

# Paraneoplastische verschijnselen bij thymomen

Ellen Strijbos, Jacqueline Pomp en H. Jacobus Gilhuis

## DAMES EN HEREN,

Een thymoom kan diverse paraneoplastische verschijnselen veroorzaken, variërend van pericarditis tot encefalitis. Vaak wordt niet opgemerkt dat het om een paraneoplastisch verschijnsel gaat. Dat vertraagt een adequate aanpak van zowel de paraneoplastische aandoening als de onderliggende tumor.

Thymomen zijn zeldzame tumoren die ontstaan uit epitheliale cellen van de thymus. Een thymoom kan zowel benigne als maligne zijn. De eerste symptomen kunnen onder andere hoesten, dyspneu en pijn op de borst zijn, ten gevolge van lokale massawerking, maar bij ruim de helft van de patiënten vormt een paraneoplastisch verschijnsel het eerste symptoom. Myasthenia gravis (MG) is daarvan een bekend voorbeeld. Aangezien MG redelijk goed te behandelen is en een thymoom aanvankelijk geen lokale symptomen hoeft te geven, kan de tumor makkelijk over het hoofd gezien worden. Bij patiënten met MG wordt daarom altijd onderzocht of er een thymoom is dat ten grondslag ligt aan de ziekte. Bij ongeveer 50% van alle patiënten met een thymoom komt de tumor op deze manier aan het licht. Bij nog eens 5% van de patiënten met een thymoom leidt een ander paraneoplastisch verschijnsel tot de ontdekking van de tumor.

Veel patiënten met een thymoom ontwikkelen paraneoplastische verschijnselen. Die kunnen voorafgaan aan de ontdekking van het thymoom, maar ook tot uiting komen in de jaren na de diagnose en zelfs na adequate behandeling van het thymoom. Met de volgende 3 ziektegeschiedenissen illustreren wij de variatie in klinische presentatie en ziektebeloop bij patiënten met een thymoom en paraneoplastische verschijnselen.

**Patiënt A**, een 23-jarige man, komt op de Spoedeisende Hulp vanwege sinds die ochtend scherpe, krampende pijn op de borst, uitstralend naar de keel. De pijn verergert wanneer hij op de linker zij ligt. Bij lichamelijk onderzoek maakt de man geen acuut zieke indruk. Bij auscultatie van het hart worden geen afwijkingen gehoord, in het bijzonder geen pericardiaal wrijven. Het ecg laat een sinusritme zien met geringe depressie van het PTa-segment en diffuse komvormige ST-segmenten. De echo van het hart toont geen afwijkingen. De cardioloog diagnosticeert een ongecompliceerde virale pericarditis. Patiënt krijgt acetylsalicylzuur 600 mg 3 dd voor de duur van 2 weken, in combinatie met pantoprazol.

---

Reinier de Graaf Groep, afd. Neurologie, Delft.

Drs. E. Strijbos, arts-assistent neurologie; dr. H.J. Gilhuis, neuroloog.

Medisch Spectrum Twente, afd. Radiotherapie, Enschede.

Dr. J. Pomp, radiotherapeut-oncoloog.

Contactpersoon: dr. H.J. Gilhuis (gilhuis@rdgg.nl).

