

CASO CLÍNICO 24/03/21

Patricia Hontoria Juez –R4 Medicina Interna

Dra. Cristina Ferrero Sanz-Médico Adjunto Medicina Interna

MOTIVO DE CONSULTA

Varón de 34 años con dolor torácico
y disfagia



ANTECEDENTES PERSONALES (I)

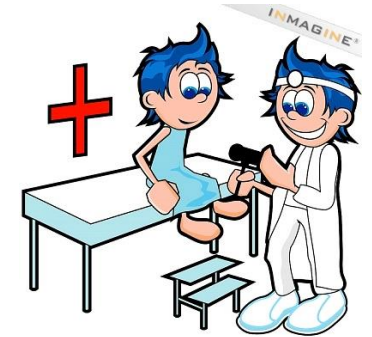
- No alergias medicamentosas conocidas
- Trabajó en la construcción, actualmente en paro.
- Hábitos tóxicos: Fumador 10 paquetes-año.
- Brucelosis a los 11 años.
- Hepatopatía crónica en seguimiento por Digestivo con biopsia hepática no concluyente.
- No intervenciones quirúrgicas.
- Tratamiento actual: Ursobilane 300mg 1-1-1, Alprazolam 0.25mg sp cada 8 horas
- Antecedentes familiares: Sin interés.

ENFERMEDAD ACTUAL

Acude a urgencias por **dolor centrotorácico opresivo** no irradiado autolimitado; varios episodios similares previamente

Cuadro de **3 meses** de evolución de **astenia, dificultad** para **cerrar los ojos** con empeoramiento a lo largo del día y **disfagia** alta para sólidos de predominio vespertino. Además alteración en la **voz** siendo más **nasal** por las noches. No otra sintomatología.

EXPLORACIÓN FÍSICA



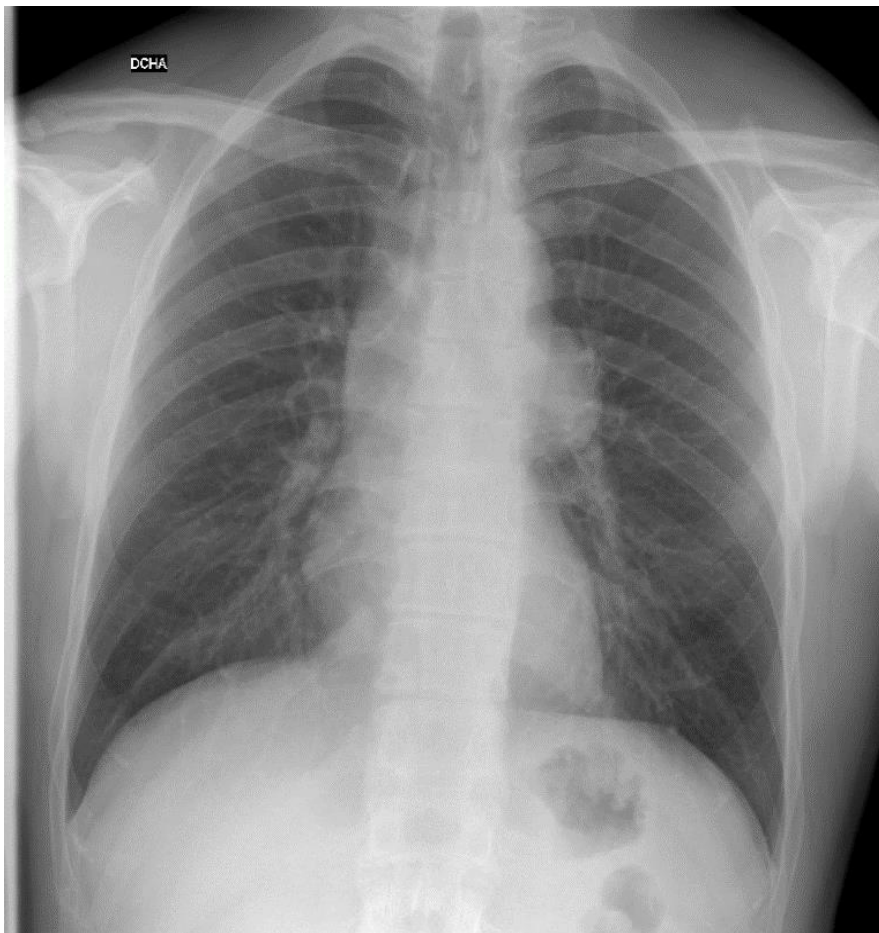
- TA: 120/80, 70 lpm. Afebril. Eupneico. BEG. Normocoloreado, normohidratado.
- No adenopatías periféricas.
- AC: rítmico 70 lpm, sin soplos. AP: MVC sin ruidos sobreañadidos. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, no masas ni megalias. EEl: no edemas ni datos de TVP.
- **Exploración neurológica**: Lenguaje normal, voz nasal con leve disartria. Pupilas isocóricas y normorreactivas, MOE normales. Campimetría por confrontación normal. Paresia facial bilateral especialmente del orbicular, siendo incapaz de ocluir el globo ocular. Fatigabilidad oculomotora, apareciendo diplopia durante la exploración especialmente en la supravversión. Inicialmente la fuerza de extremidades en normal; pero tras el esfuerzo físico repetido se detecta debilidad proximal en extremidades. Reflejos presentes y simétricos. La exploración de la sensibilidad y del cerebelo es normal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (I)

