



MIASTENIA GRAVIS: PATOGENIA INMUNOLÓGICA

Dr. José Luis Muñoz Blanco
Unidad ELA-Neuromuscular
Servicio de Neurología
Burgos, 6 de marzo de 2010

MIASTENIA GRAVIS:

PREGUNTAS DEL PACIENTE

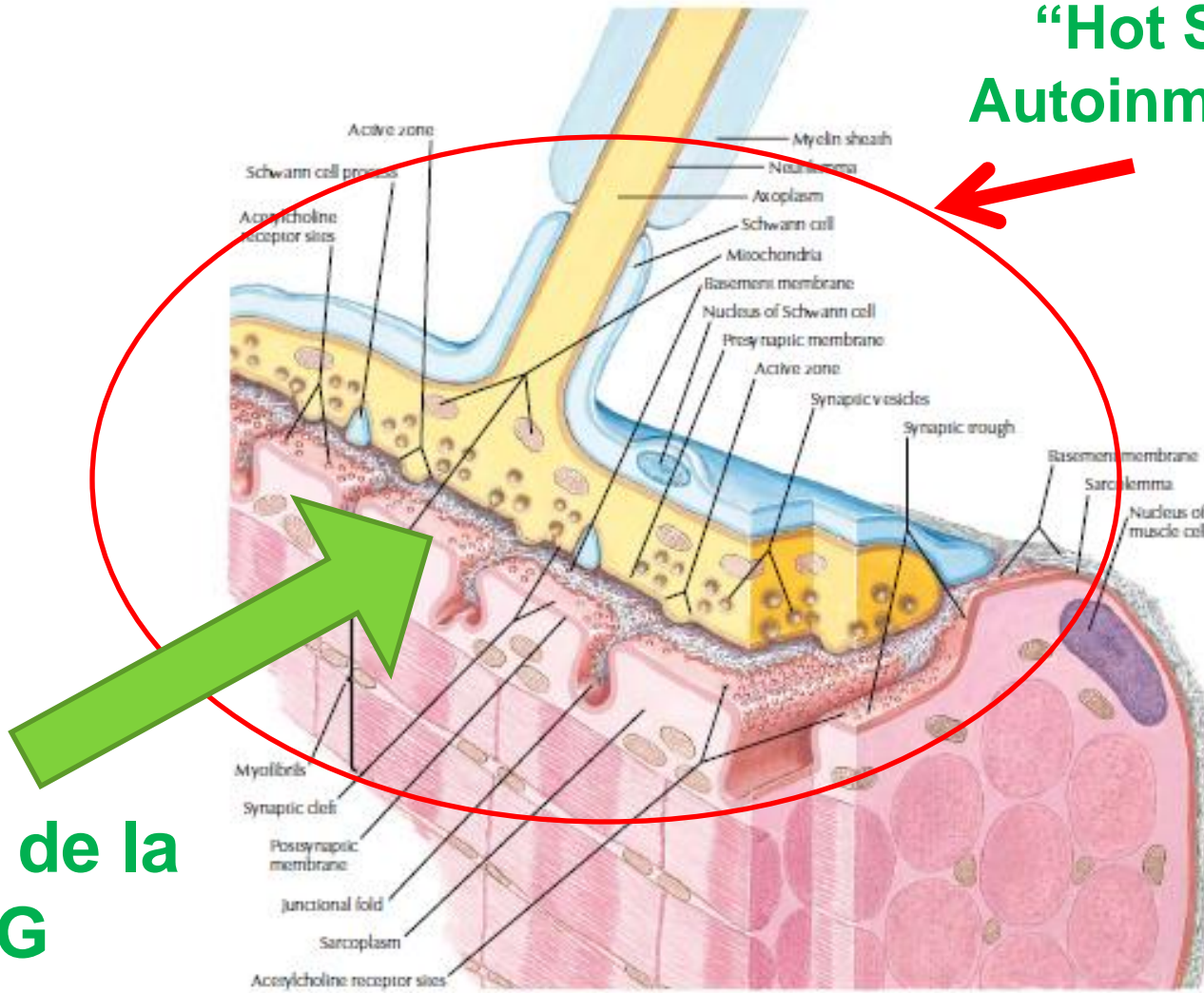
- ¿Porqué no tengo fuerzas y me canso?
- ¿Porqué me ocurre a mí?
- ¿Haré una vida normal?
- ¿Porqué recaigo?
- ¿Se cura?



