

TIMOMA ASOCIADO A HIPOGAMAGLOBULINEMIA Y APLASIA PURA DE LA SERIE
ROJA: REPORTE DE UN CASO

Juan Briones¹, Mirentxu Iruretagoyena⁴, Héctor Galindo¹, Claudia Ortega², Pablo Zoroquiain³, José
Valvuenas³, Francisco Acevedo¹, Mauricio Ocqueteau¹, Cesar Sánchez¹

Departamento de Hematología-Oncología¹

Departamento de Radiología²

Departamento de Anatomía Patológica³

Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología⁴

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Correspondencia a:

Dr. Cesar Sánchez R.

Departamento Hematología-Oncología

Centro de Cáncer

Pontificia Universidad Católica de Chile

Diagonal Paraguay 319

Santiago, Chile

E-mail csanchez@med.puc.cl

Fono: 56-2- 3546919

RESUMEN

Los timomas son neoplasias que se originan del timo y se desarrollan en el mediastino anterior. Es común su asociación a una variedad de desordenes sistémicos y autoinmunes, tales como, la aplasia pura de serie roja, hipogammaglobulinemia, pancitopenia, enfermedades del colágeno y, más comúnmente, miastenia gravis. La presencia de infecciones intercurrentes, especialmente diarrea y neumonía, en presencia de depleción de linfocitos B e hipogammaglobulinemia es conocida como síndrome de Good y puede afectar hasta un 5% de los pacientes con timoma. Si bien, la anemia está presente en el 50-86% de los pacientes con síndrome de Good, solo el 41,9% de los casos se presenta con aplasia pura de la serie roja. La concomitancia de estas dos entidades ha sido escasamente reportada.

Describimos el caso de un hombre de 55 años, con diagnostico de timoma avanzado, que durante la progresión de su enfermedad cursa con cuadro clínico sugerente de síndrome de Good y aplasia pura de serie roja. Además realizamos una breve revisión de la literatura de esta asociación, sus características clínicas y tratamiento.

Numero de palabras: 174

Key words: Thymoma, Pure red-cell aplasia, hypogammaglobulinemia

INTRODUCCION

Los timomas son neoplasias poco frecuentes, con una incidencia de 0,15 casos por 100.000 personas-año. Representan el 20-30% de las masas mediastínicas en los adultos.^{1,2} Habitualmente, se presentan con síntomas secundarios a la compresión local, como síntomas respiratorios o síndrome de vena cava superior. En otras ocasiones puede debutar con un síndrome paraneoplásico² los que incluyen: miastenia gravis, aplasia pura de serie roja, desordenes del tejido conectivo e hipogammaglobulinemia/síndrome de Good.^{1,2} El síndrome de Good afecta a menos del 5% de los pacientes con timomas.³ Las principales anormalidades inmunológicas descritas en este síndrome incluyen hipogammaglobulinemia, linfopenia de células B, inversión de la relación CD4/CD8, bajos niveles de linfocitos T CD4 y alteración de la respuesta mitogénica de las células T.⁴ La aplasia pura de la serie roja se describe en menos del 10% de los pacientes con timoma, y se caracteriza por falla en la eritropoyesis, con preservación de la granulopoyesis y megacariopoyesis.¹¹ La aplasia pura de serie roja puede ser el hallazgo inicial que lleva al diagnóstico de timoma o presentarse posterior al diagnóstico.

Reportamos el caso de un hombre de 55 años, con diagnóstico de timoma avanzado, que presenta durante su evolución hipogammaglobulinemia/síndrome de Good y aplasia pura de serie roja.

CASO CLINICO

Paciente de 53 años, sexo masculino, con antecedentes de diabetes mellitus 2y dislipidemia. Consulta por un mes de evolución de tos seca asociado a baja de peso de 10 kilogramos. Radiografía de tórax muestra ascenso de hemidiafragma izquierdo. Tomografía computada (TC) de tórax evidencia masa de mediastino anterior, sin evidencias de invasión de estructuras adyacentes (Fig.1). Se realiza biopsia guiada por TC de la masa mediastínica lo que confirma el diagnóstico de timoma, por lo que se decide realizar una timectomía, quedando con enfermedad macroscópica residual. La biopsia de la pieza quirúrgica informa un timoma tipo B1 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con infiltración del tejido conectivo subpericárdico y del tejido adiposo mediastínico, asociado a implantes pulmonares (Fig.2A a 2D). Etapa III de Masaoka. Tomografía computada con emisión de positrones (PET-CT) de control a los 3 meses, no muestra evidencias de diseminación local ni sistémica de timoma, por lo que se decide mantener controles clínicos. Durante periodo de seguimiento paciente presenta 2 episodios de neumonía.