- **Analítica al ingreso:**
 - Hemograma: Leucocitos 8000 (N 5000 Linf 1800) Hb 15.3 Hto 45.8% VCM 89 VCM 236.000 VSG 12.
 - Coagulación: TP 100% INR 1.1.
 - Bioquímica: Glucosa 97 urea 26 Cr 0.8 FG >60 GOT 38 GPT 69 FA 188 GGT 89 PT 7.1 CT 196 TG 106 HDL 58 LDL 116 Calcio 9.2 Fósforo 4.2 CK 101 LDH 303 Perfil férrico: hierro 124 IST 52% Ferritina 493 Sodio 144 Potasio 3.86 PCR<1 Ácido fólico 7.2 Vitamina B12 543 HbA1c 5.1%. Inmunoglobulinas normales. Proteinograma normal.
 - Marcadores tumorales (CEA, CA 12.5, PSA, BETA2Microglobulina, CA 19.9, alfa fetoproteína, CA 72.4, CA 15.3, enolasa y S.C.C negativos).
 - Hormonas tiroideas T4L 1.44 TSH 1.64
- **ECG**: ritmo sinusal a 70 lpm. PR 120 mseg. Eje 60°. Sin alteraciones en la repolarización.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (II)

Rx de tórax



En resumen...

Disfagia
Disartria
Afectación
musculatura ocular

Masa mediastínica

Hepatopatía crónica



Representative causes of oropharyngeal dysphagia

Iatrogenic	Neurological
Medication side effects (chemotherapy, neuroleptics, etc)	Brainstem tumors
Postsurgical muscular or neurogenic	Head trauma
Radiation	Stroke
Corrosive (pill injury, intentional)	Cerebral palsy
	Guillain-Barré syndrome
Infectious	Huntington disease
Mucositis (herpes, cytomegalovirus, Candida, etc)	Multiple sclerosis
Diphtheria	Polio
Botulism	Postpolio syndrome
Lyme disease	Tardive dyskinesia
Syphilis	Metabolic encephalopathies
	Amyotrophic lateral sclerosis
Metabolic	Parkinson disease
Amyloidosis	Dementia
Cushing's syndrome	Structural
Thyrotoxicosis	Cricopharyngeal bar
Wilson disease	Zenker's diverticulum
	Cervical webs
Myopathic	Oropharyngeal tumors
Connective tissue disease (overlap syndrome)	Osteophytes and skeletal abnormalities
Dermatomyositis	Congenital (cleft palate, diverticula, pouches, etc)
Myasthenia gravis	
Myotonic dystrophy	
Oculopharyngeal dystrophy	
Polymyositis	
Sarcoidosis	
Paraneoplastic syndromes	

Adapted from: Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA: Technical review: Management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116:455.

