

TIMOMA, SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS Y SISTEMA INMUNE

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Manzano N, Fuente L, Zylberman M.

Timoma, síndromes paraneoplásicos y sistema inmu-ne. *Rev Arg*

Med 2022;10[1]:65-68

<http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/693>

THYMOMA, PARANEOPLASTIC SYNDROMES AND THE IMMUNE SYSTEM

Natalia Manzano,¹ Lucía Fuente,² Marcelo Zylberman³

Recibido: 2 de noviembre de 2021.

Aceptado: 10 de diciembre de 2021.

¹ Especialista en Medicina Interna, especialista en Inmunología Clínica. Instituto Alexander Fleming, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Especialista en Hematología. Unidad de Trasplante Hematopoyético, Instituto Alexander Fleming, Ciudad de Buenos Aires.

³ Profesor adjunto de Medicina Interna por la UBA. Doctor en Medicina. Fellow del American College of Physicians. Jefe del Departamento de Medicina del Instituto Alexander Fleming, Ciudad de Buenos Aires.

RESUMEN

El timoma es un tumor poco frecuente. Al afectar un órgano central para el sistema inmune, principalmente implicado en la maduración linfocitaria, puede presentar como manifestaciones paraneoplásicas múltiples patologías inmunológicas, algunas de ellas expresadas como enfermedades autoinmunes y otras como inmunodeficiencias adquiridas, con un espectro de gravedad variable. Característicamente no presentan asociación temporal con la enfermedad oncológica, por lo que para detectarlos se requiere alta sospecha clínica. Presentamos aquí un caso de trombocitopenia amegacariocítica adquirida y un caso de síndrome de Good en pacientes con timoma.

PALABRAS CLAVE. Timoma, síndrome paraneoplásico, autoinmunidad, síndrome de Good, trombocitopenia amegacariocítica adquirida.

ABSTRACT

Thymoma is a rare disease. By affecting a central organ for the immune system, mainly involved in lymphocyte maturation, it can present itself as paraneoplastic manifestations, some of them expressed as autoimmune diseases or as acquired immunodeficiencies, with a widely spectrum of severity. Typically, they do not have a temporal association with oncological status of disease and its detection requires a high degree of clinical suspicion. We present a case of acquired amegakaryocytic thrombocytopenia and another with Good syndrome in patients with thymoma.

KEY WORDS. *Thymoma, paraneoplastic syndrome, autoimmunity, Good syndrome, acquired amegakaryocytic thrombocytopenia.*

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Marcelo Zylberman. Correo electrónico:

mzylberman@alexanderfleming.org

Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180,

Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Los timomas son las neoplasias del mediastino anterior más comunes del adulto. El sistema de clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los divide según el origen en: 1) tipo A, de origen cortical (células epiteliales); 2) tipo B, de origen medular, que conllevan peor pronóstico y que, a su vez, se subdividen en B1, B2 y B3 en función de la proporción de linfocitos y de la atipia de las células epiteliales; 3) tipo AB, que presentan rasgos característicos del tipo A con un componente linfocitario de densidad variable, y 4) tipo C, caracterizados por la atipia citológica y pérdida de las características organotípicas, sinónimo de carcinoma tímico. Hasta el 50% de los timomas tienen más de un patrón histológico (AB) (1).

Entre un tercio y la mitad de los casos de timomas presentan algún síndrome paraneoplásico (SPN) como manifestación inicial de la enfermedad, pero los SPN pueden diagnosticarse concomitante o posteriormente a la resección quirúrgica de la masa mediastinal. La miastenia gravis es el más frecuente de los SPN, pero entre el 10% y el 15% de los pacientes tienen otros SPN y del 4% al 7% tienen más de un SPN asociado o no a la miastenia gravis (2).

Presentamos dos pacientes que acudieron a nuestra institución con diagnóstico de timoma y SPN más allá de la miastenia gravis.

Caso clínico 1

Una mujer de 69 años a la cual en 2017 se le diagnosticó miastenia gravis y timoma tipo AB; se operó y completó cuatro ciclos de quimioterapia (cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida), bromuro de piridostigmina y dosis bajas de esteroides. En octubre de 2020 se le diagnosticó aplasia pura de células rojas en contexto de recaída de la enfermedad; recibió seis cursos de carboplatino/paclitaxel, interrumpidos por plaquetopenia, que continuaba hasta el momento de la internación en abril de 2021.

Ingresó a nuestra institución por neumonía severa por SARS-CoV-2; presentaba trombocitopenia de 11.000 cél./mm^3 (interpretada como secundaria a la quimioterapia o la infección viral), con recuperación parcial del recuento. La evolución fue tórpida, con ajustes de tratamiento de la miastenia y mal manejo de las secreciones. Evolucionó con recuentos de plaquetas menores a 10.000 cél./mm^3 , sin sangrados mayores. Con sospecha de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) se inició la administración de dexametasona 40 mg día por cuatro días, sin mejoría. En la punción de médula ósea se observó ausencia de megacariocitos. La citometría de flujo no presentó células patológicas y la anatomía patológica informó celularidad del 60%, con progenie mieloide aumentada e hipoplasia

de serie eritroide y megacariocítica. Se interpretó como trombocitopenia amegacariocítica adquirida; bajo la administración de ciclosporina 200 mg/12 h y meprednisona 40 mg/día, logró recuperación del recuento plaquetario a partir del séptimo día de tratamiento.

