

Timoma, Síndrome de Good y carcinoide intestinal: Caso clínico y revisión de la literatura

Juan Pablo Arancibia P.⁽¹⁾, Javier Brahm B.⁽²⁾ y Christian Jensen B.⁽²⁾

CASE REPORT: THYMOMA, GOOD'S SYNDROME AND INTESTINAL CARCINOID

The association of thymoma, with myasthenia gravis, pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia (Good's syndrome), has been described. We report a case of a 51 years old woman who after a surgical resection of a thymoma had several symptoms and study showed hypogammaglobulinemia. During the study of a persistent diarrhea a distal ileum carcinoid tumor was diagnosed. The forgotten association of thymoma and malignancies is of a great clinical significance. Evidence linking thymoma with other neoplasms is provided by the clinical literature.

Key words: Thymoma, Good's syndrome, carcinoid tumor, hypogammaglobulinemia.

Introducción

El timoma es el tumor más frecuente del mediastino anterior. Raramente se presenta en la niñez y su mayor incidencia está entre la cuarta y quinta década de la vida. Se asocia a síndromes paraneoplásicos, siendo el más frecuente la miastenia gravis, la anemia aplásica y la hipogammaglobulinemia¹. Cuando se asocia a esta última, se conoce como síndrome de Good y fue descrito por primera vez en 1954². Un 50% de los timomas se presentan como una masa asintomática en las radiografías de tórax solicitadas por otra causa, un 25% durante la evaluación de una miastenia gravis y un 25% se descubren por síntomas locales (tos, dolor torácico, disfagia y/o síndrome de vena cava superior). Entre un 17 y 28% de los casos se asocia a otros cánceres primarios, entre ellos los tumores carcinoideos. Para la mayoría de los pacientes que presentan un tumor localizado, la cirugía sigue siendo la terapia

más adecuada¹.

Presentamos el caso de una paciente con antecedentes de un timoma operado, un cuadro de inmunodepresión debido a la disminución de inmunoglobulinas y la aparición de un tumor carcinoide intestinal.

Caso clínico

Paciente de 51 años, sexo femenino, con antecedentes mórbidos de dislipidemia manejada con dieta y neumonía organizada criptogénica en tratamiento durante un mes con prednisona con buena respuesta clínica. Como hallazgo radiológico durante el estudio de su cuadro pulmonar, se encontró una masa en el mediastino que fue intervenida quirúrgicamente en enero del 2007 y cuyo estudio histopatológico mostró un timoma encapsulado mixto tipo AB. Durante el postoperatorio recibió omeprazol, moxifloxacino, lorazepam y anal-

⁽¹⁾ Becario.

⁽²⁾ Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

gésicos. En los controles posteriores los exámenes mostraron una bilirrubina total 0,7 mg/dL (0,2-1,1), fosfatasa alcalina 159 U/L (35-104), transaminasa oxalacética 126 U/L (17-59), transaminasa pirúvica 128 U/L (21-72), gamaglutamil transpeptidasa 27 U/L (17-73), actividad de protrombina 87% y un hemograma normal. En julio del 2007 aparecen malestar general, meteorismo, diarrea sin sangre ni mucosidades, baja de peso no cuantificada y aftas bucales a repetición. Su índice de masa corporal era de 27 y no presentaba alteraciones al examen físico. Por los antecedentes clínicos antes descritos se solicitaron exámenes complementarios: test de tolerancia a la glucosa normal, IgG 586 mg/dL (710-1540), IgA 66 mg/dl (60-490), IgM 10 mg/dl (42-261), ferritina y cinética de hierro normal, actividad de protrombina 100%, virus de la hepatitis B y C negativos y anticuerpos anti-nucleares, anti-mitocondriales, anti-músculo negativo liso negativo. La ecotomografía abdominal mostró signos sugerentes de esteatosis hepática anticuerpo-transglutaminasa, anti-endomisio, anti-sacaromices y anti-citoplasma de los neutrófilos todos negativos. Parasitológico seriado en deposiciones negativo, leucocitos fecales ausentes, la endoscopia digestiva alta fue normal y la colonoscopia mostró una lesión elevada, probablemente submucosa, en íleon distal (Figura 1). Una enterografía por TAC mostró un nódulo hipervascular en íleon distal compatible con un tumor carcinoide y un linfonodo mesentérico inespecífico. En ácido 5 hidroxindolacético en orina de 24 horas fue negativo y el octreoscan sólo mostró focos positivos para somatostatina en hemiabdomen derecho. El estudio histopatológico de las biopsias tomadas en la colonoscopia confirmó un tumor carcinoide de íleon distal y una colitis aguda focal inespecífica.

