



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

ISSN: 2448-5667

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Luna-Abanto, Jorge; García-Ruiz, Luis; Rivera-Torres, Julio Ernesto

Miastenia grave posterior a timectomía: reporte de caso

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 58, núm. 3, 2020, Mayo-Junio, pp. 353-357

Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

DOI: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000041>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457768136019>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Miastenia grave posterior a timectomía: reporte de caso

## Myasthenia gravis posterior to thymectomy: Case report

Jorge Luna-Abanto<sup>1\*</sup>, Luis García-Ruiz<sup>1</sup> y Julio Ernesto Rivera-Torres<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** la asociación entre miastenia grave (MG) y timoma es un hallazgo frecuente; sin embargo, la MG posterior a una timectomía es rara. Los mecanismos patogénicos son poco entendidos e incluyen recurrencia del timoma, exposición quirúrgica y activación de los linfocitos periféricos después de la cirugía.

**Caso clínico:** Varón de 39 años, quien 6 meses después del tratamiento quirúrgico de un timoma B1 cursó con cuadro clínico caracterizado por disfagia, debilidad global, diplopía y dificultad respiratoria. Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina fueron positivos (16.10 nmol/l). No se realizó electromiografía por problemas técnicos. Con estos resultados se atribuyó que la clínica del paciente fue compatible con crisis de MG Osserman IV. El paciente tuvo manejo médico con parasimpaticomiméticos, soporte ventilatorio y plasmaféresis, con una evolución clínica favorable.

**Conclusiones:** El inicio tardío de la MG y otros trastornos autoinmunitarios deben ser considerados como posibles complicaciones del tratamiento quirúrgico de los timomas. Por lo tanto, después de la resección de un timoma es necesario el cuidado de seguimiento con consideración de la MG posoperatoria.

**Palabras clave:** Miastenia Gravis; Timectomía; Timo; Miastenia Gravis Post Timectomía; Osserman IV

### Abstract

**Background:** The association between myasthenia gravis (MG) and thymoma is a frequent finding; however, the post-thymectomy MG is rare. The pathogenic mechanisms are poorly understood and include thymoma recurrence, surgical exposure and activation of peripheral lymphocytes after surgery.

**Clinical case:** 39-year-old male patient who 6 months after surgical treatment of B1 thymoma presented a clinical picture, characterized by dysphagia, global weakness, diplopia and respiratory failure. The antibodies against acetylcholine receptor were positive (16.10 nmol/L). Electromyography was not performed due to technical problems. With these results, the patient's clinic was attributed due to MG Osserman IV crisis. The patient had medical management with parasymphomimetics, ventilatory support and plasmapheresis, with favorable clinical evolution.

**Conclusions:** The late onset of MG and other autoimmune disorders should be considered as possible complications of the surgical treatment of thymomas. Therefore, after the resection of a thymoma, follow-up care with post-operative MG consideration is necessary.

**Keywords:** Myasthenia Gravis; Thymectomy; Thymus Gland; Post Thymectomy Myasthenia Gravis; Osserman IV

<sup>1</sup>Ministerio de Salud del Perú, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Cirugía Oncológica; <sup>2</sup>Ministerio de Salud del Perú, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Cirugía en Tórax. Lima, Perú

### Correspondencia:

\*Jorge Luna-Abanto

E-mail: jorgelunaabanto@gmail.com

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Fecha de recepción:** 12/11/2018

**Fecha de aceptación:** 09/03/2020

**DOI:** 10.24875/RMIMSS.M20000041

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(3):353-357

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

## Introducción

La miastenia grave (MG) es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos, causada por la presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) en la unión neuromuscular.<sup>1</sup> Por otra parte, los timomas son tumores epiteliales de la glándula tímica que tienen comportamiento benigno, los cuales se encuentran presentes en aproximadamente el 15% de los pacientes adultos con MG. Por lo tanto, se sospecha que el timo puede desempeñar un papel en la patogénesis de la MG.<sup>2</sup>

La timectomía es una alternativa en el manejo de la MG, aunque el beneficio del tratamiento quirúrgico es cuestionado por algunos autores.<sup>3</sup> Existen reportes ocasionales de MG en pacientes que han tenido timectomía a pesar de no haber presentado signos de esta antes de la cirugía. Se ha reportado que la incidencia de MG posterior a la timectomía (MGPT) varía entre el 0.9% y el 20%.<sup>4</sup> En este contexto, presentamos el caso de un paciente varón de 39 años que desarrolló MG a los 6 meses de la resección de un timoma.

