

das oligoclonales de IgG en LCR. Conclusiones. Postulamos que la evolución clínica de nuestro paciente es compatible con el concepto de encefalomiелitis diseminada multifásica. Se analiza el tratamiento con corticosteroides e inmunoglobulina endovenosa administrados de forma conjunta y la favorable respuesta clínica obtenida. [REV NEUROL 2001; 32: 1132-5]

Palabras clave. Corticoterapia. Encefalomiелitis aguda diseminada. Encefalomiелitis diseminada multifásica. Inmunoglobulina endovenosa.

te normalidade do estudo de bandas oligoclonais da IgG no LCR. Conclusões. Postulamos que a evolução clínica do nosso doente é compatível com o conceito de encefalomiелite diseminada multifásica. É analisado o tratamento concomitante com corticosteróides e imunoglobulina endovenosa e a favorável resposta clínica obtida. [REV NEUROL 2001; 32: 1132-5]

Palavras chave. Corticoterapia. Encefalomiелite aguda diseminada. Encefalomiелite diseminada multifásica. Inmunoglobulina endovenosa.

Miastenia gravis asociada a carcinoma tímico. Presentación de tres casos

M.C.P. Vieitez, Y. Aladro, M.J. Alemany, R. Amela, C. Muñoz, N. Santana^a

MYASTHENIA GRAVIS ASSOCIATED WITH CARCINOMA OF THE THYMUS. A REPORT OF THREE CASES

Summary. Introduction. Although the association between benign neoplasias of the thymus and myasthenia gravis is well known, with greater predominance of squamous thymomas over other histological types, carcinoma of the thymus is only exceptionally associated with auto-immune disorders. Clinical cases. We present three patients with myasthenia gravis associated with carcinoma of the thymus. They were three men aged between 38 and 73 years. Clinical features of myasthenia were generalized in two cases and ocular only in the third. Antireceptor antibodies to acetylcholine and anti-striated muscle antibodies were present in all three patients. Repetitive stimulation was abnormal in two of the three cases. On CAT of the thorax there was a tumour of the thymus with the radiological characteristics of a benign thymoma in two of the patients and data suggesting an invasive thymoma in the third. In all three cases the diagnosis of carcinoma of the thymus was made on the post-operative histological findings. Conclusions. The association of carcinoma of the thymus with myasthenia gravis in our series of cases was probably due to chance. We consider that this association is exceptional since the histological characteristics of carcinoma of the thymus do not favour the development of autoimmunity. [REV NEUROL 2001; 32: 1135-7]

Key words. Autoimmunity. Carcinoma of the thymus. Myasthenia gravis. Thymoma.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocida la clara asociación existente entre neoplasias de timo y enfermedad autoinmune, especialmente miastenia gravis (MG). Las neoplasias de timo se dividen en dos tipos, los timomas benignos y los malignos, con un significativo predominio en su asociación a enfermedad autoinmune de los primeros sobre los segundos [1]. Los timomas benignos son unos tumores que microscópicamente están compuestos por células epiteliales tímicas, con una cantidad variable de linfocitos [2]. Los timomas malignos se clasifican en tipo I—timoma invasivo—, que representa un estado avanzado de los timomas benignos con un comportamiento localmente invasor o, más raramente, presentan diseminación linfática o hematogena; histológicamente no se pueden distinguir de los timomas benignos [1]. Los timomas tipo II o carcinomas tímicos (CT) son neoplasias que citológicamente muestran datos de malignidad—núcleos prominentes, actividad mitótica abundante, incremento de la relación núcleo-citoplasma y necrosis espontánea multifocal—. Existen ocho variantes histológicas de CT, las más frecuentes son los carcinomas de células escamosas, indiferenciados y linfopiteliales [1,3]. La asociación de MG con CT es excepcional [4], con pocos casos publicados en la literatura. Presentamos tres pacientes con MG asociada a CT.

Recibido: 24.01.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 28.01.01.

Sección de Neurología. ^a Servicio de Cirugía Torácica. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, España.

Correspondencia: Dra. M. del Carmen Pérez Vieitez. Sección de Neurología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Barranco de la Ballena, s/n. E-35020 Las Palmas de Gran Canaria. Fax: +34928 449100. E-mail: aladro@correo.hpino.rcanaria.es

