

OBSERVACIONES SOBRE TIMOMAS. REVISION BIBLIOGRAFICA

Dr. Miguel A. Logroño Batlle

Médico Patólogo, Jefe del Departamento de Patología

Hospital Dr. Salvador B. Gautier, IDSS, Santo Domingo, R. D.

Dr. Roberto Logroño Di Vanna

Residente de Patología, Saint Barnabás

Medical Center, Livingston New Jersey, E. U. A.

Dr. Luis Tomás Oviedo Peña

Cirujano General

INTRODUCCION: EL TIMO Y SUS FUNCIONES.-

El timo es un órgano linfoide de apariencia lobular localizado en el mediastino, que alcanza su mayor desarrollo en la infancia temprana y sufre involución grasa más tarde.

El timo es el sitio anatómico por excelencia para la producción de linfocitos inmunocompetentes "T". Los linfocitos T, también conocidos como "timocitos", se encuentran en sangre y en tejidos linfoides periféricos¹⁻².

A los linfocitos T se le atribuye dos funciones inmunológicas principales¹⁻².

- 1.- Una función citolítica, mediante la cual destruyen células portadoras de antígenos extraños, usualmente virales, en su superficie.
- 2.- Los linfocitos T participan en la regulación de funciones de otros linfocitos y células no linfoides; esto, mediante la producción de sustancias biológicamente activas, semejantes a hormonas, conocidas como linfoquinas.

EMBRIOLOGIA DEL TIMO.-

El timo deriva del tercer arco bronquial (faríngeo). Células ectodérmicas colonizan la corteza del timo, y células provenientes del endodermo se situarán en la médula tímica. El componente epitelial del timo deriva, por tanto, de las capas ectodérmica y endodérmica del tercer arco bronquial¹⁻³.

En los períodos iniciales de su desarrollo, el timo es también colonizado por células hematopoyéticas pluripo-

tenciales, producidas en el hígado fetal, que luego se diferenciarán como linfocitos T.

HISTOLOGIA DEL TIMO

Los dos componentes celulares principales del timo son: epitelial y linfocítico.

Histológicamente, el timo es un órgano lobular encapsulado; cada lóbulo exhibe dos zonas principales: una corteza, situada externamente, de alta densidad celular, y una médula, de localización interna¹⁻². Esta última contiene los llamados corpúsculo de Hassal, característicos del timo, formados por láminas concéntricas de epitelio escamoso queratinizado, que probablemente representan remanentes de conductos intersticiales embrionarios¹.

TIMOMA. GENERALIDADES.-

El timoma se define como un tumor que se origina exclusivamente a partir del componente epitelial del timo; el componente linfoide no participa activamente en la neoproliferación del timoma^{1, 3-6}.

Otros tumores, además del timoma, que pueden afectar al timo primariamente o por metástasis son: ^{3, 5-10}. Linfomas (de Hodgkin o no Hodgkiniano), linfosarcoma; tumores a células germinativas tales como seminoma; teratoma y quiste dermoide; tumores neuroendocrinos como el carcinóide y el carcinoma a células pequeñas o "en avena"; timolipoma; cáncinomas tales como el epidermoide, escamoso, a células basaloideas y mucoepidermoide; carcinomas metastásicos como el gástrico, broncogénico y

laríngeo. Todos estos neoplasmas deben ser considerados en el diagnóstico diferencial del timoma.

INCIDENCIA.-

Timoma es una de las neoplasias mediastínicas más comunes y es la causa más común de masa en mediastino anterior, detectada por examen físico o radiológicamente.⁶⁻⁷

Diferentes autores varían en reportar una ligera preponderancia de timoma en uno u otro sexo⁵⁻⁶. Su incidencia es definitivamente mayor en la adultez, ocurriendo el 70o/o de los casos sobre los 40 años de edad; la ocurrencia de timoma en niños es extremadamente infrecuente⁵⁻⁶.

PRESENTACION CLINICA.-

El timoma puede presentarse de manera asintomática; cuando hay síntomas éstos pueden ocurrir por tres mecanismos diferentes^{3, 7}.

- 1.- Debido a compresión o a invasión de estructuras vecinas: linfadenopatía cervical, ronquera, efusión pleural y fenómenos obstructivos de la vena cava superior.
- 2.- Síntomas relacionados a síndromes clínicos asociados a timoma: debilidad general, cuando coexiste con miastenia gravis; fatiga y disnea en casos asociados a hipoplasia de médula roja o anemia hipolásica; infecciones recurrentes y linfadenopatía, cuando se asocia a hipogamaglobulinemia.
- 3.- Síntomas no específicos, como anorexia y lasitud.

SINDROMES CLINICOS ASOCIADOS A TIMOMA.-

Ocasionalmente, los timomas pueden presentarse concomitantemente con algunos síndromes y entidades clínicas^{3,5-6}, entre los que destaca la miastenia gravis.

