

Anemia hemolítica secundaria a timoma sin miastenia gravis como síndrome paratímico: Presentación de un caso

Hemolytic anemia secondary to thymoma without myasthenia gravis as parathymic syndrome: A case report

Hugo A. Páez Ardila¹, Camilo Hurtado Amézquita², Lorena Pabón Duarte³, Paola C. Tiusabá Rojas⁴

1 Médico Internista. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Mayor Méderi. Docente de Medicina Interna, Fellow Infectología Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

2 Médico Epidemiólogo. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia

3 Interna Universidad del Rosario Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

4 Interna Universidad del Rosario Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

Correo dirección de autores:

hugopaez10@hotmail.com

camilohurtado88@gmail.com

lore-110@hotmail.com

pao1091@hotmail.com

Resumen

Describimos el caso de un paciente masculino de 41 años que cursa con cuadro clínico de dolor torácico, astenia y adinamia, con estudios imagenológicos que evidencian masa en mediastino anterior que corresponde a timoma, de acuerdo con el reporte de patología. Además cursa con anemia hemolítica e hipotiroidismo autoinmune, sin miastenia gravis asociada.

Palabras clave: timoma, anemia hemolítica, autoinmunidad

Abstract

The following case presents a 41 years old male patient, that presents chest pain, asthenia and adynamia, with imaging studies that show a mass in the anterior mediastinum, corresponding to a thymoma, according to the pathology report. Also, the patient has hemolytic anemia and autoimmune hypothyroidism, and no association with myasthenia gravis.

Key words: thymoma, hemolytic anemia, autoimmunity

Introducción

El timoma es una neoplasia poco frecuente con una incidencia de 1 a 5 casos por cada millón de personas/año, se presenta en todas las edades, con un pico de incidencia entre los 55 y 65 años, representando menos del 1% de los cánceres del adulto(1).

La aproximación diagnóstica inicial de timoma se realiza por medio de tomografía axial contrastada de tórax, sin embargo la resección quirúrgica y el estudio patológico es la herramienta diagnóstica más importante, que adicionalmente es el tratamiento de elección, sobre todo en los estadios III y IV. En el caso de tumor irreseccable, se puede emplear quimioterapia coadyuvante con ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino (1).

Asociado al cuadro neoplásico pueden coexistir otras entidades patológicas, las cuales se denominan síndrome paratímico, tales como miastenia gravis, aplasia medular, hipogamaglobulinemia (2).

Como se evidencia en los reportes de caso y en los artículos de revisión de la literatura, la asociación entre el timoma y la anemia hemolítica es bastante infrecuente como síndrome paratímico, a diferencia de la asociación entre timoma y miastenia gravis que es la asociación entre este tumor y enfermedad autoinmune más común y mejor estudiada (3)

La anemia hemolítica autoinmune se define como la destrucción de eritrocitos secundaria a la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos de membrana eritrocitaria. Tiene una incidencia de 0,61 a 1,3 por cada 100.000 habitantes por año. La primera aproximación diagnóstica se realiza con hemograma con evidencia de descenso en las cifras de hemoglobina y hematocrito, que generalmente se caracteriza por ser una anemia de volúmenes corpusculares normales, elevación de deshidrogenasa láctica (asociado a mayor severidad de la hemólisis), descenso de haptoglobina, conteo de reticulocitos elevados, presencia test de Coombs directo positivo (que indica etiología autoinmune de la anemia), presencia de anticuerpos calientes o fríos (Inumoglobulina G e Inmunoglobulina M respectivamente). Finalmente el estudio se basa en la búsqueda de la etiología, causa primaria (idiopática) o secundaria (neoplasias, enfermedades del colágeno o farmacológicas) (4) (5).

A continuación se presenta un reporte de caso de un paciente con timoma Y anemia hemolítica como síndrome paratímico, con resolución de la anemia hemolítica posterior a la resección quirúrgica de la neoplasia a nivel mediastinal.

Presentación de caso

Paciente masculino de 41 años quien consultó por cuadro clínico de ocho días de evolución consistente en dolor epigástrico tipo picada, asociado a astenia y adinamia, sin fiebre, ni otra sintomatología. Tiene antecedente de hipotiroidismo de difícil manejo en suplencia hormonal y antecedente familiar de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. Al examen físico el paciente se encontraba taquicárdico, con palidez mucocutánea, el resto del exámen físico sin hallazgos relevantes.

