

## Timoma: una patología a tener en cuenta en el estudio de la anemia

Rosa-Eva Bautista-Alonso, Miguel González-Sánchez<sup>1</sup>, Ángela Juez-Jiménez<sup>2</sup>, María Amparo Vicente-Altabás, Natalia Espinosa-Lara<sup>3</sup>  
Servicio de Medicina Interna. <sup>1</sup>Servicio de Neurología. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología. <sup>3</sup>Servicio de Hematología  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

Recibido: 18/11/2016  
Aceptado: 20/02/2017  
En línea: 30/04/2017

Citar como: Bautista-Alonso RE, González-Sánchez M, Juez-Jiménez A, Vicente-Altabás MA, Espinosa-Lara N. Timoma: una patología a tener en cuenta en el estudio de la anemia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Abr); 2(1): 15-18.

Autor para correspondencia: Rosa Eva Bautista Alonso. [rosaeva88@hotmail.com](mailto:rosaeva88@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Aplasia pura de células rojas
- ▷ Eritroblastopenia
- ▷ Timoma
- ▷ Anemia

### Keywords

- ▷ Pure red cell aplasia
- ▷ Erythroblastopenia
- ▷ Thymoma
- ▷ Anemia

### Resumen

La aplasia pura de células rojas (APCR) es una anemia aislada secundaria a la insuficiencia de eritropoyesis de patogénesis desconocida. Es un trastorno raro sin preferencia por edad o sexo. Se presenta un caso de APCR secundario al timoma; un tipo de aplasia adquirida que debe sospecharse en casos de anemia normocítica normocromática con reticulocitopenia. El diagnóstico se confirma por la ausencia de eritroblastos en la médula ósea. El tratamiento consiste en timectomía, y a veces tratamiento corticoide o inmunosupresor. El diagnóstico diferencial de la APCR como complicación hematológica de algunas enfermedades autoinmunitarias incluye a éstas.

### Abstract

Pure red cell aplasia is isolated anemia secondary to erythropoiesis failure whose pathogenesis is not exactly known. It is a rare disorder that affects any age group and both sexes equally. We present a case of APCR secondary to thymoma, a type of acquired aplasia that should be suspected in case we find a normocytic normochromic anemia with reticulocytopenia, whose diagnosis is confirmed by the absence of erythroblasts in the bone marrow, and whose treatment consists of thymectomy, requiring sometimes corticoid or immunosuppressive treatment. The APCR may also be a haematological complication of several autoimmune diseases, so it is important to consider them in the differential diagnosis.

### Puntos destacados

- ▷ Una anemia normocítica normocromática combinada con reticulocitopenia y ausencia de eritroblastos en médula ósea debe hacer pensar en una aplasia pura de células rojas.
- ▷ La sospecha clínica es básica en su diagnóstico dada su baja prevalencia.
- ▷ En el manejo de la aplasia pura de células rojas hay que excluir enfermedades subyacentes, ya que el tratamiento de la aplasia es el tratamiento específico de esa patología.

**Exploración física.** Presenta presión arterial de 95/52 mmHg, saturación de oxígeno basal del 100% y está afebril. Está consciente y orientada. Palidez mucocutánea, sin lesiones cutáneas ni orales visibles. Eupneica en reposo. No ingurgitación yugular ni adenopatías. Auscultación cardiopulmonar: rítmica a 116 latidos por minuto, sin soplos, normoventilación. Abdomen: blando, no doloroso, sin masas ni visceromegalias, peristaltismo conservado. Extremidades sin edemas.

### Historia clínica

**Enfermedad actual.** Mujer de 62 años que consulta por un cuadro de 4 meses de evolución de astenia y debilidad generalizada con intolerancia al ejercicio físico. No presenta pérdida ponderal, fiebre, clínica digestiva, respiratoria ni miccional asociadas.

**Antecedentes.** Lupus eritematoso sistémico (LES) estable en tratamiento con hidroxicloroquina, gastritis crónica autoinmunitaria e hipotiroidismo con tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

### Pruebas complementarias

- Hemograma: leucocitos: 7.700, plaquetas: 150.000, hemoglobina 3,2 g/dl (13-18), hematocrito 9,3% (36-44), VCM 97,7 fl, reticulocitos 2.380 (18.000-158.000), porcentaje reticulocitos 0,25% (0,5-2). Extensión de sangre periférica: sin esquistocitos ni otras anomalías.
- Hemostasia: INR 1,06, Actividad protrombina 93%.
- Bioquímica: haptoglobina 131 (40-161), ácido fólico 19 ng/ml (6-20), vitamina B12 456 pg/ml (200-900), hierro 100 µg/dl (60-160), ferritina 674 ng/ml (20-300), LDH 196 UI/l (100-250). Perfil hepático, lipídico, función renal, iones séricos, hormonas tiroideas, PTH, cortisol: sin alteraciones. Proteinograma:

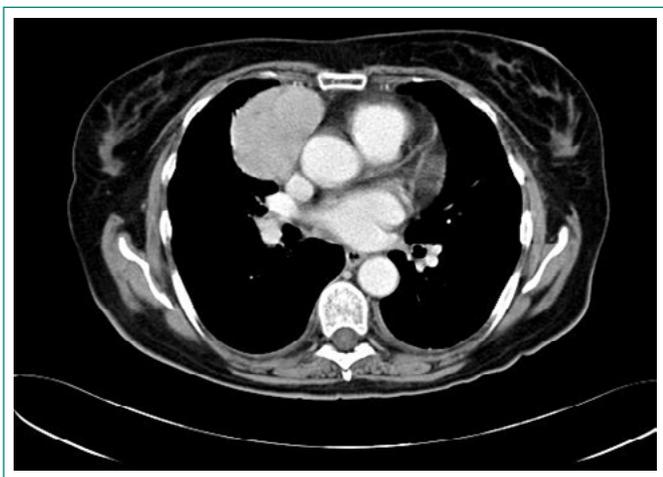
hipogammaglobulinemia. ANA y nDNA positivos en títulos similares a analíticas anteriores. Complemento (C3 y C4) y resto de anticuerpos sin alteraciones.

- Analítica de orina: sin proteinuria ni microalbuminuria, sedimento no patológico.
- Serologías: VIH, VHB, VHC, Lúes y parvovirus B19 negativas.
- Ecografía abdominal: hígado de características normales, sin lesiones. Vesícula, vías biliares y páncreas normales. Bazo homogéneo en el límite alto de la normalidad. Ambos riñones con quistes sinusales bilaterales, sin ectasia de vías. Aorta abdominal de calibre normal. Vejiga vacía.
- Radiografía torácica (**Figura 1**): masa mediastínica anterior derecha. Signos de bronconeumopatía crónica. Sin alteraciones parenquimatosas agudas.



**Figura 1.** Radiografía torácica. Masa mediastínica anterior derecha

- Electrocardiograma: taquicardia sinusal a 117 lpm, eje 30°, sin alteraciones en repolarización.
- Tomografía computarizada toracoabdominopélvica (**Figura 2**): masa sólida mediastínica de 66 x 60 x 51 mm paracardíaca derecha, homogénea y bien delimitada, imposible de filiar. Alguna adenopatía en hilio derecho y mínimo derrame pericárdico en porción alta. Hígado, vesícula, vías biliares, páncreas, bazo y ambas suprarrenales normales. Riñón derecho normal, izquierdo con quistes sinusales. No líquido libre peritoneal ni otros hallazgos de interés.

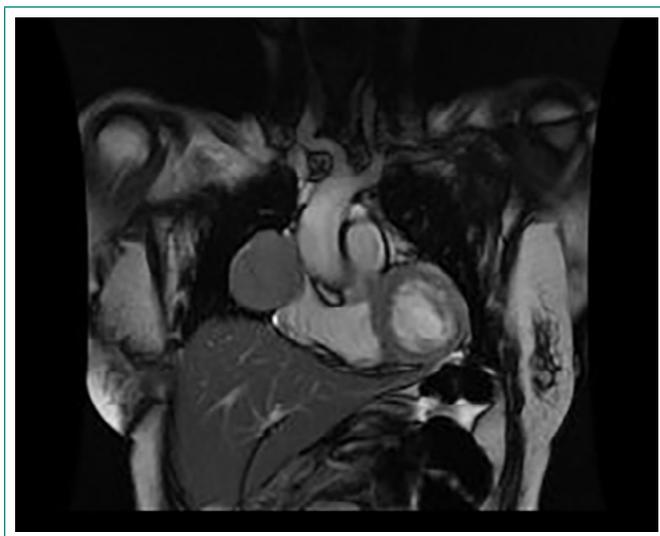


**Figura 2.** Tomografía computarizada torácica. Masa sólida mediastínica de 66 x 60 x 51 mm paracardíaca derecha, homogénea y bien delimitada

- Resonancia magnética (**Figura 3 y Figura 4**): masa de 62 x 48 x 53 mm en mediastino anterior prevascular derecho, de contornos bien definidos (encapsulada) con captación homogénea de contraste, sugestiva de timoma encapsulado no invasivo.



