

ESTUDI DE CASOS

Varón de 73 años con masa mediastínica, linfopenia e hipogammaglobulinemia

73 years old male with mediastinal mass, lymphopenia and hypogammaglobulinaemia

Manuel Díaz Cañestro¹, Javier Asensio Rodríguez¹, Adriana Quintero Duarte², Antoni Campins Rosselló¹, Rafael Ramos Asensio², Manuel del Río Vizoso³

1. Servicios de Medicina Interna. 2. Servicios de Anatomía Patológica 3. Unidad de Hospitalización a Domicilio Hospital Universitario Son Espases. Illes Balears, Spain.

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.

Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79

07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 22 - II - 2017

Aceptado: 24 - IV - 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.53

Resumen

Varón de 73 años con infecciones respiratorias de repetición, pérdida de peso y lesiones cutáneas que presenta masa en mediastino anterior en radiología e hipogammaglobulinemia con linfopenia en analítica. Se realizó biopsia de la masa mediastínica que dio el diagnóstico.

Palabras clave: Timoma, síndrome de Good, linfopenia, inmunodepresión, masa mediastínica, hipogammaglobulinemia

Abstract

73 years old male with story of recurrent pulmonary infections, weight loss and skin lesions presenting anterior mediastinal mass in CT, hypogammaglobulinaemia with lymphopenia in blood tests. The mass biopsy revealed the diagnosis.

Keywords: Thymoma, Good syndrome, lymphopenia, immunodepression, mediastinal mass, hypogammaglobulinaemia

Caso clínico

Varón de 73 años, ex fumador, cazador, con contacto con animales en área rural, que acudió a urgencias por fiebre, tos con expectoración productiva en las últimas dos semanas, congestión facial y dolor retronasal, asociándose progresiva pérdida de peso (12 Kgs), astenia y anorexia.

Como antecedentes destacaba HTA, cólicos renales, cardiopatía isquémica crónica y reciente diagnóstico de liquen plano por lesiones cutáneas y en mucosa oral, por lo que recibía tratamiento con azatioprina (anteriormente esteroides). Se realizó estudio mediante PPD y quantiferon que fueron negativos. En los últimos 6 meses múltiples episodios de bronquitis, tratadas con varias pautas antibióticas con mejoría parcial; rinosinusitis, y episodios de gastroenteritis autolimitadas.

La exploración física mostró a un paciente en buen estado general, eupneico, afebril, con constantes conservadas y saturación aire ambiente de 92%, sin adenopatías

periféricas palpables. No lesiones en mucosa oral. Auscultación cardiorespiratoria normal. Abdomen sin visceromegalias. Exploración neurológica anodina.

Se realizó analítica mostrando linfopenia (840 linfocitos absolutos), niveles disminuidos de proteínas totales (44 g/l); Rx de torax sin alteraciones; estudio microbiológico negativo (hemocultivos, PCR virus en frotis faríngeo, antigenuria pneumococo y legionella y cultivo de esputo); estudio inmunológico (Ig G 37 mg/dl Ig AP < 7 Ig MP < 5. Inmunofijación sérica negativa. Cadenas ligeras kappa <0,29 mg/L. Cadenas ligeras lambda <0,05 mg/L CD4 397 c/uL CD8 484 c/uL cociente 0,68 CD19<1% CD19+ CD20<1% CD22+ CD19<1%). Extensión en sangre periférica normal. Tac tóraco-abdomino-pélvico: masa sólida en mediastino anterior de 46x34 mm.

Se orientó el cuadro como traqueobronquitis aguda en paciente inmunodeprimido y se mantuvo tratamiento con

levofloxacin con mejoría clínica, estando el paciente en su situación basal al tercer día de ingreso. Tras recibir los resultados inmunológicos se retiró azatioprina y se inició gammaglobulina endovenosa, con mala tolerancia inicial que mejoró con velocidades de infusión más lentas. Se realizó prueba diagnóstica

Discusión

Nuestro diagnóstico diferencial se centrará en causas de masa mediastínica anterior e hipogammaglobulinemia.

Las masas mediastínicas requieren un diagnóstico diferencial complejo y suelen tener imágenes radiológicas semejantes; sin embargo la historia clínica, localización anatómica y algunos detalles radiológicos (TAC) nos permiten alcanzar el diagnóstico. El mediastino anterior es la localización más común de presentación en adultos, cuyas causas más comunes son referidas a menudo como "las 4 T": timoma, teratoma, (terrible) linfoma y tiroides^{1,2,3}.

La Hipogammaglobulinemia es una disfunción del sistema inmune en la que se aprecia baja concentración de las inmunoglobulinas séricas. Produce inmunodeficiencia humoral, con mayor susceptibilidad a padecer infecciones y desarrollar procesos linfoproliferativos. Se clasifican en primarias, en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica, o secundarias (fármacos, infecciones, neoplasias y asociadas a pérdida de inmunoglobulinas), siendo éstas las más frecuentes^{4,5}.