Durante hospitalización el hemograma inicial muestra bicitopenia (Leucocitos $2.660 \text{ células/mm}^3$, Hemoglobina $7,1 \text{ g/dL}$, VCM $97,7$), perfil hepático con hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta (Bilirrubina total: 2.5 mg/dl , bilirrubina indirecta 1.54 mg/dl), test de Coombs positivo, con conteo corregido de reticulocitos elevado ($19,43\%$) y lactato deshidrogenasa elevada (LDH) 352 UI/L ; por lo que se considera cuadro de anemia hemolítica autoinmune, requiriendo dosis de esteroide sistémico. Adicionalmente, la radiografía de tórax (figura 1) evidencia ensanchamiento mediastinal por lo cual se solicita TAC de tórax (Figura 2) con hallazgo de masa en el ángulo cardiofrénico derecho, sólida, de contornos lisos que sugiere infiltración de pericardio y diámetros mayores de $70 \times 65 \times 64 \text{ mm}$, compatible con timoma sin poder descartar linfoma. Dado el hallazgo de bicitopenia y masa que podría corresponder a linfoma, se realiza aspirado de medula ósea que es informado como hiper celularidad con hematopoyesis de las tres líneas, hiperplasia eritroide con cambio megaloblástico y estudio negativo para infiltración neoplásica.

Se decide posteriormente realizar biopsia trucut de la masa mediastinal que documenta células ovoides entremezcladas con linfocitos pequeños, con estudios de inmunohistoquímica positivas para CKAE1AE3, con población linfoide de fenotipo T inmunoreactiva para CD5, sin inmunoreactividad para CD20, con ki67 que muestra proliferación celular en la población linfoide, cuyos hallazgos corresponden a una lesión con componente epitelial y linfoide T que dada la localización es compatible con timoma.

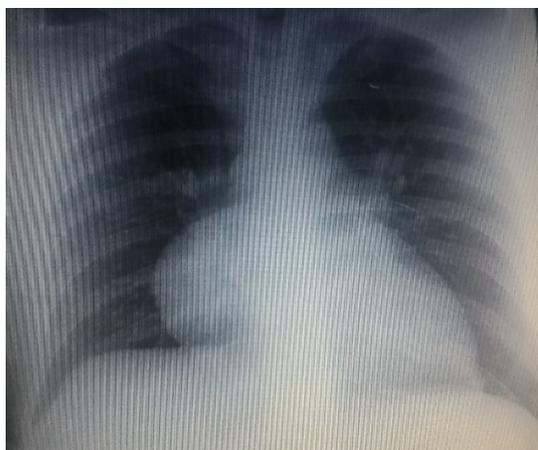


Figura 1: Radiografía de tórax que evidencia ensanchamiento mediastinal



Figura 2: TAC de tórax con masa mediastinal en ángulo cardiofrénico derecho

Adicionalmente dado que el paciente presenta hipotiroidismo de difícil manejo, con TSH elevada (16,6 mUI/L), y antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, se consideró que podrían también estar presentes este tipo de patologías. Se solicitan anticuerpos antinucleares (ANAs), los cuales son positivos en 1/360 diluciones con patrón homogéneo, anticuerpos antitiroideos mayor a 400 ui/ml (positivos) y anticuerpos microsomales tiroideos mayor a 600 ui/ml (positivos) que permiten realizar el diagnóstico de hipotiroidismo de etiología autoinmune y Lupus like.

Paciente que es valorado por cirugía de tórax quienes solicitan marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario, alfa fetoproteína, subunidad beta de gonadotropina coriónica humana, lo cuales estaban dentro de rangos normales) y estudios imagenológicos de ecografía testicular con reporte normal y resonancia magnética de tórax con contraste, con el fin de descartar compromiso pericárdico (Figura 3 y 4), con la cual se documenta masa mediastinal anterior en contacto con aurícula derecha y la vena cava superior, que dada la localización de la lesión y el engrosamiento y derrame pericárdico, sugiere invasión del saco pericárdico. Con el reporte de estudio imagenológico, Cirugía de torác considera resección de masa mediastinal por esternotomía (figuras 5 y 6), evidenciando masa en mediastino anterior de 12cm x 8 cm en íntimo contacto con el pericardio. Esta pieza se envía a patología que documenta timoma tipo A con compromiso capsular, sin evidencia de compromiso de los tejidos adyacentes o componente ganglionar, con inmunohistoquímica para componente epitelial CKAE1AE3 positivo y para componente linfoide CD3, CD5 y CD99 positivo .

