

Timoma de estadio avanzado asociado a síndromes paraneoplásicos con buena respuesta a los corticosteroides orales y tacrolimus tópico



Advanced-Stage Thymoma Associating Multiple Paraneoplastic Syndromes with Good Response to Oral Corticosteroids and Topical Tacrolimus

Sr. Director:

Los síndromes autoinmunes paraneoplásicos relacionados más habitualmente con el timoma son la miastenia grave, el lupus eritematoso, la hipogammaglobulinemia y la citopenia. Con menor frecuencia, esta disregulación del sistema inmune puede dar lugar a diferentes manifestaciones cutáneas tales como: enfermedades ampollosas, liquen plano, alopecia o autoinmunidad multiorgánica asociada a timoma (AMOAT)¹⁻⁴.

Un varón de 46 años diagnosticado de aplasia medular asociada a timoma en estadio avanzado no reseccable (tipo B1/B2, Masaoka estadio IVA) fue tratado con varias líneas de quimioterapia (interrumpida hacia 3 meses) con estabilización del tumor. Posteriormente recibió ciclosporina durante un año debido a la aplasia que se había manifestado previamente a la instauración de los tratamientos sistémicos y que se relacionó con el proceso autoinmune desencadenado por el timoma.

El paciente acudió al Servicio de Dermatología por presentar una erupción cutánea pruriginosa con múltiples lesiones queratósicas papulosas en extremidades y tronco de 2 semanas de evolución (figs. 1a y b). También mostraba lesiones hiperpigmentadas periorbitarias y periorales intensas, sequedad y descamación de los labios, y lesiones reticuladas blanquecinas erosionadas y dolorosas en lengua y mucosa oral. Así mismo presentaba disfagia progresiva y diarrea persistente. No se realizaron transfusiones sanguíneas ni trasplantes de órganos previamente a la aparición de las lesiones (figs. 2a, d y g).

Las pruebas de laboratorio revelaron: ausencia de alteraciones hepáticas o renales, no hipogammaglobulinemia, y niveles bajos de anticuerpos anti-nucleares y anti-ADN de doble cadena. Los hallazgos endoscópicos fueron hemorragias submucosas. Los exámenes coprológicos fueron negativos.

Se realizaron biopsias de piel y mucosa. La histopatología de la piel reveló una hiperplasia epidérmica moderada acompañada de paraqueratosis y dermatitis de interfase con numerosos queratinocitos epidérmicos apoptóticos, algunos de ellos con linfocitos satélites. En la dermis subyacente se observó un ligero infiltrado perivascular linfocítico. Los linfocitos intraepidérmicos fueron predominantemente CD4-positivos, con una componente menor de células CD8-positivas. Estos hallazgos eran compatibles con AMOAT. La biopsia de mucosa concordaba con liquen plano oral erosivo (figs. 2b, c, e, f, h e i).

Se inició tratamiento con prednisona oral (30 mg/día) con lenta mejoría de las lesiones, recayendo una vez se redujo

la dosis. Las lesiones en mucosa mejoraron rápidamente tras 2 meses con tacrolimus tópico al 0,0001% 2 veces al día.

Se suspendió la ciclosporina y se realizó una tomografía axial computarizada (TAC), que mostró una reducción de la masa tumoral, aunque el paciente solo recibió corticoides en monoterapia durante un año (figs. 3a-c).

El término autoinmunidad multiorgánica asociada a timoma (AMOAT) propuesto por primera vez por Wadhwa et al. en 2007, designa una enfermedad multiorgánica (que afecta principalmente al hígado, intestino y piel) que se desarrolla en el marco de un timoma maligno y con manifestaciones clínicas e histológicas semejantes a los de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), pero en la que no ha habido trasplante hematopoyético⁵.

Hasta donde sabemos, solo se han publicado aproximadamente 30 casos de AMOAT que afectan principalmente a pacientes de mediana edad de ambos sexos, con un ligero predominio de las mujeres⁶. La patogenia implicada en la AMOAT es parecida a la que muestra la EICH, en la que células T defectuosas originadas en un timo dañado serían incapaces de diferenciar antígenos propios de extraños, dando lugar a una pérdida de la autotolerancia. Las lesiones cutáneas de la AMOAT incluyen: erupción eritematosa maculopapular o psoriasiforme extensa con hiperqueratosis en mayor o menor grado y que puede afectar a todo el tegumento. El diagnóstico diferencial debe incluir: enfermedad injerto contra huésped verdadera, infecciones víricas, toxicodermia y reacciones postransfusión. Con frecuencia la AMOAT tiene un mal pronóstico, debido principalmente al desarrollo de infecciones oportunistas⁵⁻⁷. Más aún, las enfermedades autoinmunes distintas de la miastenia grave se asocian frecuentemente con una etapa avanzada del timoma de Masaoka¹.