Bij poliklinische controle enkele maanden later klaagt patiënt over een verslechterde conditie en 'slappe spieren'. Daarop volgt een verwijzing naar de neuroloog. Patiënt vertelt dat hij sinds enkele weken last heeft van krachts- en gevoelsverlies rond de mond. Hij kan niet meer lachen en hij heeft moeite met slikken en met het kauwen van vlees. Ook bemerkt hij zwakte in beide bovenarmen bij het sporten en krijgt hij kramp in de kuiten bij hardlopen. Bij neurologisch onderzoek zijn de mondhoeken minimaal paretisch. Patiënt verricht een aantal testen om spierzwakte te provoceren. Hij kan zonder problemen meer dan 30 s opzij kijken, tot 30 tellen en beide benen meer dan 1 min in een hoek van 45° gestrekt in de lucht houden terwijl hij op zijn rug ligt. De overige provocatietesten tonen afwijkingen. Wanneer hij zijn armen meer dan 3 min recht vooruit in lucht houdt, ontstaat proximaal aan de armen een parese graad 4 volgens de 'Medical Research Council' (MRC)-schaal. Bij het maken van meer dan 20 kniebuigingen krijgt hij spierkramp in zijn benen. Laboratoriumonderzoek toont in het bloed antistoffen tegen de acetylcholinereceptor (AChR) in een concentratie van > 8,0 nmol/l; de concentratie creatinekinase is niet afwijkend. De diagnose 'myasthenia gravis' wordt gesteld.

Een CT-onderzoek van de thorax volgt om een onderliggend thymoom aan te tonen dan wel uit te sluiten. De scan laat een ruimte-innemend proces zien vóór in het mediastinum met uitbreiding tot in het pericard, het diafragma en de linker long. Omdat de tumor te groot en te diffuus ingegroeid is om radicaal te kunnen verwijderen, krijgt patiënt eerst chemotherapie. Hierna vindt een thymectomie plaats, waarbij een linkszijdige extrapleurale pneumectomie (verwijdering van de long, een deel van het pericard en een deel van het diafragma) wordt uitgevoerd. Pathologisch onderzoek van het geresecteerde weefsel wijst uit dat het een thymuscarcinoom betreft. Patiënt wordt behandeld met pyridostigmine, waarmee zijn spierzwakte verdwijnt.

De CT-thorax die na een jaar wordt gemaakt, toont een nieuwe massa tegen de thoraxwand. Omdat patiënt daar geen klachten van heeft, wordt besloten om een afwachtestend beleid te voeren.

**Patiënt B**, een 48-jarige vrouw, komt op de polikliniek Neurologie vanwege wisselend dubbelzien en moeite met spreken en slikken sinds een jaar. Bij neurologisch onderzoek geeft zij verticale dubbelbeelden aan bij kijken naar links. Fluiten lukt haar niet. De neuroloog constateert zwakte van de tong, een dubbelzijdige ptosis en een zogenoemde 'verticale lach'. Patiënte scoort slecht bij het uitvoeren van provocatietesten. Zij kan niet langer dan 1 min de armen gestrekt heven houden (referentiewaarde: > 3 min) en liggend kan zij de benen niet langer

dan 30 s rechtop in de lucht heffen (referentiewaarde: > 1 min). In het bloed worden antilichamen tegen de AChR gevonden. De neuroloog stelt de diagnose 'myasthenia gravis'.

Het CT-onderzoek van de thorax toont een gelobde wekedelenmassa (omvang 7 x 8 x 4 cm) die zich uitbreidt van net craniaal van de arcus aortae tot aan het linker atrium, passend bij een thymoom. Patiënte ondergaat een thymectomie, maar het thymoom kan niet geheel verwijderd worden. Bij weefselonderzoek blijkt sprake te zijn van een thymoom type B2 volgens de WHO-classificatie en stadium III volgens de Masaoka-classificatie. De thymoomresten worden bestraald. Patiënte start met prednison en azathioprine ter behandeling van de MG.

Bij controle 4 jaar later toont de CT-thorax pleurale afwijkingen die worden geduid als metastasen van het thymoom. Omdat patiënte daar geen klachten van heeft, wordt in eerste instantie afgewacht onder regelmatige klinische en radiologische controle. Op de beelden van de CT-thorax 6 jaar daarna, blijkt dat de metastasen in omvang zijn toegenomen. Behandeling met octreotide wordt gestart en op de CT-thorax is later te zien dat de ziekte stabiliseert.

