

THYMIC HYPERPLASIA IN A PATIENT WITH GRAVES' DISEASE

Benign thymic hyperplasia (TH) is a known feature of hyperthyroidism. In most cases, thymic enlargement is minimal; however, this syndrome may occasionally appear as an appreciable anterior mediastinal mass. Recognition of the benign nature of TH and its regression following treatment of the hyperthyroidism is important to prevent unnecessary surgical procedures. We present a case of TH associated with hyperthyroidism due to Graves' disease.

Key words: Graves' disease. Thymic hyperplasia. Hyperthyroidism

Hiperplasia tímica en una paciente con enfermedad de Graves

ELENA GARCÍA, VÍCTOR GARCÍA-HIERRO, MARÍA PILAR ÁLVAREZ, LAURA DE LA MAZA, ESTEFANÍA SANTOS, JAVIER PI, LUIS CASTILLO Y ENRIQUE RUIZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Burgos. Burgos. España.

Existe una relación conocida entre hiperplasia tímica (HT) e hipertiroidismo. En la mayor parte de los casos el agrandamiento del timo es mínimo; sin embargo, de forma infrecuente se puede presentar como una masa mediastínica anterior. Es importante conocer la naturaleza benigna de la HT en este contexto y su regresión tras tratar el hipertiroidismo para evitar una intervención quirúrgica innecesaria. Presentamos el caso de una paciente con HT e hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

Palabras clave: Enfermedad de Graves. Hiperplasia tímica. Hipertiroidismo.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia tímica (HT) es un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad de Graves (EG)¹. En la mayoría de los casos la HT es mínima e inaparente desde el punto de vista radiológico. La aparición de una HT radiológicamente detectable como una masa mediastínica anterior es infrecuente.

Presentamos el caso de una paciente que consultó por una EG con hipertiroidismo de un año de evolución e HT detectada en las técnicas de imagen.

CASO CLÍNICO

Mujer de 21 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que consulta en endocrinología por un cuadro de 1 año de evolución de nerviosismo, palpitaciones, diarrea de 3 deposiciones al día y pérdida de 5 kg de peso con ingesta conservada. No refería debilidad muscular, problemas oculares, dolor torácico, tos o disnea. En la exploración física se objetivó una piel caliente y sudorosa, una frecuencia cardíaca de 120 lat/min rítmica, temblor fino distal en extremidades superiores y bocio de grado II/III. La exploración neurológica era normal. En la analítica se detectaron los siguientes hallazgos patológicos: tirotropina (TSH), no detectable; tiroxina no unida a proteína (T_{4L}), 2,1 (0,9-1,7) ng/dl; triyodotironina no unida a proteína (T_{3L}), 5 (2,6-4,5) pg/ml, y anticuerpos antirreceptor de TSH, 7 (negativo < 1,5) U/l. Los anti-

Correspondencia: Dra. E. García Fernández.
Correo electrónico: elenagarciafer@hotmail.com

Manuscrito recibido el 24-3-2008 y aceptado para su publicación el 24-11-2008.

cuerpos antirreceptor de acetilcolina fueron negativos. La gammagrafía tiroidea mostró bocio con captación del radiotrazador aumentada. En la ecografía tiroidea se evidenció un aumento del tamaño de la glándula tiroidea con un diámetro anteroposterior del lóbulo derecho de 32 mm y del lóbulo izquierdo de 44 mm, junto con un aumento significativo del tamaño del timo. Se realizó una resonancia magnética (RM) cervicotorácica que confirmó una masa mediastínica anterior homogénea, de márgenes bien definidos, compatible con HT. Se realizó una gammagrafía de receptores de la somatostatina (OctreoScan), que no objetivó captación del isótopo en el mediastino. Se inició tratamiento del hipertiroidismo con metimazol 50 mg/24 h en pauta descendente hasta llegar a 15 mg/24 h a los 3 meses, con lo que se logró la normalización de las hormonas tiroideas y un descenso del título de anticuerpos antirreceptor de TSH a 2,5 U/l. En la RM cervicotorácica realizada 4 meses después de iniciado el tratamiento se evidenció una disminución significativa del tamaño del timo.

