

PRESENTACIÓN DE CASO

Timoma, a propósito de un caso Thymoma, apropos a case

Dagoberto Calderón-Rodríguez^{1,2}, Tomás Díaz-Llaudy^{3,2}, Vladimir Reyes-Amado^{3,2}

¹Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", Las Tunas. ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta", Las Tunas. ³Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Dagoberto Calderón-Rodríguez, correo electrónico: drcalderonrodriguez@gmail.com

Recibido: 17 de junio de 2019

Aprobado: 5 de septiembre de 2019

RESUMEN

Los timomas constituyen una neoplasia poco común, derivada de las células epiteliales del timo, y representan menos del uno por ciento de los cánceres en el adulto. A pesar de ser un tumor realmente raro, su asociación con la miastenia gravis lo convierte en un verdadero problema de salud. Se presenta el caso de paciente femenina, de 49 años, color de la piel blanca, que acude al servicio de neurología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", de Las Tunas, por presentar seria dificultad para hablar, deglutir, parálisis de los músculos faciales, voz nasal y astenia marcada, que le impedía mantener su vida laboral y doméstica. Se diagnosticó miastenia gravis y se impuso tratamiento con piridostigmina, prednisona y aziatropina. En la tomografía de tórax se observa timoma. Ante el empeoramiento de los síntomas, se interconsulta con el servicio de cirugía general y se decide tratamiento quirúrgico. Se realiza timectomía, la biopsia informó timoma benigno. La paciente tuvo una recuperación excelente, con remisión de todos los síntomas y sin necesidad de medicación.

Palabras clave: TIMOMA; TUMOR DEL TIMO; MIASTENIA.

Descriptores: TIMOMA; NEOPLASIAS DEL TIMO; MIASTENIA GRAVIS.

SUMMARY

Thymoma is an uncommon neoplasm originating from the epithelial cells of the thymus and represents less than one percent of cancers in adults. Despite being a really rare tumor, its association with myasthenia gravis makes it into a real health problem. This study presents the case of a 49-year-old white female patient who presented to the neurology department of the "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" General Teaching Hospital of Las Tunas, complaining of serious difficulty in speaking and swallowing, facial muscle paralysis, nasal speech and marked asthenia that prevented him from maintaining his work and domestic life. Myasthenia gravis was diagnosed and treatment with pyridostigmine, prednisone and aziatropine was prescribed. CT scan of the chest showed a thymoma. Given the worsening of the symptoms, the general surgery service was consulted and surgical treatment was decided. Thymectomy was performed and the biopsy revealed a benign thymoma. The patient had an excellent recovery, with remission of all symptoms and without need of medication.

Key words: THYMOMA; TUMOR OF THE THYMUS; MYASTHENIA.

Descriptors: THYMOMA; THYMUS NEOPLASMS; MYASTHENIA GRAVIS.

INTRODUCCIÓN

El término "miastenia gravis" (MG) proviene del griego "miastenia", que significa debilidad muscular y "gravis" severa. Es la enfermedad más frecuente de la unión neuromuscular, con una prevalencia entre 0,5-20,4 casos por 100 mil habitantes. Tiene dos picos de incidencia: el primero, mujeres jóvenes

y el segundo, después de la quinta década de la vida, con similar proporción de hombres y mujeres y una asociación más fuerte con timoma.⁽¹⁾ La patogenia de esta enfermedad se basa en la producción de anticuerpos: acetylcholine receptor-antibodies (AChR), lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) y muscle-specific tyrosine kinase

Citar como: Calderón-Rodríguez D, Díaz-Llaudy T, Reyes-Amado V. Timoma, a propósito de un caso. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2019; 44(6). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1831>.



(MuSK), que disminuyen considerablemente el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, mediante tres mecanismos: bloqueo del sitio activo de los receptores de acetilcolina, acelerada endocitosis de los receptores de acetilcolina y daño de la membrana post-sináptica mediado por complemento. ⁽²⁾

Es una enfermedad autoinmune, mediada por anticuerpos. Un 10-15 % tienen timoma y su presencia se asocia con mayor severidad de los síntomas, crisis miasténicas y falla a la terapia de primera línea. ⁽³⁾ En 1901, gracias a Oppenheim y Laquer-Weigert, surgen las primeras relaciones entre la MG y el timo, hoy en día está demostrado que el timo cumple un papel clave en la inducción y producción de anticuerpos, además de su vinculación con alteraciones histológicas, entre ellas las neoplasias (timomas), que pueden encontrarse entre 10 y 20 % de los pacientes con MG, siendo en estos casos de peor pronóstico, dado la mayor gravedad en los síntomas y menor respuesta a tratamiento. ⁽²⁾