MIASTENIA GRAVIS	ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA	SÍNDROME DE EATON-LAMBERT
Más frecuente en mujeres jóvenes Enfermedad autoinmune Debilidad muscular fluctuante Empeora con el ejercicio Afectación musculatura ocular extrínseca (diplopia) Motilidad pupilar conservada Disartria, voz nasal, disfagia Fatigabilidad No afectación autonómica ROT conservados Autoanticuerpos contra receptor Ach Asociado a timoma e hiperplasia tímica También a otras enfermedades autoinmunes	<65 años, mayor hombres que mujeres >65 años igual frecuencia Enfermedad neurodegenerativa Clínica combinación de signos y síntomas de MN superior (debilidad, hiperreflexia y espasticidad) e inferior (debilidad, amiotrofia y fasciculaciones) Debilidad muscular asimétrica de EE (ELA clásica) ELA bulbar (20%): -Disartria y disfagia síntomas de MN superior más frecuentes, pero también inferior -Habla lenta -Cierre ocular incompleto por debilidad de MN inferior -Debilidad facial (MN inferior)	Igual frecuencia sexos >40 años Mejora con el ejercicio Debilidad muscular Afectación de musculatura proximal MMII Suele respetar músculos craneales Puede causar midriasis Síntomas disfunción autonómica (estreñimiento, hipoTA, boca seca) ROT disminuidos Autoanticuerpos contra canales de calcio presinápticos Asociado a Ca pulmón de células pequeñas (>50% paraneoplásicos)

Differential diagnosis of mediastinal mass

Anterior compartment	Middle compartment	Posterior compartment
Thymus - Thymoma - Thymic cyst - Thymic hyperplasia - Thymic carcinoma	Bronchogenic cyst	Neurogenic tumors - Neurofibroma - Neurilemmoma - Neurosarcoma - Ganglioneuroma - Ganglioneuroblastoma - Neuroblastoma - Chemodectoma - Pheochromocytoma
Lymphoma	Pericardial cyst	Meningoceles
Germ cell tumor - Teratoma/dermoid cyst - Seminoma - Non-seminoma - Yolk sac tumor - Embryonal carcinoma - Choriocarcinoma	Lymphadenopathy - Lymphoma - Sarcoid - Metastatic lung cancer	Thoracic spine lesions (eg, Pott's disease)
Intrathoracic thyroid - Substernal goiter - Ectopic thyroid tissue	Enteric cyst	
Parathyroid adenoma	Esophageal tumors	
Hemangioma	Vascular masses and enlargement	
Lipoma		
Liposarcoma		
Fibroma		
Fibrosarcoma		
Foramen of Morgagni hernia		

Masas mediastino anterior

Timo (timoma e hiperplasia tímica)	Linfoma	Tiroides intratorácico	Teratoma/tumor de células germinales
Incidencia máxima 40-60 años Igual sexo Asociado a miastenia gravis Síntomas por compresión (tos, disnea, dolor torácico) TC tóraco	Síntomas sistémicos (fiebre, pérdida peso, sudoración nocturna) Síntomas por compresión estructuras (dolor en el pecho, disnea, sibilancias, estridor, ronquera, disfagia o SVCS)	Síntomas por compresión estructuras (disfagia y disnea de esfuerzo), tos, ronquera (nervio laríngeo recurrente), síndrome Horner Resección tejido tiroideo	Ubicación más común de tumores extragonadales de células germinales Pueden ser benignos o malignos Marcadores tumorales: AFP, β-HCG, LDH Ecografía escrotal

Impresión diagnóstica



Miastenia gravis asociada a probable timoma

Pruebas a pedir...

- Anticuerpos anti-receptor de Acetilcolina (Ach)
- Test de Edrofonio
- EMG: estimulación nerviosa repetitiva y EMG de fibra única
- TC torácico



Bibliografía

Diagnóstico y tratamiento médico (DTM). Marbán. 2011.

www.uptodate.com: *“Approach to the evaluation of dysphagia in adults”, “Clinical manifestations of myasthenia gravis”, “Diagnosis of myasthenia gravis”, “Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease”, “Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Clinical features and diagnosis”, “Approach to the adult patient with a mediastinal mass”.*



