

Miastenia grave ocular: aspectos diagnósticos y evolución

M. de Entrambasaguas^a, R. López-Bernabé^a, M. López-Aleman^b

MIASTENIA GRAVE OCULAR: ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y EVOLUCIÓN

Resumen. Introducción. La miastenia grave carece de un criterio diagnóstico estándar, por lo que éste se apoya en los hallazgos de varias pruebas diagnósticas. El paso de miastenia grave ocular (MGO) a generalizada suele ser rápido. Objetivos. Describir y comparar los datos clínicos y de las pruebas diagnósticas de los pacientes con diagnóstico final de MGO y aquellos con uno diferente. Conocer el paso de MGO a miastenia generalizada. Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo descriptivo y analítico de 44 pacientes remitidos para estudio neurofisiológico por sospecha de MGO a lo largo de 4 años. Resultados. Se diagnosticó de MGO a 12 pacientes (27%). El tiempo de evolución tendió a ser menor en el grupo con MGO. La ptosis aislada o asociada a diplopía fue más frecuente en la MGO y la diplopía aislada en el resto ($p = 0,003$). No se encontró ningún timoma. La electromiografía de fibra simple (SFEMG) jitter sobre musculatura facial fue anormal, incluyendo bloqueos, en todos los pacientes MGO (8/8) y normal en el resto (30/30). La prueba del edrofonio fue positiva en todos los pacientes MGO (7/7) y dudosa en otro (1/7). Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (anti-AChR) fueron positivos inicialmente en 10/11 pacientes MGO y 0/17 de los otros. La ptosis aponeurótica y el estrabismo fueron las etiologías no miasténicas más frecuentes. La MGO se generalizó precozmente en dos pacientes al aparecer disartria. Conclusiones. El bajo porcentaje de confirmación diagnóstica sugiere que ante un paciente con ptosis o diplopía interesa, sobre todo, la sensibilidad del estudio. El mayor rendimiento diagnóstico inicial lo tuvo el jitter. [REV NEUROL 2007; 44: 397-403]

Palabras clave. Anticuerpos. Diagnóstico. Edrofonio. Electromiografía. Estimulación repetitiva. Jitter. Miastenia grave. Ocular.

INTRODUCCIÓN

La miastenia grave es un trastorno postsináptico de la transmisión neuromuscular. Cuando los síntomas se limitan a la musculatura cercana al ojo se denomina miastenia grave ocular (MGO), que corresponde al tipo I de la clasificación de Osserman [1] o clase I de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) [2]. La MGO cursa con ptosis palpebral, diplopía y dificultad para el cierre ocular, por debilidad del músculo *levator palpebrae*, de la musculatura extraocular y del músculo *orbicularis oculi*, respectivamente. El carácter fluctuante de la debilidad, la fatiga muscular y la normalidad de las respuestas pupilares a la luz y la acomodación son prácticamente diagnósticos de MGO. Sin embargo, es posible que el cuadro clínico sea ambiguo o incompleto, y tanto la ptosis como la diplopía pueden ser expresión de una patología diferente. La miastenia grave carece de un criterio diagnóstico estándar, por lo que éste se apoya, además de en la clínica típica, en los hallazgos de cuatro pruebas diagnósticas: la prueba del edrofonio, la estimulación nerviosa repetitiva, el estudio del jitter mediante electromiografía de fibra simple (SFEMG) y la determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (anti-AChR) [3-5]. Hay pacientes con miastenia grave generalizada seronegativa para los anti-AChR, pero positiva para anticuerpos frente a la molécula tirosinasa muscular específica (anti-MuSK) [6]. La ptosis y la diplopía son la manifestación clínica inicial de cerca de la mitad de los casos de miastenia grave y cuando la enfermedad se generaliza a territorios neuromusculares extraoculares, el paso desde MGO suele ser rápido [7], por lo que el reconocimiento de la MGO tiene un interés terapéutico y pronóstico añadido.

Aceptado tras revisión externa: 22.02.07.

^a Servicio de Neurofisiología Clínica. ^b Sección de Neurología. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana, España.

Correspondencia: Dr. Manuel de Entrambasaguas. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital General de Castellón. Avda. Benicàssim, s/n. E-12004 Castellón. Fax: +34 964 726 645. E-mail: entrambasaguas_man@gva.es

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

El objetivo principal de este estudio es describir las características clínicas, los hallazgos de las pruebas diagnósticas y el diagnóstico final de un grupo de pacientes estudiados por sospecha de MGO, así como comparar dichas características entre los pacientes con diagnóstico final de MGO y aquellos con un diagnóstico diferente. El objetivo secundario es conocer la evolución de los pacientes con MGO, en particular su eventual paso a una miastenia grave generalizada.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo (serie de casos) y analítico (comparación de medias y porcentajes), en el que se incluyó a todos los pacientes remitidos a nuestro servicio para estudio neurofisiológico por sospecha de MGO entre julio de 2001 y julio de 2005. Se excluyeron aquellos pacientes que en el momento de ser explorados presentaban una extensión de la clínica a territorios extraoculares. Los pacientes procedían del hospital general, donde se ubica nuestro servicio (consulta externa, hospitalización y el centro de especialidades vinculado al hospital) y del hospital comarcal al que sirve, que en conjunto dan cobertura sanitaria a una población cercana a las 325.000 personas [8,9]. Se diagnosticó de MGO a aquellos pacientes con títulos patológicos de anti-AChR o estudio neurofisiológico compatible en presencia de clínica típica. La positividad de la prueba del edrofonio en el contexto anterior apoyaba el diagnóstico. En los pacientes no diagnosticados de MGO se recogió el diagnóstico final. La definición de clínica típica y la descripción metodológica de las cuatro pruebas diagnósticas utilizadas se detalla a continuación. Los demás parámetros estudiados fueron: edad, sexo y tiempo de evolución de los síntomas. También se recogieron, cuando estaban disponibles, los hallazgos de los estudios de imagen mediante tomografía axial computarizada (TAC) para valorar el tórax y la presencia de masas en el tórax, de TAC o resonancia magnética de las estructuras intracraneales y de la órbita, los estudios analíticos tiroideos y la valoración de los pacientes por parte de especialistas en Oftalmología. Se consignó el centro de procedencia de los pacientes, su situación ambulatoria o de ingreso hospitalario, y la especialidad que consultaba. Por último, se hizo un seguimiento evolutivo a través de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de MGO hasta mayo de 2006.