Durante sus controles posteriores persistió la diarrea y el malestar general, se mantuvo la hipogammaglobulinemia y se normalizaron las transaminasas pasando a un segundo plano la alteración hepática que fue sólo transitoria. Se solicitó para completar su estudio inmunológico un recuento de leucocitos y de linfocitos que mostró unos leucocitos totales de 9.200, linfocitos 14% (1.200), una relación CD4: CD8



Figura 1. En íleon distal inmediatamente previo a la válvula ileocecal se observa una lesión de aspecto submucoso.

de 0,7 (normal > 1) y un recuento de CD4 de 431 (600-1.500). Con estos antecedentes se solicitó una evaluación por inmunología diagnosticándose un síndrome de Good y se indicó la administración de inmunoglobulinas intravenosas.

Dos meses después de la primera consulta se hospitalizó para cirugía electiva del tumor realizándose una hemicolectomía derecha por video laparoscopia con criterio oncológico. El estudio de la pieza operatoria fue compatible con un carcinoma neuroendocrino bien diferenciado y se encontraron metástasis en 8 de 47 linfonodos examinados (Figuras 2 y 3). En el postoperatorio persistió la diarrea, por lo que se realizó un estudio funcional que fue compatible con sobrecrecimiento bacteriano, fue tratada con antibióticos cediendo posteriormente sus síntomas. En el control postquirúrgico en diciembre del 2007 la paciente se encontraba asintomática y un octreoscan de control al mes de su operación fue normal.

Revisión de la literatura

Timoma y su asociación con otras neoplasias

El timoma es el tumor más frecuente del mediastino anterior y es bien conocida la va-

riabilidad de sus manifestaciones clinicopatológicas. Aparte de la miastenia gravis, se han descrito un espectro de síndromes inmunológicos relacionados. La incidencia del timoma es de un 0,15/100.000 personas-año, es más frecuente en el sexo masculino y entre los 40 y 60 años de edad. No hay factores de riesgo conocidos para su aparición y se trata de una neoplasia maligna por su capacidad de invasión a otros tejidos⁴. La OMS clasifica a las neoplasias tímicas en 5 tipos histológicos, con significado pronóstico. Se conocen el tipo A (medular), tipo AB (mixto), tipo B1 y B2 (predominantemente cortical), tipo B3 (carcinoma bien diferenciado) y tipo C (carcinoma tímico). Según el tipo histológico, la supervivencia a 5 y 10 años para el tipo A es de entre 95 y 100%, para el tipo AB de 90 a 93%, para el tipo B1 de 85 a 89%, para el tipo B2 de 71 a 82%, para el tipo B3 de 40 a 71% respectivamente y para el tipo C de 23% a 5 años. La aparición de otras neoplasias en pacientes con timoma se ha descrito en un 3 a 28% con una incidencia promedio de un 17%⁶. Sin embargo, los estudios son escasos y la mayoría no proporciona detalles con respecto a las características clinicopatológicas. Aunque no es raro que esta asociación exista, considerando el papel del timo en la función inmunitaria, el mecanismo preciso de esta relación no está claro. La presencia de miastenia gravis, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia, se han asociado a la aparición de nuevas neoplasias en estos pacientes, pero esto no ha sido demostrado⁷. Se

ha sugerido que el timoma podría estar relacionado intrínsecamente con la aparición de nuevas neoplasias. En un estudio que abarcó 815 pacientes con timoma, se encontraron nuevas neoplasias en 81 pacientes entre 10 a 15 años después del diagnóstico del timoma. Un 28% murieron debido a sus segundas neoplasias y el riesgo acumulado para todas las segundas neoplasias fue de 9,8% y 12,8% respectivamente⁶. Esto sugiere que después del diagnóstico de un timoma, los pacientes deben ser vigilados clínicamente durante toda su vida, ya que después de 15 años, se estima la aparición de neoplasias extratímicas en un 12,5% de los pacientes.