## Caso clínico

Varón de 39 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de importancia, natural y procedente del norte peruano. Acudió a nuestra institución y refirió un tiempo de enfermedad de 1 mes, caracterizado por dolor opresivo retroesternal, el cual se irradiaba hacia el brazo derecho, asociado a sensación de cuerpo extraño, por lo cual se realizó estudio tomográfico del tórax, que describió la presencia de una masa sólida mediastinal anterior de 99 × 97 × 55 mm, la cual desplazaba estructuras vasculares. Además, había ganglios mediastinales de hasta 11 mm. Dichas imágenes fueron sugestivas de teratoma (Fig. 1). La exploración física al ingreso no fue contributiva, y el examen neurológico fue normal. Los marcadores tumorales mostraron alfafetoproteína (AFP) 4.58 ng/ml, Ca19-9 6.98 U/ml, antígeno carcinoembrionario (CEA) 2.8 ng/ml, CYFRA 21 3.3 ng/ml, gonadotropina coriónica humana (HCG) < 0.1 mU/ml y beta-2-microglobulina 1.69 mg/l. Además, la serología para virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico humano de células T tipos 1 y 2, sífilis y hepatitis B y C fue negativa. Con estos hallazgos, el paciente se sometió a mediastinotomía anterior izquierda y biopsia de tumor mediastinal, cuyo resultado de patología fue neoplasia maligna de células redondas. La tinción con queratina resaltó células epiteliales que sugirieron un

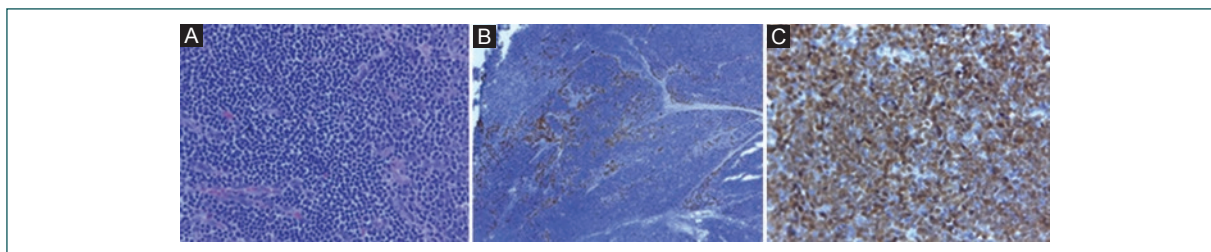


**Figura 1.** Tomografía de tórax con contraste en ventana de mediastino que muestra, a nivel del espacio prevascular, una tumoración sólida de 12 × 4 × 8 cm, homogénea, de contornos lobulados y delimitados, con gruesa calcificación en su interior, la cual captó homogéneamente la sustancia de contraste.

origen tímico (timoma B). Se reportó CD3 positivo, CD 79 negativo, TdT negativo, CD4 negativo, CD8 negativo, Ki67 < 1% y panqueratina positivo en ocasionales células epiteliales.