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente varón de 38 años, fumador de 30 cigarrillos/día. En diciembre de 1997 manifiesta un cuadro progresivo de dificultad en la masticación, deglución y fonación, ptosis izquierda y diplopía vertical, que fluctuaba a lo largo del día y remitía con el reposo. En la exploración se objetivó ptosis izquierda, paresia moderada de musculatura facial y aguda del V par craneal motor, fatigabilidad y debilidad tras 40 elevaciones sucesivas en miembros superiores (MMSS) y 30 en miembros inferiores (MMII). La radiografía de tórax, función tiroidea y autoinmunidad fueron normales; los anticuerpos (Ac) antirreceptor de acetilcolina (Ac-anti RACH) fueron de 4,82 nmol/l—valores normales 0-0,2 nmol/l—y Ac antimúsculo estriado positivos en 1/10. La estimulación repetitiva en nervio cubital y nervio facial izquierdos objetivó caídas en la amplitud del cuarto potencial del 32 y 37% a 3 y 5 Hz, respectivamente. La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax mostró una masa tímica de 2 cm de diámetro, con contornos lobulados y nítidos. Se le realizó timentomía el 17/3/1998. El resultado histológico fue un CT de células grandes no queratinizante, con áreas de aspecto más diferenciado, similares al epitelio tímico cortical, de bajo índice mitótico, junto con otras áreas de mayor atipia y elevado índice mitótico. Posteriormente, recibió tratamiento adyuvante con radioterapia. El paciente, tras dos años y medio de seguimiento no ha tenido recidiva tumoral, sigue tratamiento con 50 mg de prednisona/48 h y anticolinesterásicos con leves síntomas miasteniformes.

Caso 2. Paciente varón de 47 años, sin antecedentes personales de interés. En marzo de 1999 comenzó con debilidad en extremidades tras el ejercicio, ptosis bilateral de predominio vespertino y fatigabilidad para la masticación. En la exploración neurológica se objetivó diplopía, fatigabilidad y debilidad en la masticación y tras elevaciones sucesivas de MMSS y MMII. Los resultados de la función tiroidea y autoinmunidad fueron normales, salvo Ac anti-RACH 2,13 nmol/l y antimúsculo estriado positivos 1/10. La estimulación repetitiva en el músculo orbicular de los ojos registraba una caída del 10% en la amplitud del quinto potencial. En la TAC de tórax se observó una tumoración en el lóbulo izquierdo del timo de 2,5x1,5 cm, que captaba contraste y conservaba planos de clivaje con el arco aórtico. Se le realizó timentomía el 5/11/99. El estudio histológico fue un CT de bajo grado, con

áreas de timoma epitelial. Actualmente, el paciente se mantiene asintomático, y sólo precisa prednisona 10 mg/48 h.

Caso 3. Paciente varón de 73 años, con antecedente de úlcera péptica no activa y síndrome prostático. Comenzó en abril del 2000 con caída del párpado derecho, más manifiesta por las tardes, y diplopía episódica en la visión lejana, que cedía tras descansar la mirada. En la exploración neurológica se observó ptosis derecha y diplopía con clara fatigabilidad. Los estudios de hormonas tiroideas, proteinograma y autoinmunidad fueron normales, salvo ANA positivos 1/160, Ac anti-RACH 4,87 nmol/l y Ac antimúsculo estriado positivos 1/10. La estimulación repetitiva de los músculos orbiculares de los ojos y abductor *pollicis* breve derechos fue normal. En la TAC de tórax se observó una masa sólida en mediastino anterior de 7,5 cm de diámetro, con áreas de probable degeneración quística, algún punto de calcificación y poliglobulada. También se observaron espículas en la grasa del mediastino adyacente (Figura). Se le realizó timentomía el 20/6/2000. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con un CT con diferenciación escamosa. El tumor infiltraba pleura, grasa del mediastino y pericardio. Algunos de los nódulos tumorales se ubicaban dentro de estructuras vasculares. El paciente posteriormente recibió radioterapia y en la actualidad está asintomático, en tratamiento con 40 mg de prednisona y sin indicios de recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

Presentamos tres pacientes con MG asociada a CT; se trata de tres varones, de edades comprendidas entre los 38 y 73 años, y un síndrome miasteniforme con afectación bulbar, de miembros y ocular. En los tres casos los Ac-anti RACH y antimúsculo estriado fueron positivos y en la radiología se observó una tumoración tímica sin signos radiológicos de malignidad. El diagnóstico de CT se obtuvo por los hallazgos histológicos tras la cirugía.

El CT es un tumor poco frecuente, que afecta más a varones en la quinta y sexta década de la vida. Normalmente se presenta con síntomas derivados de la ocupación de espacio o de la invasión. El curso clínico se caracteriza por su agresividad, alto índice de recurrencia local, metástasis precoces y corta supervivencia [5]. El tratamiento es la resección quirúrgica completa con beneficio variable de las terapias adyuvantes [6].

