

Timoma asociado con aplasia pura de serie roja en una paciente de 78 años de edad. Informe de un caso

Luis Humberto Cruz-Contreras, Sareni Chávez-Martínez, María Leilanie Arias-González

RESUMEN

El timoma es una neoplasia de baja prevalencia originada de células epiteliales del timo. Su localización más frecuente es el mediastino anterior. Puede aparecer en localizaciones ectópicas. Más de la mitad de los casos son asintomáticos, el resto se asocia con síndromes paraneoplásicos, como la miastenia gravis y la aplasia pura de serie roja.

Caso clínico: paciente femenina de 78 años de edad, que acudió a consulta debido a la aparición de datos clínicos de anemia y tos crónica. Se descartaron las causas comunes de anemia. El aspirado de médula ósea reveló: aplasia pura de serie roja. Los estudios de imagen mostraron un tumor grande en el lado derecho del hemitórax, dependiente del mediastino, de bordes debidamente definidos y de apariencia sólida. Se realizó toracotomía anterolateral. La pieza quirúrgica era de superficie lisa y vascularizada. Los cortes histológicos revelaron una neoplasia con tabiques delgados de tejido conectivo y doble población celular, compuesta por linfocitos pequeños no neoplásicos y células epiteliales. Las tinciones de inmunohistoquímica confirmaron la estirpe de las células epiteliales y los linfocitos T inmaduros. El diagnóstico histopatológico fue de timoma de tipo mixto. Las localizaciones ectópicas pueden dificultar el diagnóstico. Los métodos de imagen más útiles son la tomografía y la resonancia magnética. La aplasia pura de serie roja se presenta incluso en 5-10% de los casos. En la mayoría de los casos la cirugía es el tratamiento de elección, la radioterapia y quimioterapia tienen un rol mal definido.

Palabras clave: timoma, aplasia pura de serie roja.

Hospital General Dr. Miguel Silva, Departamento de Anatomía patológica, Secretaría de Salud, Morelia, Michoacán

Correspondencia: Dr. Luis Humberto Cruz Contreras. Sierra Madre Oriental 279. Morelia 58117, Michoacán. luish_cruz@hotmail.com

Recibido: mayo 2013.

Aceptado: junio 2013.

Este artículo debe citarse como: Cruz-Contreras LH, Chávez-Martínez S, Arias-González ML. Timoma asociado con aplasia pura de serie roja en una paciente femenina de 78 años de edad. Informe de un caso. Rev Hematol Mex 2013;14:101-104.

ABSTRACT

Thymoma is the epithelial thymic neoplasm, they are rare, with a prevalence ranging from 0.2% to 1.5% of all neoplasm. Anterior mediastinum is the most frequent localization. Ectopic localizations can occur. Over half of the cases present as asymptomatic chest mass the rest in association with paraneoplastic syndromes. The most frequent of all is myasthenia gravis.

Case report: We present the case of a 78 year old female patient who presented with clinical signs and symptoms of anemia. The blood count showed normal mean corpuscular volume and normal mean corpuscular hemoglobin. Bone marrow aspiration revealed pure red cell aplasia. Chest X-ray and CT showed the presence of a tumor located in right hemithorax, with well-defined borders, attached to the mediastinum. The patient then was submitted for surgery for tumor resection. The surgical specimen had smooth, lobulated surface. Microscopic examination revealed that the tumor had two types of cells, non-neoplastic small lymphocytes and epithelial cells. Immunohistochemistry stains were performed. CD3 and CD99 antigen was expressed in the non-neoplastic lymphocytes confirming the immature T lymphocyte origin. Epithelial cell expressed cytokeratin. Mixed type thymoma with tumor free margin was diagnosed. Ectopic localizations can make diagnosis difficult. Pure red cell aplasia is present in 5-10% of cases. Surgery is the treatment of choice in most cases, the utility of chemotherapy and radiotherapy is not well established.

Key words: Thymoma, Pure red cell aplasia.