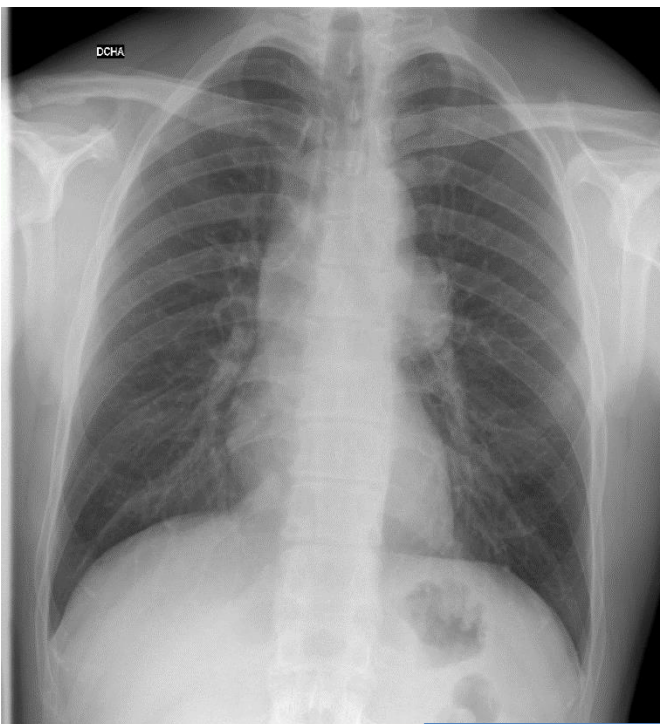
Muchas gracias

CASO CLÍNICO

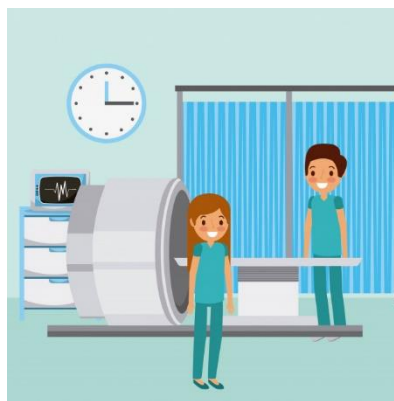
24 DE MARZO DE 2021

Patricia Hontoria
Residente de Medicina Interna
CAULE

Cristina Ferrero
Adjunto de Medicina Interna
CAULE



Pruebas complementarias



1) DIAGNÓSTICO



TAC CUELLO-TÓRAX-ABDOMEN-PELVIS

- **Medialización de la cuerda vocal derecha** que sugiere parálisis.
- **Masa en mediastino anterior y superior** de contornos discretamente lobulados de unos diámetros de **7,6 cm** en eje anteroposterior por **4,2 cm** en transversal.
- No adenopatías hiliares ni mediastínicas.
- **Nódulo de 6 mm** adyacente a cisura menor y **otro mayor de 3 mmm** adyacente a cisura mayor que podría tratarse de nódulos inflamatorios.
- Discreto enfisema centrolobulillar.
- Resto sin alteraciones.

