

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE TIMO CON ENFERMEDAD DE POMPE DEL ADULTO

PATRICIA K. ARUJ, SILVIA RAUSCH, EDUARDO L. DE VITO

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen La enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo II) es una enfermedad de depósito lisosomal, autosómica recesiva causada por una deficiencia de ácido alfa-glucosidasa. Los tumores neuroendocrinos tímicos son neoplasias primarias con diferenciación neuroendocrina que generalmente se presentan como una masa en el mediastino anterior. Ambas enfermedades se consideran raras en sí mismas. En nuestro conocimiento, la enfermedad de Pompe y un tumor neuroendocrino del timo en el mismo paciente no ha sido antes comunicada. No pudimos encontrar la plausibilidad biológica entre ambas enfermedades. Se necesitan más estudios para confirmar el hallazgo y para aumentar aún más nuestra comprensión de esta asociación. Los datos clínicos de los estudios epidemiológicos, los informes de casos, las series de casos y los pequeños ensayos clínicos abiertos o controlados pueden definir tanto la plausibilidad clínica como la causalidad entre las dos enfermedades.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, glucogenosis tipo II, carcinoma neuroendocrino de timo

Abstract *Thymic neuroendocrine carcinoma with Pompe's disease of the adult.* Pompe disease (glycogenosis type II) is an inherited autosomal recessive lysosomal storage disease caused by a deficiency of acid alpha-glucosidase. Thymic neuroendocrine tumors, are primary thymic neoplasms with neuroendocrine differentiation that generally present as a mass within the anterior mediastinum. Both diseases are considered rare. To our knowledge the co-existence of Pompe disease and thymic neuroendocrine tumor in the same patient has not been previously reported. We could not find biological plausibility between both diseases. Further studies are needed to confirm the finding and to further increase our understanding of this association. Clinical data from epidemiological studies, case reports, case series and small formal open or controlled clinical trials may define both clinical plausibility and causality between the two conditions.

Key words: Pompe disease, type II glycogenosis, thymic neuroendocrine tumors

La enfermedad de Pompe (EP, glucogenosis tipo II) es una entidad rara, con una incidencia estimada de 1/40 000 nacidos vivos¹. De herencia autosómica recesiva, es una enfermedad de depósito lisosómico que se produce por ausencia o deficiencia de la enzima alfa glucosidasa. En su forma tardía se manifiesta a partir del año de edad y hasta la sexta década de vida. Se caracteriza por la presencia de miopatía proximal e insuficiencia respiratoria progresivas con significativa morbi-mortalidad¹⁻³. Desde el año 2006 se dispone de terapia de reemplazo enzimático (TRE). La enzima sintética alfa glucosidasa recombinante degrada el glucógeno lisosómico por hidrólisis de puentes glucosídicos. La dosis habitual es de 20 mg/kg de peso en infusión endovenosa continua durante 4 horas cada quince días. Diversos estudios muestran mejoría sintomática, de la

fuerza y función muscular y de la supervivencia y calidad de vida en algunos pacientes^{4,5}. Junto con la aprobación de la TRE, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) indicó el control post-comercialización de la enzima y el seguimiento a largo plazo⁶.

Los carcinomas neuroendocrinos originados en el timo también son infrecuentes (menos del 5% de las neoplasias de mediastino anterior)⁷. Fueron reconocidos como entidad clínico patológica, separada de los timomas, en 1972 por Rosai e Higa⁸. Se clasifican en dos tipos histológicos principales: bien diferenciados (carcinoide típico y atípico) y pobremente diferenciados (carcinoma de células pequeñas y de células grandes)⁹. Pueden aparecer en forma incidental en una radiografía de tórax (RxTx), causar síntomas locales por compresión (dolor torácico, tos, disnea, síndrome de vena cava superior) o sistémicos asociados a una endocrinopatía (Cushing, neoplasia endocrina múltiple tipo 1) o bien relacionados con metástasis a distancia. El tratamiento de elección es la resección completa y el pronóstico depende del grado de diferenciación y estadio clínico al diagnóstico^{7,9,10}.

Recibido: 14-V-2015

Aceptado: 24-VII-2015

Dirección postal: Dra. Patricia Aruj, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina

e-mail: aruj.patricia@lanari.fmed.uba.ar

Presentamos el caso de un paciente con dos enfermedades extremadamente raras. En nuestro conocimiento, la asociación entre carcinoma neuroendocrino de timo y EP bajo TRE no ha sido antes comunicada.

