

casos déficits y/o focalidad neurológica<sup>1-3</sup>. Hay que realizar un diagnóstico diferencial con el acodamiento o la elongación carotídea, el tumor de cuerpo carotideo, las adenopatías, el absceso periamigdalino, los quistes branquiales y los higromas quísticos<sup>1,2</sup>. Aunque el eco-Doppler, y sobre todo la angio-TC o la angio-RM de TSA y PW, son necesarios para establecer el diagnóstico, hoy en día la arteriografía de TSA y PW se considera el *gold standard* para valorar los detalles anatómicos y planificar la opción óptima de tratamiento<sup>1-3</sup>. Las indicaciones terapéuticas dependen de las manifestaciones clínicas, del tamaño, la localización y la etiología del aneurisma, así como del riesgo quirúrgico del paciente<sup>1-3,5,6</sup>. Su principal objetivo es la prevención de las complicaciones neurológicas graves y su mortalidad secundaria asociada<sup>1,2,5</sup>. Los aneurismas carotídeos extracraneales presentan una tasa aproximada de mortalidad por trombosis, embolia o rotura del 71% frente al 30% de los sometidos a reparación quirúrgica o endoluminal<sup>1-4</sup>. Hoy en día, las alternativas terapéuticas consisten en un tratamiento quirúrgico mediante exclusión aneurismática y sutura arterial o injerto de derivación (protésico o autólogo), que asocia una tasa de morbilidad neurológica (periférica y central) que oscila del 6 al 20%, según las series, y una tasa de mortalidad en torno al 2%<sup>1-5</sup>, o en un tratamiento endoluminal mediante embolización aneurismática e implante de endoprótesis, útil en aquellos aneurismas inaccesibles quirúrgicamente, como sucedió en nuestro caso, o en aquellos pacientes con elevado riesgo quirúrgico. Esta última alternativa es una opción de tratamiento en auge, aunque en el momento actual no se dispone de estudios aleatorizados que evalúen los resultados a largo plazo<sup>1-3</sup>. Para finalizar, debemos subrayar que aunque es

una entidad poco frecuente, es necesario tenerla en cuenta como posible causa del AIT o de ictus<sup>1</sup>.

## Bibliografía

1. Rutherford. Cirugía vascular: aneurismas de la arteria carótida extracraneal, 2, 6.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier España S. A.; 2006. p. 2052–62.
2. SEACV Tratado de las Enfermedades Vasculares: aneurismas de los troncos, supraaórticos, 2. Barcelona: Viguera Editores, S. L.; 2006. p. 777–85.
3. Attigah N, Kulkens S, Zausig N, Hansmann J, Ringleb P, Hakimi M, et al. Surgical therapy of extracranial carotid artery aneurysms: Long-term results over a 24-year period. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:127–33.
4. Li Z, Chang G, Yao C, Guo L, Liu Y, Wang M, et al. Endovascular stenting of extracranial carotid artery aneurysm: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42:419–26.
5. Radak D, Davidovic L, Vukobratov V, Ilijevski N, Kostic D, Maksimovic Z, et al. Carotid artery aneurysms: Serbian multicentric study. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:23–9.
6. Davidovic L, Kostic D, Markovic D, Vasic D, Markovic M, Duvnjak S, et al. Carotid artery aneurysms. *Vascular.* 2004;12:166–70.

E. Bravo Ruiz\*, M.J. Suarez Tornín, A. Salazar Agorria y R. Vega Manrique

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [esther.bravoruiz@osakidetza.net](mailto:esther.bravoruiz@osakidetza.net) (E. Bravo Ruiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.06.005>

## Miastenia gravis y asociación con neoplasias extratímicas

### Myasthenia gravis in association with extrathymic neoplasia

*Sr. Editor:*

La miastenia gravis (MG) es considerada un trastorno paraneoplásico asociado a un timoma hasta en un 15% de los pacientes. Sin embargo, la relación con otras neoplasias extratímicas sigue siendo un tema controvertido no completamente estudiado<sup>1,2</sup>.

En un estudio de prevalencia de MG en nuestro medio<sup>3</sup>, encontramos que 3 de 29 (10%) pacientes presentaron una neoplasia extratímica previa o simultánea al diagnóstico de MG: un varón con antecedente de linfoma no Hodgkin, un varón en el que se diagnosticó un adenocarcinoma gástrico en el ingreso del comienzo sintomático de la MG y una mujer con antecedente de neoplasia de mama.