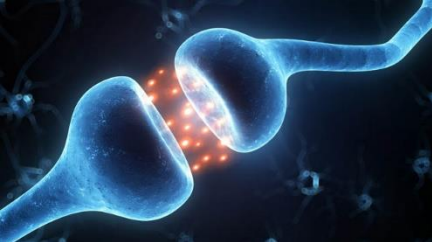






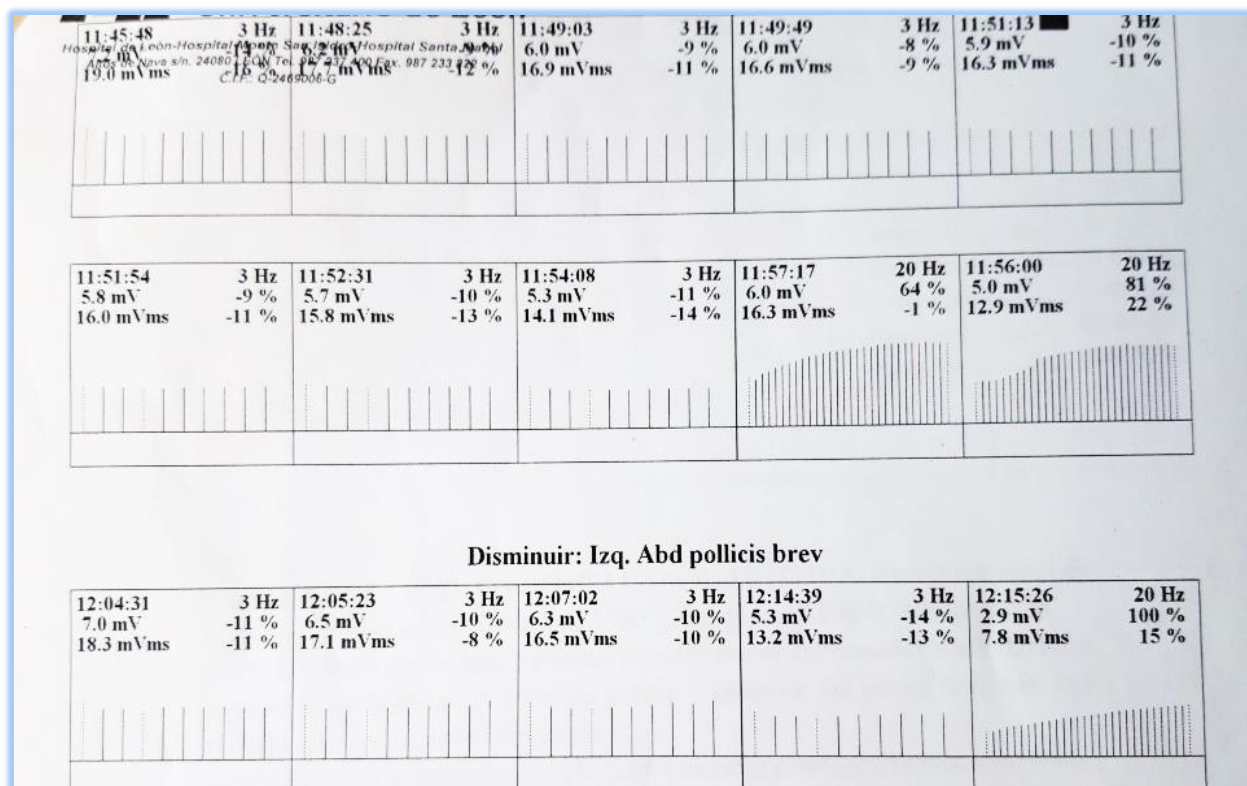
AUTOINMUNIDAD

ANA	1/160
AC ANTIMUSCULO LISO	NEGATIVO
AC ANTIMITOCONDRIA	NEGATIVO
AC ANTI L.K.M.	NEGATIVO
ANCA	NEGATIVO
AC ANTIDNA NATIVO	NEGATIVO
AC ANTIMUSCULO ESTRIADO	1/320
AC ANTITIROGLOBULINA	<20
AC ANTIMICROSOMALES	<10
Ac ANTI Ach R	47.7
AC ANTICANALES DE CALCIO (VGCC)	15,3
AC antiMusK	negativos
C3,C4, CH-50	NORMAL



POTENCIALES EVOCADOS

- El estudio evidencia datos compatibles con una afectación de la placa motora a nivel pre y postsináptico.