Caso clínico

Hombre de 47 años con EP de 13 años de evolución bajo TRE durante 8 años. Se indicó ventilación no invasiva nocturna por hipoventilación alveolar crónica asociada a debilidad de los músculos respiratorios, parálisis diafragmática y disminución de la quimiosensibilidad al CO₂ desde el diagnóstico. Dieciocho meses antes de la consulta comenzó a percibir dolor torácico con predominio derecho, de intensidad creciente mientras realizaba sus actividades laborales de rutina. Posteriormente se agregaron palpitaciones, disnea y episodios de edema facial, rubor e ingurgitación de las venas del cuello al inclinarse hacia adelante. Se realizó RxTx donde se observó ensanchamiento mediastinal. La tomografía de tórax mostró una masa de densidad sólida en mediastino anterior y superior de 98 mm de diámetro latero-lateral y 72 mm de diámetro antero-posterior, que involucraba al cayado de la aorta y la arteria pulmonar (Fig.1a) Dicha masa presentaba circulación colateral por oclusión de la vena innominada (Fig.1b). Se realizó punción biopsia bajo control tomográfico y se remitió material para estudio histopatológico y citometría de flujo. Se observó una proliferación de células atípicas pequeñas,

monótonas, con leve anisocariosis, dispuestas en nidos y trabéculas (Fig. 2). No se identificó necrosis ni figuras de mitosis. Con inmunohistoquímica las células tumorales fueron positivas para AE1-AE3, cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronoespecífica; negativas para TTF1 y con un índice de proliferación (ki67) del 10%. La citometría de flujo fue positiva para CD56, y negativa para el resto de los marcadores linfoides. Estos hallazgos fueron consistentes con un carcinoma neuroendocrino tímico bien diferenciado. El paciente no tenía antecedentes personales ni familiares de neoplasias endocrinas. Debido al estadio clínico avanzado y sin opción quirúrgica se indicó quimioterapia basada en platino. Evolucionó con remisión de los síntomas luego de seis ciclos, aunque sin reducción del tumor por imágenes por lo que se decidió continuar con radioterapia. Actualmente a 28 meses desde el inicio de los síntomas continúa desarrollando sus actividades laborales habituales.

Discusión

Tanto la EP como el carcinoma neuroendocrino de timo se encuentran en el registro mundial de enfermedades raras. Se las considera así cuando afectan a menos de 1 cada 20 000 personas; suelen ser graves, crónicas, progresivas y aunque de orígenes diversos comparten las características de retraso diagnóstico y escasos tratamientos¹¹.

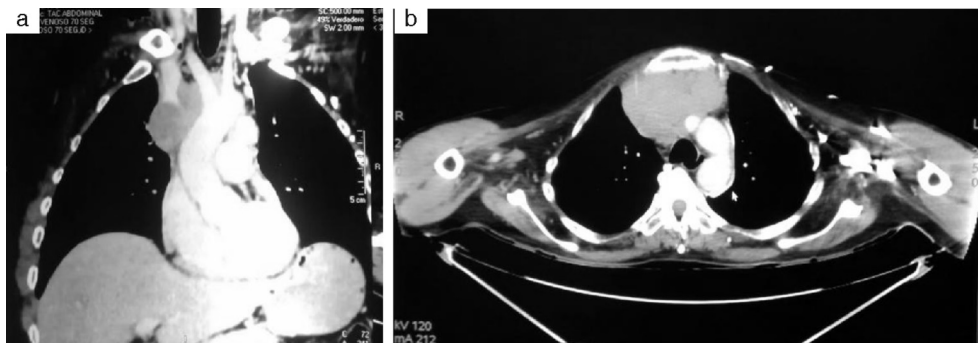


Fig. 1.— Tomografía de tórax con contraste endovenoso. a) Reconstrucción coronal, b) Ventana mediastinal, se observa la masa con circulación colateral por oclusión de la vena innominada. La flecha indica la dilatación de la vena intercostal superior izquierda.