Diagnóstico de miastenia grave ocular Clínica típica

Se valoró la presencia de ptosis o diplopía en cada paciente, indicando su

carácter típico o ambiguo. La debilidad típica de la MGO es fluctuante, con un empeoramiento vespertino o tras el uso prolongado de la musculatura, como al leer, ver televisión o conducir, sobre todo con luz solar intensa, situación que también puede causar una debilidad del cierre ocular. La fatiga típica se recupera tras el descanso. La ptosis puede ser uni o bilateral, y suele exacerbarse tras sostener la mirada hacia arriba durante un minuto. El movimiento palpebral de Cogan es una sacudida del párpado que recupera momentáneamente una posición más elevada, cuando el paciente mira rápidamente al frente tras descansar mirando hacia abajo. En la diplopía, la paresia de los músculos oculomotores suele ser bilateral y asimétrica, con movimientos oculares temblorosos y desconjugados, movimientos sacádicos amplios y demasiado rápidos al mirar a un objetivo y luego a otro, y nistagmo tras la mirada sostenida. Las respuestas pupilares son normales, y no hay dolor [10]. El inicio de los síntomas puede ser agudo o subagudo, y pueden darse remisiones y recaídas [11].

Prueba del edrofonio

Se realizó con bromuro de edrofonio (Anticude[®]) administrado vía intravenosa en dosis de 2 mg, aguardando 30 s a la aparición de algún signo de mejoría objetiva antes de repetirla, hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mg. La primera dosis administrada, sin embargo, fue un simple ciego de suero fisiológico para evaluar un posible efecto placebo. Durante la prueba se monitorizó el pulso y la presión arterial, y se dispuso de atropina por si fuera necesario contrarrestar el efecto anticolinérgico del edrofonio.

Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina

La determinación de anti-AChR en suero se realizó por medio de radioinmunoanálisis. El intervalo de normalidad de nuestro laboratorio es de 0,00-0,50 nmol/L.

Estimulación repetitiva

Se realizó sobre un nervio proximal (axilar, espinal o facial), después de comprobar la normalidad de la electroneurografía (ENG) motora en ese tronco, y de un estudio limitado de ENG sensitiva y motora con respuesta F del nervio cubital o mediano de esa extremidad o ese lado. La estimulación repetitiva se hizo con una frecuencia de estimulación de 3 Hz, en tres tiempos: basal, inmediatamente después de un máximo esfuerzo de 10 s (estudio de la potenciación postetánica), y de nuevo tras 3 min de reposo (estudio de la depresión postetánica). Se consideró patológica una respuesta decremmental con caída del área mayor del 10% del cuarto potencial respecto al primero [5,12].

Electromiografía de fibra simple (SFEMG) jitter

Se realizó después del estudio limitado de la ENG sensitiva y motora con respuesta F descrito arriba; en algunos casos, tras electromiografía (EMG) de inserción en un músculo proximal (bíceps braquial o deltoides, raramente orbicular del ojo) con valoración cualitativa; en otros casos, cuantitativa para descartar un patrón miopático. En alguno de los primeros estudios revisados el jitter se había empleado en el músculo *extensor digitorum communis*, aunque en la mayoría se hizo en el músculo *frontalis*, habitualmente con activación voluntaria, o en caso de mala colaboración por parte del paciente, en el orbicular del ojo, con activación eléctrica. Se recogieron al menos 20 pares de potenciales de acción de monofibra con al menos 50 adquisiciones para cada uno de esos pares. Los criterios de anormalidad fueron un valor del jitter, calculado como media consecutiva de las descargas (MCD), por encima del 95% del límite superior de la normalidad, o la presencia de más de dos pares con un jitter por encima del límite del 95%, situación que, cuando se dio, permitió interrumpir la prueba antes de llegar a los 20 pares requeridos para calcular el MCD. Se usaron valores de referencia ajustados al músculo explorado y la edad [13], corregidos en los casos de activación eléctrica según fórmulas ya definidas [5,12,14]. También se valoró la presencia de bloques como expresión de la incapacidad del potencial de placa motora para generar el potencial de fibra muscular [5]. Todas las exploraciones neurofisiológicas se hicieron con un equipo Synergy Mobile (Oxford Instruments, Surrey, UK).

Estudio estadístico

Se dividió a los pacientes estudiados en dos grupos: 'MGO' y 'otro diagnóstico'. Se realizaron pruebas de asociación estadística entre las variables cuantitativas continuas 'edad' y 'tiempo de evolución' con la variable cuali-

Tabla I. Diagnóstico de miastenia grave ocular: clínica y pruebas diagnósticas.

	Pacientes: total disponible	Apoya el diagnóstico
Clínica	44/44 (100%)	12/44 (27,3%)
Edrofonio	14/44 (31,8%)	7/14 (50%)
Anti-AchR	28/44 (63,6%)	10/28 (35,7%)
Estimulación repetitiva	14/44 (31,8%)	1/13 ^{a,b} (7,7%)
SFEMG jitter	39/44 (88,6%)	8/38 ^b (21%)
Estimulación repetitiva o SFEMG jitter	44/44 (100%)	9/43 ^b (20,9%)

^a De los 12 pacientes en que la estimulación repetitiva fue normal, se hizo SFEMG jitter en ocho y fue patológica en dos; ^b Estimulación repetitiva y jitter (con activación voluntaria y eléctrica) no fueron valorables en un paciente por sus continuos movimientos. SFEMG: electromiografía de fibra simple; Anti-AchR: anticuerpos contra el receptor de acetilcolina.

tativa dicotómica 'diagnóstico' mediante la prueba *t* de Student, y las variables cualitativas 'sexo', 'ingresado', 'sólo ptosis', 'sólo diplopía' y 'ptosis + diplopía' con la variable 'diagnóstico' mediante la prueba de χ^2 . El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$. Estos análisis se realizaron con el programa de análisis estadístico SPSS.