Las inmunodeficiencias primarias suelen ser hereditarias, congénitas y de origen genético. Asociadas a enfermedades monogénicas (ligadas al cromosoma X, AR, AD) o anomalías cromosómicas. Poco probable en nuestro paciente dada la edad y la ausencia de historia familiar. Una excepción es la Inmunodeficiencia Variable Común, presente en niños y adultos. La mayoría de los pacientes presentan al menos una de las manifestaciones clínicas características (infecciones recurrentes, autoinmunidad, mayor susceptibilidad a desarrollar trastornos linfoproliferativos), disminución IgG y de IgM o IgA y ausencia de isohemaglutininas (mala respuesta a vacunas). Nuestro paciente cumple al menos una manifestación clínica (infecciones recurrentes) y presenta niveles bajos de inmunoglobulinas, pero debemos excluir en primer lugar las causas definidas de hipogammaglobulinemia (primarias y secundarias).

Como causas secundarias encontramos fármacos, infecciones, neoplasias y pérdida de inmunoglobulinas (síndrome nefrótico, enteropatía pierde proteínas). Podemos descartar estas últimas, ya que el mecanismo etiológico de la disminución de inmunoglobulinas es una ausencia de linfocitos B circulantes y no una pérdida de las mismas.

Entre los fármacos se ha reportado casos asociados a antiinflamatorios (fenclofenac, sulfasalazina, sales de oro, penicilamina, glucocorticoides), anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoína, levetiracetam) y biológicos (rituximab), no así inmunosupresores como la azatioprina.

Entre las infecciosas, descartamos inicialmente infecciones congénitas (CMV, VEB, Rubeola, Toxoplasmosis) por la edad de presentación. El VIH presenta tropismo viral por los linfocitos T CD4+ con la consiguiente inmunodeficiencia celular. También se asocia a inmunodeficiencia humoral, al regular la diferenciación terminal de los linfocitos B, pero no explicaría la ausencia de linfocitos B circulantes⁶.

Entre las neoplásicas se encuentra la leucemia linfocítica crónica, las gammapatías monoclonales malignas, el Linfoma no Hodgkin y la inmunodeficiencia asociada a timoma.

La leucemia linfocítica es un síndrome linfoproliferativo crónico de fenotipo B con expresión leucémica. Se presenta en pacientes de edad avanzada, siendo asintomática en el 80%. Se sospecha ante la aparición de linfocitosis en analítica de sangre rutinaria, con manifestaciones clínicas y analíticas secundarias a la infiltración progresiva de médula ósea (anemia, trombopenia), ganglios linfáticos (adenopatías bilaterales) y otros tejidos linfoides (hepatomegalia, esplenomegalia) y se puede acompañar de alteraciones inmunológicas. Nuestro paciente no presenta ninguna de estas manifestaciones clínicas ni analíticas y la ausencia de linfocitos B en el inmunofenotipo de sangre periférica descarta el diagnóstico⁷.

El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Se caracteriza por la infiltración de células plasmáticas en médula ósea segregando un componente monoclonal, causante del daño orgánico o tisular (anemia, lesiones óseas, insuficiencia renal, hipercalcemia, neuropatías periféricas). Se puede asociar a síndromes linfoproliferativos, pudiendo explicar la causa de masa mediastínica, pero la ausencia de componente monoclonal y daño orgánico atribuible a gammapatía hace improbable su diagnóstico.

Los linfomas mediastinales primarios son un subtipo de Linfoma no Hodgkin (LNH). Son más frecuentes en mujeres jóvenes y se presentan como grandes masas (bulky) en mediastino anterior, no encapsuladas y de aspecto invasivo (síndrome de la vena cava superior, infiltración de pared torácica o de las estructuras adyacentes). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas: fiebre, prurito, sudoración nocturna, pérdida de peso (síntomas B) y/o secundarias al desplazamiento, compresión o invasión de estructuras adyacentes. Nuestro paciente comparte la mayoría de síntomas sistémicos y localización anatómica de la masa mediastínica pero no se presenta de forma invasiva. Los LNH tipo B sí se asocian a hipogammaglobulinemia, por lo que no podemos descartarlos.

