

## Carcinoma linfoepitelial tímico asociado a virus de Epstein-Barr en un niño

Marlene M. Sepich<sup>1</sup> , María L. Herrera Andino<sup>1</sup> , Alejandra A. Cano<sup>1</sup> , Ana V. Sánchez<sup>2</sup> ,  
Carlos H. Hollmann<sup>1</sup> 

### RESUMEN

El carcinoma linfoepitelial tímico es una neoplasia excepcional en la edad pediátrica, con características histológicas similares al carcinoma nasofaríngeo y frecuente asociación con el virus de Epstein-Barr (EBV). Su diagnóstico resulta desafiante debido a la superposición clínica e imagenológica con linfomas y tumores germinales mediastínicos.

Presentamos el caso de un paciente de 12 años con masa mediastínica, adenopatía supraclavicular, metástasis pulmonares, diagnosticado histológicamente como carcinoma linfoepitelial tímico EBV positivo. Recibió quimioterapia con cisplatino y gemcitabina, inmunoterapia con pembrolizumab y radioterapia, y logró remisión completa. La literatura reporta escasos casos pediátricos, con pronóstico reservado y una mediana de supervivencia menor a 24 meses. Sin embargo, la incorporación de inmunoterapia anti-PD-1 en tumores EBV positivos parece ofrecer beneficio clínico.

Este caso resalta la importancia del enfoque multidisciplinario y el potencial beneficio de terapias combinadas, incluida inmunoterapia, en tumores mediastínicos EBV positivos en la infancia.

**Palabras clave:** carcinoma tímico; virus de Epstein-Barr; pediatría; inmunoterapia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-11002>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-11002.eng>

**Cómo citar:** Sepich MM, Herrera Andino ML, Cano AA, Sánchez AV, Hollmann CH. Carcinoma linfoepitelial tímico asociado a virus de Epstein-Barr en un niño. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202511002. Primero en Internet 4-JUN-2026.

<sup>1</sup> Sección Hematooncología Pediátrica. Servicio de Hematología y Oncología; <sup>2</sup> Servicio de Patología; Hospital Privado Universitario de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Argentina.

**Correspondencia para** María L. Herrera Andino: [lauherrera362@gmail.com](mailto:lauherrera362@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 22-12-2025

**Aceptado:** 10-4-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma linfoepitelial tímico es una neoplasia rara del epitelio tímico con patrón histológico indiferenciado y prominente infiltrado linfoplasmocitario. Previamente denominado carcinoma tipo *linfoepitelioma-like*, la Organización Mundial de la Salud, en 2021, lo clasificó como carcinoma linfoepitelial.<sup>1</sup> Es excepcional tanto en adultos como en niños; en pediatría, se han reportado muy pocos casos en la literatura y suele presentarse con mayor frecuencia en la segunda década de la vida.<sup>2</sup>

Esta entidad se asocia al virus de Epstein-Barr (EBV), que desempeña un papel oncogénico en diversos tumores epiteliales. Histológicamente, corresponde a la contraparte extranasofaríngea del carcinoma nasofaríngeo asociado a EBV, comparte características morfológicas similares. La oncogénesis se relaciona con la latencia viral y expresión de proteínas como LMP1 (*Latent Membrane Protein 1*), que promueven proliferación celular y evasión inmune.<sup>3,4</sup>

Los pacientes suelen presentarse con masas mediastínicas de rápido crecimiento y síntomas inespecíficos como tos, disnea, pérdida de peso o fiebre.<sup>5</sup> Predomina en varones y suele diagnosticarse en estadios avanzados, con metástasis frecuentes en ganglios, pulmón, hígado y hueso.<sup>6,7</sup> El diagnóstico diferencial incluye linfomas mediastínicos, tumores germinales, carcinoma NUT (NUTM1 positivo) y sarcomas. La positividad de la hibridación *in situ* para ARN codificado por Epstein-Barr (EBER-ISH, del inglés *Epstein-Barr Encoded RNA – In Situ Hybridization*) en tejido tumoral es un marcador diagnóstico clave.<sup>8,9</sup>

El tratamiento convencional se basa en quimioterapia con platinos y radioterapia, aunque los resultados en enfermedad avanzada son limitados, con una sobrevida media cercana a 22 meses desde el diagnóstico y una tasa de supervivencia a 5 años aproximada del 34%.<sup>2,4</sup> En años recientes, la inmunoterapia con inhibidores de PD-1 (*Programmed Death-1*) ha emergido como una opción prometedora, dada la alta expresión de PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) en tumores EBV positivos.<sup>4,5,8-10</sup>