Un año posterior a cirugía, paciente evoluciona con disnea de esfuerzo, asociada a deterioro progresivo de capacidad funcional. TC de Tórax (Fig.3) objetiva engrosamiento nodular pleural izquierdo, asociado a nódulos pulmonares ipsilaterales y adenopatías mediastínicas,

compatibles con recidiva tumoral. Por progresión sintomática de timoma, se decide inicio de quimioterapia paliativa con Ciclofosfamida, Doxorubicina, Cisplatino y Prednisona (CAPP_r).

Previo al inicio de tratamiento, paciente evoluciona con cuadro clínico compatible con neumonía con respuesta favorable a tratamiento antibiótico. Posterior al primer y segundo ciclo de CAPP_r, paciente debe ser hospitalizado por neutropenia febril, manejada en ambos casos satisfactoriamente con el uso de antibióticos y estimulante de colonias. Después de finalizado tercer ciclo de CAPP_r, paciente nuevamente es ingresado a hospital, por cuadro de dolor abdominal y diarrea abundante (30 episodios al día), asociada a mucosidad y sangrado. Laboratorio general no objetiva neutropenia (Tabla1). Estudio microbiológico negativo. Se complementa estudio con colonoscopia que muestra ulcera aislada en ciego, y cuya biopsia señala la presencia de algunas micro-hemorragias en lámina propia. Ante la sospecha de una hipogamaglobulinemia adquirida, se solicita cuantificación de inmunoglobulinas (Tabla 2) y subpoblaciones linfocitarias (Tabla 3) que confirman el diagnóstico de síndrome de Good. Por lo que se decide suplementar con inmunoglobulina intravenosa. Paciente es dado de alta en buenas condiciones para continuar manejo ambulatorio.

Tres meses después, paciente es nuevamente hospitalizado por cuadro clínico compatible con síndrome anémico. En el hemograma se objetiva anemia severa arregenerativa (Tabla1). Es manejado con transfusión de glóbulos rojos y se decide realizar biopsia de medula ósea, la cual es compatible con aplasia pura de serie roja (Fig.2E y 2F). Dentro de evaluación, se demuestra progresión radiológica de enfermedad por lo que se plantea quimioterapia de segunda línea con Paclitaxel y Carboplatino. Posterior a alta, paciente no ha vuelto a control clínico.

DISCUSION

La asociación entre timoma e hipogammaglobulinemia fue inicialmente descrita por el Dr. Robert Good en 1954.⁴ Actualmente, existen varias definiciones de síndrome de Good. Algunos autores lo definen, como un subtipo de inmunodeficiencia común variable (CVID), sin embargo, la depleción de linfocitos B periféricos asociadas al síndrome de Good, no son características de la CVID, la cual típicamente se relaciona con una alteración de la maduración de los linfocitos B.^{5,6} Otros, lo definen como una hipogammaglobulinemia relacionada a timoma, lo cual es consistente con el caso inicialmente descrito por el Dr. Good.⁵

Como se mencionó previamente, los pacientes con síndrome de Good tienen, en presencia de timoma, células B ausentes o disminuidas en sangre periférica, hipogammaglobulinemia y defectos en la inmunidad celular.^{2,7} La inmunodeficiencia es combinada, afectando la

respuesta humoral como la celular, predisponiendo a los pacientes a infecciones de vías respiratorias altas y bajas, similar a la CVID, como también a infecciones oportunistas observadas en pacientes portadores de VIH.^{2,8,9} El síndrome de Good se presenta más frecuentemente entre los 40 y 70 años², afectan por igual a ambos sexos y ocurre en menos del 5% de los pacientes con timoma.⁴ En relación al pronóstico, un 70% de los pacientes con síndrome de Good están vivos a 5 años comparado con casi un 100% de sobrevivida en los pacientes con agammaglobulinemia relacionada al cromosoma X y en la CVID.^{4,16}

Según una revisión sistemática, el diagnóstico de timoma precede a la documentación de hipogammaglobulinemia, infección o diarrea en el 42% de los pacientes. En este estudio, el timoma fue objetivado después del diagnóstico de hipogammaglobulinemia o infección, en el 19,7% de las personas. Alrededor del 37,9% de la población fueron diagnosticados simultáneamente.⁸

