

# Síndrome poliglandular autoinmune tipo II asociado a pancreatitis necrótica aguda en un hombre con miastenia *gravis*

Martha Lilia Tena Suck<sup>1</sup>, Carol Artigas<sup>2</sup>, Sergio Assia-Zamora<sup>1</sup>, Adolfo Leyva<sup>2</sup>,  
Ramón Gutiérrez<sup>3</sup>, Daniel Rembao Bojórquez<sup>1</sup>, Francisca Fernández Valverde<sup>1</sup>

## RESUMEN

El síndrome poliglandular tipo II se asocia a miastenia *gravis* y es caracterizado por afección de tipo autoinmune en varias glándulas endocrinas. El diagnóstico se establece cuando presentan dos o más síntomas. Presentamos el caso de un hombre de 30 años con diagnóstico de miastenia *gravis* tratado asintomático de varios años de evolución, que inició cuadro clínico con dolor ocular progresivo y pérdida progresiva de la visión. La TAC cerebral no mostró alteraciones y en la RMN de tórax mostró tumor tímico con aspecto adiposo. El paciente falleció súbitamente con datos de insuficiencia respiratoria. Se realizó estudio de autopsia que muestra atrofia de los músculos respiratorios y bronconeumonía con signos de bronco aspiración, timolipoma mediastinal, tiroiditis linfocítica y pancreatitis necrótica. Además infiltrado inflamatorio en parótida y suprarrenales. Es muy rara la asociación entre síndrome poliglandular autoinmune de tipo II asociada a miastenia *gravis* con lipolipoma y con pancreatitis necrótica, por lo general los pacientes con miastenia *gravis* mueren de bronconeumonía por bronco aspiración; sin embargo, raros casos de autopsia se han reportado con esta asociación de hallazgos

histológicos. Reportamos un caso raro, tal vez sea el primero entre miastenia *gravis* con timo lipoma y pancreatitis necrótica.

**Palabras clave:** síndrome poliglandular autoinmune, miastenia *gravis*, tiroiditis linfocítica, pancreatitis necrótica.

## AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME AND ACUTE NECROTIC PANCREATITIS IN A YOUNG MAN WITH MYASTHENIA GRAVIS

### ABSTRACT

The autoimmune polyglandular syndrome (APS) is characterized by a variable coexistence of several autoimmune diseases, affecting predominantly endocrine glands. The diagnosis is established when two out of three of these symptoms are present. We case report a 30 year old man with controlled and asymptomatic myasthenia *gravis*. He presented a ocular pain and progressive visual disturbances. The CT-Scan was normal and the chest X-ray showed no mediastinal abnormality, however, chest computed tomography (CT) showed a soft tissue mass in the thymus, he develop profound peripheral neuropathy, and ventilatory muscle failure, and he died despite aggressive outcome. Autopsy signs of neurogenic atrophy confined to the ventilatory muscles. Bronchoneumony with broncho-aspirations signs. Thymolipoma mediastinal and necrotic pancreatitis. Lymphocytic tiroiditis and lymphocytic infiltrated was also found in parotid, and suprarenal glands. This rare association between with autoimmune polyglandular syndrome type II with myasthenia *gravis*

Recibido: 22 octubre. Aceptado: 14 noviembre 2007.

<sup>1</sup>Departamento de Neuropatología. <sup>2</sup>Unidad de Neurología. <sup>3</sup>Servicio de Neuroimagen. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Martha L. Tena Suck. Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Av Insurgentes Sur 3788 Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: tenasuck@yahoo.com

and thymolipoma and necrotic pancreatitis is a very rare association. Bronchoneumony is usually the case of dead in patients with myasthenia gravis. Few cases report has been published with those rare autopsies findings and this is case is the firth case with thymolipoma and necrotic pancreatitis.