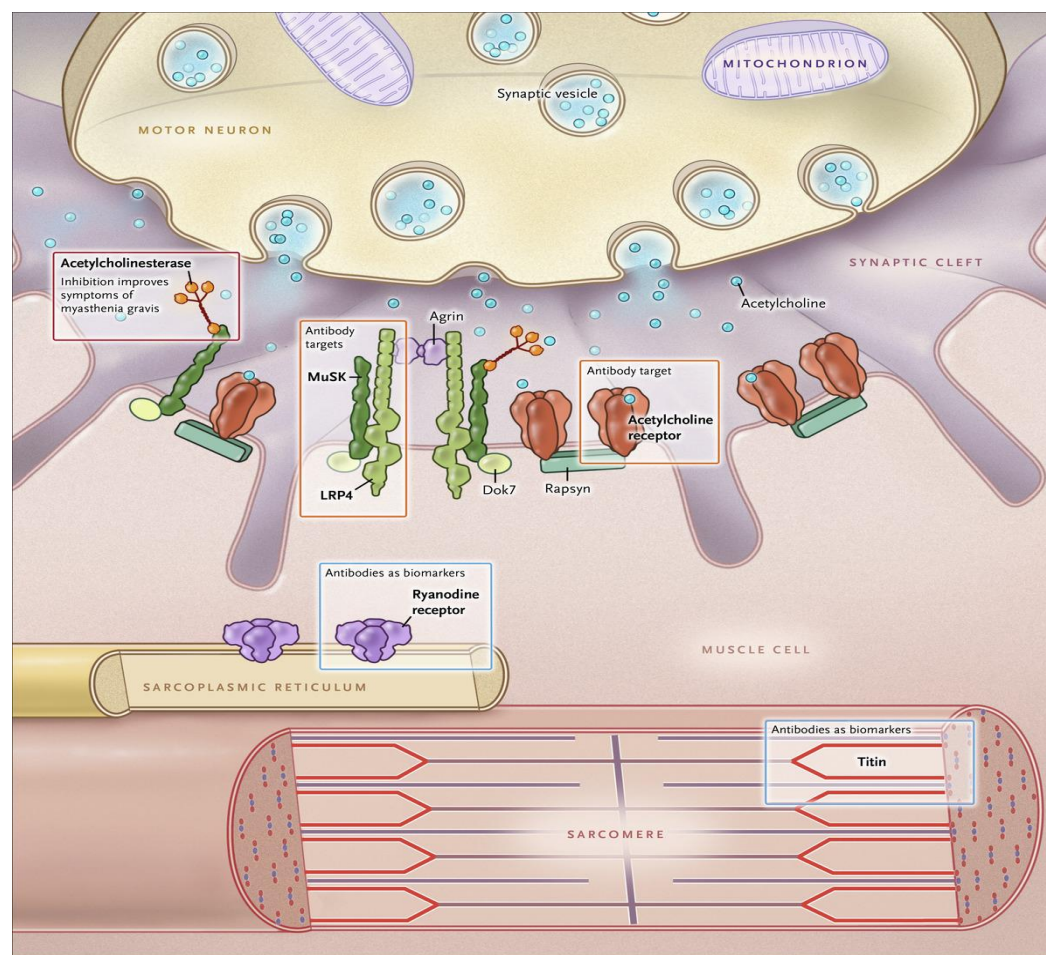
ESPIROMETRÍA

- FEV1 90.1%
- FEV1/FVC 85,6%
- =>Normal

MIASTENIA GRAVIS

Anticuerpos contra elementos de la placa neuromuscular en la membrana post-sináptica:

- **Ac anti receptor Ach (85%).**
- Ac anti MUSK (10%)
- Ac anti LRP4 (1-3%)
- Ac anti proteínas del músculo estriado: titina y rianodina
- 15% de los paciente son seronegativos.



Gilhus NE. N Engl J Med 2016;375:2570-2581.

MIASTENIA GRAVIS: Clínica y diagnóstico

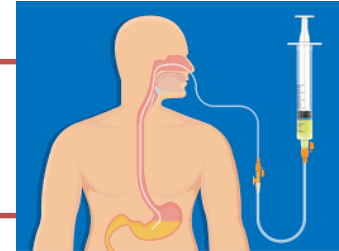
- Se caracteriza por una debilidad muscular fluctuante de predominio proximal.
- 50-60% clínica ocular inicialmente:
 - Ptosis uni o bilateral
 - Diplopia+Oftalmoplejia
 - Visión borrosa o halo alrededor de los objetos
 - Fotofobia

Clasificación de Osserman & Genkins

GRADO	TIPO	SÍNTOMAS
I	Ocular	Afectación exclusivamente ocular.
II a	Generalizada leve	Comienzo lento. Afectación generalizada leve, sin alteración respiratoria.
II b	Generalizada moderada grave	Comienzo gradual. Afectación generalizada moderada-grave con alteración de musculatura bulbar. Sin afectación respiratoria
III	Aguda fulminante	Debilidad general aguda o subaguda y en menos de 6 meses afectación de la musculatura bulbar o respiratoria. Pronóstico grave.
IV	Grave tardía	Afectación generalizada grave tardía tras años de miastenia en fases I o II.

- Diagnóstico:
clínica + serología + estudios neurofisiológicos

2) EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO



INICIO

- Inmunoglobulinas iv 5 días
- Piridostigmina 1cp cada 8 horas
- Sonda nasogástrica y nutrición enteral