Los sitios más frecuentes de las lesiones malignas extratímicas son los ganglios linfáticos (Linfoma no Hodgkin), el tracto gastrointestinal y los sarcomas de tejidos blandos⁴, pero se



Figura 2. Pieza quirúrgica. Se observa una lesión en íleon terminal a 2 cm de la válvula ileocecal, solevantada, amarillenta y no ulcerada.

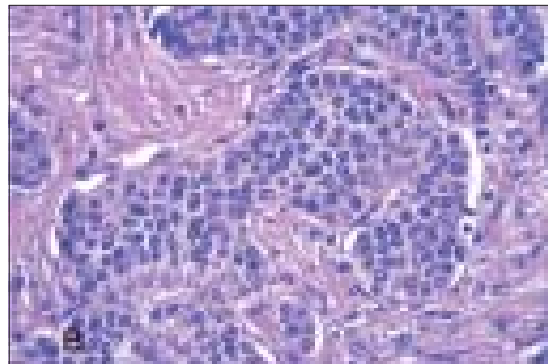
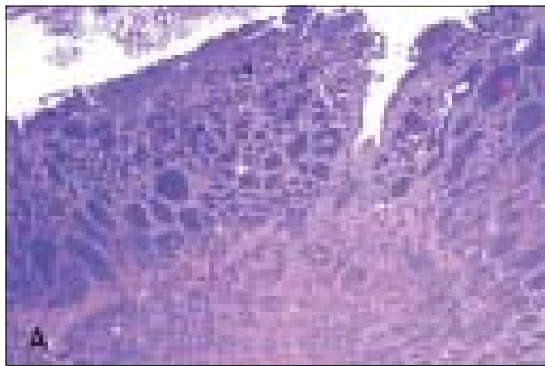


Figura 3. A. Lesión de disposición organoide e infiltrativa. B. Grupo celular de contornos redondeados con núcleos redondos monomorfos, con cromatina en grumos finos y gruesos y con nucleolos poco prominentes.

han descrito también en los pulmones, la mama y la glándula tiroides. Varios autores concuerdan en que las neoplasias hematológicas son menos frecuentes que las neoplasias de origen visceral⁵ y no sólo se observa la aparición de una segunda neoplasia sino que de múltiples neoplasias, con una proporción total de segundas neoplasias de un 31%. En un estudio de 44 pacientes, con el antecedente de timoma, se observaron un total de 58 neoplasias extratímicas, con la presencia de un tumor carcinoide en 2 de ellos⁷.

Síndrome de Good

La asociación entre timoma e inmunodeficiencia es rara y fue reconocida por primera vez en 1954 por el Dr. Robert Good quien describió el caso de un adulto con timoma e hipogammaglobulinemia². En los pacientes con timoma, la incidencia de hipogammaglobulinemia varía entre un 6 y un 11% y por otra parte, el 10% de los pacientes con hipogammaglobulinemia tienen un timoma. El origen de esta asociación es desconocida, aunque hay evidencias que sugieren un defecto en la médula ósea, debido probablemente a la formación interrumpida de células precursoras de las células B y a la maduración dañada de los precursores eritroides y mieloides en algunos pacientes. Habitualmente se manifiesta entre la cuarta y quinta década de la vida en forma de infecciones especialmente rinosinusal y pulmonar por gérmenes encapsulados. La clínica es similar a la observada en pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y con inmunodeficiencia común variable que son los principales diagnósticos diferenciales. Sin embargo, los pacientes con síndrome de Good se ven afectados por infecciones oportunistas, como ocurre en los pacientes con inmunodeficiencia celular como el VIH. Un gran espectro de manifestaciones se asocia a este síndrome, destacando que el 50% presenta diarrea, habitualmente por gérmenes como giardia y citomegalovirus. Los pacientes con síndrome de Good frecuentemente presentan enfermedades autoinmunes como miastenia gravis, anemia perniciosa, diabetes mellitus, aplasia eritrocítica pura (35% de los casos) y trombocitopenia idiopática. Las alteraciones

