

## **Lupus eritematoso sistémico en paciente con miastenia gravis posterior a timectomía: Reporte de caso y revisión de la literatura**

Navarro-Blackaller Guillermo, Martin-Nares Eduardo, Blanco-Ornelas Luis Humberto, Flores-Alatorre Guadalupe, Cárdenas-Saenz Omar, Ramírez-Ochoa Sol, Zaragoza-Valdez Doris L. y Cerpa-Cruz Sergio.

### **Autor para correspondencia**

Navarro-Blackaller Guillermo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Teléfono celular: (044) 3310884749  
Contacto al correo electrónico: [greenavarroblackalle@hotmail.com](mailto:greenavarroblackalle@hotmail.com)

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, timectomía, timoma.

**Keywords:** Myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, thymectomy, thymoma.



# Lupus eritematoso sistémico en paciente con miastenia gravis posterior a timectomía: Reporte de caso y revisión de la literatura

Navarro-Blackaller G<sup>a</sup>, Martín-Nares E<sup>a</sup>, Blanco-Ornelas LH<sup>a</sup>, Flores-Alatorre G<sup>a</sup>, Cárdenas-Saenz O<sup>a</sup>, Ramírez-Ochoa S<sup>a</sup>, Zaragoza-Valdez DL<sup>b</sup>, Cerpa-Cruz S<sup>b</sup>

## Resumen

La coexistencia de miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico es poco común; aún más rara es la aparición de lupus eritematoso sistémico posterior a la realización de timectomía en una paciente con miastenia gravis. Se describe el caso de una paciente femenina de 21 años de edad conocida con diagnóstico de miastenia gravis, que 3 años posteriores a la realización de timectomía, presentó un cuadro de artritis poliarticular simétrica, eritema malar, alopecia, anemia hemolítica, linfopenia, hipocomplementemia, así como presencia de anticuerpos antinucleares, por lo que se integró el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Se presenta además una revisión entre la asociación de timectomía y desarrollo de lupus eritematoso sistémico en pacientes con miastenia gravis, así como la descripción de otros casos reportados.

**Palabras clave:** *Lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, timectomía, timoma.*

## Systemic Lupus Erythematosus in a patient with Myasthenia Gravis after thymectomy: A case report and literature review

### Abstract

*Myasthenia gravis coexisting with systemic lupus erythematosus is uncommon; even more unusual is the development of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis after thymectomy. Here, we report the case of a 21-year old female patient with myasthenia gravis who presented 3 year after thymectomy with symmetric polyarticular arthritis, malar rash, alopecia, hemolytic anemia, lymphopenia, hypocomplementemia and presence of antinuclear antibodies, the diagnosis of systemic lupus erythematosus was made. We also discuss the reported literature about the association of thymectomy with the development of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis.*

**Key words:** *Myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, thymectomy, thymoma.*

a. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

#### Autor para correspondencia

Navarro-Blackaller Guillermo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Teléfono celular: (044) 3310884749  
Contacto al correo electrónico: greennavarroblackalle@hotmail.com

## Introducción

La asociación de Miastenia Gravis (MG) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ya ha sido descrita, principalmente en jóvenes, con periodos de remisión y exacerbación, presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) así como afectación asociada de timo, ya sea por hiperplasia o timoma. La timectomía es una opción terapéutica común en el tratamiento de la MG sistémica, estudios previos han descrito el desarrollo de trastornos autoinmunes en pacientes con MG varios meses y hasta años después de la timectomía. El desarrollo de LES en pacientes con MG después de la timectomía es raro y ha sido objeto de reportes de caso, desde el primero descrito en 1963 por Alarcón Segovia.<sup>1</sup> A continuación se describe a una paciente femenina de 21 años con diagnóstico de MG y timoma, a quien se realizó timectomía previa a sesiones de plasmaféresis y 3 años posteriores desarrolló LES.

