



Editorial

El timoma, ¿es una enfermedad sistémica?

Thymoma. A Systemic Disease?

Juan Carlos Trujillo-Reyes*, Elisabeth Martínez-Téllez y Josep Belda-Sanchis

Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain



La glándula tímica es el principal órgano linfoide encargado de la maduración de los linfocitos T. Durante los primeros años de nuestra vida, en el interior de la glándula se producirá la activación y sobre todo la inactivación de los linfocitos T consiguiendo una correcta maduración de la inmunidad central^{1,2}.

Los timomas son tumores originados en la glándula tímica. Se trata de un tumor poco frecuente con una incidencia de 0,15 casos por 100.000 habitantes³.

Actualmente la publicación de la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁴ ha establecido que, aun tratándose de tumores de crecimiento lento, son tumores epiteliales de carácter maligno. Debemos abandonar, por tanto, el concepto de benignidad cuando hablamos de timoma.

La asociación del timoma con determinadas enfermedades de origen autoinmune es bien conocida. Miastenia gravis (MG), aplasia medular de células rojas, encefalitis autoinmune, anemia hemolítica, síndrome de Good, tiroiditis autoinmune etc. son algunas de las enfermedades en las que se ha descrito esta asociación⁴.

La coexistencia de timoma con MG es la más frecuente y a la vez la más estudiada. Un 15-20% de los pacientes con MG presentan un timoma asociado y un 35-40% de los pacientes con timoma pueden desarrollar MG⁵. Además, en análisis histológicos del tejido mediastínico en pacientes con MG se ha objetivado que en más del 80% de los pacientes se pueden observar anomalías en el tejido tímico diferente a timoma, siendo la hiperplasia la alteración más frecuente (70%)^{6,7}.

El tanto por ciento de pacientes con diagnóstico de timoma y con algún tipo de enfermedad autoinmune asociada supera el 40% en algunas series⁷. Probablemente esta asociación se encuentre infradiagnosticada siendo aún mayor. Por ello, ante el diagnóstico de un tumor tímico, es importante realizar un estudio diagnóstico dirigido para descartar esta coexistencia.

Esta asociación descrita entre timoma y diferentes enfermedades de origen autoinmune nos plantea la siguiente pregunta: ¿es el timoma el causante de la alteración inmunitaria o el timoma es una manifestación más de una afectación sistémica común?

Conocer el papel que desempeña el timoma respecto a la autoinmunidad ha sido difícil hasta ahora debido a la falta de uniformidad de criterios en los estudios publicados. El limitado número de pacientes diagnosticados hace que la experiencia sea escasa y se disperse entre múltiples instituciones.

En los últimos años ha crecido el interés por la mejora del diagnóstico y tratamiento de estos tumores. La creación del International Thymic Malignancy Interest Group (grupo ITMIG)⁸ en el año 2010 ayudó al desarrollo de una base de datos internacional, pudiendo almacenar más de 10.800 casos diagnosticados. Un primer análisis de esta base de datos permitió la introducción de mejoras en el proceso diagnóstico incluyendo la definición de aquellas alteraciones del sistema inmunitario presentes en pacientes con timoma⁹.

La etiopatogenia que explica el desarrollo de alteraciones en la inmunidad en pacientes con timoma viene dada por: una alteración en la estructura glandular y del déficit de expresión tanto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II como del gen regulador de la autoinmunidad en los timocitos⁹.

La combinación de estas alteraciones da lugar a una incorrecta maduración de los linfocitos T, un hecho que puede explicar la relación de estos tumores con enfermedades dependientes de la autoinmunidad mediada por células T.

El hallazgo de estas alteraciones en las células del timoma puede hacernos pensar que el tumor es el responsable del desarrollo de la enfermedad autoinmune concomitante.

Diferentes datos hacen que esta reflexión sea difícil de afirmar y nos orientan a pensar que el timoma no es su desencadenante sino otra manifestación de una alteración sistémica común. Los hechos que respaldan esta última idea son los siguientes:

1 ¿Cómo podemos explicar el desarrollo de la enfermedad autoinmune en aquellos casos donde no diagnosticamos un timoma? Lo explicaría el poder objetivar las alteraciones descritas en los timocitos del timoma en las células del tejido tímico de todos aquellos pacientes con enfermedad autoinmune. Este hecho no se ha podido demostrar en las series de pacientes con MG donde se ha realizado una timectomía sin timoma. Por tanto, nos hace pensar que existen otras alteraciones relacionadas con

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jtrujillo@santpau.cat (J.C. Trujillo-Reyes).

la autoinmunidad diferentes a las objetivadas en los timocitos del timoma causantes de las enfermedades concomitantes.