RESULTADOS

Se identificaron 44 pacientes con ptosis o diplopía remitidos para diagnóstico neurofisiológico de trastorno de la transmisión neuromuscular. Ningún paciente presentó una extensión de la clínica a territorios extraoculares entre el momento de la solicitud del estudio y su realización. Hubo 21 mujeres (44,7%) y 23 hombres (52,3%), con edades comprendidas entre 27 y 84 años ($62 \pm 16,8$ años). La mayoría (40 pacientes) procedían de Neurología, tres de Oftalmología y uno de Medicina interna; 35 fueron remitidos desde el hospital general y 9 desde el hospital comarcal. Sólo 7 pacientes (15,9%) estaban ingresados para estudio, todos a cargo de Neurología en el hospital general. Presentaban sólo ptosis 21 pacientes (47,7%), 17 (38,6%) sólo diplopía, y 6 (13,6%) ptosis más diplopía. El tiempo de evolución fue de entre 0,5 y 120 meses ($18,3 \pm 22,3$). Se llegó al diagnóstico de MGO en 12 pacientes (27,3% del total). La tabla I recoge el número de pacientes y las pruebas diagnósticas realizadas, así como en qué porcentaje esos datos apoyaban el diagnóstico de MGO. La tabla II especifica los hallazgos en los 12 pacientes diagnosticados de MGO, y la tabla III muestra los diagnósticos de los otros 32 pacientes, aunque en 8 de ellos no se llegó a uno concreto. Los estudios de imagen no detectaron masas en la zona del timo en ninguno de los pacientes. Se descubrió un hipertiroidismo primario en un paciente con diagnóstico final de síndrome de Horner, e hipotiroidismo subclínico en un paciente con MGO (n.º 1) y en otros dos con estrabismo.

El estudio estadístico no encontró diferencias en la edad y el sexo entre los pacientes diagnosticados de MGO y los que no, y aunque el tiempo medio de evolución fue mayor en los pacientes con otros diagnósticos, esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística. La presentación clínica diferenció ambos grupos de manera significativa, siendo la ptosis monosintomática ($p = 0,003$) y la combinación de ptosis y diplopía ($p = 0,003$) significativamente más frecuentes en el grupo de MGO, mientras que la diplopía aislada ($p = 0,003$) lo fue en el grupo de otros diagnósticos. El número de pacientes ingresados fue significativamente mayor en el grupo de MGO ($p = 0,003$).

En el seguimiento (Tabla II), no se encontraron datos clínicos evolutivos en dos pacientes con MGO (n.º 3 y 10), y otro (n.º 7) no volvió a las consultas ni se le pudo realizar el jitter. La paciente n.º 9 presentó un cuadro auto-limitado relacionado con la toma de un fármaco, y la n.º 12 era seronegativa inicialmente. Ambas se discuten después. Todos los pacientes con MGO de los que se tiene datos fueron tratados en cuanto se confirmó el diagnóstico o, en el caso de los ingresados, nada más realizarse el jitter. El paciente n.º 7 ya estaba en tratamiento con bromuro de piridostigmina, suspendido para

Tabla II. Hallazgos y seguimiento en los pacientes con diagnóstico final de miastenia grave ocular.

Edad, sexo	Clínica y tiempo de evolución	Edrofonio	Anti-AchR (nmol/L)	Estimulación repetitiva	SFEMG <i>jitter</i>	Tiempo de seguimiento	Tipo de Osseman y resultado
Paciente 1 76, H	+ ptosis 0,5 meses	+	5,46	×	+ AV <i>frontalis</i>	7 meses	Tipo I Fallecimiento
Paciente 2 39, M	+ diplopía 1 mes	+	0,60	×	+ AV deltoides	3 años	Tipo I Controlado
Paciente 3 53, H	+ ptosis diplopía 5 meses	×	4,49	+ Axilar-deltoides	×	Sin datos	Tipo I Sin datos
Paciente 4 68, H	+ ptosis diplopía 0,5 meses	+ +	2,24	×	+ AV <i>frontalis</i>	33 meses	Tipo IIa Controlado
Paciente 5 33, M	+ ptosis 4 meses	+	2,88	×	+ AE <i>orb. oculi</i>	17 meses	Tipo I Controlado
Paciente 6 81, M	+ ptosis 2 meses	+	3,62	×	+ AV <i>frontalis</i>	20 meses	Tipo I Controlado
Paciente 7 74, H	+ ptosis 5 años	×	1,57	- Facial- <i>orb. oculi</i>	×	Pérdida	Tipo I Pérdida
Paciente 8 82, M	+ ptosis 6 meses	+	7,06	×	+ AV <i>frontalis</i>	1 mes	Tipo IIa Fallecimiento
Paciente 9 79, M	- ptosis diplopía 2 días	×	15,2	- Facial- <i>orb. oculi</i>	×	20 meses	Tipo I Autolimitado
Paciente 10 63, H	+ ptosis 18 meses	×	×	×	+ AV <i>frontalis</i>	Sin datos	Tipo I Sin datos
Paciente 11 65, M	+ ptosis 1,5 meses	×	5,83	×	+ AV <i>frontalis</i>	5 meses	Tipo I Controlado
Paciente 12 76, M	+ ptosis diplopía 3 meses	+ -	0,01 4,71	N/V Facial- <i>orb. oculi</i>	N/V AV AE <i>orb. oculi</i> y <i>frontalis</i>	17 meses	Tipo I Controlado