DISCUSIÓN

Los tumores mediastínicos son habitualmente asintomáticos y suelen diagnosticarse de forma casual al realizar una radiografía o una tomografía computarizada (TC) torácicas por otro motivo. El compartimento mediastínico anterosuperior es el más frecuentemente afectado; los tumores localizados en esa zona habitualmente son malignos². Por este motivo el descubrimiento de una masa mediastínica anterior conlleva una exploración quirúrgica para tomar biopsias o resecaer completamente la lesión³. Sin embargo, en el caso de los pacientes hipertiroideos la aproximación diagnóstica es diferente.

La relación entre EG e HT fue descrita por primera vez por Hammar⁴ en 1929. Sólo se han publicado 2 casos^{5,6}, en los que la HT aparecía en pacientes con bocio multinodular tóxico.

Hay dos formas de HT: la hiperplasia folicular linfoide y la hiperplasia tímica verdadera. La hiperplasia folicular linfoide, también conocida como timitis autoinmunitaria, se caracteriza por inflamación crónica, proliferación de folículos linfoides y centros germinales y aumento de linfocitos y células epiteliales⁷. En las técnicas de imagen la glándula mantiene una forma normal con tamaño normal o aumentado⁸. Se suele relacionar con otros procesos autoinmunitarios. La hiperplasia tímica verdadera es menos frecuente que la anterior. En ella se produce un aumento difuso y simétrico de la glándula que afecta tanto a la corteza como a la médula.

Hay evidencia de que la HT en la EG puede ser parte de la hiperplasia linfoide generalizada que caracteriza a los procesos sistémicos autoinmunitarios⁹. Se ha descrito ampliamente que los pacientes con EG presentan esplenomegalia, linfadenopatías generalizadas¹⁰

e infiltrados linfoides en el tiroides¹¹, los músculos extraoculares¹² y el tejido celular subcutáneo¹³. Michie et al¹ objetivaron que aproximadamente el 38% de los pacientes con tirotoxicosis por EG presentaban cambios histológicos en el timo (formaciones de folículos linfoides medulares). Si bien los cambios histológicos son frecuentes, la detección radiológica de un agrandamiento tímico en forma de una masa mediastínica anterior es sumamente infrecuente; hay publicados únicamente 22 casos en la literatura¹⁴⁻¹⁶. De estos casos, 11 se sometieron a timectomía para descartar timoma y a 2 se les realizó biopsia: 10 presentaban folículos linfoides y 3 hiperplasia tímica verdadera. Ninguno resultó ser un timoma.

Se dispone de información limitada sobre el papel que desempeña el timo en la EG^{17,18}. Hay dos teorías que tratan de explicar esta asociación. La primera, que aparecía descrita en las primeras publicaciones^{8,19}, afirmaba que el timo con hiperplasia tiene un papel etiológico importante en la EG, al igual que ocurre en la miastenia gravis (MG)^{20,21}. El timo desempeña un papel central en el reconocimiento de las propias células por los linfocitos T, por lo que una alteración en él podría desencadenar enfermedades autoinmunitarias²². Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la MG, Van Herle et al²³ describieron que el hipertiroidismo persistía tras la realización de la timectomía²⁴.

La segunda teoría defiende que la HT es una consecuencia de la EG, ya sea como consecuencia del hipertiroidismo o por los anticuerpos antirreceptor de la TSH. En estudios en animales se ha objetivado una restauración de la corteza tímica en pollos adultos tras la administración de hormona tiroidea²⁵ y la inducción de HT en ratones con hipertiroidismo²⁶. Las hormonas tiroideas podrían modular la secreción de ciertos factores tímicos. Fabris et al²⁷ demostraron que las concentraciones de timulina, un nonapéptido tímico esencial para la diferenciación y la función de los linfocitos T, estaban aumentadas en pacientes hipertiroideos y disminuidos en hipotiroideos al compararlos con controles sanos. Además, los cambios en la timulina podían revertirse en ambos grupos si se corregía la función tiroidea. A pesar de que la HT no era el objeto de estudio de este trabajo, los investigadores pusieron de manifiesto que la función tiroidea influía en la actividad endocrina del timo.