Actualmente se encuentra en seguimiento ambulatorio, bajo tratamiento con ciclosporina (mantiene un rango de 150-200 ng/ml), sin anemia ni trombocitopenia, en evaluación de una tercera línea de tratamiento oncológico.

Caso clínico 2

Un hombre de 59 años que consultó en 2019 por anemia sintomática y a quien se le diagnosticó aplasia pura de células rojas y hallazgo de masa mediastinal anterosuperior. Con el diagnóstico de timoma, se inició quimioterapia neoadyuvante con cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida por cuatro ciclos; luego de ello, se indicó cirugía (que confirmó la histología de timoma AB), parche de vena cava superior y posteriormente radioterapia mediastinal. En el momento de la cirugía su dosaje de inmunoglobulinas estaba dentro de los valores normales.

Se lo internó seis meses después de la cirugía, con infiltrados intersticiales bilaterales parcheados de base a vértice. El lavado broncoalveolar revela *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus (con carga viral elevada en plasma), por lo que se inicia tratamiento con ganciclovir y trimetoprima/sulfametoxazol. Presentó hipogammaglobulinemia severa (IgG <100 mg/dl, IgM <25 mg/dl e IgA >25 mg/dl) y recuentos de CD 20+ <1 %, linfopenia significativa (CD 4+ de 133 cél./ul y CD 8+ de 150 cél./ul); se diagnosticó síndrome de Good asociado a timoma.

Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio con reposición mensual de inmunoglobulina humana y profilaxis secundarias (valganciclovir y trimetoprima/sulfametoxazol). Se mantuvo el déficit de linfocitos CD4+ y presentó infecciones recurrentes por *Cryptosporidium parvum*, sin evidencia de recaída de la enfermedad.

Discusión

El timo es un órgano clave para establecer la tolerancia inmunológica central, y si bien se cree que su función disminuye con la edad, la evidencia actual sugiere que su actividad se mantiene durante la edad adulta y puede ser fundamental para la reconstitución inmune.

Los tumores epiteliales tímicos conducen a una timopoyesis defectuosa por: a) disminución de la expresión epitelial del regulador autoinmune, enzima encargada de la presentación antigénica a lo largo de la maduración de los linfocitos T dentro del timo, y b) disminución del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II (in-

volucradas en la presentación antigénica al linfocito T) (3). El crecimiento desregulado de células epiteliales tímicas da lugar a una selección aberrante de células T y complicaciones autoinmunitarias manifestadas como SPN.

La arquitectura tímica cumple un papel fundamental en el desarrollo y selección de las células T. Para producir un repertorio diverso de receptores T CD4 y CD8, resulta esencial generar células T reguladoras y eliminar las células T autorreactivas. Durante el desarrollo normal, los progenitores de células T deben atravesar los diferentes compartimentos tímicos: la unión corticomedular, la corteza y la médula, para convertirse en linfocitos T maduros. En la corteza tímica, se someten a una selección positiva, donde los timocitos que no reaccionan con el MHC de clase II mueren por apoptosis. Las células seleccionadas serán capaces de reaccionar sólo al antígeno presentado junto con MHC de clase II. A continuación, se someten a una selección negativa en la médula tímica, que eliminan los linfocitos que reaccionan en demasía con los autoantígenos (4).

Los mecanismos de la enfermedad autoinmunitaria en el timoma no están del todo claros, pero el tema es centro de varias hipótesis: la hipótesis de escape postula que, debido al entorno tumoral tímico desorganizado, los timocitos no están sujetos al paso a través de la médula y, por lo tanto, "escapan" de la selección negativa. La hipótesis genética propone que la timopoyesis anormal es causada por células neoplásicas que proliferan rápidamente, con propensión a anomalías genéticas (como expresión alterada de MHC, lo cual disminuye la señalización del receptor del linfocito T (TCR) dependiente de MHC y la selección positiva alterada) y consecuentemente hay mayor autorreactividad (4).

Los timomas presentan un amplio espectro de SPN no estrictamente relacionados con la evolución de la enfermedad. El timo es altamente susceptible a los factores disruptivos causados por el desarrollo y crecimiento de los tumores. Las células T se convierten en células inmunes competentes en el timo, pueden adoptar un comportamiento autorreactivo y convertirse en el desencadenante de enfermedades autoinmunes o SPN, que afectan a numerosos órganos y tejidos del cuerpo humano. Si bien la miastenia gravis es el SPN más prevalente, se han descrito otros, con afectaciones variadas de la economía: trastornos neurológicos, cardiovasculares, gastrointestinales, hematológicos, dermatológicos, endocrinos o sistémicos.