SFEMG: electromiografía de fibra simple; AV: activación voluntaria; AE: activación eléctrica. +/-: sí/no apoya el diagnóstico; ×: prueba no realizada o que no consta; H: hombre; M: mujer; N/V: estimulación repetitiva y *jitter* (con activación voluntaria y eléctrica) no valorables por sus continuos movimientos; Anti-AchR: anticuerpos contra el receptor de acetilcolina; *orb. oculi*: *orbicularis oculi*.

realizar la estimulación repetitiva, y la n.º 9 no recibió ninguno por tratarse de un cuadro autolimitado. En conjunto, los tratamientos prescritos fueron: prednisona (dos pacientes), prednisona más bromuro de piridostigmina (tres), bromuro de piridostigmina (tres), y bromuro de piridostigmina más azatriopina (uno), con dosis individuales ajustadas a cada caso. La MGO se generalizó en dos pacientes, pasando a un tipo IIa de Osseman –miastenia generalizada leve con progresión lenta, sin crisis y con buena respuesta al tratamiento– o clase IIb de la MGFA –debilidad leve que puede afectar a la musculatura ocular, con afectación predominante de la musculatura orofaríngea, respiratoria, o ambas– [1,2]. Ambos pacientes estaban ingresados, su clínica era reciente, y presentaron disartria además de la clínica ocular. En estos pacientes, como en todos los demás, los síntomas se controlaron con el tratamiento. Dos pacientes mayores fallecieron: uno (n.º 8) tras una peritonitis, y otro (n.º 1) fuera del hospital, por lo que no conocemos la causa exacta de la muerte, aunque se trataba de un paciente con una cardiopatía conocida por la cual había reingresado recientemente y que no llegó a acudir a la visita prevista dos meses después del último control de Neurología.

DISCUSIÓN

Este trabajo describe y analiza de forma retrospectiva los hallazgos de un grupo de 44 pacientes estudiados para descartar MGO. Un inconveniente de los estudios retrospectivos es que puede haber datos de interés que por algún motivo no estén disponibles. La miastenia grave carece de un criterio diagnóstico estándar, por lo que también podía esperarse que no se hubieran realizado todas las pruebas diagnósticas a todos los pacientes.

En este contexto, cabe la crítica de que estas pruebas se hayan usado como criterio diagnóstico, situación que no obstante refleja el proceso diagnóstico en la práctica habitual. La mayoría de los pacientes procedía del mismo entorno, por lo que este proceso estaba bastante estandarizado, y aunque la prueba del edrofonio o la determinación de anti-AChR no se realizó en todos ellos, la inclusión del estudio neurofisiológico fue sistemática. Una prueba diagnóstica puede efectuarse tanto para apoyar un diagnóstico de sospecha, cuando el cuadro clínico es sugerente, como para ayudar a descartarlo cuando no es así y lo que preocupa son las consecuencias de un falso negativo [15]. En este sentido, el porcentaje de pacientes en los que se confirmó la sospecha clínica de MGO fue del 27%, claramente menor que el 50% de confirmación diagnóstica de todos los estudios de EMG realizados en nuestro servicio por todas las causas durante un año [16], porcentaje similar al de otro trabajo [17]. Se puede inferir por tanto que, en conjunto, ante un paciente con ptosis o diplopía se buscaba más descartar el diagnóstico de MGO que confirmarlo; es decir, interesaba más la sensibilidad que la especificidad diagnóstica. De hecho, la tabla III refleja que no se llegó a un diagnóstico concreto en ocho pacientes, en los que sin embargo se descartó razonablemente la presencia de una MGO. En las historias clínicas de cinco de esos pacientes no figuraba un alta y el seguimiento se interrumpía sin posteriores visitas, aunque uno de ellos había mejorado espontáneamente de su

ptosis. Otro paciente estaba citado en Neurología, pero ya no volvió, y otros dos pacientes regresaron por otros problemas, uno a la consulta de Neurología y otro a la de Oftalmología, sin que se volviera a mencionar la ptosis aislada por la que fueron estudiados en su momento. Es posible, por tanto, que algunos de estos pacientes presentaran episodios autolimitados, subjetivamente poco importantes, o clínicamente muy atípicos para MGO.

Según la bibliografía, el mayor rendimiento diagnóstico inicial en la MGO adquirida lo posee la SFEMG *jitter*, anormal en el 97% de los pacientes, seguida de la prueba del edrofonio (84%), la determinación de anti-AChR (55%) y la estimulación repetitiva cuando se realiza fuera de la musculatura facial (48%) [18]. A continuación se discute sobre los hallazgos de cada parámetro empleado en el diagnóstico de MGO.

Clínica

Al inicio del proceso diagnóstico, la clínica se consideró típica de MGO en los pacientes con ese diagnóstico final y en otro finalmente diagnosticado de xeroftalmia (Tabla III). La paciente n.º 9 (Tabla II) presentó un cuadro autolimitado de visión borrosa, diplopía y ptosis derecha fija precipitado por la toma de tartrato de tolterodina, un antagonista colinérgico empleado como antiespasmódico urinario [19]. El estudio neurofisiológico se realizó seis meses después, cuando seguía asintomática, y la única prueba diagnóstica alterada fueron los anti-AChR. La miastenia grave podría estar infradiagnosticada en las personas mayores, ya que su diagnóstico presenta un fuerte descenso a partir de los 80 años, pese a que en mayores de 75 años hay una alta prevalencia de títulos elevados de anti-AChR no identificados previamente [20]. El paciente n.º 7 (Tabla II) es un *outlayer* en el grupo de MGO por su largo tiempo de evolución antes del diagnóstico. Tenía glaucoma y retinopatía diabética, había sido intervenido de cataratas en ambos ojos y sufrido una hemorragia vítrea en uno. Si al comparar el tiempo de evolución se hubiera eliminado este paciente, el análisis estadístico habría mostrado una diferencia significativa entre los dos grupos, aunque casi en el límite ($p = 0,033$). Por tanto, podría decirse que en el grupo de MGO el tiempo de evolución hasta el momento del diagnóstico tendió a ser menor, posiblemente por una consulta más precoz por parte del paciente o una mayor rapidez en el proceso diagnóstico, como demuestra la mayor frecuencia de ingresos para estudio. Un hallazgo interesante del análisis de los síntomas fue la mayor frecuencia de ptosis, bien monosintomática o combinada con diplopía, en el grupo de MGO, mientras que la diplopía aislada fue más frecuente en los pacientes con otros diagnósticos. La aparición en un adulto de una ptosis unilateral e indolora, sin oftalmoplejía ni alteraciones pupilares, casi siempre se debe a miastenia [5]. La tabla IV recoge el amplio diagnóstico diferencial de la ptosis [11,21,22], y en cuanto al diagnóstico diferencial de la diplopía, se puede encontrar una excelente revisión en español de Turfín-Fenoll et al [23].

