendre tractament amb corticoides. Típicament, ocorre entre els primers 7 i 10 dies de tractament i pot passar 1 setmana més fins que el pacient comença a millorar. Els pacients amb miastènia generalitzada i clínica bulbar important són els que tenen més risc d'empitjorar. En aquests casos es recomana iniciar el tractament estant el pacient ingressat a l'hospital, durant uns 10 dies i amb un estret control de la funció ventilatòria. Hi ha una sèrie de fàrmacs que poden empitjorar la MG. La llista no es tan immensa com fa anys, degut al fet que controlem molt millor la MG (Taula VI).

Taula VI. Fàrmacs i miastènia

Contraindicats
▪ D penicilamina
Amb precaució important
▪ Telitromicina (fer servir només si no hi ha cap altra opció)
Fàrmacs que augmenten la debilitat en la majoria de pacients
▪ Curare i derivats. ▪ Toxina botulínica
▪ Aminoglicòsids (Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Streptomicina, Tobramicina) ▪ Macròlids (Eritromicina, Azitromicina) ▪ Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino, Norfloxacino) ▪ Quinina, Quinidina i Procainamida ▪ Interferon-alfa ▪ Sals de Magnesi (suplements endovenosos de magnesi)
Fàrmacs que poden augmentar la debilitat en alguns pacients
▪ Antagonistes del calci ▪ Beta-bloquejants ▪ Liti ▪ Contrast iodats ▪ Estatines (relació causal qüestionable per l'ús extens d'aquests fàrmacs)

5. Bibliografia

1. Aragonès JM, Bolíbar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, Illa I. (2003) Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. Neurology. Mar 25;60(6):1024-6.

2. Burns TM, Conaway M, Sanders DB. (2010). The MG Composite: A vàlid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology 74(18): 1434-40.

3. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MÁ, Díaz-Manera J, Querol L, Rojas-García R, Illa I. (2016) Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin. JAMA Neurol. Sep 1;73(9):1099-1104.

4. Cortés-Vicente E, Rojas-Garcia R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, Muñoz-Blanco JL,et al (2018) The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. Ann Clin Transl Neurol. Apr 14;5(6):710-716.

5. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. Neurology 2020;94(11):e1171-e1180.

6. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. (2003). Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide.Ann Neurol. Jan;53(1):29-34.

7. Díaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Illa I. (2012) Treatment strategies for myasthenia gravis : an update. Expert Opin Pharmacother. 13(13):1873–83.

8. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. (2002) Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev.(4).

9. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. (2008) Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. Jan 23;(1).

10. Gilhus NE, Verschuuren JJ . (2015) Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol;14(10):1023-1036.

11. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. (2016) N Engl J Med ;375(26):2570–81. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1602678.

12. Gold R, Stangel M, Dalakas MC. (2007). Drug Insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology-therapeutic considerations and practical issues. Nat Clín Pract Neurol 3(1): 36-44.

13. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. (2007). Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev(4): CD005224.

14. Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, Scheufele ML, Claussen GC, Wolfe GI, Oh SJ (2005). Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. Neurology 65(9): 1508-9.

15. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Myasthenia Gravis. Ann Neurol 2011;69(2):418-422.

16. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. (2001) Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 7(3):365-368.

17. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, Mellion ML, MG et al. (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2013 Jul;48(1):76-84.

18. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, et al (2017) REGAIN Study Group Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. Dec;16(12):976-986.

19. Illa I, Díaz-Manera JA, Juárez C, Rojas-García R, Molina-Porcel L, Aleu A, Pradas J, Gallardo E. (2005 a). ["Seronegative" myasthenia gravis and antiMuSK positive antibodies: description of Spanish series]. Med Clín (Barc) 125(3): 100-2.

20. Illa I. (2005 b) IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. J Neurol. May;252 Suppl 1:I14-8.

21. Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, Juarez C, Gallardo E. (2008). Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK. positive Myasthenia Gravis patients. J Neuroimmunol 201-202: 90-4.

22. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. (2000) Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. Neurology 55:16-23.

23. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. (1998) Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology 51(4):933.

24. Meriggioli, M. N.; Sanders, D. B. (2004). Myasthenia gravis: diagnosis. Semin Neurol 24(1): 31-9.

25. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. (2005). Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis-a randomized pilot study. Eur Neurol 53(3): 146-50.

26. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, Neumann U, et al. German Myasthenic Crisis Study Group. Myasthenic crisis (2019) demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. Neurology. Dec 4. pii: 10.1212/WNL.0000000000008688. doi: 10.1212/.

27. Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG. (1978) Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. Neurology.Mar;28(3):266-72.

28. Newsom-Davis, J. (2003). Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Semin Neurol 23(2): 191-8.

29. Nowak, R. J. et al. (2018) B cell targeted treatment in myasthenia gravis (BeatMG): a phase 2 trial of rituximab in myasthenia gravis. Neurology 90, e2182–e2194 (Abstract).

30. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. (1998). A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology 50 (6): 1778-83.

31. Patrick J, Lindstrom J. (1973) Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science. May 25;180(4088):871-2.

32. Querol L, Illa I. (2013) Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. Curr Opin Neurol. Oct;26(5):459-65.

33. Ramos-Fransi A, Rojas-García R, Segovia S, Márquez-Infante C, Pardo J, Coll-Cantí J, Jericó I, Illa I, and Myasthenia NMD-ES Study Group. (2015) Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. Eur J Neurol. Jul;22(7):1056-61.

34. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Jayawant S, Buckley C, et al (2015) Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia Gravis. JAMA Neurol. Jun;72(6):642-9.

35. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, Melms A, et al (2008). An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology 71(6): 400-6.

36. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, et al. (2016) International consensus guidance for management of myasthenia gravis Executive summary. Neurology. 0:419–26.

37. Sathasivam, S. (2008). Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. Nat Clín Pract Neurol 4(6): 317-27.

38. Schluep M, Willcox N, Vincent A, Dhoot GK, Newsom-Davis J. (1987). Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: han immunohistological study. Ann Neurol 22(2): 212-22.

39. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR.(2005). Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev (2): CD002828.

40. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, et al. (2010). Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 17(7): 893-902.

41. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB (2017) Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. Muscle Nerve. Aug; 56(2):185-196.

42. Tindall RS1, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. (1993). A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 681: 539-51.

43. Trontelj JV, Staberg E (1992). Jitter measurement by axonal micro-stimulation. Guidelines and technical notes. Electroencephalogr Clín Neurophysiol 85(1): 30-7.

44. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. (1999) Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. Apr 22;52(7):1487-9.

45. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, et al (2016) Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. Aug 11;375(6):511-22.

Amb el patrocini de