UNIÓN NEUROMUSCULAR: PLACA MOTORA



“Hot Spot”
Autoinmunidad

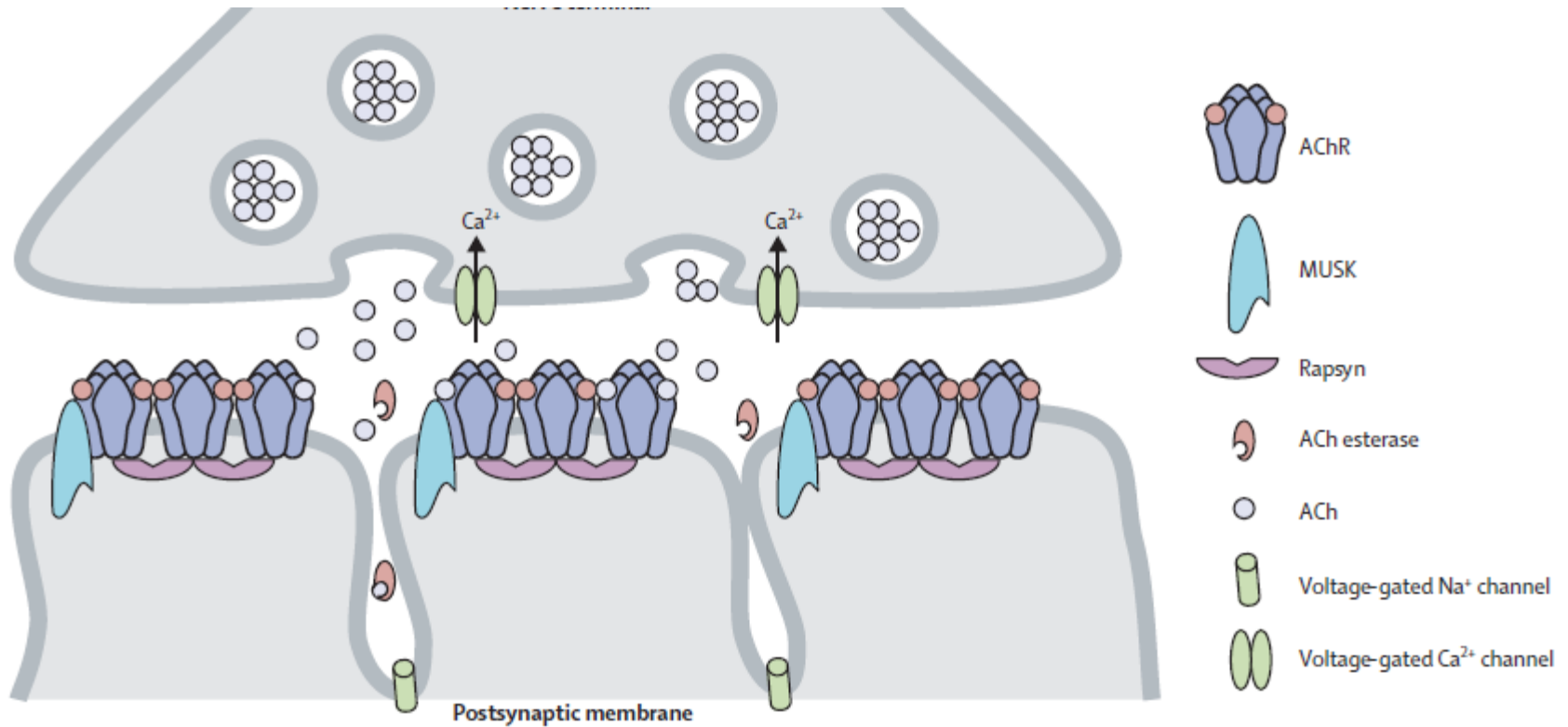


Diana de la
MG

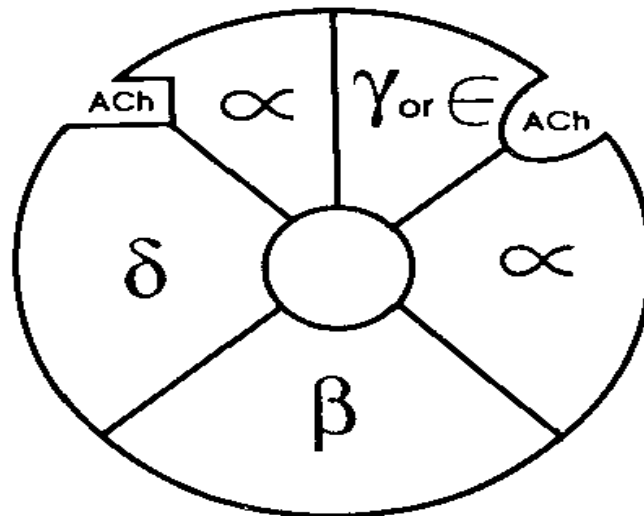
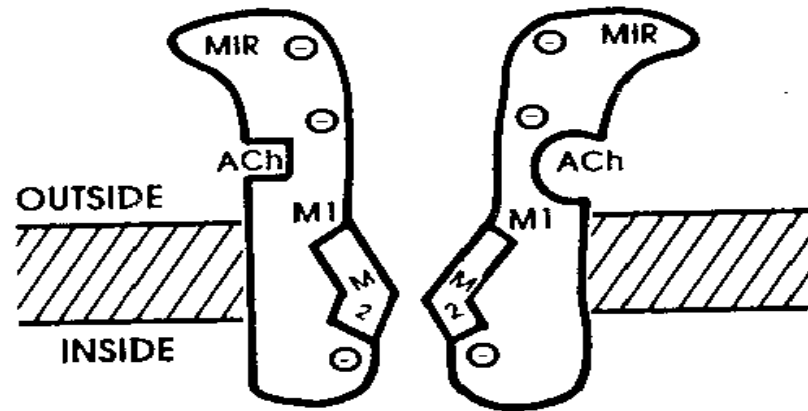


F. H. H. 1988

UNIÓN NEUROMUSCULAR: PLACA MOTORA



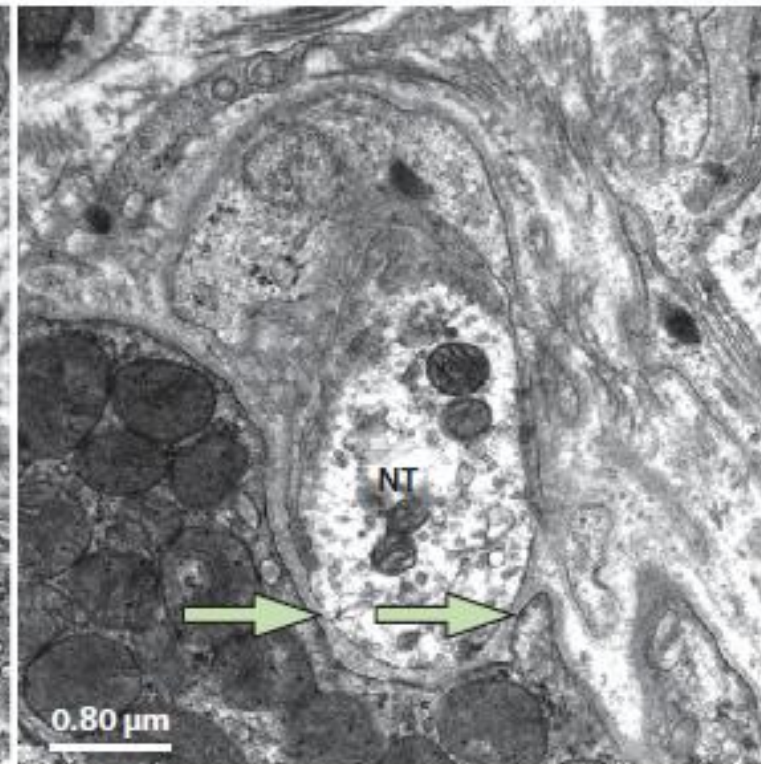
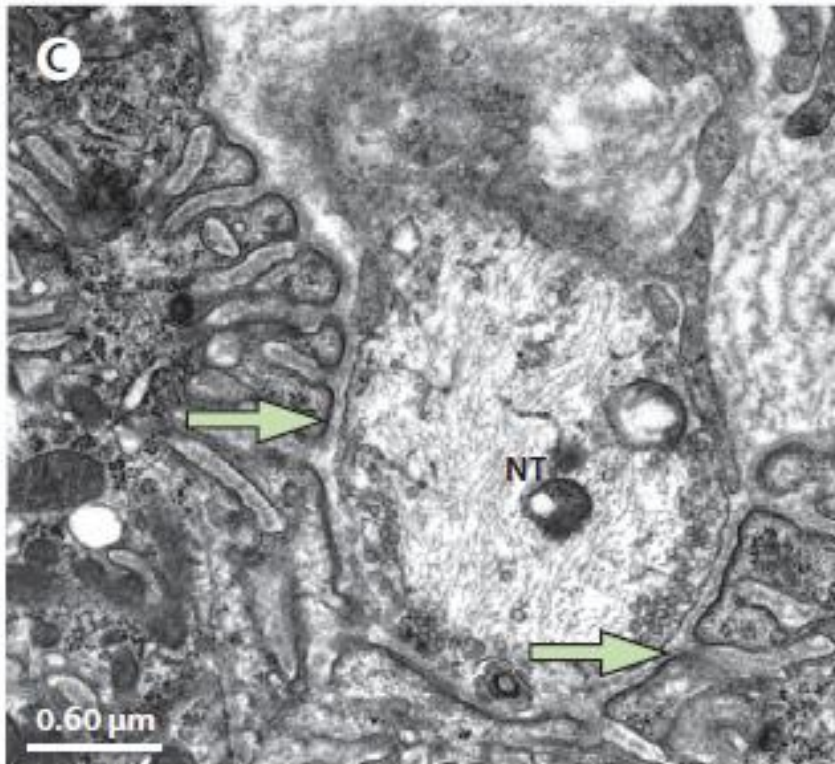
UNIÓN NEUROMUSCULAR: PLACA MOTORA