El liquen plano se ha descrito en publicaciones anteriores como un hallazgo poco frecuente en pacientes con timoma, pero sí se ha encontrado con frecuencia en el marco de la AMOAT y no como una enfermedad aislada. En la mayoría de los casos se trata de una forma agresiva de liquen plano oral erosivo que suele ser refractario al tratamiento, y en el que la timentomía no parece ser eficaz. Nuestro paciente mostró respuesta temprana a una solución de tacrolimus a baja concentración^{1,2,8}.

Han sido muchos los tratamientos sistémicos (corticoesteroides, retinoides, ciclosporina, fototerapia...) empleados para el manejo de las lesiones cutáneas asociadas al timoma, con resultados diversos. Sin embargo, las terapias inmunosupresoras se han relacionado con un aumento del riesgo de infección y muerte. Algunos autores proponen dirigir el tratamiento, si es posible, hacia la terapia del timoma, intentando la resección completa del tumor; otros, por su parte, opinan que la timentomía puede empeorar el curso de la enfermedad autoinmune^{1,2,9,10}.

En resumen, describimos un nuevo caso de timoma maligno en estadio avanzado asociado a múltiples síndromes paraneoplásicos como la AMOAT (con erupción cutánea y diarrea), liquen plano oral erosivo tratado con tacrolimus tópico, aplasia medular, y positividad de ANA y anti-dsDNA. Más aún, a pesar de que se trataba de un timoma irreseccable, el paciente mostró mejoría tanto del tumor como de la erupción cutánea con el uso de prednisona en monoterapia.



Figura 1 a y b) Erupción cutánea, lesiones elementales.