## CASO CLÍNICO

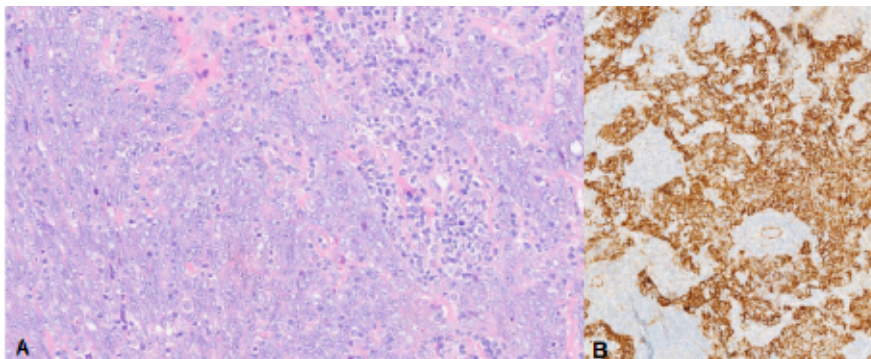
Paciente masculino de 12 años, sin antecedentes relevantes, consultó por tos seca de dos meses de evolución, astenia y pérdida de peso de 4 kg. Al examen físico, se observó adenopatía supraclavicular izquierda de 3 × 3 cm, pétreo y levemente dolorosa.

La radiografía de tórax evidenció ensanchamiento mediastinal, confirmado por tomografía computarizada (TC) como una masa mediastínica heterogénea con nódulos pulmonares sugestivos de metástasis, adenopatías mediastínicas y supraclavicular izquierda.

Los estudios de laboratorio revelaron leucocitosis con neutrofilia, elevación de lactato-deshidrogenasa y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Los marcadores tumorales  $\beta$  gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) y alfafetoproteína fueron negativos. Se detectaron anticuerpos IgG positivos para EBV.

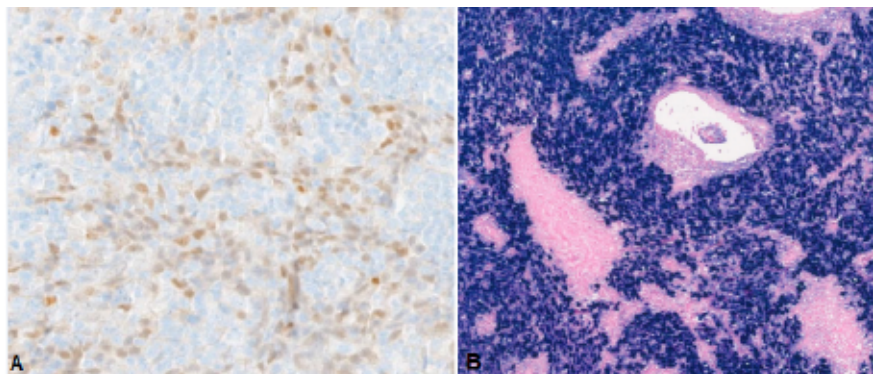
Los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos de la biopsia ganglionar se muestran en las Figuras 1 A y B, y 2 A y B.

FIGURA 1. Anatomía patológica



Biopsia de adenopatía cervical: compromiso por láminas, nidos y cordones anastomosados de células carcinomatosas, acompañadas de abundantes linfocitos, tanto en el estroma fibroso como intercaladas con las células neoplásicas, HyE10x (A). Inmunohistoquímica con positividad para panqueratina (AE1/AE3) en las células tumorales epiteliales (B).

**FIGURA 2. Anatomía patológica**



Las células tumorales epiteliales expresaban, además, p40 (A) y KIT (CD117) por inmunohistoquímica. La hibridación in situ resalta las células tumorales positivas para pequeño ARN codificado por el VEB (EBER) (B).

En inmunohistoquímica, las células tumorales fueron positivas para pancitoqueratina, p40, p63 (focal) y CD117 (difuso). CD5 destacó linfocitos T interpuestos. Tanto CD117 como CD5 se expresan con frecuencia en carcinomas tímicos (75-85 %) y rara vez en timomas (<5 %), por lo que resultan útiles en el diagnóstico diferencial entre estas neoplasias. EBER-ISH fue positivo en el 100 % de las células tumorales. El análisis molecular para reordenamiento de NUTM1 (del inglés *Nuclear Protein in Testis, Midline Carcinoma Family Member 1*) fue negativo.