**Key words:** autoimmune polyglandular syndrome, myasthenia gravis, necrotic pancreatitis, lymphocytic tiroiditis.

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune adquirida y causada por defecto en la transmisión de la placa neuromuscular con la formación de anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AChR)<sup>1</sup>. Se caracteriza por presentar debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares<sup>1</sup>. La miastenia *gravis* afecta a individuos de todas las edades, con una prevalencia en mujeres entre los 20 y 40 años<sup>1</sup>. Los músculos oculares, faciales y bulbares son con frecuencia más afectados por la enfermedad<sup>2</sup>. Los anticuerpos contra receptores para acetilcolina (ACRA) reducen el número de receptores a través de varios mecanismos: bloqueo del receptor, destrucción del receptor vía activación del complemento y aceleración de la endocitosis del receptor<sup>2</sup>. Existe una simplificación histológica de la membrana posináptica con separación de la distancia entre las membranas pre y posinápticas<sup>1,2</sup>. Los responsables del fallo en la transmisión sináptica que producen las manifestaciones clínicas son los anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina de la membrana posináptica en la unión neuromuscular<sup>2,3</sup>.

El síndrome autoinmune poliglandular (SPG) es una enfermedad rara, recién descrita que se caracteriza por la formación de anticuerpos contra varias glándulas endocrinas (timo, hipófisis, suprarrenal, páncreas, paratitoides y tiroides)<sup>4,5</sup>. Se dividen básicamente en dos grupos. El tipo I, es de tipo autosómico recesivo. Los pacientes afectados cursan con candidiasis múltiple, con lesiones dérmicas, mucocutáneas, vitíligo, distrofias ectodérmicas, como queratopatías y distrofias en uñas, dientes y piel<sup>4,5</sup>. Así como, deficiencia en la corteza suprarrenal, de las paratitoides y/o de las gónadas. El tipo II se caracteriza por asociarse a miastenia *gravis*, púrpura trombocitopenica, síndrome de Sjögren y/o artritis reumatoide afectando las glándulas, suprarrenal, tiroides y páncreas<sup>5</sup>.

## REPORTE DE CASO

Hombre de 30 años, fue diagnosticado como miastenia *gravis* y recibió tratamiento, sin referir el tipo, se mantuvo asintomático en apariencia bien y controlado durante cinco años que vivió en los Estados Unidos de Norteamérica, al regresar inició con dolor ocular y pérdida de la visión en forma progresiva, con exotropía, después presentó dificultad para tragar. El cuadro fue rápidamente progresivo hasta llegar al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez con dificultad respiratoria, falleciendo en urgencias en 12 hs.

La RM cerebral no mostró alteraciones, sólo se describe un pequeño quiste aracnoideo, con una va-

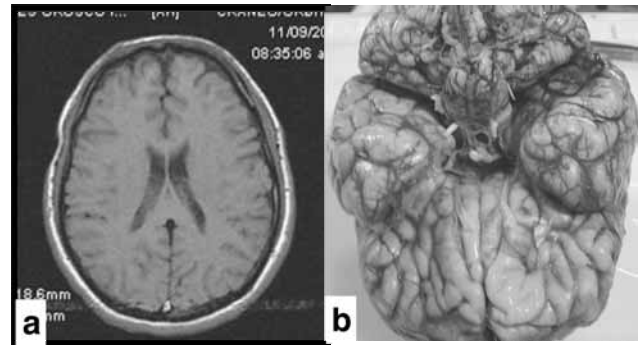


Figura 1. a. RNM cerebral en T1 no muestra alteraciones, se observa una variante anatómica normal que es persistencia del *Cavum Vergae*. b. Macroscópicamente por la base, el encéfalo era de características normales.