inmunológicas principales en este síndrome son hipogammaglobulinemia, con ausencia parcial o total de las células B (87% de los casos), una relación de células T CD4:CD8 anormal, linfopenia de células T CD4 y deficiencia en la respuesta mitogénica de las células T. Habitualmente todos los pacientes tienen una reducción sérica de la IgG, IgA e IgM, aunque hay reportes de pacientes con sólo disminución de IgG. Por lo anterior, todos los pacientes con timoma deben ser estudiados con una medición de inmunoglobulinas séricas y recuento de poblaciones de células B y T. Si el resultado es normal, deben ser estudiados cada dos años, ya que hay casos descritos de inmunodeficiencia progresiva. En presencia del síndrome de Good la variante histológica del timoma, más frecuentemente encontrada, es la "spindle cell variant", poco común en carcinomas malignos del timo. El tratamiento de este síndrome es la timectomía, la que no revierte el estado de inmunodeficiencia, por lo que es necesario la administración permanente de inmunoglobulinas para mantener niveles adecuados de IgG. El pronóstico es peor que el de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y de la inmunodeficiencia común variable. La supervivencia a 5 años es de un 70% y a 10 años de un 33%. Las causas de muerte son habitualmente infecciones, enfermedades autoinmunes y complicaciones hematológicas³. Los microorganismos asociados con las infecciones observadas en pacientes con síndrome de Good son bacterias (*Haemophilus Influenzae*, *Streptococo Pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus*, *Salmonella* spp, *Campilobacter Jejuni*), virus (Citomegalovirus, Herpes Simplex, Varicella Zoster, Herpes Virus Humano 8), hongos (*Candida Albicans*, *Pneumocistis Jiroveci*) y protozoos (*Giardia Lamblia*).

Conclusión

El timoma está asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar neoplasias extratímicas. El reconocimiento de este riesgo en pacientes con timoma tiene implicaciones clínicas importantes. A los pacientes con timoma de cualquier tipo histológico, se les debe realizar un

seguimiento apropiado. Por otra parte, el síndrome de Good debe ser considerado en pacientes con una deficiencia inexplicada de inmunoglobulinas. Las anormalidades inmunológicas más destacadas son, además de la hipogammaglobulinemia, la reducción o ausencia de las células B. El tratamiento es la timentomía y la administración permanente de inmunoglobulinas.

Con respecto a nuestra paciente, el diagnóstico del tumor carcinoide intestinal fue incidental^{8,9}. Como aparece en nuestra revisión, el tumor carcinoide puede estar relacionado con el timoma, pero no se ha demostrado una relación con el Síndrome de Good. Hay que tener presente, que el seguimiento de esta paciente debe ser cercano y multidisciplinario para lograr un adecuado manejo de sus patologías y de las eventuales de las complicaciones.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Iván Gallegos Méndez, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico, Universidad de Chile y a la Dra. Marcela Schultz Haramoto, Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana. por su importante contribución en la realización de esta presentación.

Resumen

La asociación de timoma con miastenia gravis, aplasia eritrocítica pura e hipogammaglobulinemia (Síndrome de Good) ha sido descrita. Presentamos el caso de una mujer de 51 años que después de la

operación de un timoma presentó varios síntomas confirmándose una hipogammaglobulinemia. En el estudio de una diarrea persistente se encontró un tumor carcinoide del íleon distal. La asociación olvidada entre timoma y cáncer es de gran importancia clínica.

Palabras clave: Timoma, Síndrome de Good, tumor carcinoide, hipogammaglobulinemia.

Bibliografía

- 1.- Thomas C R, Wright C D, Loehrer P J. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2280-2289.
- 2.- Good R A. Agammaglobulinemia. A provocative experiment of nature. *Bulletin of the University of Minnesota* 1954; 26: 1-19.
- 3.- Kelleher P, Misbah S A. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003; 56: 12-6.
- 4.- Angels E, Pfeiffer R. Malignant thymoma in The United States: Demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105: 546-551.
- 5.- Pan C C, Chih-Hsueh Chen P, Wang L S, Chi K H, Chiang H. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer* 2001; 92: 2406-2411.
- 6.- Travis L B, Boice J D, Travis W D. Second primary cancers after thymoma. *Int J Cancer* 2003; 107: 868-870.
- 7.- Welsh J S, Wilkins K B, Green R, Bulkley G, Askin F et al. Association between thymoma and second neoplasms. *JAMA* 2000; 283: 1142-1143.
- 8.- Shebani K, Souba W, Finkelstein D, Stark P, Elgadi K, Tanabe K, et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 1999; 229: 815-823.
- 9.- Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-868.