Con base en los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos, se estableció el diagnóstico de carcinoma linfopitelial tímico, estadio IVb según la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (8.ª edición).<sup>11</sup>

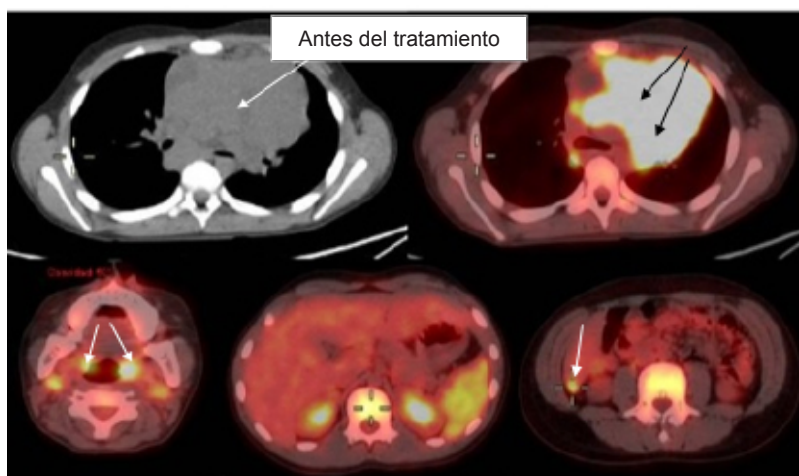
Se efectuó una tomografía por emisión de positrones (PET-TC), que reveló ganglios linfáticos supradiaphragmáticos hipermetabólicos, masa voluminosa mediastinal, una lesión hepática hipermetabólica única, nódulos hipermetabólicos en el pulmón derecho y engrosamiento pleural ipsilateral sospechoso (Figura 3).

La biopsia de médula ósea no reveló compromiso por el tumor.

El esquema de tratamiento consistió en quimioterapia e inmunoterapia con cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>, día 1) y gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8) durante 8 ciclos, junto con pembrolizumab (200 mg) durante 4 ciclos, que se repitieron cada 3 semanas.

Tras tres ciclos, la PET-TC evidenció respuesta parcial con regresión hepática.

**FIGURA 3. Tomografía por emisión de positrones previa al tratamiento**



PET-TC realizada al diagnóstico que evidencia ganglios linfáticos supradiaphragmáticos hipermetabólicos, masa voluminosa mediastinal y lesión hepática hipermetabólica única.

Finalizado el tratamiento, persistía solo un ganglio supraclavicular residual hipermetabólico, con resolución de las lesiones pulmonares y hepáticas. Se realizó radioterapia mediastínica y supraclavicular (50 Gy).

A los 17 meses del diagnóstico, el paciente permanece en remisión completa con PET-TC sin captación (*Figura 4*).

## DISCUSIÓN

Los tumores epiteliales del timo, que incluyen timomas y carcinomas tímicos, son neoplasias poco frecuentes y representan solo el 0,2-1,5 % de las malignidades, de las cuales los carcinomas tímicos constituyen alrededor del 20 %.<sup>11</sup>