Entre los síndromes que pueden asociarse a timomas han sido reportados: enfermedades autoinmunes varias o "del colágeno"; cuadros hematológicos como la anemia hipoplásica y los procesos linfoproliferativos; cuadros endocrinos como el Cushing; deficiencia inmunológica-hipopanmaglobulinemia; otros, clasificados como "misceláneos", entre los que destacan al megaesófago y el sarcoma de Kaposi^{3, 5-6}.

Miastenia gravis es el síndrome clínico más comúnmente asociado a timomas. Esta ocurre en 14 a 59o/o (promedio 30o/o) de los casos de timoma^{5-7, 11}.

Por otra parte, la incidencia de timoma en casos de miastenia gravis es de 8.5 a 15o/o^{6-7, 11}.

Cuando se asocian a miastenia gravis, los timomas suelen ser benignos y tienden a ocurrir a más temprana edad que cuando son casos esporádicos^{5-6, 8}.

Miastenia gravis es una enfermedad caracterizada por fatiga y debilidad muscular causada por la incapacidad del neurotransmisor acetilcolina de inducir la contracción muscular a nivel de la unión neuromuscular. Este defecto parece ser el resultado de anticuerpos circulantes que actúan contra la membrana sináptica a nivel de la unión neuromuscular^{8,12}.

ASPECTO MACROSCOPICO.-

En un 80 a 90o/o los timomas son tumores bien encapsulados y de aspecto lobular, debido a la presencia de septos de tejido conectivo fibroso que divide al neoplasma en lóbulos^{6,8}. En 66o/o de los casos, el tamaño del timoma varía entre 5 y 10 centímetros de diámetro mayor y su

peso promedio es de 150 gramos⁶.

La superficie de sección del tumor es lobulada y su color varía de gris a amarillento. A menudo, ésta exhibe áreas quísticas y focos de hemorragia, calcificación o de necrosis⁶.

ASPECTO MICROSCOPICO

En 96o/o de los timomas, el componente tumoral epitelial se mezcla en alguna proporción con linfocitos. En el restante 4o/o de los casos, el componente linfoide está ausente; éste es el caso de los llamados timomas epiteliales puros^{6, 8}.

El componente tumoral epitelial del timoma incluye dos tipos celulares: A) Fusiforme: células pequeñas, de escaso citoplasma, núcleo fusiforme y distribución uniforme de la cromatina nuclear. Las células fusiformes generalmente se disponen en haces paralelos o en formas concéntricas, que semejan rosetas, pseudo-glándulas y espacios perivascuales.

B) Células redondas o poligonales: de mayor tamaño, citoplasma claro y abundante, núcleos vesiculares y nucleolos prominentes.

Como veremos más adelante, cada tipo celular epitelial parece tener alguna relación con el comportamiento clínico y pronóstico del timoma.

El componente linfoide del timoma está constituido por linfocitos maduros de núcleos basofílico, patrón cromático disperso y escaso citoplasma.

Otros hallazgos microscópicos y la frecuencia con que se presentan en timomas son^{6,8-9}: formación de rosetas (20o/o), corpúsculos de Hassal (16o/o), pseudoglándulas (20o/o), espacios perivascuales (56o/o) y folículos linfoides con centros germinales (8o/o). Este último suele ser un hallazgo de timomas asociados a miastenia gravis.

Además: degeneración microquística (16o/o), tejido tímico residual no tumoral (50o/o), áreas de calcificación (20o/o) y focos de hemorragia o de necrosis.

Una observación interesante es que en timomas asociados a miastenia gravis, el componente tumoral epitelial está mayormente constituido por células poligonales o redondas, siendo las células fusiformes poco frecuentes^{5-6, 9}.

En timomas asociados a anemia hipoplásica, las células epiteliales fusiformes son las que componen esencialmente el tumor⁹.

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TIMOMAS.-

De amplia aceptación es la clasificación de Watanabe^{6, 10}.

- 1.- Linfocíticos: el componente epitelial del timoma es proporcionalmente inferior al linfoide.
- 2.- Epitelial: Predomina el componente tumoral epitelial sobre el tejido linfoide. Dos variedades histológicas: A) A células poligonales o redondas. B) A células fusiformes.

3.- Mixtos: la distribución de los componentes linfoides y tumoral epitelial es proporcional.

Otros autores⁴ consideran una variante histológica adicional el timoma epitelial puro, en que el componente linfoides está totalmente ausente.

Es importante enfatizar que tumores de timo compuestos exclusivamente por linfocitos, en que el componente epitelial está ausente, no son considerados timomas; más bien, éste sería el caso de linfomas o procesos linfoproliferativos afectando al timo^{6,8}.

TIMOMAS MALIGNOS.-

Los timomas malignos constituyen 9 a 36% de todos los síndromes⁵⁻⁶. La malignidad en timoma es un criterio que se determina sobre la base de los hallazgos macroscópicos al momento del acto quirúrgico. Cualquier evidencia de violación de la cápsula del tumor, extensión regional o metástasis distantes, son signos inequívocos de malignidad^{6-7, 9}.