Los timomas son neoplasias epiteliales del timo, usualmente localizados en el mediastino anterior (90 %), aunque han sido descritos en localizaciones ectópicas (4 %), tales como mediastino medio y posterior, cuello, base del cráneo, pericardio, pulmón y pleura. ⁽⁴⁾ Los timomas constituyen una neoplasia poco común, derivadas de las células epiteliales del timo, y representan menos del 1 % de los cánceres en el adulto. Una tercera parte de los pacientes con timoma se comporta de forma asintomática, otro tercio presenta síntomas y signos locales como tos, disnea, dolor torácico y el tercio restante puede presentar síntomas debido a síndromes paraneoplásicos o autoinmunitarios. ⁽⁵⁾

El timo es un órgano linfoide, primario para el desarrollo y maduración de los linfocitos T, juega un papel esencial como guardián y organizador de la tolerancia inmunocelular a los antígenos propios. ⁽⁶⁾ Las neoplasias epiteliales del timo (NET) son infrecuentes y constituyen las neoplasias malignas más habituales del timo. El timoma (TM), el carcinoma tímico (CT) y el carcinóide tímico, si bien comparten un origen anatomopatológico epitelial común, poseen características que los distinguen. El TM no presenta atipia evidente del componente epitelial, mantiene las características histológicas del timo y puede estar extensamente infiltrado por linfocitos no neoplásicos. ⁽⁷⁾

A pesar de que el timoma es un tumor realmente raro, su asociación con la miastenia gravis lo convierte en un verdadero problema de salud.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, 49 años, blanca, con antecedentes de hipertensión arterial. Acude al servicio de neurología del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" de la ciudad de Las Tunas, por presentar seria dificultad para hablar, deglutir, parálisis de los músculos faciales, voz nasal y astenia marcada, que le impedía mantener su vida

laboral y doméstica; se le diagnosticó miastenia gravis y indicando tratamiento con piridostigmina, prednisona y aziatropina. En la tomografía de tórax se observa timoma. Ante el empeoramiento de los síntomas, se interconsulta con el servicio de Cirugía General y se decide tratamiento quirúrgico. Se evalúa en conjunto con las especialidades de Neurología, Medicina Interna, Inmunología, Anestesia y Cirugía; se trató preoperatoriamente con piridostigmina 40 mg cada 6 h, pulsos de metilprednisolona, intaglobín 17,5 g diarios, cuatro dosis previas a la cirugía.

Exámenes complementarios:

Velocidad de sedimentación globular: 78 mm/h; hematocrito 0,37 %; conteo de leucocitos $21 \times 10^9/L$; TGP 24UI; TGO 21UI; GGT 20UI; glicemia 4,7mmol/L.

TAC de tórax: se observa imagen hiperdensa en región retroesternal que mide $40 \times 35 \times 15$ mm, anterior a la aorta ascendente y tronco de las pulmonares que captó contraste (81UH). No otras alteraciones.

Pruebas funcionales respiratorias normales.

Se practica toracotomía media esternal, localizando el timo tumoral (**imagen 1**).

IMAGEN 1. Timoma (en círculo) y cayado aórtico (flecha)

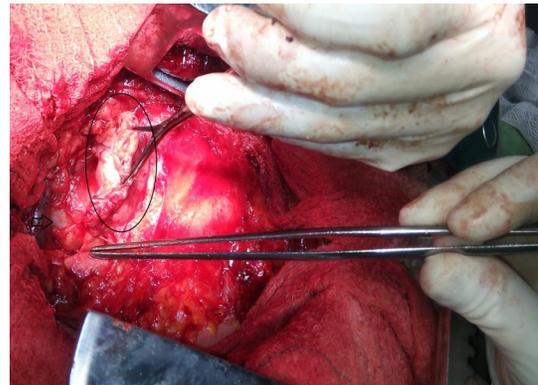
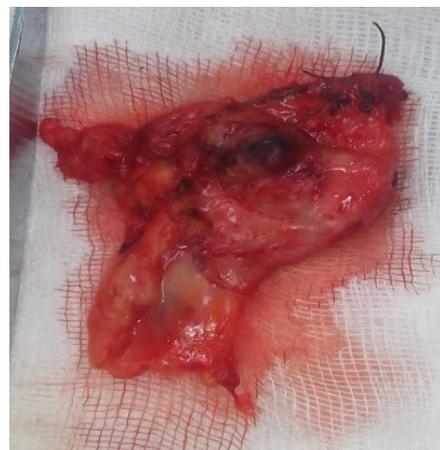