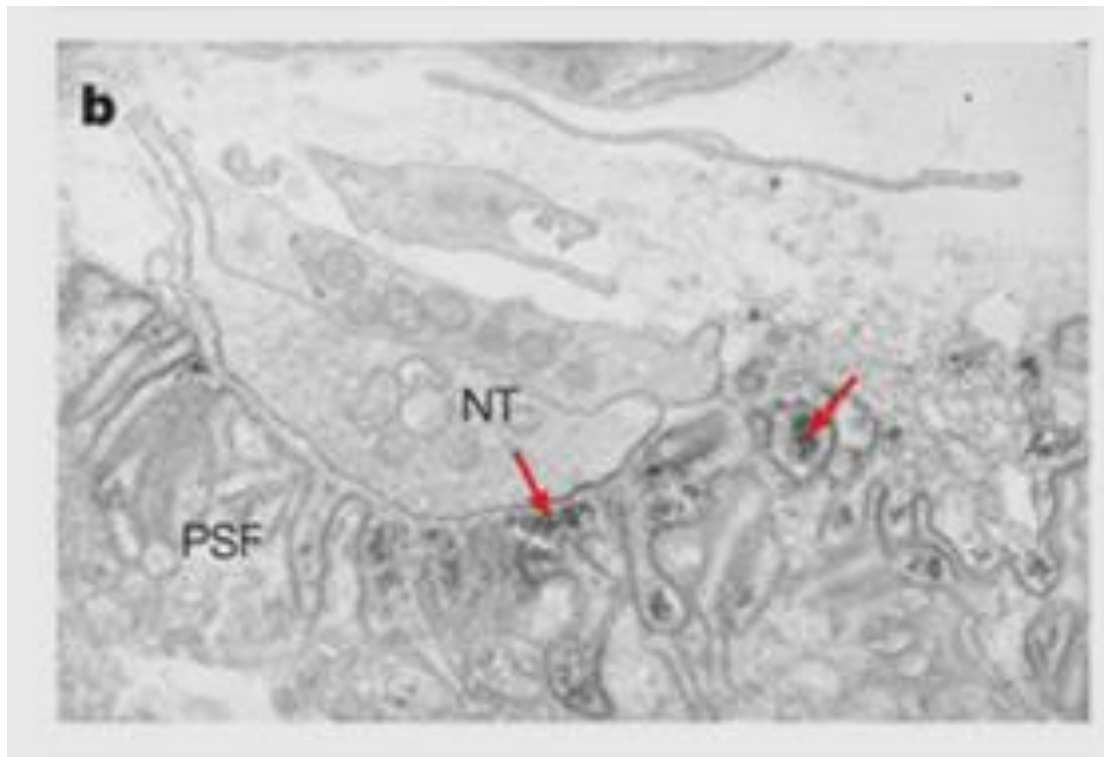
UNIÓN NEUROMUSCULAR:



¿PORQUÉ NO TENGO FUERZAS Y ME CANSO?



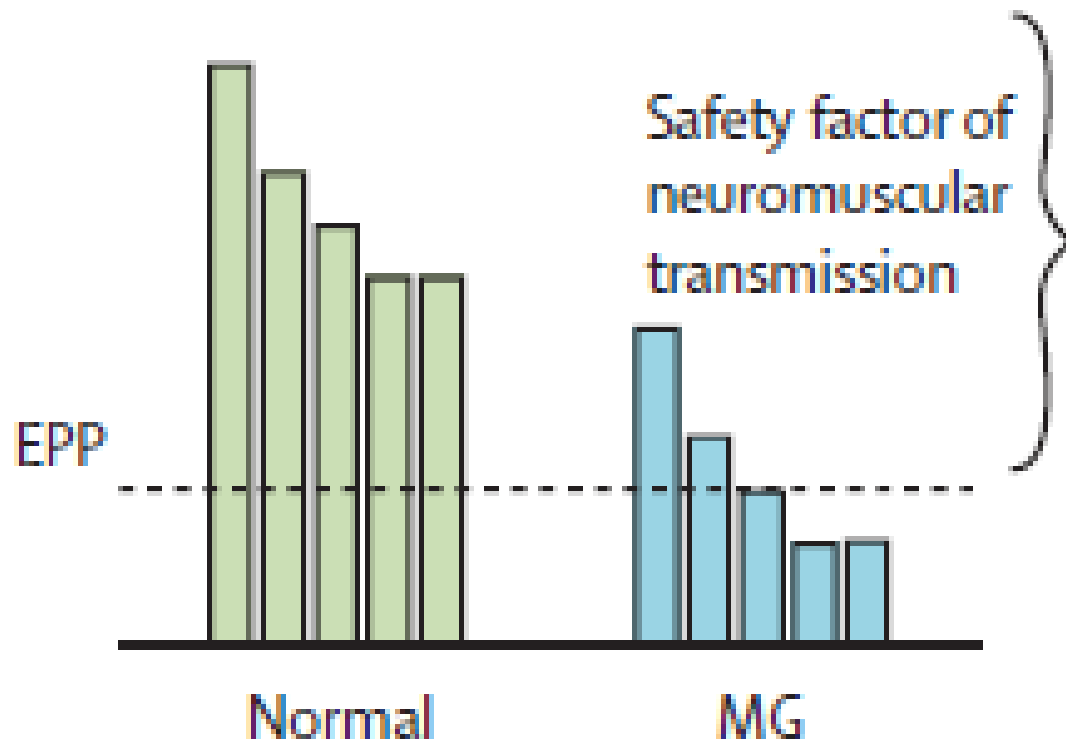
UNIÓN NEUROMUSCULAR: DEPÓSITO DE INMUNOGLOBULINAS Y COMPLEMENTO EN LA PLACA MOTORA



→ IgG, Complemento



UNIÓN NEUROMUSCULAR: GENERACIÓN POTENCIAL ELÉCTRICO MUSCULAR





MIASTENIA GRAVIS: MODELO DE UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

- **Anticuerpos** circulantes presentes en los pacientes ... **Ac anti-RACH**
- Interacción de los anticuerpos con el **auto-antígeno** del paciente ... **RACHnicotínico**
- **Transferencia pasiva** de los anticuerpos a un animal reproduce los signos de la enfermedad ... **EAMG aguda**
- Inmunización con el auto-antígeno produce un **modelo animal** de la enfermedad ... **EAMG crónica**
- Reducción del título de anticuerpos y **mejoría clínica** ... **Plasmaferesis**



MIASTENIA GRAVIS:

¿PORQUÉ ME OCURRE A MÍ?