## Presentación de caso

Presentamos el caso de una mujer de 21 años, que presentó un cuadro de artralgias y artritis poliarticular, simétrica, de 2 meses de evolución, con afectación de articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales, codos y rodillas, acompañado de alopecia, eritema malar, fenómeno de Raynaud y *livedo reticularis*. Contaba con diagnóstico de MG 3 años previos al cuadro, anticuerpos contra receptores de acetilcolina (AChR) positivos y estudios electrofisiológicos compatibles, además de un timoma, razón por la cual fue sometida a timectomía, que cursó sin complicaciones; con 3 sesiones de plasmaféresis previas al evento quirúrgico al mes del diagnóstico de MG, estudio histopatológico fue negativo a malignidad, con características B1 acorde a la OMS, tuvo un tratamiento posterior de piridostigmina 120 mg cada 6 horas, con buen control. A la exploración física presentaba flogosis en las articulaciones mencionadas y palidez mucotegumentaria. Sus exámenes laboratoriales iniciales destacaban, anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 5.97 g/dL (N = 12.20-18.10), prueba de Coombs directa positiva (4+), haptoglobinas bajas, leucopenia de 3,970/ $\mu$ L (N= 4600-10200) linfopenia de 1,220/ $\mu$ L, velocidad de sedimentación globular de 120 mm/h (N= <10) y proteína C reactiva de 14 mg/dL (N= <10). Las radiografías de las articulaciones no mostraron cambios ni erosiones. Se le realizaron estudios inmunológicos que reportaron: ANA 1:1280 con patrón mixto moteado fino/homogéneo, anti-dsDNA de 158 (N= negativo), además de anticuerpos anti-RNP de 1:280 (N= negativo), anticoagulante lúpico negativo; con anticuerpos anti-cardiolipina, IgG, IgM y anticuerpos anti beta-2-glicoproteína IgG dentro de parámetros normales, además de proteínas del complemento C3 y C4 bajas. El resto de los laboratoriales, incluyendo el examen general de orina, no mostró alteraciones.

Con lo anterior se integró el diagnóstico de LES de acuerdo a criterios de la ACR (Colegio Americano de Reumatología por sus siglas en inglés) (eritema malar, artritis, linfopenia, anemia hemolítica, ANA positivos, Anti-dsDNA positivos) coexistiendo con MG. Se inició manejo con pulsos de

corticoides mostrando una respuesta favorable, se continuó su manejo con hidroxicloroquina y azatioprina para inmunomodular ambas enfermedades.

## Discusión

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune poco común causada por auto anticuerpos contra proteínas de la unión neuromuscular, receptor nicotínico de la acetilcolina (AChR), músculo tirosina quinasa específica (MuSK) o de la lipoproteína de baja densidad proteína relacionada con el receptor 4 (LRP4). Su inicio está influenciado por la edad y género de manera bimodal, las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia por debajo de los 50 años, mientras que hombres son de forma ligera más frecuentemente afectados en edades tardías (mayores de 50 años). Aproximadamente el 5% de la población con MG está afectada por uno o más trastornos autoinmunes, con un riesgo de 13-22% de presentar un segundo trastorno autoinmune comparado con población sin MG. En una revisión sistemática, la enfermedad tiroidea autoinmune fue la más frecuentemente asociada, con presencia de hasta 10% en los pacientes con MG, mientras que LES se presenta entre el 1% y 8%.<sup>1-4</sup>

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune caracterizado por la producción de autoanticuerpos, depósitos de inmunocomplejos, con blanco a múltiples órganos, predominio en mujeres y de inicio temprano. La coexistencia de LES a otro trastorno autoinmune es más frecuente asociándose con otras enfermedades de tejido conectivo principalmente artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípidos, poliomiositis/dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales y vasculitis.<sup>4-7</sup>

El timo juega un papel importante para varios subgrupos de MG; el 15% de todos los pacientes con MG tienen un timoma, sin embargo hasta el 85% pueden presentar un grado de hiperplasia en el timo. Los pacientes con MG y timoma siempre tienen anticuerpos anti-AChR. Esto refleja que la transformación del timo ya sea hiperplásica o neoplásica, se involucra en el inicio de la respuesta autoinmune y la subsecuente producción de anticuerpos AChR. Por el contrario, la presencia de anticuerpos MuSK en el subgrupo timoma-MG es extremadamente raro, y se presume que el timo no está implicado en la patogénesis de la MuSK-MG. Los timomas se pueden presentar asociados a múltiples enfermedades de las cuales tienen una alta frecuencia los trastornos autoinmunes (45%). En una muestra de cerca de 600 pacientes con timoma, el 71% tuvo una condición asociada, el 44% de ellos tuvo MG, 21% presentó citopenias, el 17% presentó neoplasias, 6% hipogammaglobulinemia, 5% polimiositis y 2% LES. Los pacientes que cursan con MG y timoma son aún susceptibles a desarrollar trastornos autoinmunes después de la timectomía, destacando LES.<sup>4,8-10</sup>

La coexistencia de LES y timoma es del 1.2%-2.5%, estos casos presentan títulos altos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena y anticardiolipinas, esto puede reflejar la pérdida de la función del timo al regular el control de las