IMAGEN 2. Timoma extraído



DISCUSIÓN

La miastenia gravis (MG) se caracteriza por presentar fatigabilidad y debilidad fluctuante en el músculo esquelético, que tiende a mejorar en estados de reposo; por lo general, afecta a grupos musculares determinados, siendo en sus inicios más afectados los oculares y en su transcurso se van adicionando los músculos bulbares, axiales, de extremidades e, incluso, los respiratorios en situaciones más graves, como la crisis miasténica. No es una neuropatía común, pero, una vez manifestada en el paciente, afecta notoriamente su calidad de vida, por lo que es necesario el conocimiento de las particularidades que la caracterizan. ⁽⁸⁾ En el caso de esta paciente, se recoge el antecedente de parálisis de los músculos faciales, dificultad respiratoria importante y afectación en su desempeño laboral y doméstico, concordando la sintomatología con la descrita en la literatura.

El tratamiento de la miastenia gravis se basa en un procedimiento médico y como primera línea se utilizan fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la piridostigmina o la neostigmina, los cuales proveen alivio sintomático, pero no alteran el curso de la enfermedad. Muchos pacientes tienen buena respuesta a terapias inmunosupresoras, como la prednisona, e inmunomoduladores, como la azatioprina, ciclosporina y micofenolato. ⁽⁹⁾ A pesar de que la paciente llevó un proceso con estos fármacos, al principio tuvo discreto alivio de los síntomas, pero su evolución fue al empeoramiento progresivo aun con altas dosis de esteroides y azatioprina.

La relación entre la miastenia grave y las enfermedades del timo es bien conocida. De 10 a 15 % de los pacientes con la enfermedad tienen timoma, un tumor relativamente benigno, de crecimiento lento y de invasión local, mientras que en 60 a 70 % se evidencia hiperplasia folicular con proliferación de los centros germinales. ⁽¹⁰⁾ El timoma asociado a esta enfermedad se describe con frecuencia en pacientes aquejados de miastenia grave seropositiva (miastenia grave anti-AChR) generalizada, con predominio de síntomas bulbares, la cual puede aparecer a cualquier edad, con un pico de inicio de los síntomas alrededor de los 50 años y es igual de frecuente en hombres y mujeres. ⁽¹¹⁾ Es coincidente la presencia de un timoma en esta enferma, asociado a la miastenia gravis que aquejaba y que, además, exacerbaba los síntomas que padecía.

La función inmunológica del timo es el desarrollo de células T inmunocompetentes, pero quizá el papel más importante del timo es la inducción de tolerancia inmunitaria a lo propio, que funciona para prevenir autoinmunidad. ⁽¹²⁾ Los timomas son neoplasias de células epiteliales del timo, asociadas con muchos trastornos inmunológicos. Podría suponerse que la disminución de la función del timo en el curso del timoma podría aumentar la generación de linfocitos T autorreactivos y la activación de linfocitos B. ⁽¹³⁾ Es un tumor sin atipia,

manifiesta que retiene las características histológicas específicas del timo normal. Los linfocitos inmaduros no neoplásicos están presentes en número variable, según el tipo histológico. ⁽¹⁴⁾ La clasificación de los timomas, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se establece con base en la morfología epitelial tímica, el grado de componente linfocítico y la existencia de atipia celular. Se dividen en dos grupos: los tipos A, AB y B1, que tienen una excelente supervivencia global, mayor de 90 a 95 % a 10 años; y los tipos B2, B3 y C, que representan 75, 70 y 48 %, respectivamente, y son de muy mal pronóstico.

Los carcinomas tímicos se consideran tipo C en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de neoplasias epiteliales tímicas. ⁽¹⁴⁾ El departamento de Anatomía Patológica del Hospital informó, como resultado de la biopsia (B-16-1435), timoma benigno del tipo A.

Los síntomas no siempre van de la mano con el tamaño o la localización del tumor. La tos se presenta en el 60 % de los casos, el dolor torácico en el 30 %, la fiebre en el 20 % y la disnea en el 16 %. ⁽⁴⁾ Aproximadamente 30 % de los pacientes con timoma son asintomáticos, mientras que 60-70 % tienen los síntomas de presentación de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes los síntomas en cualquier tumor del timo incluyen el dolor del pecho, tos y bradipnea; mientras que, en casos de neoplasma invasivo, está presente el síndrome de la cava superior (SVC), parálisis del hemidiafragma por compromiso de los nervios frénicos y ronquera (infiltración del nervio laríngeo recurrente). ⁽¹⁵⁾ En este caso los síntomas más marcados fueron la tos, unida a la disnea, y la disfagia, que prácticamente le imposibilitaba alimentarse, en repetidas ocasiones se quejó de dolor retroesternal.