- 2 Una vez realizada la timectomía, se esperaría una remisión parcial o completa de los síntomas de la enfermedad concomitante tras la cirugía, pero el impacto es muy variable. Sí que es cierto que la respuesta es mayor en aquellos pacientes con MG pero es menos relevante en aquellos que presentan una enfermedad autoinmune diferente a MG⁷.
- 3 Se ha descrito la asociación del timoma con un riesgo incrementado de desarrollar otras neoplasias de localización extratímica¹⁰. Una de las teorías es que la inmunosupresión generada por los timocitos del timoma es la que predispone al desarrollo de estas neoplasias. Estudios más recientes han puesto en duda esta teoría ya que en ocasiones la aparición del timoma es posterior al diagnóstico de la neoplasia extratímica. La alteración en la maduración de los linfocitos T ya existiría previa al desarrollo del timoma y podría ser el origen de la inmunosupresión causante de ambas neoplasias⁹.

La maduración que se da lugar en el córtex tímico es altamente compleja. Las teorías descritas que explican las alteraciones causantes del desarrollo de la alteración autoinmune parecen demasiado simples. Probablemente existen vías de activación de la autoinmunidad no conocidas que podrían afirmar que el timoma es otra manifestación más de una alteración inmunitaria común y no su desencadenante.

En cualquier caso, con independencia de las implicaciones patogénicas del timoma en las alteraciones inmunitarias descritas y la asociación con diversas enfermedades autoinmunes sistémicas, a día de hoy se consideran tumores malignos y su tratamiento se realiza de forma multidisciplinar siendo la cirugía el tratamiento de elección incluso en estadios avanzados. La exéresis del tumor estaría indicada, o debería al menos contemplarse, en todos los casos ya sea previa a un tratamiento de inducción o posterior al mismo aún cuando no se prevea una resección completa ya que ofrece un mejor control local de la enfermedad.

Como hemos visto, los timomas son tumores con una biología muy especial y con baja incidencia. Su etiopatogenia es altamente

compleja y parece explicarse mejor englobando el tumor dentro de una alteración sistémica.

Su baja incidencia hace de vital importancia la creación de bases de datos multicéntricas y comités multidisciplinares específicos que, en la medida de lo posible, reflejen la realidad de la enfermedad en un entorno concreto y permitan profundizar en la investigación de la biología tumoral y mejorar las prácticas diagnóstico-terapéuticas empleadas.

Podemos concluir que el hecho de considerar los timomas como una manifestación de una enfermedad sistémica abriría la vía a estudios terapéuticos dirigidos basados en las alteraciones celulares y genéticas.

Debido al supuesto origen autoinmune del timoma hace pensar que se trate de un tumor especialmente sensible a las nuevas líneas de inmunoterapia. El desarrollo de estos estudios puede hacer cambiar la estrategia terapéutica aplicada actualmente.

Bibliografía

1. Miller JFAP. Revisiting thymus function. *Front Immunol.* 2014;5:411.
2. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: What thymocytes see (and don't see). *Nat Rev Immunol.* 2014;14:377–91.
3. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol.* 2010;5:260–5.
4. Ströbel P, Marx A, Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A. Tumours of the thymus. WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed Lyon: Published by the International Agency for Research on Cancer (IARC); 2015. p. 183–298.
5. Fujii Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis. *Surg Today.* 2013;43:461–6.
6. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol.* 2014;9:143–7.
7. 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.
8. Detterbeck FC. International Thymic Malignancies Interest Group. A Way Forward. *J Thorac Oncol.* 2010;5:365–70.
9. Weksler B, Lu B. Alterations of the immune system in thymic malignancies. *J Thorac Oncol.* 2014;9:137–42.
10. Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL. Thymoma and cancer. *Cancer.* 1968;22:1221–5.