Pruebas neurofisiológicas

La SFEMG *jitter* se realizó en 38 pacientes y sólo fue patológica en 8, todos con diagnóstico final de MGO, lo que le da una sensibilidad y especificidad del 100% en nuestra serie. En todos esos estudios se cumplió el criterio que exige más de dos pares de potenciales de acción de monofibra con un *jitter* por encima del 95% del límite superior de la normalidad, y en todos se constató la presencia de bloqueos. El *jitter* (MCD de 20 pares) fue normal en los estudios de los otros 30 pacientes, en ninguno de los cuales

Tabla III. Ptosis o diplopía: otros diagnósticos.

	Diagnósticos	n
Ptosis (n = 15)	Ptosis aponeurótica	5
	Sin diagnóstico	5
	Síndrome de Horner	1
	Blefaroespasmó	1
	Edema palpebral	1
	Cefalea vascular	1
	Apraxia	1
Diplopía (n = 16)	Estrabismo ^a (3 exoforia ^b descompensada, 1 hipotropía ^c)	4
	Sin diagnóstico	3
	Xeroftalmia	3
	Cefalea vascular	2
	Apraxia	2
	Paresia aislada del nervio oculomotor (1 IV par: OS; 1 VI par: RE)	2
	Ptosis + diplopía (n = 1)	Asimetría facial orbitaria

^a Pérdida del paralelismo de los ejes oculares; ^b Cuando un ojo se desvía hacia fuera respecto a otro; ^c Cuando un ojo se desvía hacia abajo respecto a otro. OS: músculo oblicuo superior, RE: músculo recto externo.

se encontró bloqueos. En una paciente diagnosticada finalmente de hipotropía izquierda se encontró un *jitter* apenas por encima del máximo de la normalidad en sólo dos de los 20 pares, con MCD normal, por lo que estrictamente no cumplía criterios de anormalidad. La clínica de diplopía era atípica y los anticuerpos fueron negativos. Al único paciente del grupo de otros diagnósticos al que no se le realizó el *jitter* se le hizo una estimulación repetitiva sobre deltoides, que fue negativa como los títulos de anti-AChR, y su diagnóstico final fue de síndrome de Horner.

La anormalidad del *jitter* no es exclusiva de los trastornos de transmisión neuromuscular. También puede ocurrir en los procesos en que hay fenómenos de denervación y reinervación, y existe una reorganización de las fibras musculares dentro de la unidad motora [14]. Para obviar estas situaciones, la estrategia de estudio recomendada [12] para el diagnóstico de la MGO incluye la realización previa de un estudio limitado de ENG, como el descrito en la metodología, más EMG de inserción en musculatura proximal, seguido de la SFEMG *jitter* en un músculo facial. El estudio ENG sirve para descartar de forma razonable una neuropatía periférica y distinguir entre los trastornos de transmisión pre y postsinápticos [5,12]. El estudio EMG cualitativo sirve para reconocer cambios de denervación-reinervación activos o recientes, que pueden darse en procesos neurogénicos o miopáticos y alterar el *jitter*. La densidad de fibras puede realizarse de manera simultánea al *jitter* durante la SFEMG, permite reconocer la reordenación de las fibras musculares dentro de la unidad motora tras la reinervación, y es normal en los trastornos de transmisión neuromuscular [5,14]. El conjunto de estas pruebas aumenta la especificidad del *jitter* y permite una mejor correlación clínica. En cuanto al tipo de activación, la vo-

Tabla IV. Ptosis: diagnóstico diferencial.

Congénita
Adquirida
Mecánica
Tumores palpebrales
Benignos: hordeola, chalazión, neurofibroma
Malignos: carcinoma (escamoso, de células basales), melanoma
Edema palpebral
Reacción alérgica local
Masa infecciosa (celulitis preseptal)
Anomalías y deformidades palpebrales
Dermatocalasia
Blefarocalasia
Ptosis cicatricial
Neurológica
Unión neuromuscular
Miastenia grave
Botulismo
Miogénica
Ptosis involutiva senil
Miopatías
Mitocondrial (oftalmoplejía externa crónica progresiva ^a , MNGIE)
Distrofia miotónica
Congénita (ptosis congénita, síndrome ROCA, blefarofimosis)
Hereditaria (distrofia muscular oculofaríngea, miopatía oculofaringodistal)
Miositis (dermatomiositis, panarteritis nodosa, triquinosis, cisticercosis)
Neurogénica
Afectación del III par (inerva el músculo <i>levator palpebrae</i>)
Afectación del sistema simpático (inerva el músculo palpebral superior de Müller)
Migraña oftalmopléjica
Traumática
Lentes de contacto
Pseudoptosis
Blefaroespasmos
Contractura tras parálisis facial periférica
Mioquimia benigna
Espasmo hemifacial
Apraxia (trastornos supranucleares)