**Figura 3.** Resonancia magnética torácica, plano transversal. Timoma encapsulado no invasivo



**Figura 4.** Resonancia magnética torácica, plano coronal. Timoma encapsulado no invasivo

- Aspirado de médula ósea: práctica ausencia de la línea eritroide, sin apreciarse linfocitos de fenotipo anómalo ni rasgos displásicos.

## Evolución

Ante el hallazgo de anemia con volumen corpuscular medio (VCM) normal y reticulocitos disminuidos, se sospecha una alteración de la médula ósea. En primer lugar, se plantea el diagnóstico diferencial entre una afectación medular primaria o secundaria a otro proceso. Con los datos de la historia clínica y pruebas complementarias se pudo descartar las patologías más frecuentemente relacionadas con dicha afectación, como son la enfermedad renal crónica, las patologías endocrinas (hipotiroidismo/hipertiroidismo, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal e hiperparatiroidismo) y las infec-

ciones especialmente víricas. Para el estudio de un origen primario la prueba fundamental fue el estudio de médula ósea, que objetivó una práctica ausencia de la línea eritroide, sugestivo de la existencia de una aplasia pura de células rojas.

Durante su ingreso, la paciente precisó transfusión de varios concentrados de hematies para mantener niveles de hemoglobina aceptables. Se realizó exéresis de la masa mediastínica de forma programada, cuya anatomía patológica evidenció un timoma de tipo AB con invasión microscópica de la cápsula (estadio II), por lo que está pendiente de evaluar la indicación de tratamiento radioterápico. En este momento, se encuentra en seguimiento para valorar la respuesta clínica a la timectomía, ya que si no existe remisión tras la intervención se deberá indicar tratamiento corticoideo o, si precisase, con otros inmunosupresores.

## Diagnóstico

Aplasia pura de células rojas adquirida secundaria a timoma.

## Discusión

La APCR adquirida es una causa poco frecuente de anemia que ocurre principalmente en adultos mayores. Ante el hallazgo de dicha patología, resulta indispensable el cribado de otros procesos subyacentes para diferenciar si se trata de una aplasia primaria o secundaria<sup>2</sup> (Tabla 1).

Entre las APCR secundarias cabe destacar las relacionadas con timomas. La incidencia de aplasia entre los pacientes con neoplasia tímica se estima en torno al 4%, y la incidencia de timoma entre los pacientes con aplasia es del 9%<sup>3</sup>. El mecanismo patogénico implicado se desconoce, pero se cree que se trata de un proceso mediado por células T. La aplasia puede preceder, coexistir o aparecer años después de la extirpación quirúrgica de un timoma, por lo que conviene hacer un seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Por otra parte, la APCR puede constituir una complicación hematológica de varias enfermedades autoinmunitarias, como LES<sup>4</sup>, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren o patología endocrina autoinmunitaria, entre otras. Puede ocurrir antes, durante o después de la aparición de la enfermedad autoinmunitaria y se encuentra típicamente mediada por anticuerpos que inhiben la eritropoyesis<sup>5</sup>. La triple asociación de APCR, LES y timoma es extremadamente rara, y se encuentra descrita en la literatura en contadas ocasiones<sup>6,7</sup>. La asociación de estos trastornos con otras enfermedades autoinmunitarias es, si cabe, menos frecuente, encontrando algún caso aislado relacionado con hipotiroidismo<sup>8</sup> o hipogammaglobulinemia<sup>9</sup>. El caso de esta paciente es excepcional, puesto que coexisten APCR, LES, timoma, hipogammaglobulinemia, hipotiroidismo y gastritis crónica autoinmunitaria. Se considera el timoma como causa principal de la APCR de la paciente al no objetivarse datos clínicos ni analíticos (complemento, niveles de anticuerpos...) sugestivos de actividad del LES, si bien es cierto que el contexto autoinmunitario es muy potente.

El tratamiento inicial de una APCR secundaria es el manejo de la etiología. En caso de ser secundaria a un timoma, se debe realizar una timectomía antes del inicio de cualquier tratamiento inmunosupresor, consiguiendo una eritropoyesis eficaz tras 4-8 semanas en el 30-40% de los pacientes. Todos los demás casos que no responden a timectomía o recurren necesitan tratamiento adicional con corticoides o inmunosupresores.