Tabla 1. Casos de lupus eritematoso sistémico posterior a timentomía en pacientes con miastenia gravis

| Autores                | N | Sexo | Edad de inicio de MG (años) | Diagnóstico de LES post timentomía | Ac relacionados con LES                    | Manifestaciones de LES  | Tratamiento  | Ac anti-AChR |
|------------------------|---|------|-----------------------------|------------------------------------|--|---|--|--------------|
| Alarcon Segovia (1963) | 1 | F    | 11                          | 4 años                             | --   | Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas, renales, serositis            | Bromuro de neostigmina, corticoides y cloroquina                             | --           |
| Mizon (1979)           | 2 | F    | 38/30                       | 7 años / 2 años                    | ANA  | Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas, serositis                     | Corticoides, piridostigmina  | Positivos    |
| Abbruzzese (1979)      | 1 | F    | 40                          | 7 años                             | ANA  | Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas, serositis                     | Corticoides, piridostigmina  | Positivos    |
| Calabrese (1981)       | 1 | M    | 18                          | 3 años                             | ANA  | Alteraciones hematológicas, serositis, renales                                | Corticoides, piridostigmina, azatioprina                                     | Positivos    |
| Le Loet (1986)         | 1 | F    | 29                          | 10 años                            | ANA, Anti-dsDNA                            | Artritis, cutáneas, alteraciones hematológicas, renales                       | --   | Positivos    |
| Laukaitis (1989)       | 1 | F    | 27                          | 10 años                            | ANA, Anti-dsDNA                            | Artritis, alteraciones hematológicas, complemento bajo, neurológicas, renales | Corticoides, piridostigmina  | Positivos    |
| Grinlinton (1991)      | 1 | F    | 23                          | 19 años                            | ANA, Anti-dsDNA                            | Artritis, alteraciones hematológicas, complemento bajo, neurológicas          | Corticoides, piridostigmina  | Positivos    |
| G. Vaiopoulos (1994)   | 2 | F    | 27/20                       | 10 años / 12 años                  | ANA, Anti-dsDNA/ANA, Anti-dsDNA, Anti-RNP  | Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas                                | Corticoides, piridostigmina, Azatioprina                                     | Positivos    |
| Mi-Jeong Park (2004)   | 2 | F    | 36/34                       | 3 meses / 13 años                  | ANA, Anti-dsDNA/ANA, Anti-dsDNA y Anti-CLP | Artritis, alteraciones hematológicas, complemento bajo                        | Piridostigmina, corticoides, hidroxycloquina                                 | Positivos    |
| Hyder A Omar (2010)    | 1 | F    | 13                          | 3 años                             | ANA, Anti-dsDNA                            | Alteraciones hematológicas, complemento bajo, cutáneas, renal, serositis      | Piridostigmina, corticoides, hidroxycloquina ciclofosfáida (nefritis lúpica) | Positivos    |
| Presente caso (2016)   | 1 | F    | 21                          | 3 años                             | ANA, Anti-dsDNA, Anti-RNP                  | Actividad hematológica, articular, cutánea, hipocomplementemia                | Corticoides, hidroxycloquina, azatioprina                                    | Positivos    |

N: número; MG: miastenia gravis; LES: lupus eritematoso sistémico; Ac: anticuerpos; Ac anti-AChR: anticuerpos anti-receptor de acetilcolina; F: femenino; M: masculino, ANA: anticuerpos anti-nucleares; Ac anti-dsDNA: anticuerpos anti DNA de doble cadena; Ac anti-RNP: anticuerpos anti-ribonucleoproteína; Ac anti-CLP: anticuerpos anti-cardiolipinas.

células T, predisponiendo a una activación de las células B y la producción de autoanticuerpos.

Desde el primer caso reportado en 1963 por Alarcón Segovia de aparición de LES en pacientes con MG posterior a timentomía, se han reportado varios casos en los cuales el LES se presenta de forma similar, pero con una gran variación en el período entre la timentomía y el diagnóstico de LES (Tabla

1).<sup>8,10-14</sup>

El timo es esencial para la maduración y mantenimiento de las células del sistema inmune, siendo regulado por factores humorales desde la infancia hasta la pubertad. Las distintas asociaciones entre timoma y enfermedades autoinmunes incluyen MG, LES, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, aplasia pura de glóbulos rojos,

anemia perniciosa, pénfigo y enfermedades autoinmunes de la tiroides. El mecanismo por el cual las alteraciones en el timo pueden originar enfermedades autoinmunes no está completamente dilucidado. La mayoría se basan en el supuesto de que el timo puede generar células T maduras; sin embargo, las células T generadas por los timos enfermos se deterioran y por lo tanto pueden ejercer autorreactividad celular, traduciéndose como una pérdida de la auto-tolerancia asociada al timo y procesos de fuga de células inmaduras.