Al igual que se ha demostrado que el hipertiroidismo puede inducir HT, también se ha observado que el tratamiento con antitiroideos puede inducir una involución tímica rápida pero, a menudo, incompleta. Murakami et al estudiaron el tamaño (calculado como el área del timo en el sitio en que aparecía más prominente en la TC) y la densidad del timo en 23 pacientes con EG no tratados y en 38 controles sanos mediante imágenes de TC. Tras el tratamiento con antitiroideos (propiltiouracilo y metimazol), tanto el tamaño del timo ($852 \pm 245 \text{ mm}^2$ antes y $402 \pm 280 \text{ mm}^2$ después del tratamiento; $p < 0,001$) como su densidad ($9,1 \pm$

50,7 unidades Hounsfield [UH] antes y $-35,5 \pm 36,3$ UH después del tratamiento; $p < 0,01$) disminuyeron de manera significativa. Se observó también un descenso significativo del título de anticuerpos contra el receptor de TSH ($38,1\% \pm 17,5\%$ antes y $5,2\% \pm 3,8\%$ tras el tratamiento; $p < 0,001$). La involución del timo ocasionada por los anti-tiroideos puede deberse al descenso de las hormonas tiroideas. No obstante, los anti-tiroideos también tienen un efecto inmunosupresor al disminuir los anticuerpos contra el receptor de TSH²⁹. La posibilidad de que los anticuerpos contra el receptor de TSH sean los causantes de la HT no está clara. Por un lado, Murakami et al²⁸ demostraron la presencia de receptores de tirotopina en el tejido tímico mediante distintas técnicas (reacción en cadena de la polimerasa, análisis de *Northern* y *Western blot* e inmunohistoquímica), lo que permitiría especular que los anti-tiroideos podrían causar atrofia tímica debido a sus efectos inmunosupresores. Por otro lado, la rápida regresión del timo que se observa en pacientes con EG tratados con ¹³¹I, coincidiendo con el aumento transitorio del título de anticuerpos contra el receptor de la TSH que se produce tras el ¹³¹I, va en contra de la autoinmunidad como causa de la HT.

El timoma es la principal entidad con la que se debe establecer el diagnóstico diferencial en estos pacientes. La incidencia de este último está aumentada especialmente en pacientes con MG. Esta paciente presentaba anticuerpos antirreceptor de acetilcolina negativos. Las características radiológicas de la masa en la TC o la RM y su disminución con el tratamiento anti-tiroideo son fundamentales para establecer el diagnóstico de HT. Una masa mediastínica homogénea, sin calcificaciones, septos o componente quístico que no invada tejidos vecinos orienta hacia HT. Se ha comprobado en múltiples estudios que los tumores tímicos concentran ¹¹¹I-DTA-D-Phe-octreotida, mientras que la HT no lo hace³⁰. La tomografía por emisión de positrones (PET) permite diferenciar una captación tímica fisiológica de un aumento de captación debido a un tumor tímico maligno³¹. La captación tímica fisiológica puede mantenerse pasada la pubertad. En un estudio realizado con 94 pacientes de 18 a 29 años en los que se revisó la captación tímica fisiológica de 18-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), se comprobó que 32 pacientes captaban³². Nuestra paciente presentaba una masa con características radiológicas benignas y ausencia de captación en el OctreoScan que disminuyó de tamaño con el tratamiento anti-tiroideo.

En conclusión, hay una clara relación entre la HT benigna y la EG. La detección de una masa mediastínica anterior en un paciente con hipertiroidismo no requiere su resección inmediata. Se debe realizar una TC o una RM torácicas. Si la masa mediastínica no presenta características radiológicas de malignidad y los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina son negativos, se debe iniciar tratamiento con anti-tiroideos y monitorizar el tamaño del timo. Si tras varios meses de eutiroidismo la masa no ha disminuido de tamaño,