Día +5

- Piridostigmina 1cp 5 veces al día
- Prednisona 30 mg ½-0-0

Día +10

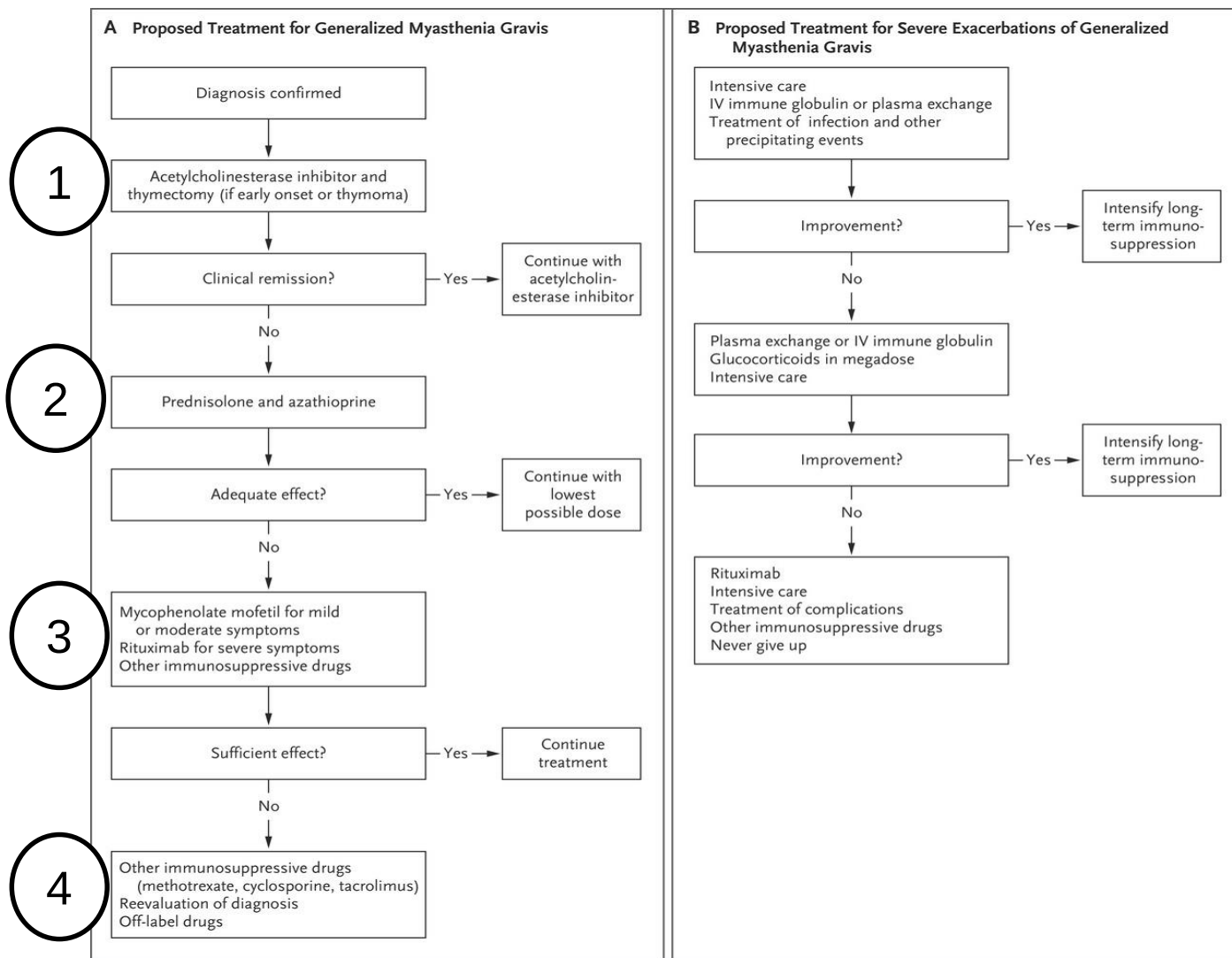
- Micofenolato de mofetilo 500mg cada 12horas
- Prednisona 30mg 1-0-0

Día +20

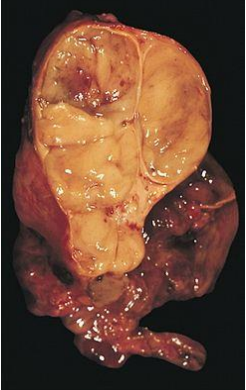
- Micofenolato de mofetilo 1g cada 12horas
- Prednisona 30mg 2-0-0
- Ácido ursodesoxicólico 300mg 1-0-1

GOT 125
GPT 360
FA 208
GGT 297
Ferritina 1163

MIASTENIA GRAVIS: Tratamiento



Gilhus NE. N Engl J Med 2016;375:2570-2581.



TIMECTOMÍA

- MACRO: Pieza de resección quirúrgica de 10x7x3 cm que incluye una masa lobulada bien delimitada, encapsulada, color pardusco con tractos fibrosos gruesos.
- MICRO: Cambios regresivos con hialinización, dilataciones microquísticas, calcificación focal de la cápsula, microhemorragias, dilataciones y edema perivascular. Inmunofenotipo: citoqueratinas AE1-AE3+, CD3+, CD20+focal, CD56-, MIB-1 bajo (menos del 10%).

TIMOMA TIPO A
INDICE DE PROLIFERACIÓN (MIB-1/Ki67): bajo.
No infiltra cápsula.

Clasificación Histológica Timoma OMS

TIPO	DESCRIPCIÓN
A	Timoma Medular
AB	Timoma Mixto
B1	Timoma predominantemente cortical
B2	Timoma Cortical
B3	Carcinoma tímico bien diferenciado
C	Carcinoma tímico

- MG en el 15% de los pacientes se asocia a un timoma y en el 85% a hiperplasia tímica.
- El 50% de los pacientes con timoma desarrollarán MG.