El objetivo del estudio es revisar y discutir la relación de MG con otras neoplasias extratímicas e informar de 3 nuevos casos evaluados en nuestro centro.

*Caso 1.* Paciente varón de 62 años, que presentó hace 15 años un síndrome adenopático generalizado. Las pruebas de imagen mostraron adenopatías axilares bilaterales, adenopatías retroperitoneales y en cadena paratraqueal derecha. El estudio anatomopatológico de las adenopatías y medular era compatible con linfoma maligno folicular mixto de célula pequeña hendida y célula grande. Dada la estabilidad clínica y radiológica, se ha mantenido sin tratamiento hasta la fecha actual. Desde un punto de vista neurológico, el paciente presentó en el último año diplopía fluctuante, con buena respuesta a piridostigmina (240 mg/día). Meses después empeoró, presentando episodio de ptosis total y debilidad masticatoria, propiciando el inicio de tratamiento con dosis bajas de prednisona (10 mg/día), con buena tolerancia y eficacia. El diagnóstico de MG estuvo basado en el estudio electrofisiológico, que mostró un decremento patológico mayor del 10% en la estimulación nerviosa repetitiva a baja frecuencia sobre el nervio facial. No se ha constatado timoma en ninguna de las pruebas de imagen solicitadas durante el seguimiento. Aunque inicialmente no se detectaron autoanticuerpos, una posterior determinación de anti-AChR encontró niveles elevados en suero, con un título de 3,98 nmol/l (normal < 0,20 nmol/l).

**Caso 2.** Paciente varón de 72 años; ingresó de forma urgente por pérdida de fuerza progresiva en extremidades y cervical, sin sintomatología bulbar ni ocular. No había síndrome constitucional ni dolor. Se inició tratamiento con inmunoglobulinas IV y piridostigmina, que permitió al paciente volver a deambular. Los anti-AChR fueron positivos (14,50 nmol/l). Durante el ingreso, presentó una hemorragia digestiva alta, encontrándose en la gastroscopia una úlcera de aspecto neoplásico que afectaba a la curvatura menor, cuyo estudio anatomopatológico fue compatible con adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal. Fue intervenido quirúrgicamente, realizándose una gastrectomía subtotal. A los 12 meses de seguimiento, tolerancia al tratamiento con capecitabina y piridostigmina, se detectó en pruebas de imagen múltiples nódulos hepáticos indicativos de implantes tumorales, falleciendo 3 años después del inicio del cuadro.

**Caso 3.** Mujer de 70 años, con MG ocular que presentaba un antecedente de neoplasia de mama intervenida hacía más de 10 años. Los anti-AChR eran positivos (4,01 nmol/l).

Aunque la asociación de MG y timoma es bien conocida, su relación con otras neoplasias no ha sido completamente aclarada. Diferentes trabajos señalan un riesgo incrementado de cáncer en pacientes miasténicos, que varía entre el 1,7 y el 15,4%, comparado con la población general, que se estima en el 2,78%<sup>4</sup>. Esta variabilidad entre los diferentes estudios se podría deber a la heterogeneidad de las muestras y del tiempo de seguimiento de los pacientes con MG<sup>2,5,6</sup>. Hasta la fecha, el estudio con mayor tamaño muestral, con 2.614 pacientes con MG, mostró un riesgo incrementado de incidencia de neoplasias extratímicas de 1,38 con respecto a una cohorte control en un periodo de seguimiento de 8 años. La incidencia en la población general es de 4,82 nuevos casos de neoplasias extratímicas por 1.000 habitantes y año<sup>7</sup>.

Esta tendencia aumentada a presentar cáncer, como ocurre en muchas otras enfermedades autoinmunitarias<sup>8-10</sup>, es debida a una disregulación inmunitaria que desencadena tanto la cascada autoinmunitaria como una respuesta reducida en la defensa frente a las células tumorales. Los estudios no muestran una asociación temporal entre el cáncer y la MG, ni con un tipo específico de tumor, por lo que no se trataría de un fenómeno paraneoplásico, como sí ocurre en el síndrome de Eaton-Lambert con el tumor de células pequeñas de pulmón<sup>1,11</sup>. Liu et al. informaron que, aunque los pacientes con MG tenían un riesgo incrementado a presentar neoplasias extratímicas, no había una susceptibilidad específica a determinadas malignidades<sup>7</sup>. Mostraron que la neoplasia extratímica más frecuente era la neoplasia de mama, al igual que ocurre en la población general. Es decir, más que una relación directa, se trataría de un riesgo incrementado a presentar neoplasias en diferentes localizaciones, incluso con intervalos temporales amplios, como ocurrió en los caso 1 y 3.

