

Timoma asociado a lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso

Thymoma associated with systemic lupus erythematosus: a case report

Kattia Arribasplata-Purizaca¹

Pedro Ortiz-Saavedra²

Víctor Valencia-Caballero³

Cesar Chian-García⁴

Arribasplata-Purizaca K, Ortiz-Saavedra P, Valencia-Caballero V, Chian-García C. Timoma asociado a lupus eritematoso sistémico: reporte de un caso. 2021;34(1): 40-44.

<https://doi.org/10.36393/spmi.v34i1.584>

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 30 años con antecedente de lupus eritematoso sistémico, con sensación de alza térmica, sudoración nocturna, disnea leve, epigastralgia y baja de peso. La tomografía reveló una masa mediastinal, hepatoesplenomegalia y ganglios retroperitoneales. La anatomía patológica e inmunohistoquímica fue compatible con un timoma B1. El timoma, aunque poco frecuente, es una de las neoplasias a considerar cuando nos enfrentamos a un paciente con LES y una tumoración mediastinal.

Palabras claves: lupus eritematoso sistémico, timoma, tumor mediastinal.

ABSTRACT

A 30-year-old woman with a previous diagnosis of systemic lupus erythematosus presented with fever, night sweats, mild dyspnea, epigastric pain, and weight loss. The tomography showed a mediastinal mass. The pathology and immunohistochemistry of the tumor was compatible with a B1 thymoma. Even the low

frequency among SLE patients, we must include thymoma in every patient with SLE and a mediastinal mass.

Keywords: systemic lupus erythematosus, thymoma, mediastinal tumor.

INTRODUCCIÓN

El timoma es una neoplasia poco frecuente, representa el 20% de los tumores de mediastino anterior y es conocida su asociación a patologías autoinmunes, clásicamente a miastenia gravis. También se reporta su asociación con lupus eritematoso sistémico (LES) en menor frecuencia, aproximadamente el 2% de los casos. La cronología de aparición entre ambas condiciones es variable, suele sospecharse ante la aparición de LES en pacientes de edad avanzada. Reportamos el caso de una paciente con timoma tipo B1 asociado a LES activo.

1 Médico internista. Servicio de Emergencia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

2 Médico internista. Servicio de Emergencia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

3 Médico internista. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

4 Médico patólogo. Departamento de Patología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 30 años, natural de Chíncha, con antecedente de LES diagnosticado un año antes, en tratamiento con prednisona e hidroxiquina. Presenta un tiempo de enfermedad de un mes, caracterizado por sensación de alza térmica, sudoración nocturna, disnea a moderados esfuerzos y dolor mal definido en el epigastrio. Se asoció poliartralgias en las articulaciones interfalángicas proximales, codos, rodillas y tobillos; y, refirió pérdida de peso de cinco kg en el último año.

Al examen físico se le encontró adelgazada con IMC de 19, presión arterial en 110/60 mm Hg, frecuencia cardíaca en 100 latidos/min, frecuencia respiratoria en 22 excursiones/min y temperatura en 38°C. Palidez moderada, múltiples adenopatías cervicales, axilares e inguinales, móviles e indoloras de 1,5 cm de diámetro. En la evaluación pulmonar, matidez a la percusión de la base del hemitórax derecho disminución del murmullo vesicular y egofonía. En el abdomen, hepatomegalia de 17 cm de altura y esplenomegalia de 16 cm, sin evidencia de masas. Signos de sinovitis en codo izquierdo, rodilla izquierda y tobillo izquierdo.

Los exámenes de laboratorio se muestran en la tabla 1.

En la TEM de tórax (figura 1a) se evidenció una tumoración heterogénea en el mediastino anterior, de aproximadamente 80 mm x 90 mm, de bordes bien definidos, con calcificaciones en su interior, además de engrosamiento pleural y efusión loculada bilateral. En la TEM abdominal (figura 1b) se observa hepatoesplenomegalia de 17 cm y 16 cm, respectivamente, además de adenopatías retroperitoneales de hasta 13 mm.