^a Sinónimos: miopatía mitocondrial citopática, síndrome de Kearns-Sayre. MNGIE: encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal; ROCA: retraso del crecimiento, ptosis ocular, cardiopatía, atresia anal.

luntaria es más laboriosa que la eléctrica y requiere la cooperación del paciente, pero evita la posibilidad de error que puede producir una estimulación submaximal del nervio, y es más selectiva que la eléctrica en el estímulo de unidades motoras pequeñas [5]. El músculo recomendado para la activación voluntaria es el *frontalis*, y para la eléctrica, el *orbicularis oculi* [24]. La estimulación repetitiva es muy poco sensible en el diagnóstico de la MGO incluso cuando se realiza sobre musculatura facial (18-48%) [4,25,26], pero posee una especificidad del 100%, por lo que su mayor rendimiento sería sobre músculos faciales clínicamente afectados cuando se busca una confirmación rápida del diagnóstico. Como norma general, no se recomienda su uso para descartar una MGO, donde la prueba diagnóstica neurofisiológica de elección es el *jitter* con la estrategia descrita antes. La SFEMG *jitter* sobre músculos afectados podría considerarse estándar diagnóstico para descartar MGO [27].

Anticuerpos

Los anti-AChR fueron positivos inicialmente en 10 de los 11 pacientes con MGO en que se realizó, incluido uno (n.º 2) (Tabla II) con valores apenas por encima del máximo de la normalidad. Fueron negativos en los 17 pacientes restantes, del grupo de otros diagnósticos. Estas cifras dan una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 100%. La paciente n.º 12 tuvo títulos inicialmente negativos, pero fueron positivos en la siguiente determinación cinco meses después, situación que se mantuvo al año. Esta paciente había presentado episodios autolimitados de diplopía binocular desde cinco años antes, sin llegar a un diagnóstico concreto, y se habían hecho más frecuentes en los últimos tres meses, acompañándose de ptosis bilateral asimétrica. Es posible que los títulos de anti-AChR se hagan positivos cuando la enfermedad progresa, [11] y en todo caso es necesario repetir la prueba antes de considerar al paciente seronegativo [28]. La miastenia grave es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos en la que el antígeno diana principal es el receptor nicotínico de acetilcolina, que además de bloquearse disminuye en número por aumentar su tasa de degradación. También existen alteraciones morfológicas, como una destrucción de los pliegues postsinápticos [7]. Los anti-AChR usados en la práctica médica son los del tipo *binding*, muy específicos, pero su sensibilidad es del 55% para la MGO [18,28]. Llama la atención que en nuestra serie la sensibilidad fuera mucho más alta, si bien el peso diagnóstico de este dato en el paciente n.º 2, con los títulos justo por encima de la normalidad, habría sido dudoso en ausencia de la clínica típica y el *jitter* positivo. La edad del grupo de pacientes no difería de otras series, y la generalización de la enfermedad se produjo en un porcentaje similar al descrito en la bibliografía, por lo que no parece que estos factores hayan podido influir en la mayor frecuencia de positividad. Los anticuerpos contra músculo estriado y los *anti-titin* son útiles en pacientes menores de 60 años cuando se sospecha timoma [11]. Los anti-MuSK y su relación con la MGO se discute después.

Edrofonio

La prueba del edrofonio fue positiva en todos los pacientes con diagnóstico final de MGO en que se realizó. Entre éstos, se valoró como positiva para la ptosis, pero no para la oftalmoparesia, en la paciente n.º 12. Es posible que la diplopía de esta paciente, descrita antes, no dependiera sólo del trastorno de transmisión neuromuscular sino que tuviera otro origen. La prueba del edrofonio fue negativa en seis pacientes con otros diagnósti-

cos, y se valoró como dudosa en un paciente de 29 años con diplopía autolimitada, estudio SFEMG *jitter* sobre *frontalis* normal y anti-AChR negativos, con diagnóstico final de exoforia descompensada. Estas cifras dan una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85,7%. La prueba del edrofonio puede dar falsos positivos, y aunque las complicaciones de su uso son infrecuentes, algunas pueden ser graves, como la parada cardíaca [11,29]. La prueba del hielo es una alternativa fácil y segura a la prueba del edrofonio en el diagnóstico clínico de la MGO. Se basa en que el frío favorece la transmisión neuromuscular, y consiste en el enfriamiento de la musculatura orbitaria con una bolsa de hielo sobre el ojo cerrado durante 2 min. Se considera positiva cuando la hendidura palpebral aumenta 2 mm o más respecto a la situación basal. Posee una especificidad del 100% para distinguir la ptosis de origen miasténico de otros diagnósticos, y puede usarse también para valorar la motilidad extraocular aplicando el frío de manera bilateral [25,30-33].

Evolución

La MGO se generalizó en dos pacientes (16,6%). En ambos casos se trató de una disartria que se evidenció de manera precoz durante el proceso diagnóstico, y que al igual que la clínica ocular se controló con el tratamiento. Ningún otro paciente presentó una extensión de la enfermedad desde el patrón ocular entre el inicio de la clínica y el seguimiento posterior al diagnóstico, período de tiempo de al menos 20 meses en todos los pacientes vivos, excepto el n.º 11, el último incorporado a la serie. Se considera que cuanto más tiempo dura una MGO restringida, menor es el riesgo de una posterior generalización de la debilidad. Esta generalización podría afectar a cerca del 15% de los pacientes con una MGO de más de 1-2 años de evolución [34,35]. En la actualidad no existen métodos capaces de predecir qué pacientes con MGO desarrollarán la enfermedad generalizada, aunque la normalidad de la SFEMG *jitter* del músculo *extensor digitorum communis* al comienzo de la enfermedad sugiere que la MGO no se generalizará [36]. Se ha descrito que el tratamiento con prednisona en la MGO disminuye la frecuencia de generalización a los dos años frente a la ausencia de tratamiento o el empleo de piridostigmina (7% contra 36%), aunque en el primer grupo de este estudio se incluyeron pacientes con ptosis que no habían respondido previamente a piridostigmina [37]. En todo caso, la detección de anti-AChR en pacientes con MGO restringida sugiere que existe una enfermedad sistémica subclínica, y aunque el título de anti-AChR no es predictivo de una generalización posterior, el riesgo de que ésta ocurra es mayor en pacientes con títulos patológicos [38].