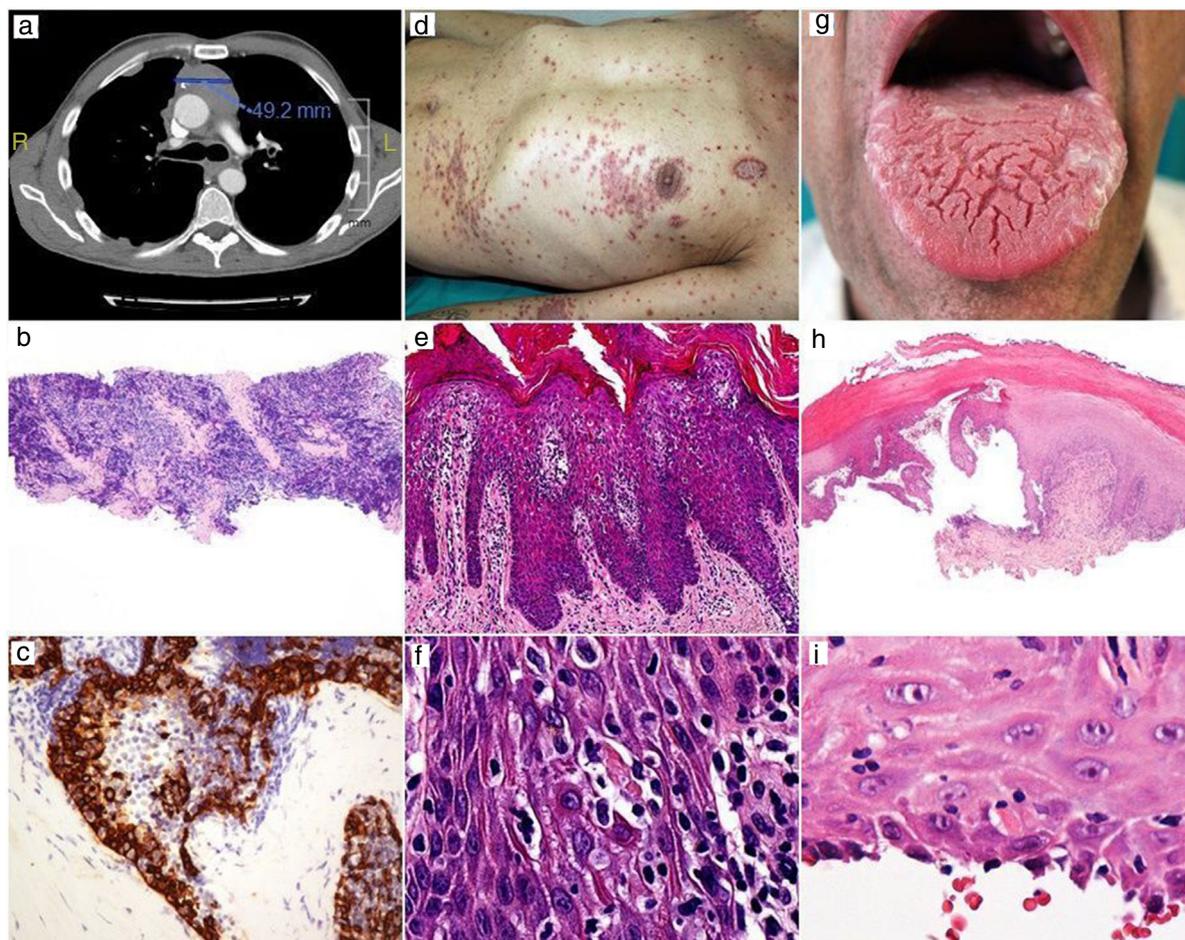


Figura 2 Antes del tratamiento. TAC: masa tumoral del timoma y metástasis pulmonar (a). A bajos aumentos la biopsia con aguja del timoma presenta predominio de poblaciones de células pequeñas hematoxilina-eosina (H&E), $\times 20$ (b). A mayores aumentos se observan células tumorales epiteliales más grandes positivas para citoqueratina y numerosos linfocitos, AE1-AE3, $\times 400$ (c). Erupción cutánea (d). Hiperplasia epidérmica con numerosos queratinocitos apoptóticos, H&E, $\times 200$ (e). Queratinocitos apoptóticos con linfocitos satélites, H&E, $\times 400$ (f). Lesiones orales (g). Escáner aumentado que muestra lesión bullosa con daño extensivo de células basales, H&E, $\times 20$ (h). El paladar presenta queratinocitos apoptóticos con linfocitos satélites, H&E, $\times 400$ (i).

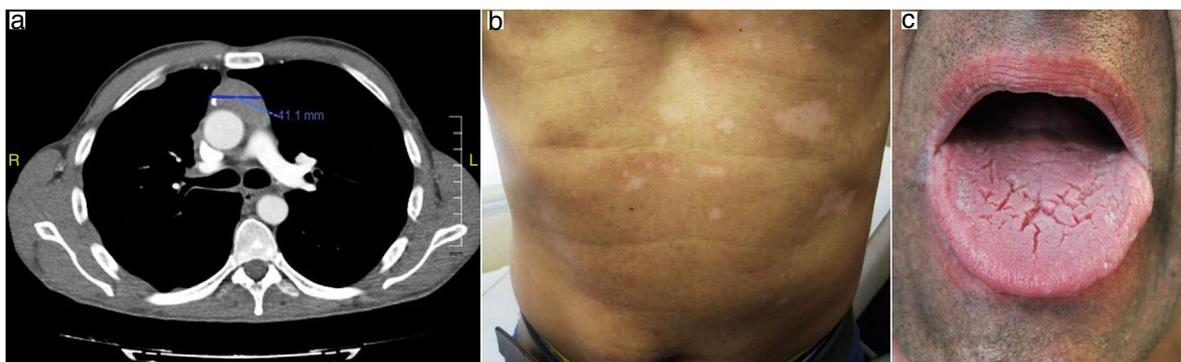


Figura 3 Después del tratamiento. TAC: disminución de la masa tumoral (a). Lesiones cutáneas residuales hipopigmentadas (b). Mucosa oral sin lesiones (c).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016;15:82–92.
- Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H. Multiple paraneoplastic syndromes: Myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. *J Neurol Sci*. 2011;308:177–9.
- Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, Shoenfeld Y. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2011;8:199–202.
- Mouyis M, Dollman G, Penn H, John L, Hamdulay S. Is it lupus? TAMA: An important multi-system autoimmune disease entity physicians need to consider. *QJM*. 2016;109:687–8.
- Wadhera A, Maverakis E, Mitsiades N, Lara PN, Fung MA, Lynch PJ. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity: A graft-versus-host-like disease. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:683–9.
- Shiba K, Fujita Y, Miyazawa H, Muramatsu K, Watanabe M, Nishimura M, et al. Thymoma-associated multi-organ autoimmunity: Two cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e324–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14108>
- Holder J, North J, Bourke J, Colloby P, Fletcher A, Graham-Brown R, et al. Thymoma-associated cutaneous graft-versus-host-like reaction. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22:287–90.
- Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: An open prospective study. *Arch Dermatol*. 2002;138:1335–8.
- Nagano T, Kotani Y, Kobayashi K, Tomita N, Nakata K, Sakashita A, et al. Chemotherapy improves thymoma-associated graft-versus-host-disease-like erythroderma. *BMJ Case Rep*. 2011;2011, bcr0320113936.
- Fukushima A, Ichimura Y, Obata S, Kinoshita-Ise M, Fujio Y, Takeno M, et al. Thymoma-associated multi-organ autoimmunity: A case of graft-versus-host disease-like erythroderma complicated by Good syndrome successfully treated by thymectomy. *J Dermatol*. 2017;44:830–5, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138>

S. Sánchez-Pérez^{a,*}, C. Monteagudo-Castro^b,
J.M. Martín-Hernández^a y M.D. Ramón-Quiles^a

^a Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Departamento de Patología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ssanchez.derma@gmail.com
(S. Sánchez-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.09.025>

0001-7310/

© 2018 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.