- La causa precisa que pone en marcha la enfermedad **NO** es **conocida**.
- Factores conocidos:
 - Alteraciones en la glándula del **Timo**.
 - Susceptibilidad **genética**.
 - Otros



MIASTENIA GRAVIS:

TIMO HIPERPLÁSICO:

PRODUCCIÓN DE AUTO-AC ANTI-RACH

- Células **Epiteliales** y células **Mioides** expresan subunidades del RACH.
- Déficit de la Proteína Reguladora de Autoinmunidad (**AIRE**): regula la expresión de auto-antígenos:
 - Déficit en la expresión de Auto-Ag provoca que **NO** se eliminen Linfocitos T auto-reactivos y disminuye la Tolerancia inmunológica.
 - Defecto del **gen CHRNA1**, codificador de subunidad alfa del RACH se asocia a MG.



MIASTENIA GRAVIS:

TIMOMA:

PRODUCCIÓN DE AUTO-AC ANTI-RACH

- **Expresión de Auto-Ag** en la membrana de las células tumorales epiteliales (RACH, titina, rianodina).
- **Déficit de expresión de AIRE:** aumenta la expresión de Auto-Ag y disminuyen los linfocitos T reguladores.
- Respuesta inmunológica **CRUZADA:** anti-tumoral + anti-Auto-Ag.



MIASTENIA GRAVIS:

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA



- Complejo de histocompatibilidad mayor (**HLA**).
- Genes no relacionados con HLA (PTPN22, FCGR2, **CHRNA1**).
- **Genes codificadores de:**
 - Antígenos asociados a linfocitos citotóxicos.
 - Interleukinas (IL-1 β).
 - TNF- α y $-\beta$.
- Casos **familiares** de MG.
- Asociación de otras **enfermedades autoinmunes** en el paciente y/o familiares.
- **Modelos animales** experimentales de MG con diversas modificaciones genéticas.



MIASTENIA GRAVIS:

ENFERMEDAD HETEROGÉNEA

- Existe **heterogeneidad** en el perfil de las personas que padecen una MG:
 - SUBTIPOS clínicos:
 - Edad de inicio
 - Perfil de anticuerpos
 - Patología del timo
 - Distribución de los síntomas
 - Posible **origen** de la enfermedad diferente.
 - **Estrategia** de tratamiento y **pronóstico** variables.



MIASTENIA GRAVIS:

SUBTIPOS

EDAD INICIO	TIMO	ANTICUERPOS	HLA	DATOS
< 40	Hiperplasia	RACH	DR3-B8, A1, DRw9	V:M=1:3
> 40	Normal, atrofía	RACH , Titina*, Rianodina*	DR2-B7 -A10 (♂)	*MG Grave V:M=1:1
40-60	Timoma 15% MG	RACH, Titina, Rianodina, Canal K	?	Otros cuadros paraneoplásicos
≤ 40	Normal	MUSK	DR14-DQ5	85% Mujeres, Bulbar, Crisis
Variable	± Hiperplasia	2/3 RACH baja afinidad +	?	Similar a RACH +
Ocular Adultos Niños	?	RACH 50%	Bw46 (China, niños)	¿Ac-RACH baja afinidad ?

MIASTENIA GRAVIS:

INMUNOPATOGENESIS

○ **Vía Aferente del sistema inmune:**

1. Pérdida de la auto-tolerancia (Self-tolerance).
2. Asociación con HLA.
3. MG inducida por D-penicilamina.
4. Respuesta de las células T y B.
5. Interacción de las células T y B.
6. Timo.

○ **Vía Eferente del sistema inmune:**

1. Auto-Anticuerpos.
2. Complemento.



VÍA AFERENTE



Pérdida de la AUTO-REGULACIÓN
(self-tolerance)