Paraneoplastic syndromes associated with thymic neoplasms

Neurologic and neuromuscular	Myasthenia gravis, polymyositis, sensory neuropathy, stiff person syndrome, neuromyelitis optica, Isaacs syndrome (neuromyotonia), Lambert-Eaton myasthenic syndrome, hemichorea
Hematologic	Pure red cell aplasia, agranulocytosis, hemolytic anemia, pernicious anemia
Dermatologic	Alopecia areata, pemphigus, scleroderma, oral lichen planus, vitiligo
Endocrine	Addison's disease, Cushing syndrome, panhypopituitarism, thyroiditis
Miscellaneous	Acquired hypogammaglobulinemia, myocarditis, nephrotic syndrome, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, hepatitis, gastrointestinal pseudoobstruction, ulcerative colitis

UpToDate

3) ¿HEPATITIS AUTOINMUNE?

Autoimmune Hepatitis in a Patient with Myasthenia Gravis and Thymoma – a Report on the First Case in Korea

Korean J Intern Med. 2000 Jul; 15(2): 151–155.

Acute presentation of autoimmune hepatitis in a patient with myasthenia gravis, thymoma, Hashimoto thyroiditis and connective tissue disorder

Hepatology Research 2012; 42: 835–839

Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review

Autoimmunity Reviews 15 (2016) 82–92

Autoimmune polyglandular syndrome type 2 and autoimmune hepatitis with thymoma-associated myasthenia gravis: case report

BMC Endocr Disor 2020 Apr 7;20(1):47.

Tabla 3. Sistema de puntuación internacional para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Sexo	Femenino	+2	HLA	DR3 o DR4	+1
Relación AP:AST (o ALT)	>3 <1.5	-2 +2	Enfermedad inmunitaria	Toroiditis, colitis, otras	+2
Concentración de gammaglobulina o IgG por encima de la normal	>2.0 1.5-2.0 1.0-1.5 <1.0	+3 +2 +1 0	Otros marcadores	Anti-SLA/LP, actina, LC1, pANCA	+2
Títulos de ANA, SMA, o anti-LKM1	>1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0	Características histológicas	Hepatitis de interfase Plasmacítica Rosetas Ninguno de los anteriores Cambios biliares Otras características	+3 +1 +1 -5 -3 -3
AMA	Positiva	-4	Respuesta terapéutica	Completa Recaída	+2 +3
Marcadores virales	Positivos Negativos	-3 +3			
Fármacos	Sí No	-4 +1	Puntaje previo al tratamiento	Diagnóstico definido >15 Diagnóstico probable 10-15	
Alcohol	<25 g/día >60 g/día	+2 -2	Puntaje postratamiento	Diagnóstico definido >17 Diagnóstico probable 12-17	

Puntuación total: 10

Relación AP:AST (o ALT)=relación de la concentración de fosfatasa alcalina con la concentración de aspartato o alanina aminotransferasa; anti-SLA/LP= anticuerpos contra antígeno hepático soluble/páncreas hepático; anti-LC1=anticuerpos contra citoplasma hepático tipo 1; pANCA=anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; IgG= inmunoglobulina G; ANA=anticuerpos antinucleares; SMA= anticuerpos antimúsculo liso; anti-LKM1=anticuerpos contra hígado/riñón tipo 1; AMA=anticuerpos antimitocondriales y HLA=antígeno leucocitario humano.

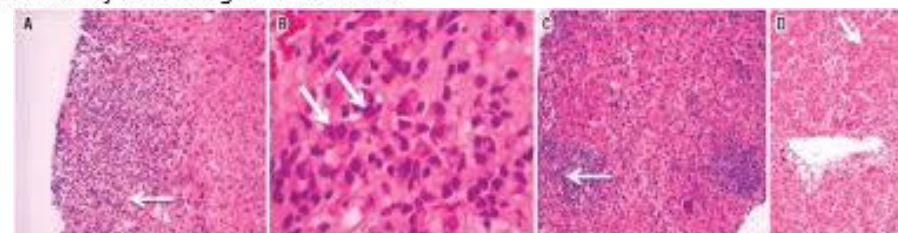


Figura 3. Hallazgos histológicos en la hepatitis autoinmune: A: Hepatitis de interfase, B: Plasmocitos, C: Hepatitis lobulillar, D: Rosetas (Cortesía doctora Sandra Huertas).

Timoma
+
Miastenia Gravis
+
Probable hepatitis autoinmune