La patogénesis del síndrome de Good es desconocida. Sin embargo, se sugieren al menos 3 hipótesis: 1) citoquinas: la primera hipótesis surge de modelos murinos, que demostraron que citoquinas tales como la limitina, una citoquina tipo interferón producida por una línea celular del estroma de la médula ósea, es capaz de influir en el crecimiento y la diferenciación de precursores de células B, causando detención o alteración de la maduración celular.^{5,10} 2) Muchos pacientes con síndrome de Good experimentan infecciones oportunistas asociadas a defectos en la inmunidad celular, sugiriendo la pérdida de células T CD4 de memoria o “naive”.^{4,5} 3) autoinmunidad: estudios de síndromes paraneoplásicos en timoma, tales como aplasia pura de serie roja, muestran que autoanticuerpos o linfocitos T autoreactivos podrían de forma directa o indirecta inhibir la eritropoyesis, sugiriendo que la pérdida de función de las células B podría ser secundario a destrucción inmune.⁵

La infección más común en estos pacientes es la neumonía recurrente, secundaria a organismos encapsulados (respuesta humoral). También experimentan infecciones oportunistas, como retinitis o colitis por citomegalovirus, infección mucocutánea por *Candida*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, entre otras (respuesta celular).^{4,9}

La diarrea ha sido reportada en casi la mitad de los pacientes con síndrome de Good. Los mecanismos por los cuales la hipogammaglobulinemia y timoma causan diarrea son poco claros. Se ha postulado que podría estar relacionado a atrofia vellositaria, la cual podría resolverse con el restablecimiento del estado inmunológico. Por otra parte, los pacientes son susceptibles a patógenos gastrointestinales, especialmente virus. Sin embargo, en muchas ocasiones ningún germen es identificado. Dentro de los casos, en que fue posible aislar un agente bacteriano, las enterobacterias fueron los patógenos más comunes. Otros patógenos aislados fueron *giardia lamblia* y citomegalovirus.^{2,4}

El uso de tratamiento de reemplazo con inmunoglobulinas, ha sido reportado en numerosos casos de pacientes con síndrome de Good, donde alrededor del 38% de los pacientes tiene disminución del número de infecciones después del tratamiento.^{2,8} Además, se asocia con disminución en el uso de antibióticos y en el número de hospitalizaciones. Otras formas de terapia reportadas en la literatura, son el tratamiento inmunosupresor, esplenectomía y plasmaferesis.^{8,13}

Las enfermedades autoinmunes, tales como aplasia pura de serie roja, miastenia gravis, diabetes mellitus, colitis ulcerosa y anemia hemolítica, pueden ocurrir en asociación con síndrome de Good.² Según una revisión sistemática de Kelesidis et al, aplasia pura de serie roja y la miastenia gravis, son las patologías autoinmunes más comúnmente asociadas a síndrome de Good, describiéndose en el 34,8% y 15,7% de los casos, respectivamente.⁸ Esta asociación, como se menciona previamente, sugiere el potencial rol de los autoanticuerpos o de la inmunidad mediada por células, en la patogénesis de la hipogammaglobulinemia.⁵

La aplasia pura de serie roja, suele ser diagnosticada en un periodo cercano al diagnóstico de timoma. En una serie de la Clínica Mayo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados dentro de un mes del diagnóstico de timoma y el resto entre 4 y 117 meses desde la resección del timoma.¹¹

Según revisión de la literatura existente, el tratamiento de la aplasia pura de serie roja asociada a timoma, se basa en el manejo de la patología de base, terapia transfusional de soporte y tratamiento inmunosupresor.^{11,12,14,15}

En nuestro caso, el paciente fue diagnosticado con síndrome de Good y aplasia pura de serie roja, 2 años después del diagnóstico de timoma, en relación a recidiva tumoral, y en contexto de infecciones intercurrentes asociadas a síndrome anémico.

Actualmente, no existen datos sólidos en la literatura en relación al tratamiento de pacientes con síndrome de Good, aplasia pura de serie roja y timoma. En nuestro paciente decimos tratar recurrencia de patología de base con quimioterapia, tratamiento de suplementación con gammaglobulina intravenosa y terapia transfusional de soporte según necesidad.