Weer een jaar later krijgt patiënte een myasthene crisis waarvan zij goed herstelt. Het jaar daarop ontwikkelt zij 'pure red cell aplasia'; een aanlegstoornis van erythroblasten in het beenmerg waardoor anemie ontstaat.

15 jaar na het begin van de spierzwakte wordt op de CT-thorax opnieuw progressie van de metastasen gezien. Behandel mogelijkheden zijn er niet meer. Gaandeweg krijgt patiënte mechanische problemen door het thymoom met hierbij recidiverende bronchitiden. Uiteindelijk overlijdt zij op 67-jarige leeftijd; de waarschijnlijke doodsoorzaak is een longembolie. Obductie wordt niet verricht.

**Patiënt C** is een man van 31 jaar die binnen 1 maand problemen met slikken, kauwen en spreken ontwikkelt. Aanvankelijk treden de klachten vooral op wanneer hij vermoeid is, later zijn de klachten continu aanwezig. In het bloed worden antilichamen tegen de AChR aangetoond. De bevindingen passen bij MG. Voordat de behandeling kan worden gestart, raakt patiënt in een myasthene crisis. Hij krijgt daarvoor hoge doses prednison en azathioprine; dit heeft een goed effect. CT-onderzoek van de thorax laat een massa in het mediastinum zien die verdacht is voor een thymoom dat tot in de pleura groeit. Het thymoom wordt chirurgisch volledig verwijderd. Bij pathologisch onderzoek wordt Masaoka-stadium III vastgesteld; andere histologische gegevens zijn niet bekend. Hij blijft onder poliklinische controle.

24 jaar later wordt de CT-thorax herhaald omdat patiënt veel hoest. Een oorzaak van het hoesten wordt op de scan

niet gevonden. De radioloog beschrijft wel een afwijking in een thoracale wervel. Vanwege dreigende myelumcompressie wordt patiënt geopereerd. De afwijking in de wervel blijkt een metastase van het thymoom te zijn.

Enkele jaren later ontwikkelt patiënt alopecia. Nog later krijgt hij recidiverende pneumonieën bij een hypogammaglobulinemie. Zijn longfunctie neemt af door de recidiverende luchtweginfecties. Uiteindelijk overlijdt hij 31 jaar nadat de diagnose MG is gesteld aan een sepsis. Obductie wordt niet verricht.

## BESCHOUWING

Bij deze 3 relatief jonge patiënten werd een thymoom vastgesteld toen zij klachten hadden die wezen op myasthenia gravis. MG wordt gezien bij ongeveer 30% van alle patiënten met thymomen. Dit percentage is zelfs 50% bij patiënten met WHO type B2-thymomen.<sup>1,2</sup> Omgekeerd blijkt 15% van alle patiënten met MG een thymushyperplasie of een thymoom te hebben.<sup>3</sup>

### PARANEOPLASTISCHE VERSCHIJNSELEN

MG ten gevolge van een thymoom is een paraneoplastisch verschijnsel: een aandoening of een symptoom dat ontstaat door kanker, maar niet door lokale groei van de primaire tumor of metastasen. De veronderstelde etiologie van MG bij een thymoom is een T-celgemedieerde kruisreactie van antigenen van het thymoom tegen de AChR van de skeletspieren, waardoor spierzwakte ontstaat.<sup>3-6</sup>

**Neurologisch** Naast MG kunnen bij een thymoom zeer uiteenlopende neurologische paraneoplastische verschijnselen optreden, zoals myositis en polymyositis, neuromyotonie, limbische encefalitis, neuropathie en het 'stiff man'-syndroom.<sup>7-9</sup> Bij myositis hebben patiënten spierpijn of krachtsverlies, met name proximaal.<sup>10</sup> Neuromyotonie kenmerkt zich door onwillekeurige spiersamentrekkingen (myokymia), stijve spieren, spierkrampen en soms spierhypertrofie.<sup>9</sup> Bij het stiff-mansyndroom staan stijfheid en krampen van de axiale spieren op de voorgrond. In tegenstelling tot bij neuromyotonie reageert dit syndroom goed op behandeling met benzodiazepinen.<sup>9</sup> Limbische encefalitis uit zich door karakter- en gedragsverandering, kortetermijngeheugenstoornissen, epileptische insulten en cognitieve achteruitgang binnen enkele dagen tot maanden. Door disfunctie van de hypothalamus kunnen hyperthermie, slaperigheid en endocriene ontregeling optreden.<sup>11</sup>