La evidencia de que la timectomía induce enfermedad autoinmune se basa principalmente en estudios experimentales con animales. Estudios en Nueva Zelanda con modelos murinos muestran el desarrollo de forma espontánea una enfermedad similar al lupus, asociada con la activación policlonal de células B. Cuando se sometió ratones a timectomía, hubo una marcada aceleración de la enfermedad autoinmune, posiblemente debido a la eliminación de la supresión de células T por el timo. Además, la reconstitución de estos ratones con pequeños injertos de timo retrasó el desarrollo de la autoinmunidad. En los pacientes que se sometieron a timectomía por manejo de MG, a largo plazo mostraron una linfopenia leve y la evidencia de la hiperreactividad de las células B. Muchos de estos pacientes presentaron títulos altos de una variedad de autoanticuerpos, incluyendo anti-dsDNA y anticardiolipinas en asociación

con LES y en el caso de cursar con MG y timoma siempre presentan anticuerpos anti-AChR. Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogénesis de LES, mientras que los linfocitos T son críticos en la patogénesis de MG. Se ha sugerido que CXCL13, un activador común de linfocitos B y linfocitos T, puede estar relacionado con la coexistencia de ambas enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que CXCL13 agrava la nefritis lúpica en modelos murinos; en pacientes con MG severa o refractaria a tratamiento en presencia de timoma se han encontrado también correlaciones con CXCL13.<sup>6,12,15-17</sup>

## Conclusión

El papel del timo y la timectomía como desencadenantes de enfermedades autoinmunes no está bien dilucidado. Son pocos los casos reportados en la literatura de aparición de LES posterior a timectomía en pacientes con MG; sin embargo, debe de tenerse en cuenta esta asociación para diagnosticar oportunamente casos de LES en pacientes con MG post-timectomía. Se ha sugerido que la coexistencia de estas dos enfermedades, puede ocasionar un curso más severo de MG, por lo tanto, estos pacientes necesitan un seguimiento más estrecho.

## Referencias bibliográficas

1. Alarcon Segovia D, Galbraith RF, Maldonado JE, Howard FM Jr. Systemic lupus erythematosus following thymectomy for myasthenia gravis. Report of two cases. *Lancet*. 1963;2(7309):662-5.
2. Mizon, J.P., Morcamp, D., Lefebvre, P., Froissart, M., Guidicelli, C.P. & Goasguen, J. Associated myasthenia and disseminated lupus erythematosus. A report on two patients and complete review of the published literature. *Ann Med Intern* 1979, 11: 489-500.
3. Abbruzzese, G., Abbruzzese, M., Bacigalupo, A et al. Systemic lupus erythematosus after thymectomy in a patient with myasthenia gravis. *Neurology* 1979, 29: 1436-1437.
4. Calabrese, R.H., Bach, J.F., Currie, T. et al. Development of systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis. Studies of suppressor cell function. *Arch Intern Med* 1981, 141: 253-255.
5. Valesini, G., Pastore, R., De Bernardinis, P.G., Serafini, U., Vincent, A. & Bottazzo, G.F. Appearance of antiacetylcholine receptor antibodies coincident with onset of myasthenic weakness in patient with systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983, i: 831.
6. Le Loet, X., Pouyol, F., Lees, O. et al. Lupus erythematosus aigu disseminé survenu après thymectomie pour myasthenie. Etude séquentielle des sous populations lymphocytaires. *Rev Med Intern* 1986, 7: 425-432.
7. Laukaitis, J.P. & Borenstein, D.G. Multiple autoimmune diseases in a predisposed patient. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 119-120.
8. Thorlacius, S., Aarli, J.A., Riise, T., Matre, R. & Johnsen, H.J. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989, 80: 290-295.
9. Grinlinton, F.M., Lynch, N.M. & Hart, H.H. A pair of monozygotic twins who are concordant for myasthenia gravis but became discordant for systemic lupus erythematosus post-thymectomy. *Arthritis Rheum* 1991, 34: 916-919.
10. G. Vaiopoulos. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Postgrad Med J* (1994) 70, 741-745.
11. Mi-Jeong Park. Appearance of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Myasthenia Gravis following Thymectomy: Two Case Reports. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 134-6.
12. Sumeet Bhinder, Vikas Majithia, Valee Harisdangkul. Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: truly associated or coincidental-two case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol* (2006) 25: 555-556.
13. Hyder A Omar. Systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis: a case report and review of the literature. *Clin Exp Nephrol* (2010) 14:272-276.
14. Shahar Shelly1. Thymoma and autoimmunity. *Cellular & Molecular Immunology* (2011) 8, 199-202.
15. Can Ebru Bekircan-Kurt. The Course of Myasthenia Gravis with Systemic Lupus Erythematosus. *Eur Neurol* 2014;72:326-329.
16. Aliona Nacu. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015; 48(6): 362-368.
17. Chang-Fu Kuo, Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1518-1526.