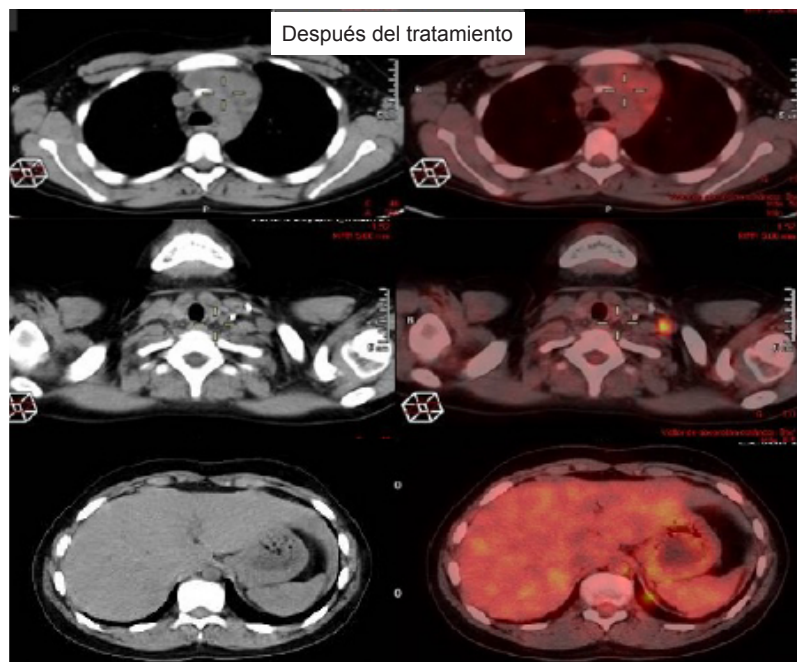
El carcinoma linfopitelial en niños se presenta con características clínicas que coinciden con las de nuestro paciente, quien presentó tos seca, astenia y pérdida de peso. La TC evidenció una masa mediastínica heterogénea con nódulos pulmonares, adenopatías y una lesión hepática, compatible con estadio IVb (TNM 8.<sup>va</sup> edición). La histología e inmunofenotipo fueron concordantes: neoplasia epitelial indiferenciada con abundante infiltrado linfoplasmocitario y positividad para pancitoqueratina, p40, CD117 y EBER-ISH positivo en el 100 % de las células tumorales.

La negatividad para marcadores de tumores germinales ( $\beta$ -HCG, alfafetoproteína) y para NUTM1 permitió descartar diagnósticos alternativos como tumores germinales y carcinoma NUT. La presentación avanzada y la diseminación metastásica coinciden con la naturaleza agresiva de este tumor descrita en la literatura.

El tratamiento óptimo del carcinoma linfopitelial continúa siendo incierto debido a la escasa cantidad de casos reportados, especialmente en población pediátrica. En pacientes con enfermedad localizada y potencialmente resecable, la resección quirúrgica completa constituye la intervención terapéutica inicial de elección. En cambio, en aquellos con tumores clínicamente dudosos o irresecables, se han empleado esquemas de quimioterapia neoadyuvante, radioterapia torácica o una combinación de ambas modalidades. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada suelen recibir tratamiento multimodal.<sup>11</sup>

El pronóstico en la infancia es desfavorable, con una mediana de supervivencia cercana a 22 meses y una tasa de supervivencia a 5 años aproximada del 34 %. Los factores asociados a peor evolución incluyen el estadio avanzado al

**FIGURA 4. Tomografía por emisión de positrones posterior al tratamiento**



PET-TC postratamiento con inmunoterapia y radioterapia que evidencia respuesta completa.

diagnóstico, la presencia de metástasis óseas o hepáticas y la imposibilidad de realizar una resección quirúrgica completa.<sup>4,8</sup>

En este contexto, los tratamientos convencionales basados en quimioterapia con platinos y radioterapia han mostrado resultados limitados.<sup>11</sup> En los últimos años, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico ha emergido como una alternativa terapéutica. PD-1 es un receptor inhibidor expresado en linfocitos T activados, mientras que su ligando PD-L1 puede expresarse en células tumorales y en el microambiente tumoral. La interacción entre ambos actúa como un "checkpoin" inmunológico que suprime la activación de los linfocitos T y favorece la evasión tumoral. En tumores asociados a EBV, la expresión de PD-L1 suele ser elevada, lo que proporciona un fundamento biológico para el uso de anticuerpos bloqueantes del eje PD-1/PD-L1, como el pembrolizumab, capaces de restaurar la respuesta inmune antitumoral. Aunque la experiencia pediátrica es aún escasa, series publicadas en adultos con carcinoma nasofaríngeo asociado a EBV respaldan el potencial beneficio de esta estrategia inmunoterapéutica.<sup>1,12,13</sup> En una cohorte multicéntrica de pacientes pediátricos con carcinoma linfoepitelial, la combinación de inhibidores de PD-1 con quimioterapia se asoció con mayores tasas de respuesta y una supervivencia libre de progresión a 1 y 2 años del 100 % y el 73 %, respectivamente.<sup>2</sup> De manera concordante, un estudio multicéntrico más amplio demostró que los pacientes con carcinoma linfoepitelial que recibieron inmunoterapia presentaron una supervivencia global significativamente mayor que quienes nunca la recibieron ( $p < 0,0001$ , cociente de riesgo 0,39, IC95%: 0,25-0,63), lo que subraya su valor terapéutico en enfermedad avanzada.<sup>10</sup>

En línea con esta evidencia emergente, nuestro paciente recibió tratamiento combinado con quimioterapia e inmunoterapia, seguido de radioterapia. Esta estrategia logró una respuesta metabólica completa sostenida, evidenciada por la resolución de las lesiones en PET-TC y una remisión completa a los 17 meses del diagnóstico. Este desenlace favorable contrasta con el pronóstico históricamente pobre descrito y sugiere que la incorporación de inmunoterapia a los esquemas basados en platino podría mejorar los resultados en este tipo de tumores, incluso en estadios avanzados.