**Hematologisch** Ook kunnen een aantal hematologische aandoeningen optreden bij patiënten met een thymoom.<sup>12-</sup>

<sup>15</sup>Pure red cell aplasia, zoals beschreven bij patiënt B, kan een paraneoplastisch verschijnsel zijn.<sup>13</sup> Sommige patiënten met een thymoom ontwikkelen pancytopenie en het

## LEERPUNTEN

- Thymomen kunnen door massawerking en invasieve groei lokale symptomen veroorzaken.
- Thymomen veroorzaken soms ook paraneoplastische verschijnselen, waarvan myasthenia gravis (MG) de bekendste en meest voorkomende is.
- Minder bekend zijn andere paraneoplastische verschijnselen op neurologisch, hematologisch, dermatologisch en cardiologisch gebied.
- 50% van alle thymomen wordt ontdekt door aanvullend onderzoek bij een patiënt met MG. 5% van alle thymomen wordt ontdekt bij aanvullend onderzoek naar aanleiding van andere paraneoplastische verschijnselen.
- Er is geen duidelijk verband tussen de tumoractiviteit en het verloop van de paraneoplastische verschijnselen.
- Paraneoplastische verschijnselen kunnen zelfs nog optreden ná verwijdering van een thymoom.

Good-syndroom (hypogammaglobulinemie ten gevolge van een thymoom) en hebben daardoor recidiverende infecties, anemie, diarree en lymfadenopathie.<sup>13,14,16</sup> Erythrocytose is een zeldzame paraneoplastische aandoening waarbij een te hoog hematocriet problemen met de bloeddorstrooming veroorzaakt. Dit kan resulteren in klachten als hoofdpijn, duizeligheid, excessief zweten en erytromelalgie (een pijnsyndroom met ernstige pijn distaal in de ledematen, rode verkleuring en temperatuurstijging van de huid).<sup>14,17</sup> Een mogelijke oorzaak is de productie van autoreactieve T-lymfocyten in de thymus tegen erythroïde en megakaryocytaire stamcellen.<sup>14</sup>

**Dermatologisch** Bij patiënten met thymomen kunnen ook dermatologische paraneoplastische verschijnselen ontstaan. Voorbeelden hiervan zijn erythema multiforme, erythrodermie, alopecia areata, jeuk en lichen ruber planus (paarsrode afgeplatte bultjes op de huid, vaak aan de binnenzijde van de polsen en op de onderbenen).<sup>12,13,18,19</sup> Ook hier is de oorzaak waarschijnlijk een T-celgemedieerde kruisreactie.<sup>12</sup>

**Cardiologisch** Zoals wij bij patiënt A zagen, kan pericarditis een eerste manifestatie zijn van een thymoom. Een andere cardiale paraneoplastische aandoening is cardiomyositis. Dit wordt gekenmerkt door acuut hartfalen, ventriculaire aritmieën of geleidingsstoornissen. Deze snel progressieve aandoening kan op korte termijn tot de dood leiden.<sup>20</sup>

### BEHANDELING

Doorgaans reageren patiënten met paraneoplastische verschijnselen goed op glucocorticosteroïden of operatieve verwijdering van het thymoom.<sup>21,22,23</sup> Opmerkelijk is

dat ook ná verwijdering van het thymoom, paraneoplastische verschijnselen kunnen debuten. Het ontstaan van MG bij een patiënt die reeds thymectomie onderging vanwege een bij toeval gevonden thymoom, is meermaalen beschreven.<sup>12</sup> Er is geen duidelijke relatie tussen tumoractiviteit en het beloop van paraneoplastische verschijnselen; een standaardadvies over follow-up is daarom niet te geven.