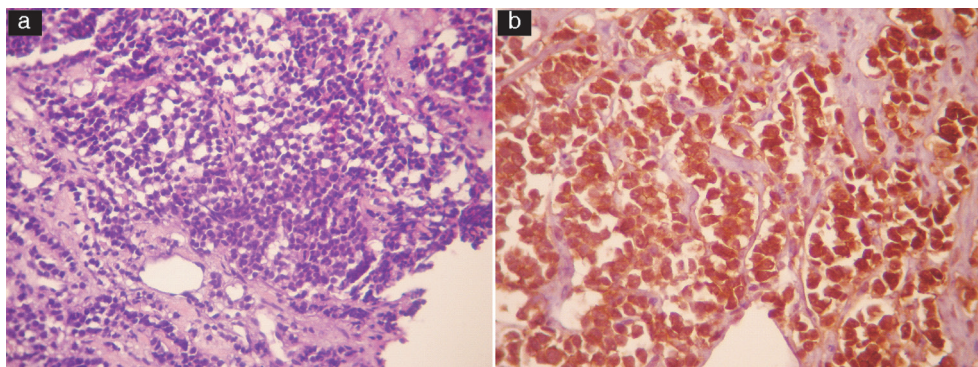


Fig. 2.— a) Hematoxilina y eosina 100x: células atípicas con núcleos redondos u ovales, distribución regular de la cromatina, nucléolo inconspicuo y escaso citoplasma, b) positividad para sinaptofisina.

La incidencia global de la EP se estima en 1/40 000 nacidos vivos. Teniendo en cuenta la incidencia esperada, se estima que es una entidad subdiagnosticada¹. La insuficiencia respiratoria debida al compromiso de los músculos respiratorios, particularmente del diafragma, es frecuente y se asocia a significativa morbimortalidad²⁻³. Nuestro paciente consultó por ortopnea y cefaleas matinales. Tenía parálisis diafragmática e hipercapnia con disminución de la quimiosensibilidad central al CO₂, tal como reportamos en otros pacientes con EP³. Luego de esta evaluación comenzó a utilizar ventilación no invasiva.

En el Consenso Argentino de EP, recientemente publicado, sugerimos la realización de una RxTx al momento del diagnóstico y ante la presencia de un deterioro clínico. Si el paciente recibe TRE, es recomendable repetirla al año de tratamiento¹². Nuestro paciente recibía TRE desde hacía 8 años y ante la presencia de síntomas se efectuó una RxTx que evidenció una lesión tumoral avanzada. Este es un hallazgo habitual en los casos de carcinoma neuroendocrino de timo descritos^{7, 9, 10}.

Los carcinomas neuroendocrinos primarios de timo son infrecuentes, se estima una incidencia de 0.01/100 000 por año⁷. A diferencia con tumores homónimos de otra localización, suelen ser agresivos, con infiltración local de estructuras adyacentes, recurrencia o metástasis a distancia. La atipia celular, la presencia o ausencia de necrosis y el conteo mitótico definen tres categorías de diferenciación histológica. La relación entre la supervivencia a los 5 años y el grado de diferenciación tumoral varía entre el 50% (tumores bien diferenciados) y el 0% (tumores pobremente diferenciados)^{7, 9}. Otros factores de mal pronóstico son el tamaño tumoral mayor a 7 cm de diámetro y el índice de proliferación, evaluado por expresión de Ki67 superior al 10%¹³.

En nuestro paciente el diagnóstico se efectuó en un estadio avanzado, con un tumor extendido localmente y que involucraba los grandes vasos en el mediastino, lo que determinó la irreseccabilidad de la lesión. En la histología se observaba una lesión morfológicamente diferenciada, sin atipia significativa, necrosis o alto conteo mitótico, pero con un Ki67 de 10% en el valor de corte. Para los tumores irreseccables las opciones terapéuticas son limitadas: radioterapia dirigida con radionucleidos específicos, quimioterapia citotóxica, análogos de somatostatina (octeótride), inhibidores de la tirosina kinasa e inmunomoduladores como everolimus, solos o combinados^{7, 9}. En este caso se decidió comenzar con un esquema de quimioterapia basada en platino dada la naturaleza no funcionante del tumor y la baja calidad de evidencia de esquemas más modernos. Transcurridos seis ciclos y luego de diez meses desde el diagnóstico, el paciente se encuentra asintomático aunque sin disminución del tamaño del tumor, motivo por el cual se indicó radioterapia para control locorregional.