FISIOLÓGICO
Linfocitos B/T Auto-
Reactivos

PATOLÓGICO
Linfocitos Auto-
Agresivos

**MIMETISMO
MOLECULAR**

**ACTIVACIÓN
VECINDAD**

**SUPPER-
ANTÍGENO**

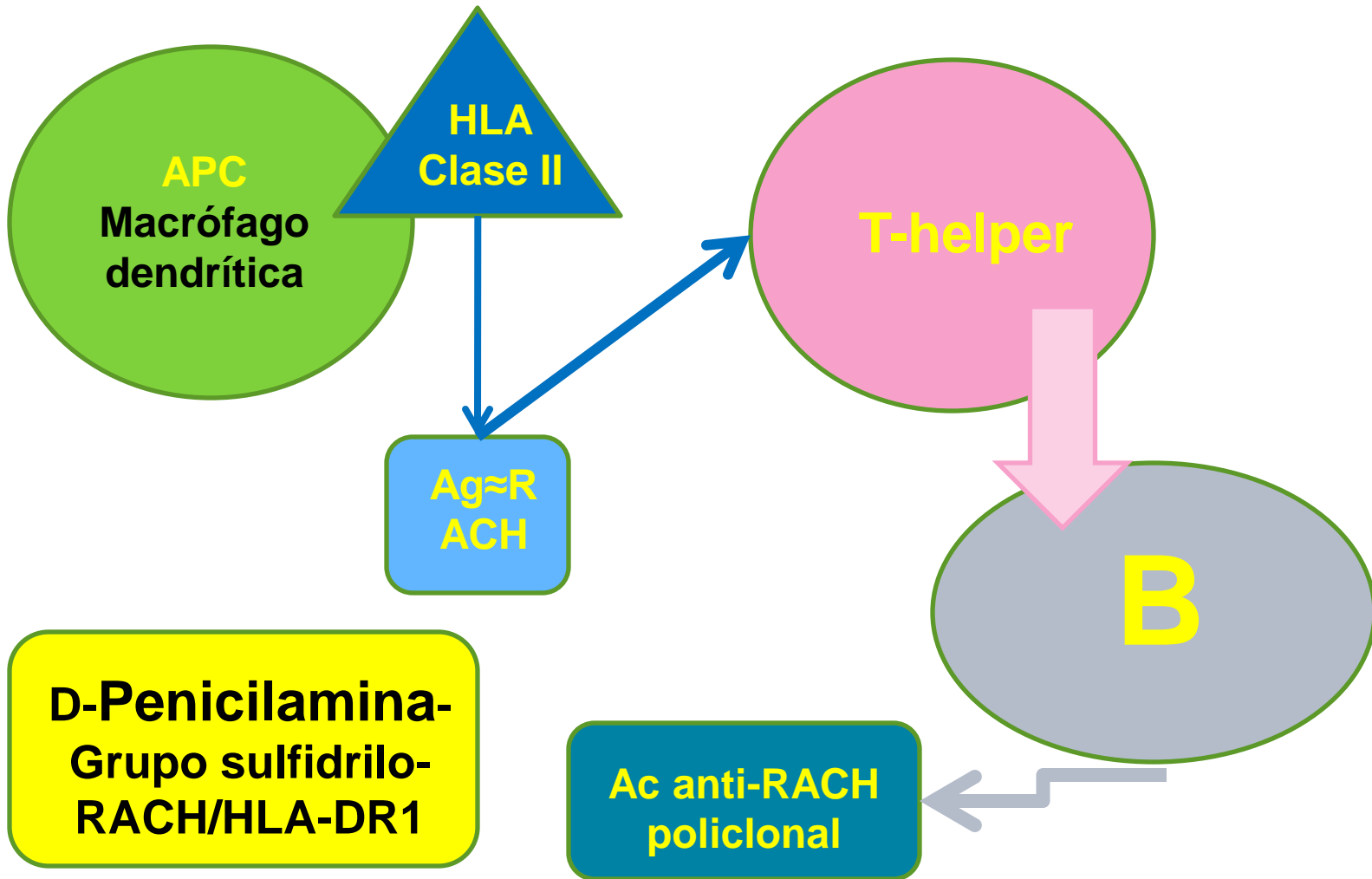
**REACTIVIDAD
CRUZADA Ac**