Dada la escasa frecuencia de casos, cabe resaltar que es importante la discusión en comités multidisciplinares y la consulta a expertos para definir la conducta terapéutica en estos pacientes con diagnósticos tan infrecuentes. ■

## REFERENCIAS

- Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, Dacic S, Detterbeck F, French CA, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the thymus and mediastinum: What is new in thymic epithelial, germ cell, and mesenchymal tumors? *J Thorac Oncol.* 2022;17(2):200-13. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.010.
- Que Y, Lu X, Lu S, Sun F, Zhu J, Zhang Y, et al. Genomic and clinical characterization of pediatric lymphoepithelioma-like carcinoma. *J Transl Med.* 2024;22(1):1102. doi: 10.1186/s12967-024-05921-1.
- Shechter O, Sausen DG, Gallo ES, Dahari H, Borenstein R. Epstein-Barr Virus (EBV) Epithelial Associated Malignancies: Exploring Pathologies and Current Treatments. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14389. doi: 10.3390/ijms232214389.
- Ose N, Kawagishi S, Funaki S, Kanou T, Fukui E, Kimura K, et al. Thymic Lymphoepithelial Carcinoma Associated with Epstein-Barr Virus: Experiences and Literature Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4794. doi: 10.3390/cancers13194794.
- Priya A, Spalgais S, Kulshrestha R, Kumar R. Primary pulmonary lymphoepithelial-like carcinoma: A rare childhood malignancy. *Med J Armed Forces India.* 2023;79(2):220-4. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.08.006.
- Hsueh C, Kuo TT, Tsang NM, Wu YC, Yang CP, Hung IJ. Thymic lymphoepithelioma-like carcinoma in children: clinicopathologic features and molecular analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(12):785-90. doi: 10.1097/MPH.0b013e31802d3a83.
- Chalabreysse L, Etienne-Mastroianni B, Adeleine P, Cordier JF, Greenland T, Thivolet-Bejui F. Thymic carcinoma: a clinicopathological and immunohistological study of 19 cases. *Histopathology.* 2004;44(4):367-74. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01796.x.
- Sekihara K, Okuma Y, Kawamoto H, Hosomi Y. Clinical outcome of thymic lymphoepithelioma-like carcinoma: Case report of a 14-year-old male. *Oncol Lett.* 2014;8(5):2183-6. doi: 10.3892/ol.2014.2475.
- Lin L, Lin T, Zeng B. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: An unusual cancer and clinical outcomes of 14 patients. *Oncol Lett.* 2017;14(3):3110-6. doi: 10.3892/ol.2017.6510.
- Chen M, Chen Y, Fang X, Wang Z, Pu X, Liang C, et al. Clinical features and treatment outcome of lymphoepithelioma-like carcinoma from multiple primary sites: a population-based, multicentre, real-world study. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):360. doi: 10.1186/s12890-022-02097-6.
- Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del timoma y carcinoma tímico (PDQ®) Versión para profesionales de la salud [Internet]. 2025. [Consulta: 28 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/31>.
- Tseng JJ, Li CL, Liang CW, You WC, Wang RC, Huang FL. Pathogenicity of pediatric thymic lymphoepithelioma-like carcinoma with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(6):e29472. doi: 10.1002/pbc.29472.

13. Menesdhian A, Oliver KR, Molina JR. Treatment of thymoma and thymic carcinoma. *UpToDate* [Internet]. [Consulta: 28 de octubre de 2025]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-thymoma-and-thymic-carcinoma?search=carcinoma%20tipo%20infoepitelioma%20timico&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H3182305237)

[thymoma-and-thymic-carcinoma?search=carcinoma%20tipo%20infoepitelioma%20timico&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6#H3182305237](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-thymoma-and-thymic-carcinoma?search=carcinoma%20tipo%20infoepitelioma%20timico&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H3182305237)