Clínica ocular en la miastenia grave anti-MuSK positiva

Aunque el grupo de pacientes con MGO fue positivo para el antiACh-R, hemos considerado interesante incluir un breve comentario sobre la clínica ocular en la miastenia grave anti-MuSK positiva. Los anti-MuSK son positivos en un 34-71% de los pa-

cientes con miastenia grave generalizada seronegativa para anti-AChR, y nunca se detectan en presencia de éstos, lo que define una forma inmunológicamente diferente de miastenia [38]. Estos pacientes constituyen un subgrupo clínico con debilidad bulbar y cervicobraquial con alta frecuencia de crisis respiratorias; predominan las mujeres jóvenes y de edad media, no asocian timoma, y no responden a la timectomía, aunque sí a la plasmaféresis [28,39-41]. En una serie de 12 pacientes, la presencia de síntomas oculares fue escasa o tardía [39], pero en otra con 37 casos [40] la clínica inicial más frecuente fue ptosis o diplopía, con rápida progresión de la debilidad a la musculatura bulbar, que fue la más afectada durante la enfermedad. En una serie española [41], la primera manifestación clínica del 33% de los pacientes (3 de 9) fue diplopía o ptosis aisladas, y hay descripciones recientes de inicio ocular con anti-MuSK positivos [42,43]. Por tanto, la MGO puede ser una forma de presentación de la miastenia grave anti-MuSK positiva. El tiempo de evolución hasta la generalización parece más breve que en la miastenia grave anti-AChR positiva, lo que, junto con la gravedad potencial del cuadro y el que un porcentaje de pacientes sean seronegativos para los anti-MuSK, incluso en las formas generalizadas, refuerza el papel de otras pruebas diagnósticas. No hemos encontrado literatura específica sobre el rendimiento diagnóstico inicial en las formas oculares de miastenia grave anti-MuSK positiva, aunque hay algunas publicaciones muy recientes sobre los hallazgos de las pruebas neurofisiológicas en las formas generalizadas. En una serie, la estimulación repetitiva sobre orbicular del ojo fue positiva en el 76,9% de los pacientes (11 de 13), porcentaje significativamente superior al encontrado en músculos extrafaciales, probablemente en relación con la importante participación bulbar y debilidad muscular facial en estos pacientes [44]. Los hallazgos de la SFEMG *jitter* presentan algunas contradicciones entre los estudios revisados en relación con el porcentaje de anomalía en el *extensor digitorum communis* [44,45], aunque el estudio de músculos faciales o afectos clínicamente fue generalmente anormal [39,40, 44,45]. La respuesta al tratamiento con anticolinesterásicos es variable en las series mencionadas, y en una que lo describe, la prueba del edrofonio o con neostigmina fue positiva en el 70,3% de los pacientes [40].

En conclusión, el bajo porcentaje de confirmación diagnóstica de MGO en nuestra serie (27%) sugiere que ante un paciente con ptosis o diplopía interesaba sobre todo descartar esta entidad, en la que el paso a enfermedad generalizada suele ser precoz. La prueba diagnóstica solicitada con más frecuencia fue la SFEMG *jitter*. El estudio demuestra que, en efecto, el *jitter* tuvo el mayor rendimiento diagnóstico inicial, con una sensibilidad y especificidad del 100% al realizarse con el protocolo propuesto. Nuestro estudio apoyaría, por tanto, el uso de la SFEMG *jitter* en musculatura periocular como estándar diagnóstico para descartar MGO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Osserman KE. Clinical aspects. In Osserman KE, ed. Myasthenia gravis. New York: Grune & Stratton; 1958; p. 79-80.
2. Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000; 55: 16-23.
3. Barton JJ, Fouladvand M. Ocular aspects of myasthenia gravis. Semin Neurol 2000; 20: 7-20.
4. Papua L, Stalberg E, Lo Monaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. Clin Neurophysiol 2000; 111: 1203-7.
5. González-Hidalgo M. Estudios neurofisiológicos de la unión neuromuscular. Rev Neurol 2005; 41: 163-76.
6. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology 2003; 60: 1978-80.