**Dames en Heren**, thymomen kunnen een breed scala aan klachten veroorzaken. Naast de directe klachten door massawerking en invasieve groei van een thymoom of metastasen kan het gaan om uiteenlopende paraneoplastische verschijnselen. Door neurologische, hematologische, dermatologische en cardiologische paraneoplastische verschijnselen kan een thymoom aan het licht komen, maar deze verschijnselen kunnen ook na het

stellen van de diagnose of de behandeling van de tumor ontstaan. Als een patiënt met een thymoom in de voorgeschiedenis onbegrepen symptomen krijgt, kan er sprake zijn van een paraneoplastisch verschijnsel.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Prof.dr. J.B.M. Kuks, neuroloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen, gaf kritisch commentaar op het manuscript.

Aanvaard op 26 juni 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6122

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

## LITERATUUR

- Kim DJ, Yang WI, Choi SS, Kim KD, Chung KY. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest*. 2005;127:755-61.
- Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43:413-27.
- Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Aarli JA. Disease severity and outcome in thymoma myasthenia gravis: a long-term observation study. *Eur J Neurol*. 2003;10:701-6.
- Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology*. 2002;59:1844-50.
- Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:1-6.
- Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:474512.
- Evoli A, Lo Monaco M, Marra R, Lino MM, Batocchi AP, Tonali PA. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromuscul Disord*. 1999;9:601-3.
- Miyazaki Y, Hirayama M, Watanabe H, et al. Paraneoplastic encephalitis associated with myasthenia gravis and malignant thymoma. *J Clin Neurosci*. 2012;19:336-8.
- Nicholas AP, Chatterjee A, Arnold MM, Claussen GC, Zorn GL, Oh SJ. Stiff-persons' syndrome associated with thymoma and subsequent myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1997;20:493-8.
- Mygland A, Vincent A, Newsom-Davis J, et al. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol*. 2000;57:527-31.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-94.
- Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol*. 2007;254:756-62.
- Chen J, Yang Y, Zhu D, et al. Thymoma with pure red cell aplasia and Good's syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1620-2.
- Munakata W, Ohashi K, Sakaguchi K, et al. Erythrocytosis caused by erythropoietin-producing thymic carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:220-3.
- Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer*. 1985;55:1074-86.
- Maslovsky I, Gefel D, Uriev L, Ben Dor D, Lugassy G. Malignant thymoma complicated by amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Eur J Intern Med*. 2005;16:523-4.
- Hammond D, Winnick SS. Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;230:219-27.
- Chan JC, Trendell-Smith NJ, Yeung C. Scleromyxedema: a cutaneous paraneoplastic syndrome associated with thymic carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:27-33.
- 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.
- Sasaki H, Yano M, Kawano O, Hikosaka Y, Fujii Y. Thymoma associated with fatal myocarditis and polymyositis in a 58-year-old man following treatment with carboplatin and paclitaxel: A case report. *Oncol Lett*. 2012;3:300-2.
- Yutaka K, Zen K, Sawada T, Azuma A, Matsubara H. Unexpected abnormal extra-cardiac mediastinal accumulation of technetium-99m-tetrofosmin in patient with acute pericarditis. *Ann Nucl Med*. 2005;19:239-41.
- Shishido M, Yano K, Ichiki H, Yano M. Pericarditis as the initial manifestation of malignant thymoma. Disappearance of pericardial effusion with corticosteroid therapy. *Chest*. 1994;106:313-4.
- Loire R, Hellal H. Neoplastic pericarditis. Study by thoracotomy and biopsy in 80 cases. *Presse Med*. 1993;22:244-8.