Con el diagnóstico de timoma B, el paciente se sometió a tratamiento quirúrgico, el cual consistió en esternotomía longitudinal media, resección del tumor de mediastino anterior y colocación de drenaje pleural bilateral. En el intraoperatorio se identificó en el mediastino anterior una tumoración multilobulada, de color pardo rojizo, de 10 × 8 × 6 cm, la cual presentaba múltiples adherencias con la pleura, el pericardio, la vena innominada y la vena cava superior, que fueron liberadas. La tumoración infiltraba el nervio frénico derecho, por lo cual este fue resecado. El estudio microscópico de la pieza operatoria indicó que se trataba de un timoma de tipo B1. La neoplasia infiltraba la cápsula y los tejidos blandos circundantes. Se realizó inmunohistoquímica y se reportó TdT positivo, queratina positivo en componente epitelial y Ki 67 < 5% (Fig. 2). Con estos resultados, el paciente fue clasificado como portador de timoma de tipo B1 en estadio clínico II de la clasificación de MASAOKA, y recibió tratamiento adyuvante con radioterapia externa en campos planificados 3D al lecho tumoral mediastínico, en dosis de 4500 cGy y refuerzo hasta 5940 cGy; posteriormente, el paciente se mantuvo en observación.

A los 6 meses del tratamiento quirúrgico, el paciente ingresó por emergencia. Refirió un tiempo de



**Figura 2.** Estudio microscópico de la tumoración multilobulada de 10 × 8 × 6 cm. **A:** microscopía que muestra una neoplasia maligna de células redondas. **B:** estudio de inmunohistoquímica queratina positivo en componente epitelial. **C:** estudio de inmunohistoquímica TdT positivo.

enfermedad de 1 mes, con disfagia, tos y debilidad para masticar los alimentos, síntomas que empeoraron y en la última semana se asociaron con debilidad global, diplopía y dificultad respiratoria. En la exploración física se evidenció un paciente en mal estado general, con ptosis palpebral bilateral. En el examen neurológico, el paciente estaba somnoliento y obtuvo 11 puntos en la escala de coma de Glasgow. No se evidenció déficit motor ni sensitivo; los reflejos osteotendinosos estaban presentes ++/++++ y las pupilas eran isocóricas fotorreactivas. El paciente cursó con insuficiencia respiratoria hipercápnica, por lo cual fue tributario de intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Durante su internamiento se le realizaron estudio tomográfico y tomografía por emisión de positrones (PET), que descartaron persistencia de la enfermedad. Se solicitaron anticuerpos contra AChR, que fueron positivos (16.10 nmol/l). No se realizó electromiografía por problemas técnicos. Con estos resultados se atribuyó que la clínica del paciente fue compatible con crisis de MG Osseman IV. El paciente tuvo manejo médico con parasimpaticomiméticos, soporte ventilatorio y dos sesiones de plasmaféresis con adecuada tolerancia. Su evolución clínica fue favorable y a los 7 días fue dado de alta de la unidad de cuidados intensivos, ventilando espontáneamente y con buen estado neurológico. En la actualidad se encuentra en controles sin signos de recurrencia de la enfermedad de fondo, mantiene tratamiento con parasimpaticomiméticos y está en buen estado neurológico.

## Discusión

La asociación de timoma y MG se correlaciona con la presencia de altos títulos de anticuerpos contra el AChR, pero también pueden encontrarse en el 10% al 20% de los timomas no miasténicos.<sup>5</sup> Un estudio indica

que los pacientes con altos títulos de anticuerpos contra el AChR tienen mayor posibilidad de presentar MGPT<sup>5</sup>. Se cree que la producción de estos autoanticuerpos está asociada con centros germinales y células plasmáticas que secretan AChR en el timo hiperplásico de los pacientes con MG de inicio temprano.<sup>6</sup>

La extirpación quirúrgica del timo ha sido una alternativa de tratamiento para esta enfermedad desde que Blalock, *et al.*<sup>7</sup> la realizaron con éxito en una mujer de 26 años con MG, y posteriormente se publicó un estudio sobre 20 pacientes con MG tratados con timectomía.<sup>3</sup> En la segunda mitad del siglo 20, en los Estados Unidos y el Reino Unido se han registrado numerosos estudios que investigan el papel de la timectomía en la MG. Con el tiempo, los resultados de la timectomía han mejorado y esta ha encontrado su lugar en la integridad del tratamiento de la MG.<sup>3,8</sup>