El estudio de médula ósea: infiltrado linfocítico difuso con detención de la maduración mieloide. La biopsia de hueso: una médula con hiperplasia reactiva. En la citometría de flujo no hubo evidencia de células neoplásicas linfoides. La biopsia de un ganglio linfático cervical mostró distorsión arquitectural y manchas basofílicas que fueron reconocidas como cuerpos hematoxilínicos, lo cual fue indicativo de actividad lúpica. (Figura 2)

La paciente fue ingresada a cirugía para toma de biopsia de la tumoración mediastinal. Se tomó muestra de un tejido pardo claro de consistencia fibroelástica, no resecable. La patología reveló una estructura tímica conservada con lóbulos grandes constituidos principalmente por una población de linfocitos de diferentes tamaños, sin una

Tabla 1. Exámenes de laboratorio de la paciente.

Laboratorios	Resultados	Valores normales
Hemoglobina	7,0 g/dL	12-14 g/dL
Frotis periférico	Normocitosis, normocromía	
Leucocitos	2 930/mm ³	5 000-10 000/mm ³
Neutrófilos	18%	50-65%
Linfocitos	75%	25-40%
Plaquetas	196 600 / mm ³	150 000-450 000/mm ³
Proteínas totales	10,27 g/Dl	6,5-8,3 g/dL
Albumina	2,94	3,5-5,2 g/dL
Globulina	7,33 g/dL	2,5-3,0 g/dL
B2 microglobulina	6,89 mg/L	0,8-2,2 mg/L
Ácido úrico	9,4 mg	2,5-7,0 mg
VSG	140 mm/h	0-20 mm/h
PCR	4,4 UI/mL	□0,05 UI/mL
DHL	326 mg/dL	240-480 mg/dL
ANA	1/320 patrón homogéneo	
Anti DNA	negativo	
Complemento C3	78 mg/dL	90-180 mg/dL
Complemento C4	13 mg/dL	10-40 mg/dL
Proteinograma electroforético	Marcado incremento de gamma globulina con banda monoclonal	

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; DHL: deshidrogenasa láctica; ANA: anticuerpos antinucleares.

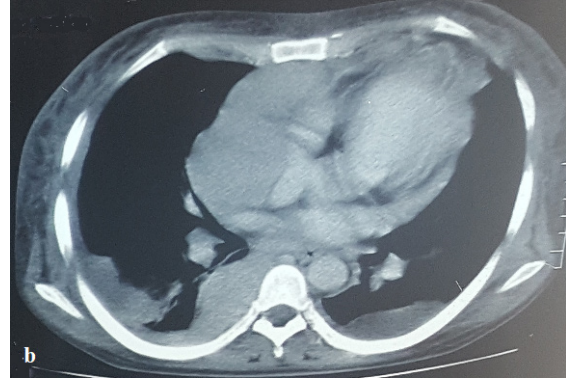
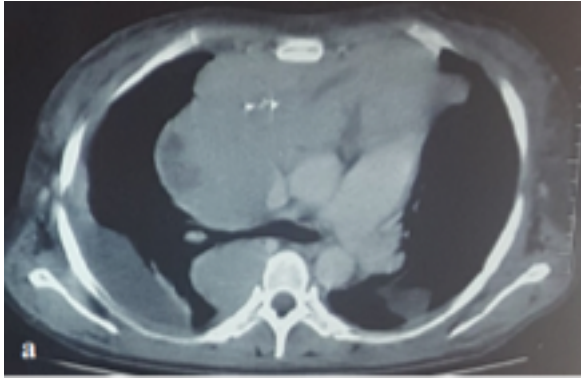


Figura 1a y b. Tomografía de tórax: masa mediastinal y derrame pleural loculado bilateral.

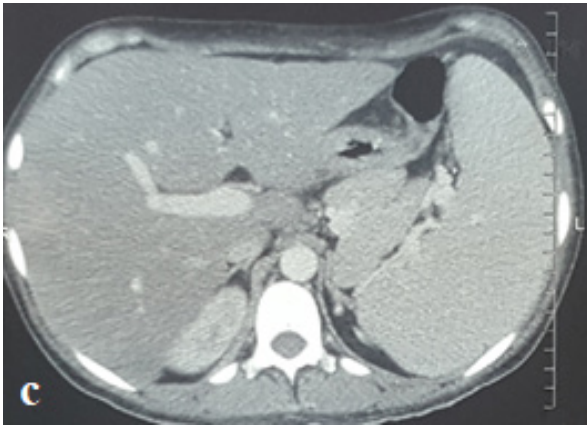


Figura 1c. Tomografía abdominal: hepatoesplenomegalia.