Entre las diferentes neoplasias extratímicas en miasténicos, podrían ser especialmente frecuentes las hematológicas<sup>12-15</sup>. Las causas pueden ser secundarias a los tratamientos inmunosupresores empleados o, como algunos trabajos apuntan, deberse a una afectación intrínseca de los propios linfocitos, produciendo una estimulación crónica de los mismos que incrementaría la probabilidad de iniciar mutaciones<sup>16</sup>. Finalmente, resaltamos que hasta la

fecha no se ha informado de ningún caso de MG asociado a una neoplasia gástrica simultáneamente en el tiempo.

Considerando este mayor riesgo, especialmente en el subgrupo de pacientes más ancianos, con formas clínicas más graves, timoma o en tratamiento con inmunomoduladores<sup>2,17</sup>, sugerimos la aplicación de métodos de cribado de cáncer en la población miasténica, teniendo en mente aquellos que se realizan en la población general, asegurándonos de su adecuado cumplimiento y estar alerta ante cualquier síntoma de alarma.

En conclusión, nuestros datos sugieren una posible asociación entre los tumores extratímicos y la MG. Mientras se confirma si esta concurrencia de MG y otras neoplasias extratímicas representa una verdadera relación, habría que considerar la necesidad de revisión de los procedimientos de cribado de cáncer, especialmente en pacientes con MG generalizada de comienzo tardío bajo tratamiento inmunomodulador.

## Bibliografía

1. Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:850-7.
2. Levin N, Abramsky O, Lossos A, Karussis D, Siegal T, Argov Z, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2005;237:39-43.
3. Roche JC. Vías inmunológicas en pacientes con miastenia gravis de novo [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2012.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/), based of November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
5. Monden Y, Uyama T, Kimura S, Taniki T. Extrathymic malignancy inpatients with myasthenia gravis. *Eur J Cancer*. 1991;27:745-7.
6. Evoli A, Batocchi AP, Tonali P, Marciano M. Risk of cancer inpatients with myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 1998;841:742-5.
7. Liu CJ, Chang YS, Teng CJ, Chen TJ, Ou SM, Tzeng CH, et al. Risk of extrathymic cancer in patients with myasthenia gravis in Taiwan: A nationwide population-based study. *Eur J Neurol*. 2012;19:746-51.
8. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: Clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:43-55.
9. McCarty GA. Autoimmunity and malignancy. *Med Clin North Am*. 1985;69:599-615.
10. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27:750-6.
11. Shaygannejad V, Ghasemi M, Rajaei Z. Myasthenia gravis as a presenting feature in a patient with lung cancer: A case report. *J Res Med Sci*. 2011;16:229-32.
12. Rezaei K, Soliven B, Baron J, Lin H, Penumalli V, van Besien K. Myasthenia gravis, an autoimmune manifestation of lymphoma and lymphoproliferative disorders: Case reports and review of literature. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:371-80 [review].
13. Quilichini R, Fuentes P, Metge G, Lefeuvre A, Albatro J. Myasthenic syndrome disclosing Hodgkin disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1994;150:81-2.

14. Gabrielli GB, Codella O, Capra F, De Sandre G. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with myasthenia gravis. *Ann Ital Med Int.* 1998;13:233–6.
15. Nishioka R, Nakajima S, Morimoto Y, Suzuki H, Nakamura H, Suzuki M. Cell acute lymphoblastic leukemia with transient pure red cell aplasia associated with myasthenia gravis and invasive thymoma. *Intern Med.* 1995;34:127–30.
16. Reines BP. Hypothesis. Bystanders or bad seeds? Many autoimmune-target cells may be transforming to cancer and signaling “Danger” to the immune system. *Autoimmunity.* 2001;33:121–34.
17. Citterio A, Begui E, Millul A, Evoli A, Mantegazza R, Antozzi C, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol.* 2009;256:1221–7.

J.C. Roche<sup>a,b,\*</sup>, J.L. Capablo<sup>a</sup>  
y J.R. Ara<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

<sup>b</sup> *Sección de Neurología, Hospital San Jorge, Huesca, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jcrochebueno@gmail.com](mailto:jcrochebueno@gmail.com) (J.C. Roche).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jnrl.2013.04.010>