Se conoce la participación de la glándula tímica en la patogenia de la MG; un 50% de los pacientes con timoma tienen MG [7]. En las timentomías realizadas por MG, la histología del timo presenta hiperplasia en un 47-81% [8]. Se postula una patogénesis intratímica de MG basada en la presencia en el timo de células mioideas con RACH en su superficie [9], iniciándose una respuesta inmunológica frente al RACH. En los tumores tímicos, una de las hipótesis más recientes es que se generarían células T auxiliaadoras y citotóxicas frente a péptidos específicos del timoma; éstas pasarían a la periferia, donde reconocen epítomos en músculo o SNC. Por diseminación antigénica otros antígenos serían presentados por células B específicas y, de esto, resultarían autoanticuerpos de alta afinidad [10]. Además, en la timopoyesis que ocurre en los timomas se altera la población de células T en sangre periférica, con aumento de células T específicas para autoantígenos, lo cual contribuye al desarrollo de autoinmunidad [11].

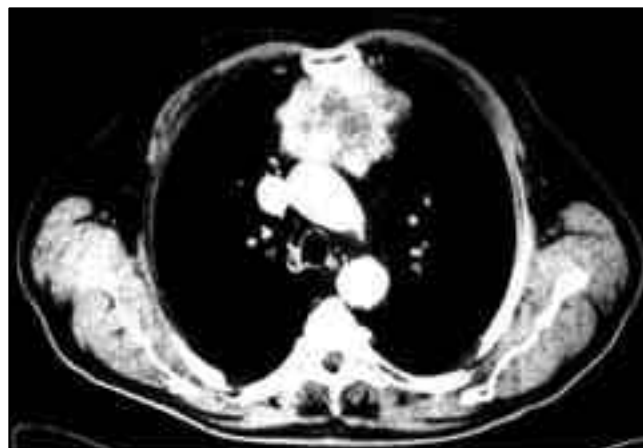


Figura. Imagen de tomografía axial computarizada de tórax correspondiente al caso 3. Se observa masa sólida con áreas de probable degeneración quística, poliglobulada y con espículas en grasa del mediastino.

El CT, a diferencia del timoma, se asocia de forma excepcional a enfermedad autoinmune; hay muy pocos casos publicados asociados a MG [12-15]. También es excepcional la presentación del tumor en forma de MG exclusivamente [16], como ocurrió en nuestros tres pacientes. Existen diferencias significativas entre distintos tipos histológicos de timoma y su asociación con MG; los timomas escamosos son los que con mayor frecuencia se asocian a MG [17]. Se hipotetiza que la unión de CT y MG es rara porque en la histología del CT no se dan las condiciones apropiadas para desarrollar autoinmunidad. Sin embargo, es frecuente encontrar en los CT áreas de timoma y de transición entre los dos componentes histológicos, lo que podría explicar la existencia de MG asociada [18]. Dos de nuestros pacientes presentan estos hallazgos histológicos.

En nuestra serie de 72 pacientes con MG tenemos tres casos de asociación a CT, lo cual representa un 4,1%. En ninguno de los tres casos se pudo obtener un diagnóstico preoperatorio por los estudios radiológicos, aunque en el tercer caso las espículas en grasa del mediastino—35% de carcinomas invasivos— [19] presentes en la TAC de tórax hacían sospechar la posibilidad de un carcinoma maligno tipo I. Los tres pacientes presentaban valores bajos (1/10) de Ac antimúsculo estriado positivos; la especificidad de estos anticuerpos para timoma es de un 31% frente al 70% de especificidad y sensibilidad de los anticuerpos frente al receptor rianodina—RyR, canales de calcio de músculo esquelético— [20], que no se realizaron en nuestros pacientes.

La asociación de MG y CT en nuestros tres casos probablemente se deba al azar. Sin embargo, es importante tener en cuenta esta asociación e intentar demorar lo menos posible el diagnóstico histológico, bien preoperatorio mediante punción aspiración o por intervención quirúrgica temprana, en cuanto la situación clínica del paciente lo permita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snover DC, Levine GD, Rosai J. Thymic carcinoma: five distinctive histological variants. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 451-70.
2. Lewis JE, Wick MR, Scheithaver BW, et al. Thymoma: a clinicopathological review. *Cancer* 1987; 60: 2727-43.
3. Trastek VF, Shields TW. Surgery of the thymus gland. In Shields TW, ed. *General Thoracic surgery*. 4 ed. Vol. 2. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1994. p. 1771-801.
4. Levy Y, Afek A, Sherer Y, Bar-Dayan Y, Shibi R, Kopolovic J, Shoenfeld Y. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Reum* 1998; 28: 73-9.
5. Blumberg D, Burt ME, Bains MS, Downey RJ, Martini N, Rusch U, Ginsberg RJ. Thymic carcinoma: current staging does not predict prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 2: 303-9.
6. Lara PN Jr. Malignant thymoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 127-31.
7. Mygland A, Vincent A, Newson-Davis J, Kaminski H, Zorzato F, Agius M, et al. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol* 2000; 57: 527-31.
8. Middleton G. The incidence of follicular structures in the human thymus at autopsy. *Aust J Exp Med Sci* 1967; 45: 189-99.