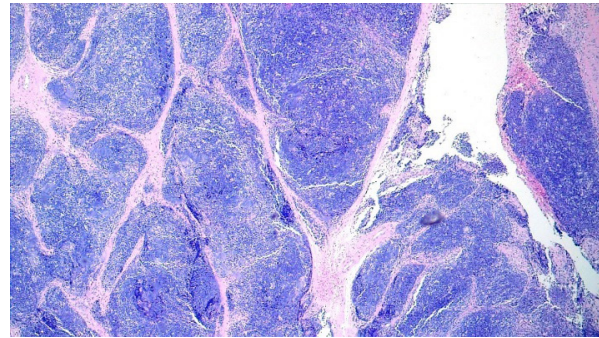


Figura 3. Microscopia de tumoración mediastinal compatible con estructura tímica.

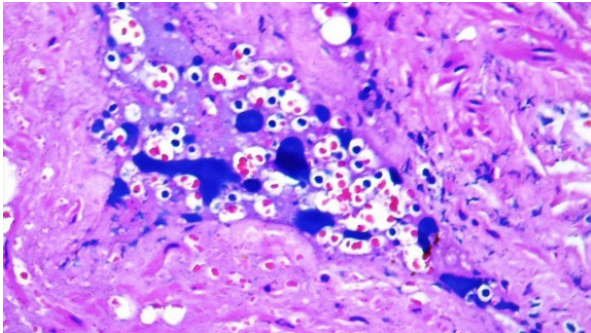


Figura 2. Cuerpos hematoxilínicos en ganglio linfático con distorsión arquitectural.

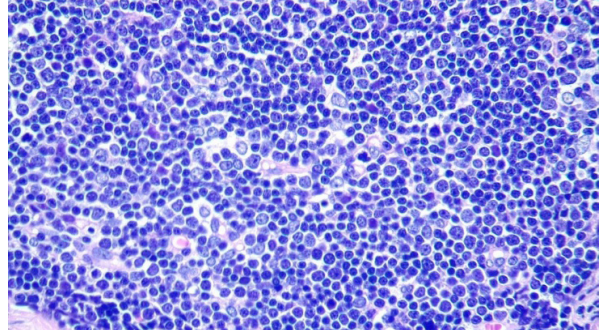


Figura 4. Estructura tímica compuesta por población de linfocitos de diferentes tamaños, sin una diferenciación clara entre médula y corteza.

diferenciación clara entre médula y corteza (figuras 3 y 4). La inmunohistoquímica (figura 5) mostró infiltrado compuesto de células T inmaduras (CD3 y TdT positivos) con una red de células epiteliales (panqueratina positivo), un índice proliferativo alto (Ki-67: 60%) y CD20 negativo. Con todos estos criterios se estableció el diagnóstico de timoma B1 en estadio IV de Masaoka-Koga por invasión pleural y probable diseminación linfática.

No se realizó resección quirúrgica de la tumoración por tratarse de un timoma en estadio avanzado. La paciente recibió tratamiento de quimioterapia con cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y dexametasona, con lo que se mantuvo una estabilización de la enfermedad por unos meses.

DISCUSIÓN

Los tumores del timo son neoplasias poco frecuentes. Se reporta una incidencia de 0,17 por 100 000 habitantes por año en Europa y representan el 20% de los tumores del mediastino anterior.^{1,2} Se presentan con mayor frecuencia en la edad media y más aún en la séptima década de vida, sin diferencia entre varones y mujeres.³ El 30 % de casos suele detectarse como un hallazgo incidental. También pueden manifestarse con síntomas locales como dolor precordial, disnea, tos, síndrome de vena cava superior o estar asociados a síndromes paraneoplásicos.^{2,4}

Es bien conocida la asociación entre timoma y enfermedades autoinmunes. Se reporta una incidencia de hasta el 55% de enfermedades autoinmunes en pacientes con timoma.⁵ La principal entidad asociada es la miastenia gravis (15-