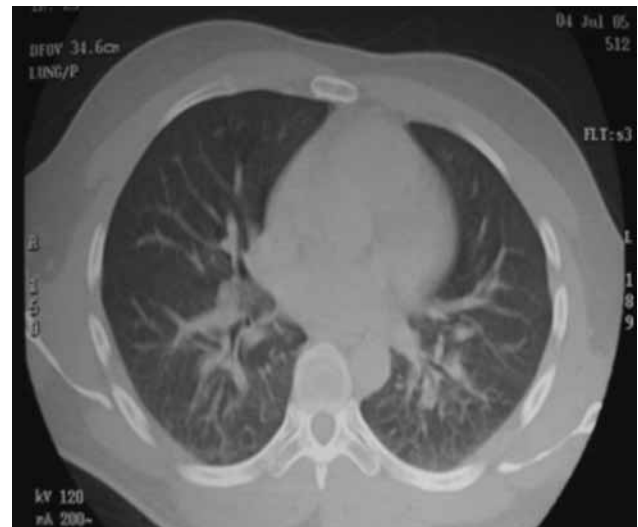
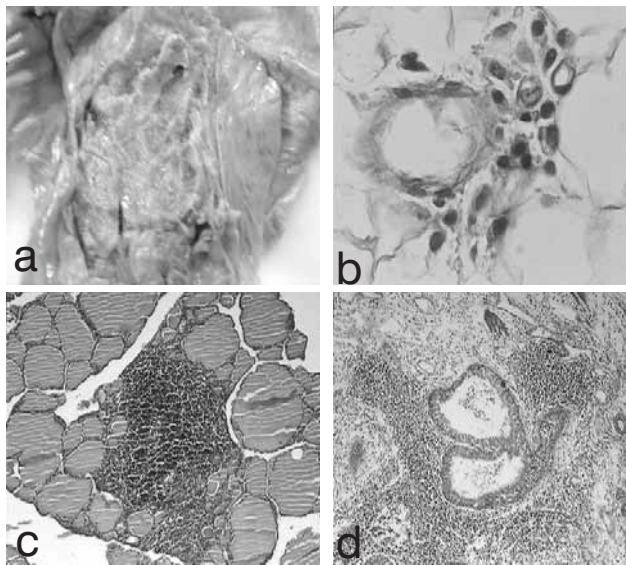


Figura 2. La RMN de tórax con técnica para vasos y mediastino muestran ensanchamiento del mediastino anterior con presencia de grasa.

riante anatómica normal que es la persistencia del *cavum vergae* (figura 1A). La RM de tórax mostró ensanchamiento del mediastino anterior con presencia de tejido adiposo (figura 2A).

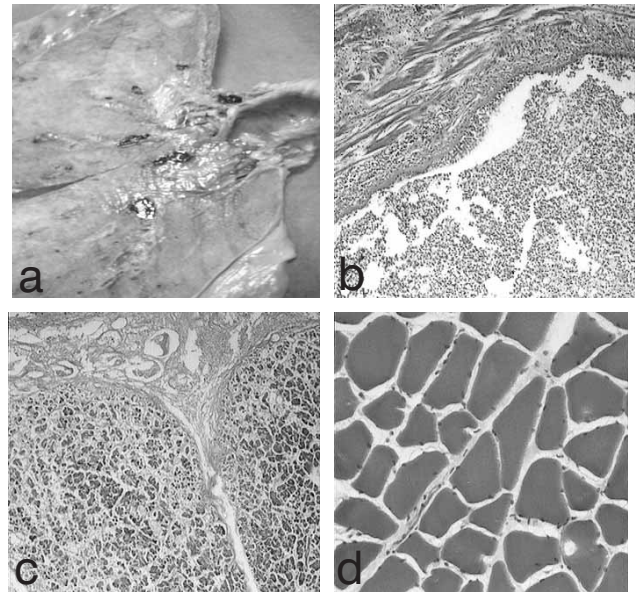
En el estudio de la autopsia observamos, encéfalo normal con peso de 1250 g. Sin alteraciones macroscópicas tanto por la base (figura 2B) como a los cortes coronales. Los pulmones presentaban aumento de volumen y peso, eran grandes, rojizos, condensados al corte muestran zonas de bronconeumonía bilateral con abundante material mucoide en los bronquios principales y traquea que obstruían la luz. El timo con peso de 250 g de color amarillo de aspecto adiposo (figura 3A). La tiroides era grande violácea con peso de 100 g. Las suprarrenales con aumento de volumen en relación a lo normal. Se observó páncreas con cambios de infiltración adiposa.

Los tejidos se fijaron en formol al 10% y se procesaron en parafina para su estudio histológico. El timo mostró pérdida total de la arquitectura normal con infiltración adiposa, quedando remanentes de linfocitos atípicos (figura 3B). Se observó infiltrado linfocitario con formación de centros germinales en tiroides (figura 3C), y en forma difusa en suprarrenal parótida, estómago, intestino delgado y colon (figura 3D).