APCR primaria	APCR secundaria
Autoinmunitaria primaria	Timoma
Preleucémica	Neoplasias hematológicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia linfocítica crónica</li> <li>• Linfoma Hodgkin y no-Hodgkin</li> <li>• Linfadenopatía autoinmunitaria</li> <li>• Mieloma múltiple</li> <li>• Macroglobulinemia de Waldenström</li> <li>• Leucemia mielomonocítica crónica</li> <li>• Mielofibrosis con metaplasia mieloide</li> <li>• Trombocitopenia esencial</li> <li>• Leucemia linfoblástica aguda</li> <li>• Leucemia eosinofílica crónica</li> </ul>
Idiopática	<p>Tumores sólidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estómago</li> <li>• Mama</li> <li>• Vía biliar</li> <li>• Pulmón</li> <li>• Piel</li> <li>• Tiroides</li> <li>• Timo</li> <li>• Carcinoma de células renales</li> <li>• Sarcoma de Kaposi</li> </ul> <p>Infecciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Parvovirus B19</i></li> <li>• Virus de la inmunodeficiencia humana</li> <li>• Mononucleosis infecciosa</li> <li>• Hepatitis vírica</li> <li>• Citomegalovirus</li> <li>• Infecciones bacterianas</li> <li>• Leishmaniasis</li> </ul> <p>Enfermedades autoinmunitarias sistémicas o del tejido conjuntivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Enfermedad mixta del tejido conjuntivo</li> <li>• Insuficiencia glandular endocrina múltiple autoinmunitaria</li> <li>• Anemia hemolítica autoinmunitaria</li> <li>• Hepatitis autoinmunitaria</li> <li>• Colangitis esclerosante primaria</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul> <p>Insuficiencia renal grave</p> <p>Anemia hemolítica crónica</p> <p>Deficiencias nutricionales graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de vitamina B12</li> <li>• Déficit de riboflavina</li> <li>• Déficit de folato</li> </ul> <p>Embarazo</p> <p>Otros</p>

**Tabla 1.** Clasificación de la APCR adquirida según su etiología (modificado de Lipton JM, et al.<sup>2</sup>)

El tratamiento inmunosupresor se recomienda en todas las APCR primarias y en algunos casos de aplasias secundarias sin remisión espontánea tras un periodo corto de tiempo<sup>10</sup>. Los corticoides se consideran de primera línea, de-

biendo administrar prednisona, a dosis de 1 mg/kg/día, hasta que se induzca una remisión, que ocurre en el 40% de los casos. En pacientes que no responden al tratamiento corticoideo en 2-3 meses, se debe reducir la dosis hasta 20-30 mg diarios y considerar la asociación de un segundo inmunosupresor, generalmente ciclofosfamida o ciclosporina, aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados comparando los distintos tratamientos con suficiente evidencia clínica, por lo que la decisión se deberá individualizar.

Por último, las transfusiones sanguíneas son fundamentales en el manejo de estos pacientes, especialmente en casos refractarios al tratamiento, que precisarán transfusiones periódicas junto con quelantes del hierro para minimizar las complicaciones de la sobrecarga de hierro.

Se ha observado una remisión espontánea hasta en el 10% de los casos, especialmente en los secundarios a fármacos, infección por *Parvovirus B19* o embarazo, requiriendo únicamente soporte transfusional. Dos tercios responden a la inmunosupresión, pero existe una alta tasa de recidivas al suspender el fármaco inmunosupresor, por lo que en la mayoría de los casos se considera una enfermedad crónica.

## Bibliografía

---

1. Young NS. Pure red cell aplasia. En: *Williams. Haematology*. 9.ª ed. Chapter 36. McGraw-Hill. 2016; 539-545.
2. Lipton JM, Glader B, Means RT. *Red cell aplasia: Acquired and congenital disorders. Wintrob's clinical haematology*. 13.ª ed. Chapter 39. 2014; 975-981.
3. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol*. 2006; 135: 405.
4. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 31: 279.
5. Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y, et al. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol*. 1995; 100: 480.
6. Duchmann R, Schwarting A, Poralia T, et al. Thymoma and pure red cell aplasia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1995; 24: 251-254.
7. Marmont AM, Bacigalupo A, Gualandi F, et al. Systemic lupus erythematosus complicated with thymoma and pure red cell aplasia (PCRA). CR of both complications following thymectomy and allogeneic haematopoietic SCT (HSCT), but persistence of antinuclear antibodies (ANA). *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49: 982-983.
8. Fallahi S, Akbarian M, Dabiri S. Pure red cell aplasia as a presenting feature in systemic lupus erythematosus and association with thymoma, hypothyroidism and hypoparathyroidism: a case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2014; 13: 138-143.
9. Briones J, Iruretagoyena M, Galindo H, et al. Thymoma associated with hypogammaglobulinaemia and pure red cell aplasia. *E Cancer Medical Science*. 2013; 7: 364.
10. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *British Journal of Haematology*. 2008; 142(4): 505-514.