**MIASTENIA
GRAVIS**

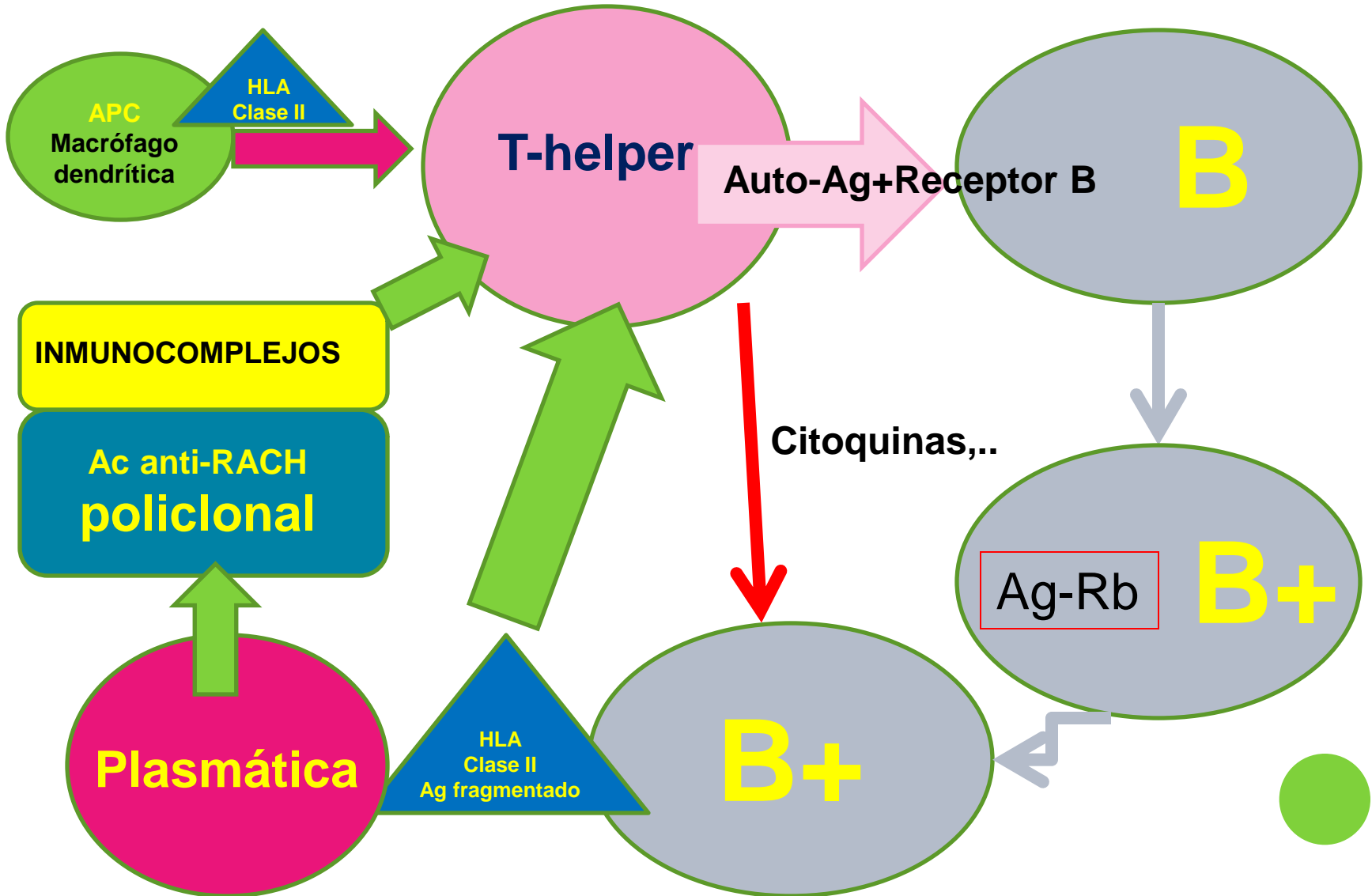


VÍA AFERENTE

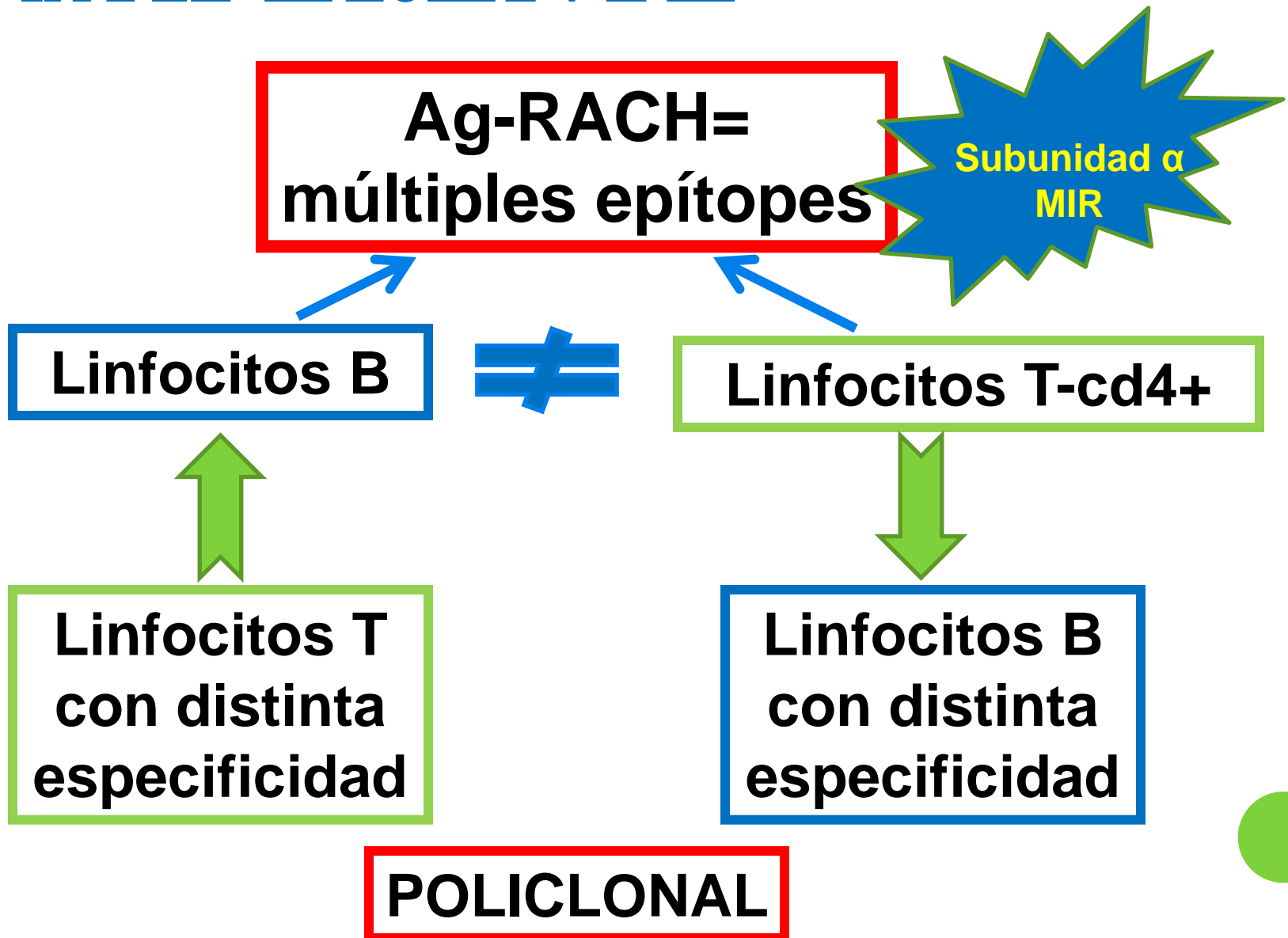


VÍA AFERENTE

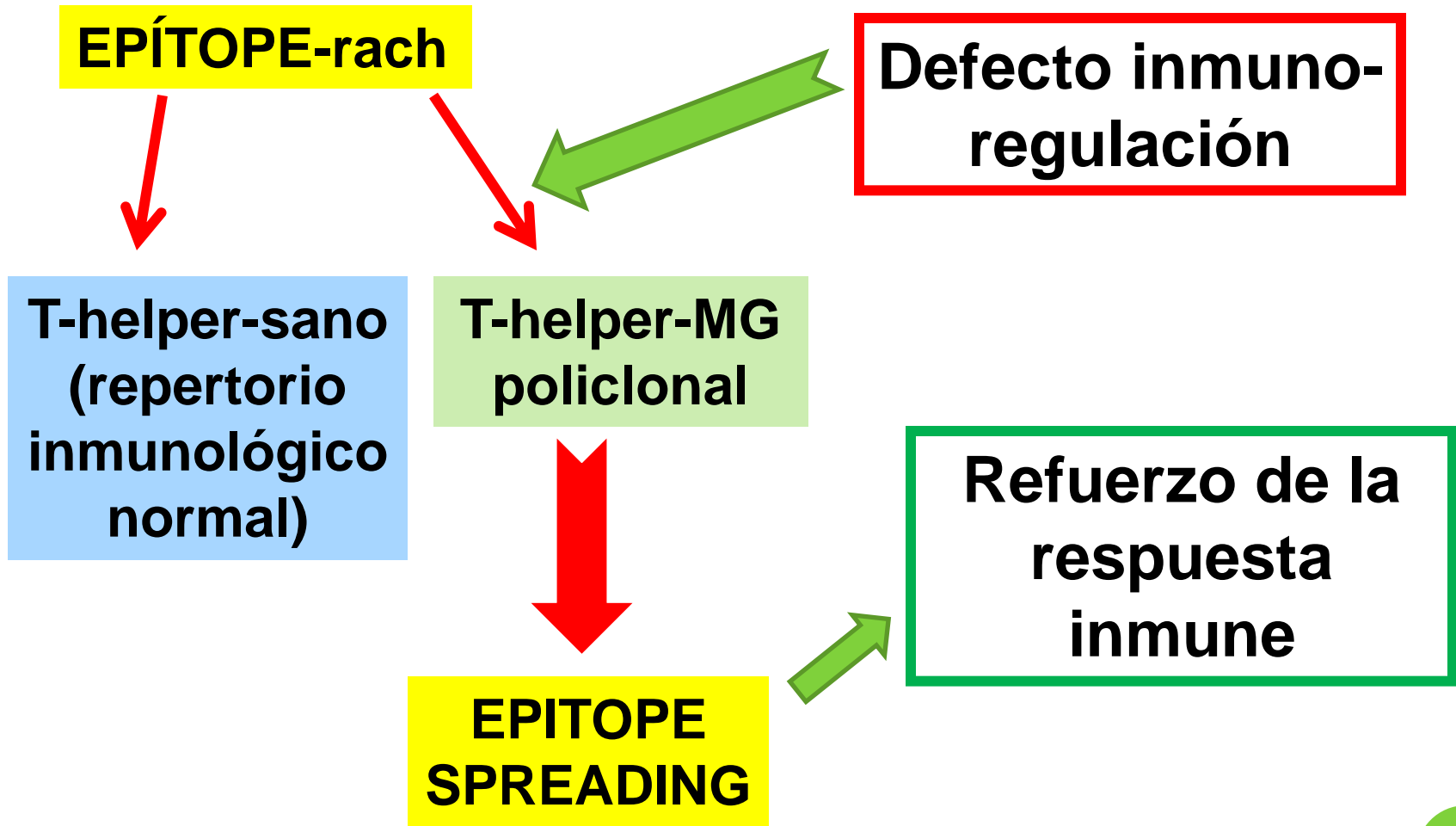
Respuesta de los linfocitos B a un Ag(RACH)-linfocito T dependiente