**Figura 3.** a. Macroscópicamente el timo era grande, de color amarillento claro de consistencia blanda de aspecto adiposo. b. Aspecto histológico del timo que muestra escasos linfocitos de aspecto reactivo, ausencia de centros germinales e infiltración adiposa difusa (H&E 40x). c. Aspecto histológico de la tiroides que muestra intenso infiltrado inflamatorio linfocitario que llega a formar centros germinales (H&E 40x). d. Se observa denso infiltrado inflamatorio en otros órganos (H&Ex40).

Los pulmones mostraron bronconeumonía abcedada multifocal con datos de bronco aspiración (figura 4A y B). El páncreas mostró signos de necrosis coagulativa sin evidencia de linfocitos (figura 4C). Se tomó biopsia en fresco de los músculos respiratorios (pericostales y peritraqueales) y del diafragma que mostraron atrofia por denervación figura 4D).



**Figura 4.** a. Aspecto macroscópico de los pulmones que eran grandes rojizos condensados y los bronquios muestran necrosis y hemorragia con abundante material mucoide. b. Histológicamente observamos abundantes células inflamatorias mononucleares de tipo linfocitos y leucocitos polimorfonucleares en los alvéolos y en la luz de los bronquios (H&E x40). c. Histológicamente el páncreas mostró signos de necrosis coagulativa sin evidencia de células inflamatorias (H&E x40). d. Se tomó biopsia en fresco de los músculos respiratorios (pericostales y peritraqueales) y del diafragma que mostraron atrofia por denervación (H&E x40).

Los diagnósticos finales fueron; síndrome poli glandular tipo II asociado a miastenia *gravis* con timo lipoma, tiroiditis linfocitaria, adrenalitis, parotiditis y pancreatitis necrótica. Secundariamente a la atrofia de los músculos costales y peritraqueales, el paciente presentó bronconeumonía bilateral abcedada con signos de bronco aspiración.

## DISCUSIÓN

La MG afecta a individuos de todas las edades, con una prevalencia en mujeres de 20 a 40 años y en los varones entre la sexta y séptima décadas de vida. La MG neonatal afecta a un 15% de los niños de madres miasténicas<sup>3</sup>.

El cuadro clínico suele ser variado; por lo gene-

ral, estos pacientes cursan con cuadros graves en la infancia y formas leves en adultos. Los pacientes con miastenia *gravis* manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular, infecciones frecuentes, fiebre, agotamiento físico y emocional. Las infecciones son muy comunes principalmente de tipo respiratorio (bacteriana o vírica)<sup>6,7</sup>. La presencia de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con la miastenia *gravis* confirma el diagnóstico<sup>6</sup>.

En la miastenia *gravis* los anticuerpos bloquean, alteran, o destruyen los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo cual evita que ocurra la contracción del músculo<sup>2</sup>.

El tratamiento de la miastenia *gravis* es aún controvertido y debe ser individualizado, ya que no existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes<sup>6</sup>. Entre los tratamientos disponibles destacan los fármacos anticolinesterásicos, corticosteroides, plasmaféresis, inmunoglobulina, inmunosupresores y timectomía<sup>6,7</sup>.

La neuropatía puede afectar músculos respiratorios, se dice que los músculos endurecen y atrofian, con ello las complicaciones ventilatorias favorecen las infecciones respiratorias y esto conlleva a la muerte<sup>8,9</sup>. El paciente presentaba bronconeumonía abcedada con signos de bronco aspiración y los músculos intercostales presentaban atrofia por denervación.