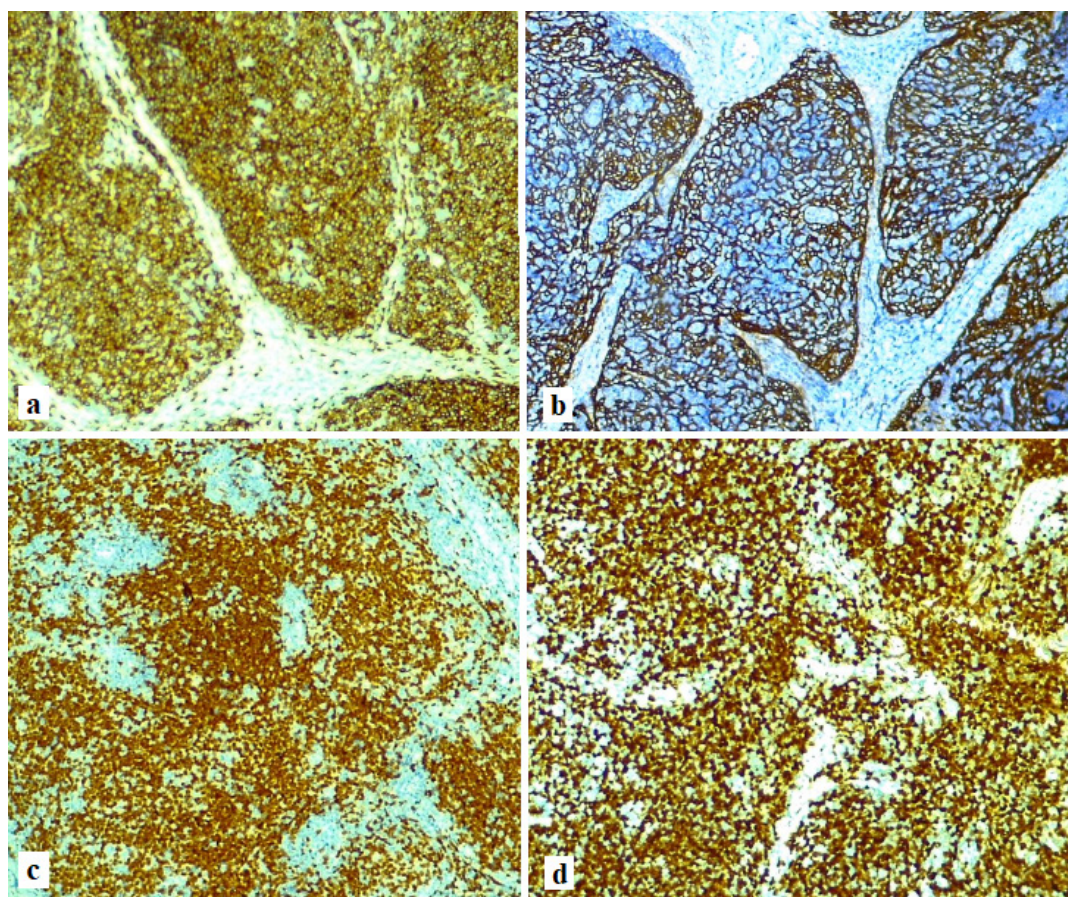


Figura 5. Inmunohistoquímica de tumoración mediastinal: a. CD3 (+) b. panqueratina (+) c. TdT (+) d. Ki-67: 60%

20%), seguida de la aplasia pura de glóbulos rojos (15%) y LES, como en nuestro caso.^{5,6} Estos fenómenos suelen presentarse antes de la timectomía pero pueden aparecer también posterior a esta, por lo cual son impredecibles.⁶ Se han propuesto diversas teorías para explicar los fenómenos autoinmunes asociados al timoma. Estas se basan en el fracaso de la selección de linfocitos T autotolerantes. La teoría de escape plantea que algunos linfocitos no pasarían por la médula tímica, donde se induce la autotolerancia; la teoría genética sugiere que en las células tumorales se originarían linfocitos autorreactivos con mutaciones genéticas; y, otra teoría implica el defecto de expresión del factor regulador autoinmune, que alteraría la selección de linfocitos T que reaccionan contra el complejo mayor de histocompatibilidad.^{1,5,6}

El timoma representa un bajo porcentaje entre las neoplasias asociadas a LES. Los datos señalan un aumento del 10 a 15% en la frecuencia de malignidades en pacientes con LES,⁷⁻⁹ especialmente su asociación con neoplasias hematológicas, siendo el linfoma el tipo más frecuente, como pudo haberse sospechado inicialmente en nuestro caso.^{10,11} La asociación de LES con timoma es poco frecuente (2%) y suele sospecharse ante la aparición de LES en edad avanzada. ¹²⁻¹³ La cronología de aparición

entre timoma y LES es variable, incluso en algunos casos pueden ser concurrentes.¹³