VÍA AFERENTE

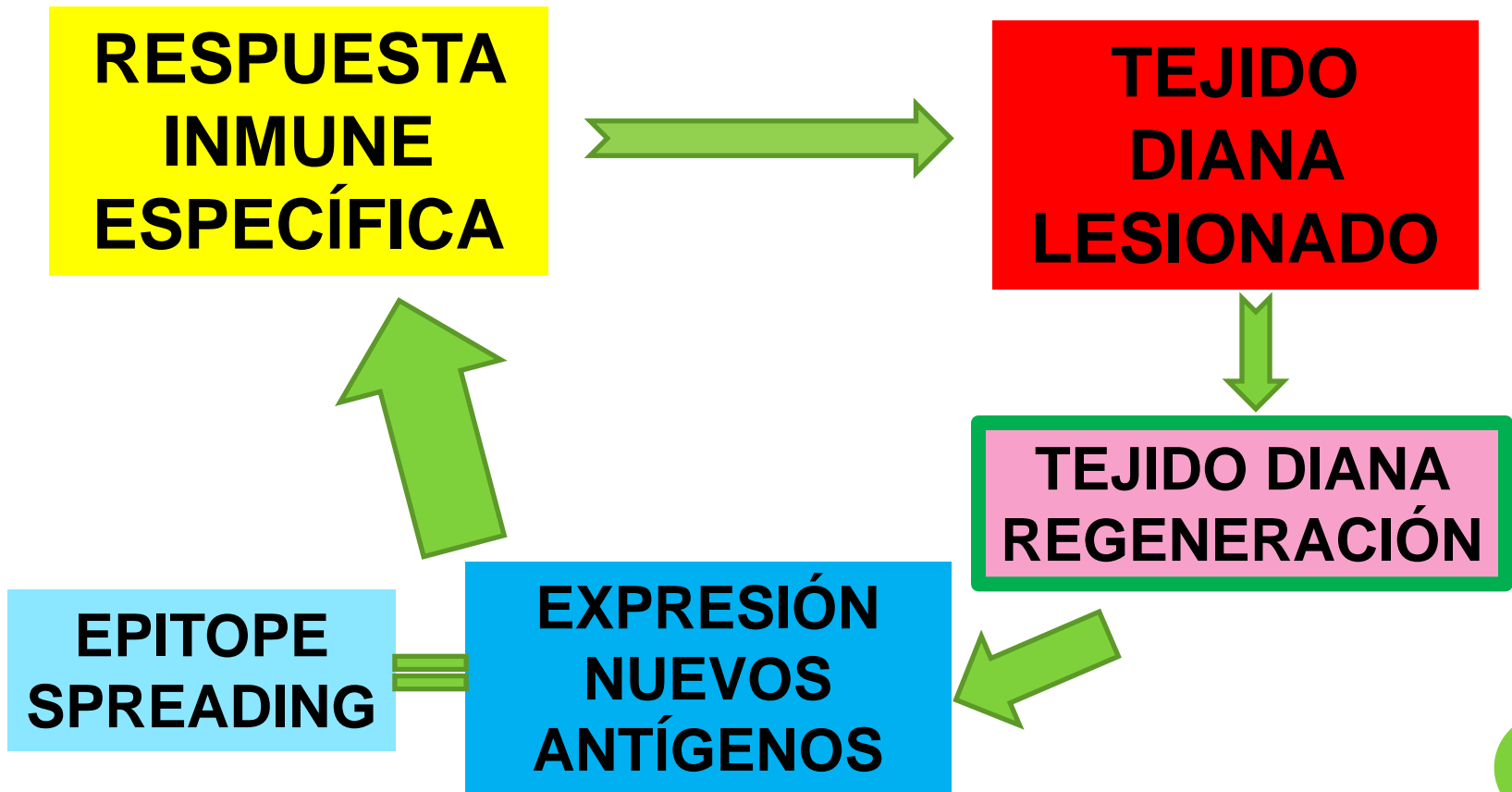


VÍA AFERENTE



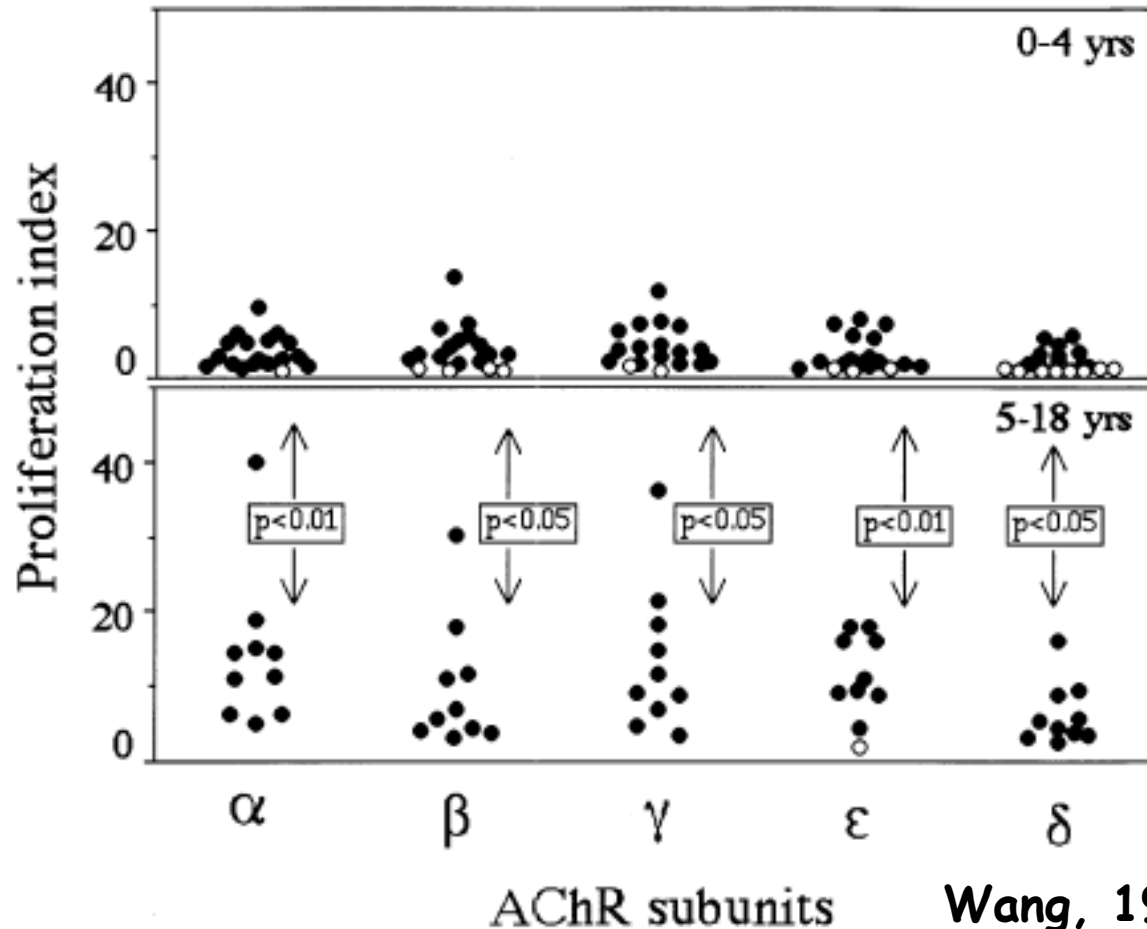
VÍA AFERENTE

PERPETUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE



Propagación de los epítopes en MG

(“epitope spreading”)