Por lo general los pacientes cursan con hiperplasia tímica y/o tumores tímicos entre ellos los más frecuentes son; el timoma en el 10%, seguido de linfomas, y rara vez se presentan carcinomas y timolipomas<sup>10</sup>. Se discute aún el papel que juega la timectomía como tratamiento de elección, ya que se ha visto mayor morbilidad y empeoramiento de la enfermedad<sup>8</sup>. La timectomía es más eficaz en adultos jóvenes (<40 años) con MG generalizada en adultos, pero también se benefician de ella otros pacientes. En pacientes con MG los beneficios de la timectomía no son tan obvios, existe una demora de seis meses a varios años en la observación de los beneficios de ésta<sup>8</sup>. En promedio el 85% de los pacientes mejoran con la timectomía; un 35% entran en remisión, sin necesitar tratamiento farmacológico y en un 50% reducen los requerimientos de medicación<sup>10</sup>.

El 56.25% de las timectomías realizadas se asocian a MG. El timoma se presenta en el 43.24% y el carcinoma bien diferenciado se presenta en el 18.92% en la serie de Radotra, *et al*<sup>11</sup>.

Recién la clasificación histológica a los tumores del timo se basa en la asociación con y/o sin MG<sup>12</sup>. Moran, *et al*<sup>13</sup> estudiaron las características histológicas

de 33 timolipomas y sólo dos presentan MG. La mayoría de estos tumores son benignos, pero son localmente invasores y agresivos. Por esta razón, se recomienda obtener una tomografía computarizada o una resonancia magnética de tórax en todo paciente diagnosticado con MG<sup>14</sup>. Por otro lado, los tumores tímicos producen problemas respiratorios de tipo obstructivos por compresión al mediastino<sup>12,13</sup>.

Existen factores que influyen en la morbilidad y mortalidad como son; cambios clínicos; afección a otros grupos musculares, edad, sexo, medicamentos, timectomía, duración de la enfermedad, cuantificación de anticuerpos, estado de inmunosupresión y carcinomas o linfomas secundarios<sup>11,12</sup>.

En general las causas de muerte en los pacientes con MG son debidas a infecciones; sin embargo, se reportan secundarias a linfomas, carcinomas tímicos, hemorragias, problemas obstructivos pulmonares y/o a cardiopatías<sup>15,16</sup>. Se describen complicaciones quirúrgicas posteriores a la timectomía<sup>11-12</sup>.

La enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) puede ocasionar disfunción hormonal tanto hiper como hipo tiroidismo con presencia de linfocitos en tiroides. Se han reportado pacientes con síndrome de graves con oftalmopatías importantes que se llegan a confundir como MB<sup>17</sup>.

En este caso además del daño muscular presentaba tiroiditis linfocitaria, por lo tanto, en las condiciones del paciente no fue posible determinar si el exostalmos/oftalmopatía fue por afección tiroidea pura y/o por MB óptica y/ o la combinación de ambas.

El síndrome autoinmune poliglandular es muy raro, es más frecuente el tipo I que el tipo II. Por lo general cursan con diabetes *mellitus* tipo I con daño pancreático secundario<sup>4,5</sup>. Esta condición ocurre con más frecuencia en mujeres. El paciente presenta además de la tiroiditis linfocitaria, infiltrado inflamatorio linfocitario en parótida, suprarrenal, paratiroides y en todo el trayecto del tubo digestivo<sup>4,5</sup>.

La pancreatitis aguda (PA), es una inflamación no infecciosa del páncreas, que produce edema, proteólisis, daño vascular, hemorragia, isquemia, necrosis grasa y parenquimatosa de la glándula de los tejidos circundantes. Asimismo, tiene lugar la producción de varios mediadores de las cascadas de la inflamación, por la activación intra glandular de las proenzimas pancreáticas y autodigestión concomitante de los acinos<sup>18</sup>. Por lo general, va seguida de una total restauración estructural y funcional de la glándula. La severidad clínica varía desde leve, de tipo edematosa intersictal hasta la forma severa, necrotizante, que

llega a complicarse con disfunción o falla orgánica múltiple y muerte<sup>18</sup>. La pancreatitis severa es una complicación rara, y en casos ocasionales se han reportado en enfermedades de tipo autoinmune, sobre todo en pacientes con artritis reumatoide<sup>18,19</sup>. Colaut F, et al<sup>20</sup>, reportaron el único caso hasta el momento publicado de pancreatitis grave de tipo autoinmune en un paciente con MG y timoma que presentaba títulos altos de anticuerpos acetilcolina tiroglobulina, insulina y tiroperoxidasa<sup>12</sup>.