Las neoplasias del timo son parte de un espectro que va desde timoma hasta el carcinoma tímico. El timoma es la neoplasia epitelial tímica que puede, o no, encontrarse acompañada de linfocitos no neoplásicos. Su prevalencia es de 0.2 a 1.5% de todos los tumores. Es más común en adultos en la cuarta y quinta décadas de la vida; sin embargo, puede aparecer a cualquier edad. La localización más común es el mediastino anterior y superior; existen localizaciones ectópicas del timoma, como en la región cervical y tiroides, entre otras, que representan 4% de los timomas.¹ Por imagen, son tumores de bordes

bien delimitados y densidad homogénea. En más de 50% de los casos pueden ser asintomáticos; la otra mitad se asocia con síndromes paraneoplásicos y manifestaciones por compresión de estructuras vecinas. La miastenia gravis es el síndrome paraneoplásico que más se asocia con esta neoplasia.² Se forman anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en unión neuromuscular y se manifiesta con: visión borrosa, disfagia y debilidad muscular. Sólo 10-12% de los pacientes con miastenia gravis tiene un timoma asociado. La aplasia pura de células rojas es la segunda manifestación clínica en frecuencia y aparece en 5 a 10% de los casos de timoma. Existen también otras neoplasias tímicas menos frecuentes.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 78 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento, originaria del El Rosario y residente de Angangueo, Michoacán, México. Ingresó a nuestro hospital con datos clínicos y bioquímicos de anemia. El estudio inicial se orientó a descartar sangrado del tubo digestivo. La panendoscopia no mostró evidencias de sangrado activo, ni antiguo. La paciente cursaba con tos crónica (de tres años de evolución). Se realizó una búsqueda intencionada de causas hematológicas y neoplásicas de la anemia. A la exploración física la paciente tuvo palidez de tegumentos y mucosas. La exploración del tórax mostró hipoventilación bibasal bilateral, sin dificultad respiratoria. La anemia era normocítica normocrómica, con cifras de hemoglobina incluso de 4.3 g/dL (anemia grado IV), con cuenta de reticulocitos baja, el resto de las líneas hematopoyéticas estaban sin alteraciones. La telerradiografía de tórax mostró un tumor en el lado derecho del hemitórax, de forma oval, bien delimitado de aproximadamente 15 cm de diámetro, a la altura de la aurícula derecha. La tomografía mostró un tumor grande en el tórax del lado derecho que dependía del mediastino, de bordes bien delimitados, aspecto nodular, densidad homogénea, en estrecha relación con la pleura y el pulmón del mismo lado. Figura 1

El aspirado de médula ósea mostró aplasia selectiva de la serie roja, con predominio relativo de precursores granulocíticos. La biopsia fue guiada por tomografía, pero insatisfactoria para diagnóstico; por eso la paciente fue llevada a toracotomía anterolateral derecha para resección del tumor. Durante la disección el tumor estaba en relación



Figura 1. TAC de tumor en hemitórax derecho, de bordes bien delimitados, aspecto ovoide, densidad homogénea con relación estrecha con la pleura y el pulmón.

estrecha con el pericardio y el lóbulo medio del pulmón derecho. Tenía un pedículo vascular con rama arterial proveniente de la aorta descendente.

En el departamento de Anatomía patológica se recibió una pieza quirúrgica ovoide, que midió 20x15x12 cm, de superficie lisa vascularizada, color marrón claro, al corte de consistencia media, superficie color blanquecino, de aspecto lobulado, con áreas quísticas.

Los cortes histológicos revelaron una neoplasia con tabiques delgados de tejido conectivo y doble población celular, compuesta por linfocitos pequeños no neoplásicos, y células epiteliales fusocelulares en áreas con aspecto epitelioide. Estas células tenían moderado citoplasma eosinófilo claro y núcleo central de contorno irregular y cromatina fina, con nucléolo inaparente. Figura 2

Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica. Los linfocitos fueron positivos para CD3 y CD99, confirmando su naturaleza de linfocitos T inmaduros. Las células epiteliales mostraron positividad para citoqueratina AE1/AE3. También se realizaron reacciones para proteína S100, CD68, antígeno de membrana epitelial, antígeno carcinoembrionario y vimentina, con el fin de descartar otras entidades patológicas, su resultado fue negativo. El diagnóstico anatomo-patológico fue de timoma tipo mixto (AB), de acuerdo con la OMS, sin tumor en el borde quirúrgico (etapa Masaoka I).