Wang, 1998



VÍA **EFERENTE**

1. **Auto-anticuerpos**

1. Anti-RACH
2. Anti-MUSK
3. Anti-Músculo estriado
4. Otros

2. **Complemento**



VÍA EFERENTE

1. Ac contra RACH

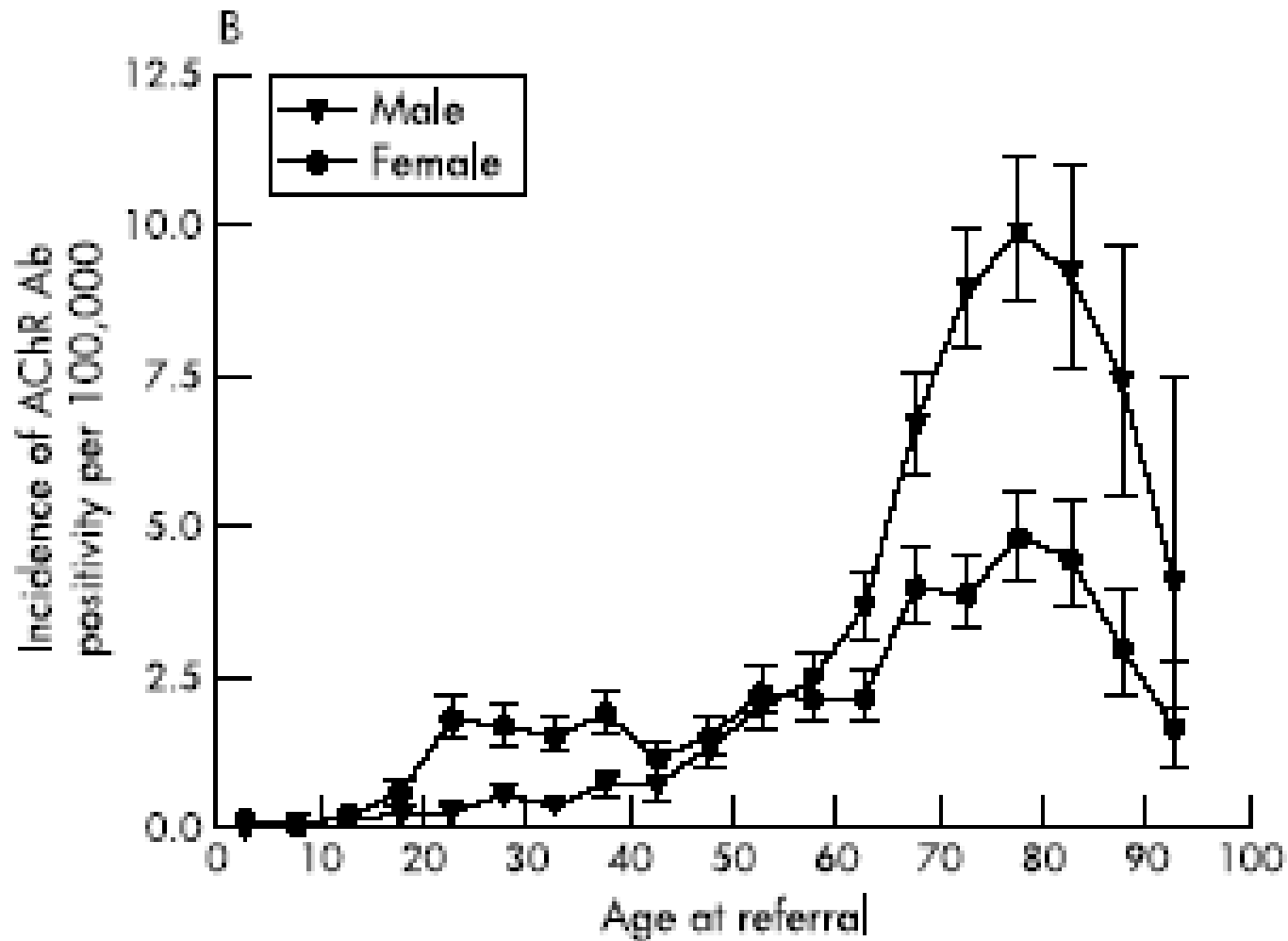
Región inmunogénica principal (**MIR, AA 67-76**) de la porción extracelular de la subunidad alfa

1. Ac ligados al RACH.
2. Ac moduladores del RACH.
3. Ac bloqueantes.
4. IgG 1 e IgG 2, ricas en cadenas ligeras kappa.
5. 85% + en MG generalizada/ 50% MG ocular.

1. **Ac anti-RACH agregados de baja afinidad: 66% MG seronegativa.**



Seropositividad ac anti-RACH: Predominio en > 50 años



Vincent, 2003



VÍA EFERENTE DE LA RESPUESTA INMUNE

1. Anticuerpos Anti-MUSK

1. IgG4, no activa al complemento.
2. Ligan proteína MUSK de la placa motora.
3. Transferencia al conejo causa debilidad clínica/EMG.
4. ¿40%? De los casos de MG generalizada con anti-RACH negativos: Correlación título sérico con clínica de la MG/tratamiento.
5. **Inmunopatogenia** poco conocida.



VÍA EFERENTE

DE LA RESPUESTA INMUNE

1. **Ac Anti-Proteínas musculares**

1. Titina, Rianodina, Miosina, alfa-actinina.
2. Positivos 75% en MG+Timoma.
3. Positivos en 50% MG-Timoma, >40 años.
4. Inmunopatogenia poco conocida:
Reactividad cruzada por expresión en células epiteliales del Timoma.

5. **Canal Potasio (KCNA4)**

Timoma+Miocarditis+Miositis



¿PODEMOS RESPONDER A TODAS LAS PREGUNTAS DEL PACIENTE?

- ¿Porqué no tengo fuerzas y me canso?:

SI.

- ¿Porqué me ocurre a mí?:

PISTAS en algunos pacientes.

- ¿Haré una vida normal?, ¿Porqué recaigo?
¿Se cura?:

Los datos Inmunopatogénicos apuntan a la importancia del inicio PRECOZ del tratamiento inmunomodulador.



ASISTENCIA INTEGRAL EN UNIDADES DE PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR

NEUROLOGÍA

C. TÓRAX

NEUROFISIOLOGÍA

NEFROLOGÍA

INMUNOLOGÍA

UCI

**UNIDAD
HOSPITAL DE DÍA
INGRESOS
ENSAYOS CLÍNICOS**

RADIOLOGÍA

**SOPORTE
VENTILATORIO**

NUTRICIÓN

FARMACIA HOSPITALARIA

REHABILITACIÓN

ENFERMERIA

**MÉDICO
PRIMARIA**

TRABAJO SOCIAL

**MULTIDISCIPLINAR
ALTA RESOLUCIÓN**



- ❖ **M.R. Jiménez, enfermera y gestora de casos.**
- ❖ **R. Moure, enfermero.**
- ❖ **A. Puche, técnico de laboratorio**
- ❖ **I. Catalina, neuróloga.**
- ❖ **J.L. Muñoz Blanco, neurólogo.**