La MGPT puede desarrollarse en pacientes que no han presentado signos de MG en el preoperatorio. Las hipótesis sobre el mecanismo patogénico de la MGPT incluyen la recurrencia del timoma, la exposición quirúrgica a la MG y la activación de los linfocitos periféricos de timoma después de la cirugía.<sup>4,9,10</sup> Estas hipótesis se basan en los estudios realizados por Hoffacker, *et al.*<sup>11</sup> y por Buckley, *et al.*<sup>12</sup> que demostraron que los timomas son capaces de exportar activamente células T autoantígeno específico maduro en la sangre periférica, donde pueden persistir durante muchos años. Esto implica que, después de la eliminación del timoma, las células T podrían estimular una continua producción de anticuerpos y conducir a enfermedades autoinmunitarias como la MG; además, la timectomía puede dar lugar a una desregulación de los sistemas de inmunomoduladores y poner en peligro la producción de células T CD4 reguladoras, lo que

desencadena una actividad exacerbada de células B y la consiguiente producción de autoanticuerpos.<sup>1,13,14</sup>

Se han reportado variables de presentación de la MGPT. Un estudio indicó que el intervalo medio entre la timectomía y la aparición de síntomas miasténicos es de 18-24 meses,<sup>15</sup> mientras que otra serie reportó que el 7.7% de sus pacientes desarrollaron MGPT durante un lapso de 60 meses; además, el 92% de estos pacientes estuvieron libres de recurrencia de la enfermedad. Estos datos concuerdan con el tiempo de inicio de la MG en nuestro paciente.<sup>1</sup> El inicio de la MGPT suele ser insidioso, pero hay reportes de casos con un desarrollo rápido de los síntomas. En este sentido se han descrito algunos factores de riesgo, como enfermedad sistémica, disfunción tiroidea, uso de drogas, menstruación y posiblemente factores emocionales.<sup>15</sup> Sin embargo, los estudios de Nakajima, *et al.*,<sup>5</sup> Sun, *et al.*<sup>6</sup> y Yamada, *et al.*<sup>16</sup> demostraron que el título de anticuerpos contra el AChR es un factor de riesgo importante asociado con MGPT, pero no se encuentran publicaciones que sustenten solicitar estos exámenes para pacientes con timoma sin clínica de MG.<sup>16,17,18</sup> Kondo K, *et al.*<sup>18</sup> ha observado una mayor predisposición del sexo femenino para el desarrollo de MGPT, pero la diferencia no fue estadística. Se ha intentado correlacionar el tipo histológico del timoma con la MGPT, pero sin encontrar asociación estadística positiva.<sup>1,19</sup>

En el manejo de la MGPT, el uso de corticoides y de drogas anticolinesterasa es efectivo; además, el pronóstico es relativamente bueno.<sup>2</sup> En nuestro paciente se instauró tratamiento con el parasimpaticomimético piridostigmina. El empleo de plasmaféresis estuvo sustentado por la presencia de una crisis de MG Osserman IV. En nuestra institución no contamos con inmunoglobulinas; sin embargo, están indicadas ante una crisis de MG.<sup>1,20</sup> Debido a la escasez de casos en la literatura, no existen guías de manejo específicas para esta patología, pero se recomienda el uso de PET para descartar la presencia de focos recurrentes de enfermedad, así como evaluaciones neurológicas periódicas.<sup>21,22</sup> En el caso en cuestión, el paciente mantiene controles neurológicos y la tomografía de tórax no ha mostrado recurrencia de la enfermedad.

## Conclusión

El inicio tardío de la MG y otros trastornos autoinmunitarios deben ser considerados como posibles complicaciones del tratamiento quirúrgico de los timomas. Por lo tanto, después de la resección de un timoma es

necesario que el seguimiento posoperatorio considere la aparición de MGPT. En estos casos debe evaluarse la recurrencia o la progresión de la neoplasia, y hay que realizar una evaluación detallada preoperatoria y posoperatoria para detectar la aparición de MG y así ofrecer un tratamiento oportuno.

## Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Referencias

1. Mineo TC, Tamburrini A, Schillaci O, Ambrogio V. Onset and evolution of clinically apparent myasthenia gravis after resection of non-myasthenic thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(2):222-7.
2. Kang SY, Lee JS, Choi JC, Kang JH. Myasthenia gravis appearing after thymectomy: a case report and review of the literature. *J Clin Neurol.* 2007;3(3):158-60.
3. Aydin Y, Bilal Ulas A, Mutlu V, Colak A, Eroglu A. Thymectomy in myasthenia gravis. *Eurasian J Med.* 2017;49(1):48-52.
4. Kuwata T, Iwata T, Iwanami T. Post-thymectomy myasthenia gravis with an episode of Osserman stage III. *J Surg Case Rep.* 2012;2012(5):3.
5. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Takamoto S, Ohtsu H. Post thymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:941-5.
6. Sun XG, Wang YL, Liu YH, Zhang N, Yin XL, Zhang WJ. Myasthenia gravis appearing after thymectomy. *J Clin Neurosci.* 2011;18(1):57-60.
7. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 20 cases. *J Thorac Surg.* 1944;13(4):316-39.



8. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2013;260(7):1798-801.
9. Lee HL, Min JH, Seok JM, Cho EB, Lee SS, Cho HJ, et al. Stiff-person syndrome after thymectomy in myasthenia gravis mimicking a post-thymectomy myasthenic crisis. *Neurol India*. 2017;65(5):115-23.
10. Sakai W, Matsui N, Mishida M, Furukawa T, Miyazaki Y, Fujita K, et al. Late-onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly. *eNeurological-Sci*. 2016;2:17-20.
11. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Shalke B, Nix W, 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. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2001;50:64-72.
13. Hosseini M, Robat-Jazi B, Shaygannejad V, Naffisi S, Mirmossayeb O, Rezaei A, et al. Increased proportion of Tc17 and Th17 cells and their significant reduction after thymectomy may be related to disease progression in myasthenia gravis. *Neuroimmunomodulation*. 2017;24:264-70.
14. Hor JY, Lim TT, Cheng MC, Chia YK, Wong CK, Lim SM, et al. Thymoma-associated myasthenia gravis and LGI1-encephalitis, with nephrotic syndrome post-thymectomy. *J Neuroimmunol*. 2018;317(4-5):100-2.
15. Shaulov A, Rottenstreich M, Peleg H, Spiegel M, Shichman B, Argov S. Myasthenia gravis appearing 18 years after resection of benign thymoma with subsequent limbic encephalitis. *J Neurological Sciences*. 2012;317(1-2):146-7.
16. Yamada Y, Yoshida S, Iwata T, Suzuki H, Tagawa T, Mizobuchi T, et al. Risk factors for developing post thymectomy myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):1013-9.
17. Hayashi S, Takahashi N, Yasuda S, Ishibashi K, Kitada M. Post-thymectomy myasthenia gravis; report of a case. *Kyobu Geka*. 2015;68(10):875-7.
18. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(1):22-25.
19. Zheng Y, Cai YZ, Shi ZY, Qiu Y, Zhang HL, Wang ZH, et al. Different neurologic outcomes of myasthenia gravis with thymic hyperplasia and thymoma after extended thymectomy: a single center experience. *J Neurol Sci*. 2017;383:93-8.
20. Uzawa A, Kawaguchi N, Kanai T, Himuro K, Oda F, Yoshida S, et al. Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis. *J Neurol*. 2015;262(4):1019-23.
21. Pennington GW, Edwards FR. Respiratory crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Thorax*. 1960;15(3):262-5.
22. Leuzzi G, Meacci E, Alessandrini G, Granone P, Facciolo F. Predictive factors of post-operative myasthenic crisis after thymectomy: the role of surgical invasiveness. *Int J Neurosci*. 2015;125(2):159-60.

---

**Cómo citar este artículo:**

Luna-Abanto J, García-Ruiz L, Rivera-Torres JE. Miastenia grave posterior a timectomía: reporte de caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(3):353-357.