7. Myasthenia gravis and related disorders of the neuromuscular junction. In Ropper AH, Brown RH, eds. Adams and Victor's principles of Neurology. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1250-64.
8. Avance: memoria de gestión del Hospital Comarcal de Vinaròs 2002/2003. València: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana; 2004.
9. Memoria d'activitats 2004: Departament de Salut 2: Hospital General de Castelló i Centre d'Especialitats Jaume I. València: Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana; 2006.
10. Neurooftalmología. In Wiebers DO, Dale AJD, Kokmen E, Swanson JW, eds. Clínica Mayo. Exploración clínica en Neurología. Tomo I. Barcelona: JIMS; 1999. p. 123-80.
11. Vincent A, Palace J, Milton-Jones D. Myasthenia gravis. Lancet 2001; 357: 2122-8.
12. Chumillas MJ, Cortés V. Electrodiagnóstico en los trastornos de transmisión neuromuscular. Rev Neurol 2000; 30: 65-70.
13. Ad Hoc Committee of the AAEM Special Interest Group on Single Fiber EMG. Single fiber EMG values: a collaborative effort. Muscle Nerve 1992; 15: 151.
14. Sanders DB, Stalberg E. AAEM minimonograph no. 25: Single-fiber electromyography. Muscle Nerve 1996; 19: 1069-83.
15. Gómez de la Cámara A. Caracterización de pruebas diagnósticas. Neurología 2004; 19 (Supl 1): 31-8.
16. De Entrambasaguas M, Estarells MJ, Montoya FJ, Ortega-Albás JJ, Carratalá S, Serrano AL. Correspondencia entre sospecha diagnóstica y hallazgos en electromiografía. Rev Neurol 2003; 37: 990.
17. Mondelli M, Giacchi M, Federico A. Requests for electromyography from general practitioners and specialists: critical evaluation. Ital J Neurol Sci 1998; 19: 195-203.
18. Sanders DB. Diseases associated with disorders of neuromuscular transmission. In Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, eds. Neuromuscular function and disease. Basic, clinical and electrodiagnostic aspects. Philadelphia: WB Saunders 2002; p. 1345-53.
19. Detrusitol® (tartrato de tolterodina). Monografía del producto. Pharmacia Spain S.A.; 2002.
20. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley-Evans J, Rothwell PM, UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1105-8.
21. Gurwood AS. The eyelid and neuro-ocular disease. In Blaustein BH, ed. Ocular manifestations of neurologic disease. St. Louis: Mosby; 1996. p. 127-51.
22. Guépratte N, Lebuissou DA. Conduite à tenir devant un ptosis acquis. J Fr Ophtalmol 2002; 25: 341-3.
23. Turpín-Fenoll J, Carneado-Ruiz J, Pampliega-Pérez A, Martí-Martínez S, Alfaro-Sáez A, García-Escrivà A. Diplopía binocular como presentación de un hematoma del recto inferior. Rev Neurol 2004; 38: 1152-5.
24. Valls-Canals J, Povedano M, Montero J, Pradas J. Stimulated single-fiber EMG of the frontalis and orbicularis oculi muscles in ocular myasthenia gravis. Muscle Nerve 2003; 28: 501-3.
25. Costa J, Evangelista T, Conceicao I, De Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis -relative sensitivity of different muscles. Clin Neurophysiol 2004; 115: 2276-82.
26. Zinman LH, O'Connor PW, Dadson KE, Leung RC, Ngo M, Brill V. Sensitivity of repetitive facial-nerve stimulation in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006; 33: 694-6.
27. Palace J, Vincent A, Beeson D. Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. Curr Opin Neurol 2001; 14: 583-9.
28. Pourmand R. Autoantibody testing. Neurol Clin 2004; 22: 703-17.
29. Ing EB, Ing SY, Ing T, Ramocki JA. The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis. Can J Ophthalmol 2000; 35: 141-4.
30. Ciafaloni E, Sanders DB. Advances in myasthenia gravis. Curr Neurol Neurosci Rep 2002; 2: 89-95.
31. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. Ophthalmology 1999; 106: 1282-6.
32. Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest in myasthenia gravis. Ophthalmology 2000; 107: 1995-8.
33. Ellis FD, Hoyt CS, Ellis FJ, Jeffery AJ, Sondhi N. Extraocular muscle responses to orbital cooling (ice test) for ocular myasthenia gravis diagnosis. J AAPOS 2000; 4: 271-81.
34. Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. Ann Neurol 1983; 14: 516-9.
35. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. Ann NY Acad Sci 1981; 377: 652-69.
36. Weinberg DH, Rizzo JF, Hayes MT, Kneeland MD, Kelly JJ. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. Muscle Nerve 1999; 22: 1222-7.
37. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 2003; 60: 243-8.
38. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001; 7: 365-8.
39. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology 2003; 60: 1978-80.
40. Evoli A, Tonali PA, Papua L, Lo Monaco M, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003; 126: 2304-11.
41. Illa I, Díaz-Manera JA, Juárez C, Rojas-García R, Molina-Pocel L, Aleu A, et al. Miastenia gravis 'seronegativa' y anticuerpos antiMuSK positivos: descripción de una serie española. Med Clin (Barc) 2005; 125: 100-2.
42. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. Arch Neurol 2005; 62: 1002-3.
43. Bau V, Hanisch F, Hain B, Zierz S. Okuläre Beteiligung bei MuSK-Antikörper-positiver Myasthenia gravis. Klin Monatsbl Augenheilkd 2006; 223: 81-3.
44. Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP, et al. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006; 33: 500-4.
45. Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Milton-Jones D, Vincent A. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006; 33: 568-70.

OCULAR MYASTHENIA GRAVIS: DIAGNOSTIC ASPECTS AND EVOLUTION

Summary. Introduction. *Myasthenia gravis lacks a diagnostic gold standard, so diagnosis is supported by the findings of several tests. Conversion from ocular myasthenia gravis (OMG) to a more widespread disease is frequently early. Aims. To describe and compare the clinical data and findings of the diagnostic tests of patients with OMG and those with a different diagnosis, and to know the conversion rate from OMG to generalized myasthenia. Patients and methods. Descriptive and analytic retrospective study of 44 patients referred for neurophysiological testing through 4 years because of suspected OMG. Results. 12 patients (27%) were diagnosed as having OMG. Evolution time prior to diagnosis tended to be shorter in OMG patients. Isolated ptosis or combined with diplopia was more frequent in OMG, while isolated diplopia was so in other diagnoses (p = 0.003). No thymoma was found. SFEMG jitter of facial muscles was abnormal, including blocking, in all OMG patients (8/8) and normal in the rest (30/30). Edrophonium test was positive in all OMG patients (7/7) and doubtful in another one (1/7). Anti-AChR titers were initially positive in 10/11 OMG patients and 0/17 with other diagnoses. Aponeurotic ptosis and strabismus were the most frequent non-myasthenic etiologies. OMG showed an early generalization in two patients who developed dysarthria. Conclusions. The low ratio of diagnostic confirmation suggests that in the face of ptosis or diplopia diagnostic testing with a high sensibility for OMG is favoured. Jitter showed the best initial diagnostic performance. [REV NEUROL 2007; 44: 397-403]*

Key words. Antibody. Diagnosis. Edrophonium. Electromyography. Jitter. Myasthenia gravis. Ocular. Repetitive nerve stimulation.