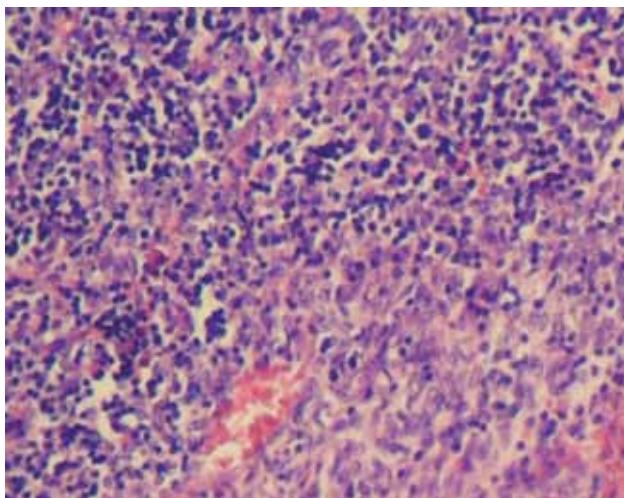


Figura 2. Aspecto microscópico, cortes histológicos teñidos con HE a bajo aumento (40x) donde se observa la doble población celular, linfocitos pequeños no neoplásicos y células epiteliales fusocelulares que se disponen en haces.

DISCUSIÓN

La localización más común del timoma es el mediastino anterior; sin embargo, algunos casos tienen una localización menos común, como la región cervical, tiroides, pleura y tórax. Las localizaciones ectópicas son raras y pueden dificultar el diagnóstico. Se cree que se originan a partir del tejido tímico que queda atrapado durante la migración del primordio tímico en el transcurso de la vida embrionaria.^{4,5} Desde el punto de vista clínico, menos de la mitad de los timomas se asocian con síndromes paraneoplásicos.^{6,7,8} Cuando existe un síndrome paraneoplásico, y un estudio de imagen con tumor mediastinal, el diagnóstico de timoma es altamente probable; en estos casos se prefiere la resección quirúrgica del tumor, sin biopsia previa a la cirugía. La aplasia pura de células rojas aparece en 5 a 10% de los casos de timoma y es causada por una reacción inmunológica anormal contra los precursores eritroides en la médula ósea. Clínicamente, la aplasia de células rojas puede manifestarse como debilidad, palidez, hemoglobina baja en un estudio de rutina, o bien como insuficiencia cardíaca compensada. Ésta puede remitir tras la resección del tumor o, bien, puede persistir durante muchos años. Durante el tiempo que se requiera deben administrarse transfusiones de paquete globular.⁹ La tomografía y la resonancia magnética son los métodos de elección para evaluar la extensión tumoral.¹⁰ De acuerdo con la OMS,

el timoma se clasifica como: tipo A, cuando la mayor parte de las células epiteliales son fusiformes, tipo B cuando las células epiteliales son de aspecto epitelioide; este tipo, a su vez, se subclasiifica en B1 cuando predominan los linfocitos no neoplásicos, B2 cuando la proporción de células epiteliales y linfocitos no neoplásicos es similar y en B3 cuando predominan las células epiteliales. Existen formas intermedias donde hay una mezcla de células fusiformes y epitelioides designadas como AB. En esta clasificación el tipo C corresponde al carcinoma tímico.¹¹