El timoma es el tumor más frecuente del mediastino anterior. Suele afectar a pacientes entre 50-60 años. El 50% son asintomáticos, un tercio presenta síntomas locales y hasta un 50% se asocian a síndromes de origen inmunológico, siendo el más frecuente la Miastenia Gravis. La TAC es la prueba de elección para el diagnóstico y se describe como masas redondeadas de densidad homogénea (un tercio presentan cambios quísticos, hemorragia o necrosis). El síndrome de Good es un inmunodeficiencia primaria asociada a timoma (0,2%-6%), caracterizada por hipogammaglobulinemia, disminución o ausencia de linfocitos B, grados variables de afectación de la inmunidad celular e inversión del cociente CD4/CD8. Presenta mayor susceptibilidad a infecciones (sinopulmonares) bacterianas, virales y fúngicas y suele asociarse a procesos autoinmunes como liquen plano oral, diarrea crónica, anemia (perniciosa, hemolítica autoinmune, arregenerativa) así como leucopenia^{8, 9, 10}.

Otros causas serían el bocio endotorácico, el teratoma, adenopatías metastásicas (neoplasia pulmonar) o etiologías infecciosas/inflamatorias como mediastinitis fibrosante (tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis) pero no se asocian a hipogammaglobulinemia.

Por los datos epidemiológicos, la radiología, las características de la inmunodeficiencia y la asociación a procesos autoinmunes, el diagnóstico más probable es un timoma asociado a hipogammaglobulinemia (Good Syndrome), sin poder descartar un LNH tipo B y/o asociado a inmunodeficiencia común variable (mayor susceptibilidad a desarrollar trastornos linfoproliferativos).

Estudio anatomopatológico

Se recibieron seis cilindros de biopsia core (**Figura 1**), con tamaños comprendidos entre 0,4 y 1cm. El estudio histológico mostró una proliferación de células de apariencia epitelial de morfología fusiforme y redondeada, sin atipia nuclear (**Figura 2**), sin necrosis y escaso número de mitosis, acompañadas de escaso infiltrado linfocitario de apariencia inmadura, con células sueltas o en mínimos acúmulos. El estudio inmunohistoquímico reveló positividad en las células epiteliales para CK mixta (AE1/AE-), CK19, CK8-18, ambas con una fina trama continua, CD20 parcheado, PAX 8 y p63 (**Figuras 3 y 4**). Ki 67 entre 12-15%. Escasos timoci-