CONCLUSIONES

La asociación de síndrome de Good asociado a aplasia pura de la serie roja en contexto de timoma ha sido escasamente reportada en la literatura. La presencia de infecciones intercurrentes asociado a anemia severa sin clara etiología deben hacer sospechar su diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Tomaszek S, Wigle D y Keshavjee S (2009) Thymomas: Review of Current Clinical Practice. *Ann Thorac Surg* 87, 1973-1980.
2. Joven M, Palalay P y Sonido C (2013) Case Report and Literature Review on Good's Syndrome, a Form of Acquired Immunodeficiency Associated with Thymomas. *Hawai'i Journal of Medicine and Public Health* 72, 56-62.
3. Ling-Ping C, Jui-Shan T y Wei-Ming L (2012) Myelodysplasia followed by Good's Syndrome: A unique manifestation associated with thymoma. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 28, 236-240.
4. Kelleher P y Misbah SA (2003) What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 56, 12-16.
5. Agarwal S y Cunningham-Rundles Ch (2007) Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of the literatura. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98, 185-190.
6. Bonilla F, Bernstein I y Khan D (2005) Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 94(suppl 1), S1-63.
7. Kitamura A, Takiguchi Y y Tochigi N (2009) Durable hypogammaglobulinemia associated with thymoma (Good syndrome). *Inter Med* 48, 1749-1752.
8. Kelesidis T y Yang O (2010) Review: Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clinical Immunology* 135, 347-363.
9. Tarr P, Sneller M y Mechanic L (2001) Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine* 80, 123-133.
10. Oritani K, Medina KL y Tomiyama Y (2000) Limitin: an interferon-like cytokine that preferentially influences B-lymphocyte precursors. *Nat Med Immunol* 3, 659-666.
11. Thompson C y Steensma D (2006) Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *British Journal of Haematology* 135, 405-407.
12. Chen-Sung L, Yuan-Bin Y y Han-Shui H (2009) Pure Red Cell Aplasia and Hypogammaglobulinemia in a Patient with Thymoma. *J Chin Med Assoc* 72, 34-38.
13. Degos L, Faille A y Housset M (1982) Syndrome of neutrophil agranulocytosis, hypogammaglobulinemia, and thymoma. *Blood* 60, 968-972.
14. Masaoka A, Hashimoto T y Shibata K (1989) Thymomas associated with pure red cell aplasia: histologic and follow-up studies. *Cancer* 64, 1872-1878.
15. Kuo T y Shih LY (2001) Histologic types of thymoma associated with pure red cell aplasia: a study of five cases including a composite tumor of organoid thymoma associated with an unusual lipofibroadenoma. *Int J Surg Pathol* 9, 29-35.
16. Hermaszewski R y Webster A (1993) Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications, *Q. J. Med* 86, 31-42.

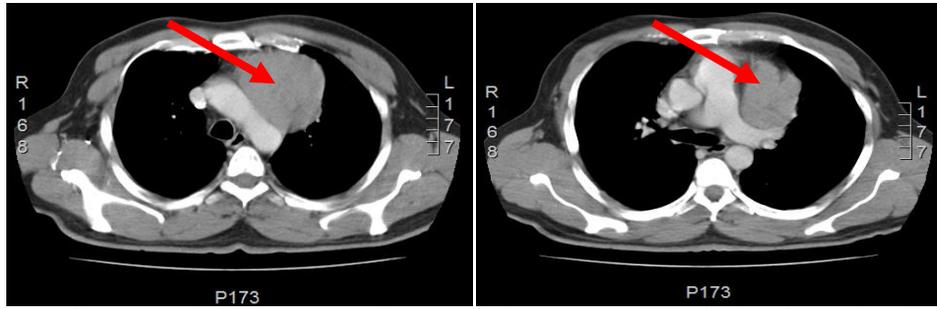


Figura 1: Tomografía computada de tórax muestra la presencia de una masa sólida (flecha roja) en el mediastino anterior, que alcanza un diámetro máximo de 7,5 cm. Esta masa presenta un fino plano de separación con las estructuras vasculares adyacentes y la cara posterior del esternón y cartílagos costales.