En este caso la rápida evolución del cuadro clínico no fue característico de una pancreatitis necrótica pero explicaría la causa de la muerte.

En el síndrome de *Lambert-Eaton* se observan cuadros miastéricos, debilidad muscular causada por agonista de los canales del calcio, que afecta la placa neuromuscular<sup>1,2</sup>. Se considera como un síndrome paraneoplásico y está por lo general asociado a carcinoma metastático. Hasta el momento no se ha reportado síndrome paraneoplásico asociado a timolipoma que pudiera explicar el cuadro clínico de este paciente.

### CONCLUSIONES

Se reportó un caso de autopsia de miastenia *gravis*, que presentó lipolipoma, afección a varias glándulas (síndrome poliglandular tipo II) y bronconeumonía que bien explica la causa de la muerte; sin embargo, como hallazgo encontramos pancreatitis necrótica, que explicaría el curso clínico agresivo y fatal en este paciente.

### REFERENCIAS

1. Tireli H, Karlikaya G, Tutkavul K, Akpınar A, Okay T. Myasthenia gravis: how to treat? *Acta Myol* 2004;23:140-5.
2. Toth C, McDonald D, Oger J, Brownell K. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis are associated with greater risk of diabetes and thyroid disease. *Acta Neurol Scand* 2006;114:124-32.
3. Evoli A. Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:8-11.
4. Schumann C, Faust M, Gerharz M, Ortmann M, Schubert M, Krone W. Autoimmune polyglandular syndrome associated with idiopathic giant cell myocarditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:302-7.
5. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndromes. *Internist (Berl)* 2005;46:750-8.
6. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Neurol* 2005;18:519-25.
7. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:24-5.
8. Weiner P, Gross D, Meiner Z, Ganem R, Weiner M, Zamir D, et al. Respiratory muscle training in patients with moderate to severe myasthenia gravis. *Can J Neurol Sci* 1998;25:236-41.
9. Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, Imhof E, Boutellier U. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity, dyspnea, and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1709-14.
10. Hase R, Sugiura H, Fukunaga A, Takahashi H, Simozawa E, Kondo S. Clinical outcomes following extended thymectomy for myasthenia gravis: report of 17 cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:203-6.
11. Radotra B, Awasthi A, Joshi K, Das A. Histopathological spectrum of thymic neoplasms: twelve-year experience at a referral hospital in north India. *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49:1-6.
12. Le Marc'hadour F, Pinel N, Pasquier B, Dieny A, Stoebner P, Couderc P. Thymolipoma in association with myasthenia gravis. *Am J Surg Pathol* 1991;15:802-9.
13. Moran C, Rosado-De-Christenson M, Suster S. Thymolipoma: clinicopathologic review of 33 cases. *Mod Pathol* 1995;8:741-4.
14. Hayashi A, Takamori S, Tayama K, Mitsuoka M, Ohtsuka S, Aoyama Y, et al. Thymolipoma: clinical and pathological features, report of three cases and review of literature. *Kurume Med J* 1997;44:141-6.
15. Rena O, Papalia E, Maggi G, Oliaro A, Ruffini E, Filosso P, et al. World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005;50:59-66.
16. Hofstad H, Ohm OJ, Mork SJ, Aarli JA. Heart disease in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1984;70:176-84.
17. Pissarra F, Carvalho M, Morais C, Fortuna J, Goncalves JG, Joao Neto M. Muscular diseases in hyperthyroidism. *Acta Med Port* 1995;8:501-4.
18. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Ohkubo K, Toriyama K, Eguchi K. An autopsy case of acute pancreatitis with a high serum IgG4 complicated by amyloidosis and rheumatoid arthritis. *World J Gastroenterol* 2005 7;11:2032-4.
19. Posner JB. Immunology of paraneoplastic syndromes: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:178-86.
20. Colaut F, Toniolo L, Sperti C, Pozzobon M, Scapinello A, Sartori CA. Autoimmune-like pancreatitis in thymoma with myasthenia gravis. *Chir Ital* 2002;54:91-4.