Los carcinomas neuroendocrinos de timo suelen ser esporádicos, sin embargo pueden ocurrir en el 5-10% con el tipo 1 de las neoplasias endocrinas múltiples^{7, 9, 10}. No hemos hallado en nuestro caso indicios sugestivos de un origen hereditario. Nuestro paciente se encontraba bajo TRE. En general, el desarrollo de drogas huérfanas se beneficia de algunos incentivos, entre los que se encuentra la simplificación de los procedimientos de autorización de comercialización ya que sin ellos son costo-inefectivas y tienen un elevado costo de oportunidad para la industria y para la sociedad¹⁴. Diversos estudios muestran mejoría sintomática, de la fuerza y función muscular y de la supervivencia y calidad de vida en algunos pacientes^{4, 5}. Junto con la aprobación de la TRE, la FDA, indicó el control post-comercialización de la enzima y la realización de estudios sobre aspectos farmacocinéticos, inmunológicos, de seguridad y de seguimiento a largo plazo. Se comunicaron efectos adversos inmediatos asociados a la infusión y a inmunogenicidad⁶. No encontramos informes de neoplasias en pacientes con EP bajo TRE. Bradford Hill describió nueve criterios para evaluar si una asociación observada involucraba un componente causal o no; sin embargo consideramos que muchos de ellos son difíciles de aplicar en enfermedades tan esporádicas como las que presenta nuestro paciente, sin contar que la TRE tiene menos de una década de uso¹⁵.

La asociación entre carcinoma neuroendocrino de timo y EP no ha sido descrita y no hallamos plausibilidad biológica para explicarla. Hasta el momento, ambas enfermedades no cumplen criterios de causalidad. Se requiere la incorporación de datos clínicos provenientes de estudios epidemiológicos, informes de casos, series de casos y ensayos clínicos controlados para definir tanto plausibilidad clínica como causalidad entre ambas condiciones.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Kishnani P, Steiner R, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8: 267-88.
2. van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe Disease. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 129-36.
3. Aruj P, Monteiro S, De Vito EL. Pompe por cinco. Disfunción diafragmática y anomalías del control ventilatorio. Comunicación oral 40° Congreso Argentino de Medicina Respiratoria, Buenos Aires, 5 al 8 de octubre de 2012.
4. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 73-82.
5. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglusidase alfa in late-onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396-406.
6. Food and Drug Administration. Center for Drug evaluation and research. Alglucosidase alfa approval letter.

- En: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125141s0000_Myozyme_Approv.pdf; consultado el 07/07/2015
7. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg* 2010; 251: 1117-21.
 8. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin related to carcinoid tumor. *Cancer* 1972; 29: 1061-74.
 9. Ruffini E, Venuta F. Management of thymic tumors: a European perspective. *J Thorac Dis* 2014; 6: 228-37.
 10. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 100-10.
 11. Orphanet. Portal for rare diseases and orphan drugs. En: <http://www.orpha.net/>; consultado el 03/07/2015.
 12. Dubrovsky A, Fulgenzi E, Amartino H, et al. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurol Arg* 2014. En: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.01.006>; consultado el 03/07/2015
 13. Cardillo G, Rea F, Lucchi M, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: a multicenter experience of 35 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 241-6.
 14. Drummond M, Towse A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Health Econ* 2014; 15: 335-40.
 15. Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.

De manera que nos sentimos orgullosos de nuestras riquezas, deseamos también para satisfacer nuestra vanidad, que quien esté relacionado con nosotros de algún modo, sea también rico, y nos avergonzamos de contar entre nuestros amigos o familiares algún pobre o de humilde condición. Por esta razón, nos alejamos de la gente pobre cuanto podemos, y si se da el caso de no poder evitar que algunas lejanas ramas colaterales de nuestras familia sean pobres, nos olvidamos de ellas, y son nuestros antepasados quienes pasan a ser nuestra relaciones más cercanas. A esto se debe que todo el mundo afecte de ser de buena familia y descender de una larga serie de ricos y honorables antecesores.

David Hume (1711-1776)

Tratado de la naturaleza humana (*A treatise of human nature*. 1739-1740). Traducción, introducción y notas de Félix Duque. Libro II. De las pasiones. Parte primera. Del orgullo y la humildad. Sección XI. Del ansia de fama. p 483-4. Buenos Aires: Orbis-Hyspamérica, 1984