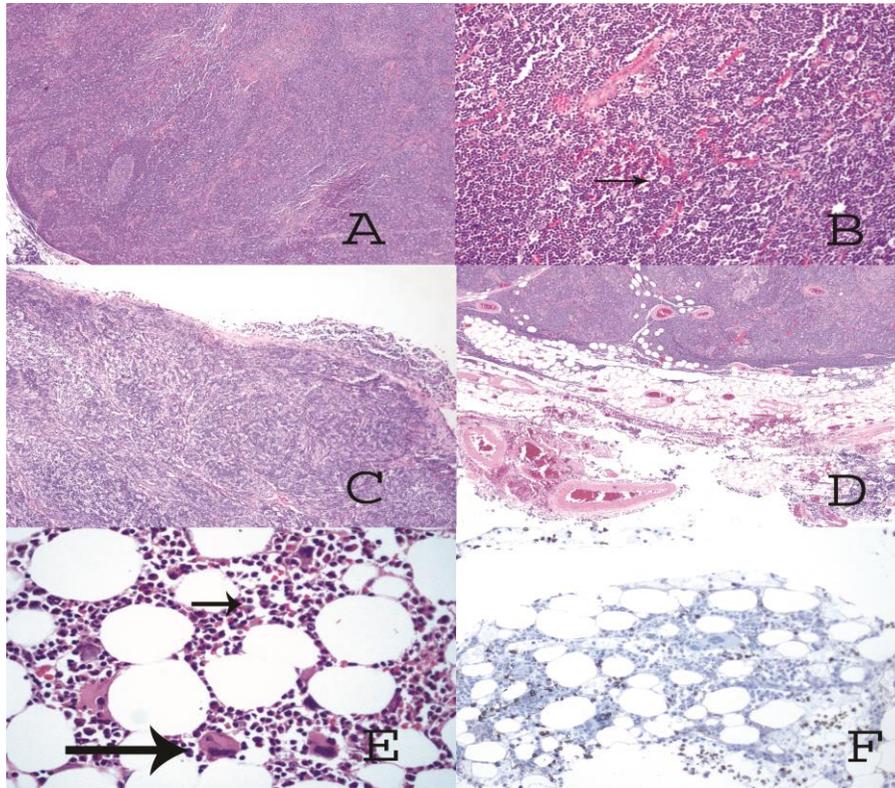


Figura 2: (A) Tumor sólido conformado por linfocitos con formación de centros germinales. (B) A mayor aumento se observan además células grandes (flecha) de citoplasma eosinófilo claro y núcleos redondeados (células epiteliales). (C) El tumor infiltra la pleura, traspasándola. (D) El tumor infiltra el tejido adiposo mediastínico. (E) Médula ósea hipocelular, sólo se reconocen megacariocitos (flecha grande) y elementos mieloides (flecha corta). (F) Tinción inmunohistoquímica contra glicoforina C sólo es positivo en glóbulos rojos; no se observan elementos precursores eritroides.

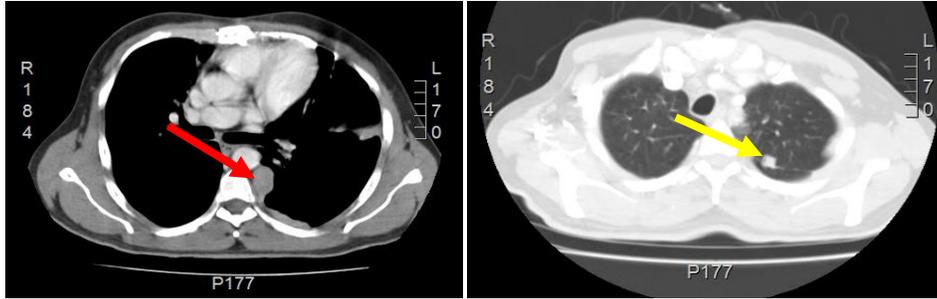


Figura 3: Tomografía computada de tórax muestra engrosamiento nodular pleural izquierdo predominantemente en recesos costofrénicos, identificando grandes masas este nivel (flecha roja). Múltiples nódulos yuxtacisurales izquierdos de hasta 13 mm (flecha amarilla).

Tabla1: Laboratorio general

Laboratorio	Al finalizar 3er ciclo QMT	Ultima hospitalización	Valores de Referencia
Hemoglobina	10,8	5,6	13,5-17,5 gr/dl
Reticulocitos		0	0,5-1,5%
Ferritina		1062 ng/ml	22-322 ng/ml
Ferremia		363 ug/dl	33-193 ug/dl

Tabla 2: Cuantificación de inmunoglobulinas

Cuantificación de inmunoglobulinas	Resultado	Valores de Referencia
IgG	479 mg/dl	700-1600 mg/dl
IgA	85 mg/dl	70-400 mg/dl
IgM	27 mg/dl	40-230 mg/dl

Tabla 3: Subpoblaciones linfocitarias

Recuento absoluto subpoblaciones linfocitarias	Resultado	Valores de Referencia
Linfocitos T totales	851,7 x mm ³	700-2100 x mm ³
Linfocitos T CD8	492,8 x mm ³	200-900 x mm ³
Linfocitos T CD4	295,9 x mm ³	300-1400 x mm ³
Linfocitos B	0 x mm ³	100-500 x mm ³
Células NK	73,5 x mm ³	90-600mm ³