se deberían realizar métodos diagnósticos no invasivos, como el OctreoScan³⁰, e invasivos, como la toma de biopsia mediante toracoscopia, para excluir otras posibilidades etiológicas con implicaciones terapéuticas y pronósticas totalmente diferentes, como el timoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michie W, Gunn A. The thyroid, the thymus and autoimmunity. *Br J Clin Pract.* 1966;20:9-13.
2. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumors. *Lancet Oncol.* 2004;5:107-18.
3. Goichot B, Vinzio S, Massard G, Thompson M. An unusual cause of anterior mediastinal mass. Thymic hyperplasia resulting from Graves, disease. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:322-3.
4. Hammar JA. Kasuistischer Beitrag Zur frage nachdem Einfluss endokriner Erkrankungen, auf die Thymusdruse. *Acta Med Scand.* 1929;70:449-59.
5. Appetecchia M, Tonachella R, Fabi A. Toxic nodular goiter and thymic hyperplasia in an adult: case report. *Minerva Endocrinol.* 1997;22:83-5.
6. White SR, Hall JB, Little A. An approach to mediastinal masses associated with hyperthyroidism. *Chest.* 1986;90:691-3.
7. Restrepo CS, Pandit M, Rojas IC. Imaging findings of expansile lesions of the thymus. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2005;34:22-34.
8. Pirroni T, Rinaldi P, Batocchi AP. Thymic lesion and myasthenia gravis. Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings. *Acta Radiol.* 2002;43:380-4.
9. Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. En: Atlas of tumor pathology. 3.^a ed, fascículo 13. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p. 26-31.
10. Alsanea O, Clark OH. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:321-37.
11. Livolsi VA. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 68-97.
12. Heufelder AE. Involvement of the orbital fibroblast and TSH receptor in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 1995;5:331-40.
13. Kiljanski J, Nebes V, Wall JR. Significance of tissue specific and tissue non specific autoimmune reactions of Graves' disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14 Suppl 15:S69-76.
14. Yamanaha K, Nakayama H, Watanabe K, Kameda Y. Anterior mediastinal mass in a patient with Grave's disease. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1904-6.
15. Kirkeby KM, Pont A. Image in endocrinology: Thymic hyperplasia in a patient with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1.
16. Nakamura T, Murakami M, Horiguchi H, Nagasaka S, Ishibashi S, Mori M, et al. A case of thymic enlargement in hyperthyroidism in a young woman. *Thyroid.* 2004;14:307-10.
17. Budavari A, Whitaker M, Helmeis R. Thymic hyperplasia presenting as anterior mediastinal mass in 2 patients with Graves' disease. *May Clin Proc.* 2002;77:495-9.
18. Kayam R, Hemmer A. Diagnostic dilemma: growth by association. *Am J Med.* 2007;120:506-8.
19. Halsted W. The significance of the thymus gland in Graves' disease. *Trans Am Assoc Surg.* 1914;32:223-34.
20. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001;357:2122-8.
21. Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, Stajich J, Roses AD. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:595-606.

22. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:73-89.
23. Van Herle AJ, Chopra IJ. Thymic hyperplasia in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;32:140-6.
24. DeGroot LJ. Radioiodine and the immune system. *Thyroid.* 1997;7:259-64.
25. Warner NL. The immunologic role of different lymphoid organs in the chickens. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1964;42:401-16.
26. Scheiff JM, Cordier AC, Haumont S. Epithelial cell proliferation in thymic hyperplasia induced by triiodothyronine. *Clin Exp Immunol.* 1977;27:516-21.
27. Fabris N, Mocchegiani E, Mariotti S, Pacini F, Pinchera A. Thyroid function modulates thymic endocrine activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:474-8.
28. Murakami M, Hosoi Y, Negishi T. Thymic hyperplasia in patients with Grave's disease: identification of thyrotropin receptors in human thymus. *J Clin Invest.* 1996;98:2228-34.
29. Weetman AP, McGregor AM, Hall R. Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;21:163-72.
30. Lastoria S, Vergara E, Palmieri G, Acampa W, Varella P, Caracó C, et al. In vivo detection of malignant thymic masses by indium-111-DTPA-D-Phe-Octreotide scintigraphy. *J Nucl Med.* 1998;39:634-9.
31. Ferdinand B, Gupta P, Kramer L. Spectrum of thymic uptake of 18F-FDG PET. *Radiographics.* 2004;24:1611-6.
32. Nakara T, Tuji H, Ide M. FDG uptake in the morphologically normal thymus: comparison of FDG positron emission tomography and CT. *Br J Radiol.* 2001;74:821-4.