Figura 1

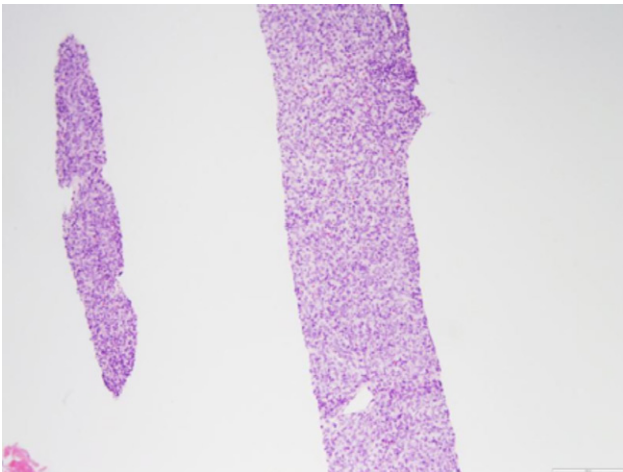


Figura 2

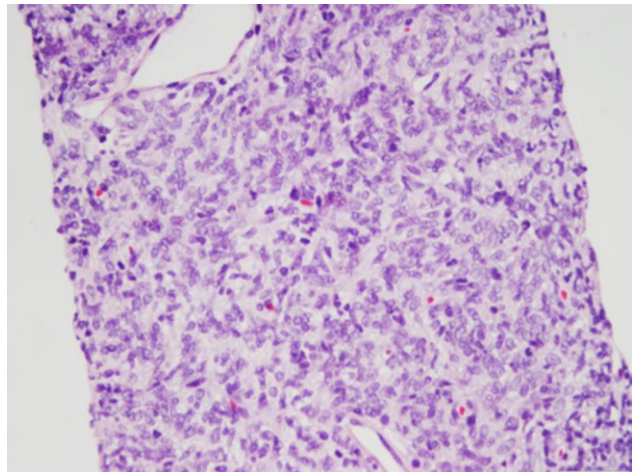


Figura 3

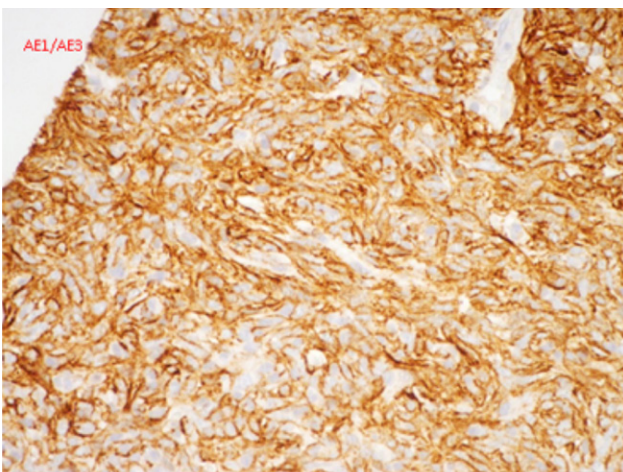
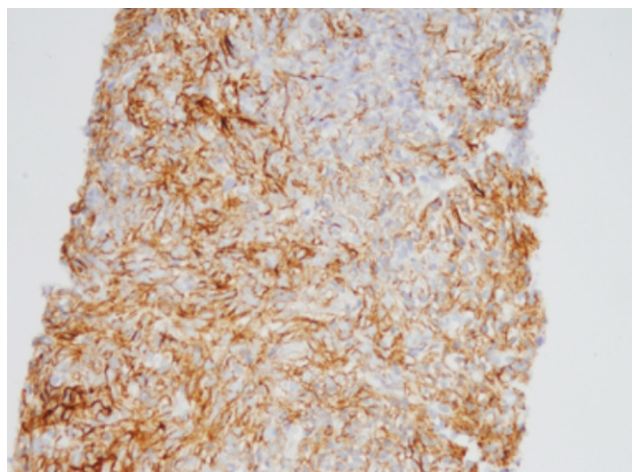
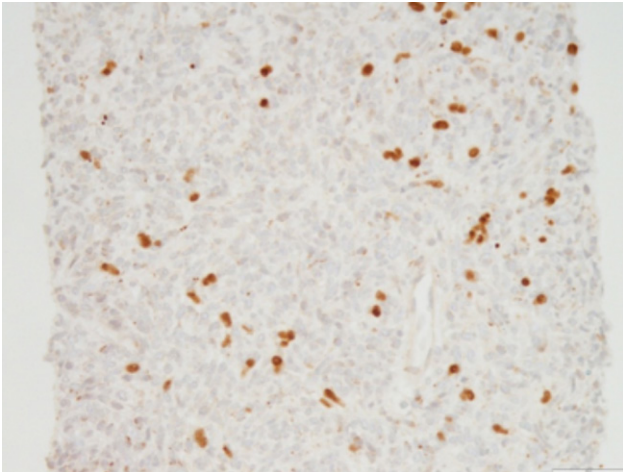


Figura 4



tos positivos para TdT y CD3 (**Figura 5**) y muy raros linfocitos maduros con fenotipo T (CD3 +, TdT-) y B (CD20 y PAX5). Con esta morfología y fenotipo se plan-

Figura 5



tea el diagnóstico en primer lugar de timoma de morfología fusiforme con escaso componente linfocítico, sobre todo los tipos A y AB, con diagnóstico diferencial en biopsias pequeñas con tumores neuroendocrinos tímicos, que se descartaron por morfología y fenotipo, paragangliomas y carcinoma fusiforme tímico y más raramente tumores mesenquimales.

En biopsias pequeñas, como la nuestra no es posible ni deseable clasificar el tipo de timoma, aunque sí se pueden descartar formas agresivas de tumores tímicos como carcinomas^{11,12}. Existen una serie de marcadores IHQ que diferencian las células epiteliales corticales de las medulares, pero no suelen ser de uso de rutina en los diferentes laboratorios de patología¹³.

Los timomas son tumores malignos de bajo grado cuyo comportamiento depende más del estadio en que se encuentren que del tipo histológico, aunque existe una estrecha correlación entre ambos parámetros¹⁴.

Bibliografía

1. Carter BW, Okumura M, Detterbeck FC, Marom EM. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(9):110-8
2. Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(9):102-9
3. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest.* 2005; 128(4): 2893-909.
4. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93(3):190-7.
5. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2016; 4(1): 38-59
6. Luis Enrique SR. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Rev Invest Clin.* 2004; 56(2):143-152
7. Miguel A. SA, Enric CP. Manual práctico de hematología clínica. 4ª ed. Barcelona: Ediciones Escofet-Zamora, S.L; 2015. 592 p.
8. Patricia LM, Rafael NI et al. Inmunodeficiencia primaria asociada a timoma. *Med Clin.* 2006; 127(1):38-9
9. Puebla Maestu, J.L. Martín Lorente et al. Síndrome de Good y diarrea crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(4):245-7
10. Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R et al. Good Syndrome: An Adult-Onset Immunodeficiency Remarkable for Its High Incidence of Invasive Infections and Autoimmune Complications. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(2):13-9.
11. Bakker MA, Roden AC, Marx A et al. Histologic Classification of Thymoma: A Practical Guide for Routine Cases. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: S125-S130
12. Suster S, Moran CA. Thymoma Classification Current Status and Future Trends. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 542-554
13. Marx A, Ströbel P, Badve S. et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 596-611
14. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D. et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: S65-S72