La extirpación quirúrgica de la totalidad del tumor es curativa, siempre y cuando la cápsula tumoral haya permanecido intacta; si ésta ha sido violada, la posibilidad de recurrencia es mayor y se requiere tratamiento post-operatorio adicional de radioterapia^{6,8}.

Timomas invasivos pueden extenderse a estructuras mediastinales vecinas, tales como pleura, pericardio, vasos sanguíneos y nervios circundantes^{6,9}.

Metástasis distantes no son frecuentes, pero han sido reportadas en hasta 22% de los timomas malignos; estas pueden afectar: pulmones, hígado, riñones, suprarrenales, ganglios linfáticos, bazo, columna vertebral y sistema nervioso central^{3, 6}.

HISTOPATOLOGIA DEL TIMOMA MALIGNO.-

No existen diferencias histológicas significativas entre timomas benignos y malignos^{6-7, 9}. Más aún, algunos autores^{5,7} consideran que el aspecto histológico del tumor no tiene ningún valor para anticipar el comportamiento clínico del timoma.

Sin embargo, hay algunos hallazgos que, cuando se encuentran presentes, son sugestivos de malignidad, tales como la presencia en el tumor de invasión vascular, atipia celular, mitosis e hiper cromatismo^{6,9}.

RELACION TIPO HISTOLOGICO-PRONOSTICO CLINICO

Basados en estudios inmunohistoquímicos, algunos autores^{1,3} han designado las células grandes, poligonales y redondas del timoma, como de origen cortical y las fusiformes como derivadas de las células epiteliales de la médula del timo. Otros autores⁶ consideran ambos tipos celulares como parte del mismo espectro de origen epitelial, en que las células fusiformes representan un estadio degenerativo e inactivo del mismo.

Curiosamente, algunos autores han observado que los timomas de curso clínico más agresivo y peor pronóstico están constituidos mayormente por células epiteliales de celulares como parte del mismo espectro de origen epitelial, el timoma epitelial puro⁴, formado de células poligonales grandes y de citoplasma claro, ha sido señalado como una variante muy agresiva.

Contrariamente, los timomas cuyo componente epitelial es mayormente fusiforme, escaso o de predominio linfocítico, se asocian generalmente a un curso clínico benigno y a buen pronóstico^{5, 9}.

Además de los hallazgos macroscópicos durante el acto quirúrgico, estas observaciones recientes sobre la histopatología de los timomas, podrían eventualmente permitir anticipar un pronóstico clínico más acertado sobre el tumor y, por consiguiente, establecer la conducta terapéutica más apropiada.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Phenotypic and functional properties of mouse and human thymocytes By R. Ceredig, M. Lopez-Botet and L. Moreta. *Seminars in Hematology*, Vol. 21, No. 4. Oct. 1984.
- 2.- Immunopathology of the human Thymus . By G. Tridente. *Seminars in Hematology*, Vol. 22, No. 1, Enero 1985.
- 3.- Surgical Pathology of the Thymus: 20 Years of Experience By S. R. Large et al *Thorax* (The Journal of the British Thoracic Society), Vol. 41, No. 1, Enero 1986.
- 4.- An immunohistologic study of the epithelial and lymphoid components of six Thymomas By T. Van Der Kwast et al *Human Pathology*, Vol 16, No. 1, Enero 1985
- 5.- Thymoma: A comparative study of clinical stages, histologic features and survival in 200 Cases . By J. Verley, K. Hollmann *Cancer*, Vol. 55, No. 5, marzo 1985
- 6.- Tumors of the Thymus By J. Rosai, G. Levine *Atlas of Human Pathology, Second Series, Fascicle 13* Armed Forces Institute of Pathology, 1986
- 7.- Thymic the Most Common Anterior Mediastinal Mass By D. Cohen *Postgraduate Medicine*, Vo. 79, No. 4, marzo 1986
- 8.- Thymic tumors and tumorlike conditions By J. Rosai *Ackerman's Surgical Pathology*, Vol. 1, Chapter 7, 6th Edition, 1981.
- 9.- Thymoma: a Clinicopathologic Study of 23 Cases By B. Osborne, B. Mackay, H. Battifora *Pathology Annual*, Vol. 20, 1985
- 10.- An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors T. Kodama et al *The American Journal of Surgical Pathology*, Vol. 10, No.1, 1986
- 11.- Familial autoimmune myasthenia gravis and thymoma: Occurrence in two brothers By R. Pascuzzi et al *Neurology*, Vol. 36, No. 3, marzo 1986
- 12.- Brief communications: Myasthenia gravis, associated antibodies in asymptomatic thymoma By H. Moore, E. Woods *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 89, Ene-Jun. 1985.