El paciente evoluciona de forma satisfactoria en el posoperatorio, se reestablecieron las líneas hematológicas posterior a la resección tímica, por lo cual se da posterior egreso para control ambulatorio. Se solicitaron nuevos ANAS, los cuales fueron negativos.



Figura 3 y 4: Resonancia magnética de tórax: masa mediastinal anterior en contacto con aurícula derecha y la vena cava superior

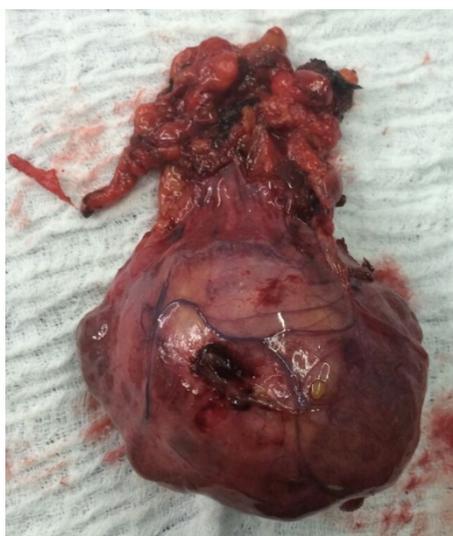


Figura 5 y 6: Pieza de patología de masa en mediastino anterior de 12x8 cms

Discusión

Los timomas son neoplasias poco frecuentes, representando menos del 1% de todos los tipos de cáncer del adulto, no presenta predilección por sexo, siendo la razón entre hombres y mujeres de 1:1 (2)(6). Del total de los casos, el 44% manifiesta malignidad y el 56% es benigno (2). En el 40% de los casos de timoma se puede desarrollar síndrome paratímico, que hace referencia a entidades que acompañan al cuadro tumoral, presentándose en un 15% de los pacientes

miastenia gravis, en 10-15% de pacientes con aplasia medular y en 10% de los pacientes con hipogamaglobulinemia (2).

En algunos casos se ha asociado el timoma a anemia hemolítica, la literatura aporta alrededor de 17 casos siendo más frecuente la asociación con timoma tipo C y en segundo lugar con timoma tipo A (3), de igual manera se ha documentado que el orden de aparición de ambas entidades difieren. En el 16% de los casos cursa inicialmente con la manifestación de hemólisis y posteriormente con presencia de masa tímica. En el 44.5%, el timoma precede a la anemia hemolítica y en el 39% de los casos se diagnostica la anemia hemolítica y timoma de manera simultánea (2), como en el caso reportado en este artículo.

Las enfermedades autoinmunes relacionadas con timoma se han asociado a una alteración en la inmunidad adaptativa, dado la afectación del timo como órgano fundamental en la maduración de células T, con producción de clones de células T autorreactivas responsables de las manifestaciones autoinmunes en estos pacientes (3).

El tratamiento de la anemia hemolítica asociada a timoma se basa en el uso de corticoides con dosis convencionales de 1 a 1.5 miligramo/kilogramo (mg/kg) durante tres semanas con mejoría clínica en el 70 a 90% de los pacientes, en cuyo caso se recomienda la disminución gradual de las dosis de corticoide si hay evidencia de mejoría clínica sostenida (2). Los pacientes con refractariedad al uso de corticoides pueden beneficiarse de otras alternativas farmacológicas como azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil y terapia biológica con rituximab y alemtuzumab y esplenectomía. (4)(5). Finalmente, se ha documentado que la remisión de la anemia puede lograrse con la resección quirúrgica del timoma asociado a una terapia previa de corticoides como ocurrió en el desenlace del paciente en este reporte de caso (3).

Referencias

1. Santillán-doherty P, Alfonso L, González C. Neoplasias epiteliales del timo. 2010;32:75–7.
2. De Keyzer K, Peeters P, Verhelst C, Dendooven A, Vonck A, Vanholder R. Autoimmune haemolytic anaemia associated with a thymoma: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2009;64(5):447–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19999396
3. Suzuki K, Inomata M, Shiraishi S, Hayashi R, Tobe K. Thymoma with

Autoimmune Hemolytic Anemia. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2014;7(3):764–8. Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000369491>

4. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2008;120(5-6):136–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-008-0945-1>
5. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* [Internet]. 2002;69(4):258–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.10062>
6. Rosenow EC, Hurley BT. Disorders of the thymus. *Arch Intern Med*. 1984;144:763–70.