9. Schuelp M, Wilcox N, Vicent A, et al. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: An immunological study. *Ann Neurol* 1987; 22: 212.
10. Vicent A, Willcox N. The role of T-cells in the initiation of autoantibody responses in thymoma patients. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 535-40.
11. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Shalke B, et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 2000; 96: 3872-9.
12. Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to a cortical and medullary differentiation of thymus. *Virch Arch* 1985; 407: 119-49.
13. Keesey J, Bein M, Mink J, et al. Detection of thymoma in myasthenia gravis. *Neurology* 1980; 30: 233-9.
14. Dimario FJ, Lisak RP, Kornstein MJ, et al. Myasthenia gravis and primary squamous cell carcinoma of the thymus: a case report. *Neurology* 1988; 38: 580-2.
15. Sungur A, Ruacan S, et al. Myasthenia gravis and primary squamous cell carcinoma of the thymus. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 937-8.
16. Lattes R. Thymoma and other tumors of the thymus: an analysis of 107 cases. *Cancer* 1962; 15: 1224-60.
17. Muller-Hermelink HK, Mary A. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 (Suppl 2): 5-15.
18. Suster T, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1469-80.
19. Camera L, Brunetti A, Romano M, Larobina M, Marano I, Salvatore M. Morphological imaging of thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 (Suppl 2): 57-62.
20. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000; 247: 369-75.

**MIASTENIA GRAVIS ASOCIADA A CARCINOMA TÍMICO.
PRESENTACIÓN DE TRES CASOS**

Resumen. Introducción. Aunque la asociación entre neoplasias benignas de timo y miastenia gravis es bien conocida, con mayor predominio de los timomas escamosos sobre los otros tipos histológicos, el carcinoma de timo se asocia de forma excepcional a enfermedad autoinmune. Casos clínicos. Presentamos tres pacientes con miastenia gravis asociada a carcinoma tímico. Se trata de tres varones de edades comprendidas entre los 38 y 73 años. La clínica miasteniforme fue generalizada en dos de los casos y ocular pura en el tercer paciente. Los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y los anticuerpos antimúsculo estriado fueron positivos en los tres pacientes. La estimulación repetitiva fue patológica en dos de los tres casos. En la TAC de tórax se objetivó una tumoración tímica con características radiológicas de timoma benigno en dos de los pacientes y datos sugestivos de timoma invasivo en el tercero. En los tres casos el diagnóstico de carcinoma tímico se obtuvo por los hallazgos histológicos tras la cirugía. Conclusiones. La asociación de carcinoma tímico con miastenia gravis en nuestra serie se debe probablemente al azar. Se hipotetiza que esta asociación es excepcional debido a que las características histológicas de los carcinomas tímicos no favorecen el desarrollo de autoinmunidad. [REV NEUROL 2001; 32: 1135-7] **Palabras clave.** Autoinmunidad. Carcinoma tímico. Miastenia gravis. Timoma.

**MIASTENIA GRAVIS ASSOCIADA A CARCINOMA TÍMICO.
APRESENTAÇÃO DE TRÊS CASOS**

Resumo. Introdução. Embora a associação entre neoplasias benignas do timo e a miastenia gravis seja bem conhecida, com maior predomínio dos timomas de células escamosas sobre os outros tipos histológicos, o carcinoma do timo associa-se excepcionalmente à patologia autoimune. Casos clínicos. Apresentamos três doentes com miastenia gravis associada a carcinoma do timo. Trata-se de três homens com idades compreendidas entre os 38 e os 73 anos. A clínica miasteniforme foi generalizada em dois dos casos e ocular pura no terceiro doente. Os anticorpos anti-receptores de acetilcolina e os anticorpos antimúsculo estriado foram positivos nos três doentes. A estimulação repetitiva foi patológica em dois dos três casos. Na TAC do tórax objectivou-se uma massa tímica com características radiológicas de timoma benigno em dois dos doentes e dados sugestivos de timoma invasivo no terceiro. Nos três casos, o diagnóstico foi obtido através dos achados histológicos após a cirurgia. Conclusões. A associação de carcinoma tímico com miastenia gravis na nossa série deve-se provavelmente ao acaso. Formula-se a hipótese que esta associação é excepcional devido ao facto que as características histológicas dos carcinomas tímicos não favorecem o desenvolvimento da autoinmunidade. [REV NEUROL 2001; 32: 1135-7] **Palavras chave.** Autoinmunidade. Carcinoma tímico. Miastenia gravis. Timoma.