El diagnóstico por imagen incluye generalmente una radiografía simple de tórax en dos planos, posteroanterior y lateral izquierdo, que nos aporta información básica sobre la localización de la masa en el mediastino. La tomografía computarizada (TC) torácica ha desbancado a la radiografía simple de tórax, como técnica diagnóstica de elección para las masas mediastínicas. La resonancia magnética nuclear (RMN) puede mejorar las posibilidades diagnósticas de la TC torácica. ⁽¹⁶⁾ El diagnóstico del tumor fue realizado por los neurólogos de cabecera, mediante la clínica y el informe obtenido del Departamento de Radiología, que aseguraba la existencia del mismo.

En 1911, Sauerbruch realizó la primera timentomía en un paciente con MG, con el cual obtuvo una gran mejoría de los síntomas, pero no es hasta 1936, cuando Blalock publicó una serie de seis casos, en los cuales se practicó timentomía obteniendo resultados favorables; desde entonces, se han publicado múltiples series, exponiendo los beneficios de la extirpación del timo en la evolución de la MG, dando lugar a variadas controversias, entre ellas: indicaciones, abordajes quirúrgicos y momento en que se debe efectuar la timentomía, ⁽¹⁷⁾ pero está

demostrada la superioridad del tratamiento quirúrgico sobre solamente el tratamiento médico.⁽¹⁶⁾ La timectomía es aconsejable en casi todos los pacientes, ya que de su realización es esperable un cierto grado de mejoría, que en algunos pacientes llega a la posibilidad de no requerir más tratamiento con anticolinesterásicos y, en otros, disminuir la dosis u obtener mejores resultados clínicos con dosis menores. Esto es menos probable en los pacientes portadores de tumores de naturaleza maligna, aunque en ellos la timectomía también se justifica en razón de su tratamiento oncológico.⁽¹⁷⁾ Las dosis de los medicamentos se fueron disminuyendo paulatinamente después de la cirugía, hasta que se retiró la medicación por completo, antes de ser dada de alta la paciente del hospital, pues la mejoría clínica fue evidente en el postoperatorio inmediato.

En estudio presentado por F.J. Vázquez-Roque se plantea que todos los pacientes recibieron tratamiento previo a la cirugía con intacglobin 400 mg/kg, que se administró en cinco dosis, tres previo a la cirugía y dos luego de la misma.⁽¹⁶⁾ En el preoperatorio se preparó a la enferma usando medicamentos inmunosupresores, como la metilprednisolona y el intaglobín, que se le administró a razón de 17,5 g diarios solo cuatro dosis previas a la cirugía.