Otra entidad que se asocia al timoma, pero no con exclusividad, es el síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico, condición clínica poco frecuente caracterizada por fenotipos clínicos heterogéneos que dependen de la activación de respuestas inmunes humorales y celulares. Clínicamente, estos pacientes se presentan de manera similar a la enfermedad de injerto contra huésped, y los blancos más frecuentes son la piel, el tubo digesti-

vo y el hígado (5). Este trastorno está asociado con una profunda alteración de la tolerancia inmunitaria periférica frente a los autoantígenos humanos. Revisaremos brevemente los SPN que presentaron nuestros pacientes.

Trombocitopenia amegacariocítica adquirida

La trombocitopenia amegacariocítica adquirida es una entidad poco conocida, descrita por Korn en 1962. Se caracteriza por trombocitopenia marcada con ausencia selectiva de megacariocitos y precursores mieloides normales en la biopsia de la médula ósea, con celularidad medular normal o disminuida. El mecanismo autoinmune que lleva a su desarrollo no está claro: se postula que el trastorno incluye tanto la inmunidad celular (linfocitos T que inhiben el linaje de megacariocitos obtenidos de estos pacientes) como la humoral (presencia de anticuerpos IgG antitrombopoyetina).

En la mayoría de los casos publicados, la entidad se asocia a la presencia de aplasia pura de células rojas (resultado del daño mediado por linfocitos T de las células precursoras o progenitoras eritroides), y puede evolucionar a anemia aplásica. No se han establecido pautas de tratamiento para esta entidad. En base al mecanismo de inmunidad propuesto se indican inmunosupresores (esteroides más ciclosporina, ciclofosfamida, timoglobulina, o en algunos casos trasplante de médula ósea), y de presentar masa mediastinal en el diagnóstico, timectomía (6).

La rápida progresión de la aplasia pura de células rojas y la trombocitopenia amegacariocítica a anemia aplásica sugiere que los pacientes con trombocitopenia amegacariocítica pueden tener un curso de la enfermedad más agresivo que los pacientes con aplasia pura de células rojas asociada a timoma. Algunos autores la interpretan como un rasgo temprano de anemia aplásica inminente.

Síndrome de Good

La asociación entre timoma e inmunodeficiencia fue identificada por primera vez en 1954 por Robert Good, quien describió un caso de timoma e hipogammaglobulinemia en un adulto; se ve en el 6-11% de los pacientes con timoma (7). Se desconocen la causa y la patogenia de este trastorno, aunque existe alguna evidencia de que el defecto básico puede estar en la detención de las células B pre-B, y la maduración alterada de la médula ósea.

El síndrome de Good es una causa poco común de inmunodeficiencia combinada de células B y T en adultos. Las características clínicas son la mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas por organismos encapsulados, infecciones víricas y fúngicas oportunistas (8). Las anomalías inmunológicas más constantes son la hipogammaglobulinemia y el número bajo o inexistente de células

B en sangre periférica, linfopenia CD4+, relación anormal de células T CD4+/CD8+ y respuestas mitogénicas deficientes de células T.

La terapia del síndrome de Good se basa en el tratamiento quirúrgico del timoma y en aquellos con tumores localmente avanzados, radioterapia y quimioterapia combinada, aunque no siempre se revierten las anomalías inmunológicas. La deficiencia de anticuerpos requiere tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina humana, así como profilaxis primarias y secundarias de las infecciones oportunistas que se considere según el caso.

Conclusión

El timoma es un tumor poco frecuente y el comportamiento inmunológico es muy variado. La detección de las patologías asociadas, sean SPN o inmunodeficiencias y sus apariciones atemporales, requiere alta sospecha clínica por parte de los médicos tratantes.

La variedad de trastornos asociados deja en claro el lugar central que ocupa el timo en el desarrollo y en la actividad del sistema inmune, y puede desestimarse la hipótesis de que este órgano pierde su actividad al alcanzar la edad adulta. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Zhao J, Bhatnagar V, Ding L, et al. A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:306-14
2. Lippner E, Lewis D, Robinson W, Katsumoto T. Paraneoplastic and therapy-related immune complications in thymic malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:62-8
3. Jansen A, Van Deuren M, Miller J, et al. Prognosis of Good syndrome: mortality and morbidity of thymoma associated immunodeficiency in perspective. *Clin Immunol* 2016;171:12-7
4. Weksler B, Lu B. Alterations of the immune system in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2014; 9:S137-S142
5. Blum T, Misch D, Kollmeier J, et al. Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma. *J Thorac Dis* 2020;12:7571-90
6. Gay C, William W (h), Wang S, et al. Thymoma complicated by acquired megakaryocytic thrombocytopenia and pure red cell aplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1505-09
7. Kellerher P, Misbah S. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003;56: 6-12
8. Malphettes M, Gérard L, Galicier L, et al. Good syndrome: an adult onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications. *Clin Infect Dis* 2015;61:9-13