En los casos de asociación de timoma y LES, el tratamiento de uno no parece influir sobre el otro.¹²⁻¹⁴ Los timomas en estadios avanzados con metástasis extratorácica requerirán de regímenes de quimioterapia con cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida, asociada o no a prednisona. En los timomas localizados o con metástasis únicas puede, además, considerarse la resección quirúrgica con posterior radioterapia.¹⁵

En nuestro país son pocos los casos reportados de timoma y ninguno en relación a LES. En este caso se reporta una paciente con LES activo asociado a un timoma tipo B1 de OMS, con un estadio IV avanzado de Masaoka-Koga por invasión pleural. Dentro del diagnóstico diferencial se debe considerar al linfoma como primera posibilidad. El LES activo al momento del diagnóstico del timoma, las adenopatías múltiples y las citopenias se reportan también en otros casos, como el descrito por Bozzolo. ¹³ El estadio avanzado de la enfermedad es contrario a lo esperado para un timoma B1, según la literatura.

En conclusión, el timoma, aunque poco frecuente, es una de las neoplasias a considerar cuando nos enfrentamos a un paciente con LES y una tumoración mediastinal anterior.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, Shoenfeld Y. Timoma y autoinmunidad. *Cell Mol Immunol.* 2011; 8 (3): 199-202.
2. Grosch H, Hoffmann H, Weis CA, Thomas M. Thymus cancers: A clinical observation. *Pathologie.* 2016;37 (1): 91-105.
3. Marx A, Weis C, Ströbel P. Thymomas. *Pathologie.* 2016; 37 (5): 412-24.
4. Salinas G, Basadre C, Carranza E, Gallo M, Montenegro X. Tumor de mediastino anterior en un paciente varón de 28 años. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Horiz Med.* 2012; 12 (1): 48-54.
5. Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Troncet F et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and 3 literature review. *Autoimmunity Reviews.* 2015; 15 (1): 82-92
6. Jamilloux Y, Frih H, Bernard C, Broussolle C, Petiot P, Girard N et al. Thymoma and autoimmune diseases. *La Revue de médecine interne.* 2018; 39: 17-26
7. Noureldine H, Nour-Eldine W, Hodroj M, Noureldine M, Taher A, Uthman I. Hematological malignancies in connective tissue diseases. *Lupus.* 2020; 29 (3): 225-235.
8. Azrielant S, Tiosano S, Watad A, Mahroum N, Whitby A, Comaneshter D et al. Correlation between systemic lupus erythematosus and malignancies: a cross-sectional population-based study. *Immunol Res.* 2017; 65 (2): 464-469.
9. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20 (1): 270.
10. Ladouceur A, Clarke A, Ramsey-Goldman R, Bernatsky S. Malignancies in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2019, 31 (6): 678-681
11. Cloutier B, Clarke A, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Hansen J, Bernatsky S. Systemic lupus erythematosus and malignancies: A review article. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2014; 40 (3): 497-506.
12. Noël N, Le Roy A, Hot A, Saadoun D, Lazaro E, Lévesque H et al. Systemic lupus erythematosus associated with thymoma: A fifteen-year observational study in France. *Autoimmunity Reviews.* 2020; 19 (3): 102464.
13. Bozzolo E, Bellone M, Quaroni N, Voci C, Sabbadini M. Thymoma associated with systemic lupus erythematosus and immunologic abnormalities. *Lupus.* 2000; 9 (2): 151-154
14. Liu R, Rashid A, Yeow K, Nicolle M, Inculet R. Thymoma-associated myasthenia gravis in a young adult with development of paraneoplastic limbic encephalitis and systemic lupus erythematosus post-thymectomy: A case report. *Cureus.* 2018; 10 (11): e3581.
15. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guideline in oncology. Thymomas and thymic carcinomas. 2020. [citado 1 febrero 2021]. URL disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thymic.pdf

CORRESPONDENCIA

Kattia Arribasplata-Purizaca
kattia.arribasplata@unmsm.edu.pe

Fecha de recepción: 31-01-2021.

Fecha de aceptación: 15-02-2021.