La paciente se recuperó completamente. En la actualidad mantiene un excelente estado general, con remisión total de los síntomas, vida laboral, doméstica y sexual activas y no ha requerido de más medicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Albisu S, Higgie J, Rozada R, Urban L, Hackembruch J, Perna A. Timectomía en pacientes portadores de Miastenia Gravis no timomatosa: Revisión sistemática de la literatura. Arch. Med. Int. [revista en internet]. 2015 [citado 21 de julio 2019]; 37(2): 87-93. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
2. González L. Roberto, Riquelme U. Alejandra, Fuentealba S. Mario, Canales Z. Jorge, Fuentes E. Alberto, Saldías F. René et al. Miastenia gravis: resultados inmediatos y alejados de la timectomía transesternal extendida. Rev. Méd. Chile [revista en internet]. 2018 [citado 21 de julio 2019]; 146(4): 460-469. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872018000400460&script=sci_arttext&tln g=e.
3. Giraldo LM, Duque C, Uribe CS, Hernández OH. Síntomas de miastenia gravis en un paciente con antecedente de timectomía por timoma invasor. Biomédica [revista en internet]. 2015 [citado 21 de julio 2019]; 35(4): 475-479. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84342791005.pdf>.
4. Mendoza Ramírez S, Martínez Quiroga CA, Rosales Bahena M, Hernández Salinas S, Murguía Pérez M. Timoma pleural primario con presentación clínica de mesotelioma maligno. Rev. Esp. Patol. [revista en internet]. 2014 [citado 21 de julio 2019]; 47(1): 37-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169988551300041X>.
5. León K, Orellana Meneses G, Lorenzo Rubio J, López A. Timoma epitelial como causa de dolor torácico durante una exacerbación atípica de asma: reporte de un caso. Gac. Méd. Espi. [revista en internet]. 2013 [citado 21 de julio 2019]; 15(3): 300-305. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/espiri tuana/gme-2013/gme133i.pdf>.
6. Sun, L., Li, H., Luo, H., & Zhao, Y. Thymic Epithelial Cell Development and Its Dysfunction in Human Diseases. Biomed. Res. Int. [revista en internet]. 2014 [citado 21 de julio 2019]; 2014: 206929. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3929497/>.
7. González R, Santolaya R, Jadue A, Prats R, Mordojovich G, Rodríguez P. Neoplasias epiteliales del timo: timoma y carcinoma tímico: Caracterización, tratamiento y variables asociadas a supervivencia. Rev. Chil. Cir. [revista en internet]. 2012 [citado 21 de julio 2019]; 64(6): 535-545. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3455/345531957007.pdf>.
8. Gómez S, Álvarez Y, Puerto JA. Miastenia Gravis: una visión actual de la enfermedad. Myasthenia Gravis: a current vision of disease. Rev. Med. UIS [revista en internet]. 2013 [citado 21 de julio 2019]; 26(3): 13-22. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/3917/4264>.
9. Arancibia D, Til G, Carnevale C, Tomas M, Mas S. Miastenia gravis: Un diagnóstico diferencial importante a la hora de evaluar a un paciente con sintomatología ORL. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [revista en internet]. 2014 [citado 21 de julio 2019]; 74(1): 57-60. Disponible en: <https://revistaschile.nas.uchile.cl/handle/2250/74063>.
10. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: From diagnosis to treatment. Autoim. Dis. [revista en internet]. 2011 [citado 21 de julio 2019]; 2011: 474512. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155972/>.
11. Shelly A, Agmon Levyn N, Altman A, Shoenfeld Y. Thymoma and autoimmunity. Cell. Mol. Immunol. [revista en internet]. 2011 [citado 21 de julio 2019]; 8(3): 199-202. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cmi201074>.

12. Mercado U, Jaramillo Ramírez HJ. Rupus complicado con timoma. Med. Int. Méx. [revista en internet]. 2014 [citado 21 de julio 2019]; 30(4):502-505. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim144s.pdf>.
13. Rojas Sotelo M, Solís Ayala E, Bourlon Cuéllar RA, Bourlon de los Ríos MT, Quiroz Castro O, Quiroz Casian L. Timoma tipo B2 metastásico al sistema nervioso central no captante en estudio PET-CT. Med. Int. Méx. [revista en internet]. 2013 [citado 21 de julio 2019]; 29(6): 650-653. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim136q.pdf>.
14. Ruffini, E, Venuta, F. Management of thymic tumors: a European perspective. J Thorac. Dis. [revista en internet]. 2014 [citado 21 de julio 2019]; 6(2): S228-S237. Disponible en: <http://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.19>.
15. Townsend CM, Beauchamp RD, Mark Evers B, Mattox KL. Sabiston Tratado de Cirugía. Fundamentos Biológicos de la Práctica Quirúrgica Moderna. 19na ed. España: Elsevier; 2013. p.1602.
16. Vázquez Roquea FJ, Hernández Oliverb MO, Medrano Plana Y, Castillo Vitloch A, Fuentes Herrera A, Rivero Valerón B. Resultados del tratamiento quirúrgico en la miastenia gravis juvenil. Neurología [revista en internet]. 2017 [citado 21 de julio 2019]; 32(3): 137-142. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.09.004>.
17. Bevilacqua CH, Gallardo A, Dévoli A, Reilly J, Schicht B, Mosto J. Timectomia en paciente con Miastenia Gravis. Rev. amer. med. respiratoria [revista en internet]. 2013 [citado 21 de julio 2019]; 13(3): 169-172. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v13n3/v13n3a12.pdf>.

Declaración de autoría

Dagoberto Calderón-Rodríguez

 <https://orcid.org/0000-0002-3228-5982>

Realizó la concepción del artículo. Participó en la revisión de la bibliografía, en el análisis y discusión del caso. Elaboró las versiones original y final del artículo.

Tomás Díaz-Llaudy

 <http://orcid.org/0000-0003-2398-1051>

Participó en la revisión de la bibliografía, en el análisis y discusión del caso y en la revisión de las versiones original y final del artículo.

Vladimir Reyes-Amado

 <https://orcid.org/0000-0002-0562-7318>

Participó en la revisión de la bibliografía, en el análisis y discusión del caso y en la revisión de las versiones original y final del artículo.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.