Los estudios de inmunohistoquímica pueden ser desorientadores, sobre todo en el estudio de un timoma de localización poco habitual. Las células epiteliales pueden expresar marcadores, como citoqueratinas, AME, CEA, mientras que los linfocitos suelen ser positivos para marcadores T y con frecuencia tienen positividad para CD99 y TdT.^{12,13} Para su etapificación se usa el sistema de Masaoka. La etapa 1 es de tumores bien encapsulados y sin invasión capsular microscópica. La etapa 2 es de invasión microscópica en la cápsula, grasa circundante, o pleura mediastinal. La etapa 3 corresponde a tumores con invasión macroscópica a estructuras vecinas. La etapa 4a es cuando existe diseminación pleural o en el pericardio. La etapa 4b es cuando existen metástasis por vía linfática o hematogena. La cirugía es el tratamiento de elección porque al momento del diagnóstico incluso 90% de los timomas no presentan metástasis ni diseminación local.¹⁴ La resección quirúrgica completa es el factor pronóstico más importante. Para tumores con invasión local, la resección subtotal es un procedimiento muy discutido. En estos casos la quimioterapia neoadyuvante puede mejorar el pronóstico y la supervivencia global. En algunas series se ha reportado supervivencia global de hasta 93 meses, en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía.¹⁵ El papel de la quimioterapia adyuvante para el carcinoma tímico no está bien establecido.^{16,17}

REFERENCIAS

1. Takenaka T, Ishida T, Handa Y, Tsutsui S, Matsuda H. Ectopic thymoma presenting as a giant intrathoracic mass: A Case Report. J Cardio Surg 2012;7:1-3. Disponible en <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/7/1/68>
2. Kima HS, Leea HJ, Chob SY, Kohb JS, Ryooa RY, Kima CH, et al. Myasthenia gravis in ectopic thymoma presenting as pleural masses. Lung Cancer 2007;57:115-117.

3. Srirajaskanthan R ,Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer* 2008;60:4-13.
4. Fushimi H, Tanio Y, Kotoh K. Ectopic thymoma mimicking diffuse pleural mesothelioma: A case report. *Human Pathology* 1998;29:409-410.
5. Myers PO, Kritikos N, Bongiovanni M, Triponez F, Collaud S, Pache JC, et al. Primary intrapulmonary thymoma: A systematic review. *EJSO* 2007;33:1137-1141.
6. Stefani A, Boulenger E, Mehaut S, Ciupea A, Alifano M, France P, et al. Primary intrapulmonary thymoma associated with congenital hyperhomocystinemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;134:799-800.
7. Amodeo G, Cipriani O, Orsini R, Scopelliti D. A rare case of ectopic laterocervical thymoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41:7-9.
8. Manipadam MT, Mistry YM, Ramakrishna B. Primary pleural thymoma with coexistent incidental small hepatocellular carcinoma. An autopsy case report with brief review of literature. *Pathology Research and Practice* 2007;203:885-889.
9. Lakhvinder SV, Rajnish T, Mala M, Ramanathan SB, Jyotindu D, Naveen C. Ectopic thymoma with pure red cell aplasia e Ambiguity with indolence. *Intern J Surg* 2008;6: e12-e14.
10. Maher M, Shepard J. Imaging of Thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17:12-19.
11. Marx A, Muller-Hermelink HK. From Basic Immunobiology to the Upcoming WHO-Classification of Tumors of the Thymus. *Pathol Res Pract* 1999;195:515-533.
12. Chang ST, Chuang SS. Ectopic Cervical Thymoma: A Mimic of T-lymphoblastic Lymphoma. *Pathol Res Pract* 2003;199:633-635.
13. Pan CC, Chen PC, Chou TY, Chiang H. Expression of Calretinin and Other Mesothelioma-Related Markers in Thymic Carcinoma and Thymoma. *Human pathology* 2003; 34:1155-1161.
14. Martín-Gonzalez MA, Fuentes VE, Corona MS, Zoilo PJ, Pérez P, Martin GE. Tumors of thymus and surgery. *Revista Cubana de Cirugía* 2011; 50:295-301.
15. Koppitz H, Rockstroh JK, Schüller H, Standop J, Skowasch D, Müller-Hermelink HK, et al. State-of-the-art classification and multimodality treatment of malignant thymoma. *Cancer Treatment Reviews* 2012;38:540-548.
16. Fujii Y. Published Guidelines for Management of Thymoma. *Thorac Surg Clin* 2011;2:125-129.
17. Weder-Cisneros N, Tellez-Zenteno JF, Velásquez-Paz A, Cantu-Brito C, Orozco A, Mimenza-Alvarado A, et al. Timec-tomía en pacientes con timoma y miastenia gravis. *Rev Invest Clin* 2003;55:629-634