

# **Timoma metastásico en hígado: reporte de un caso y estudio inmunohistoquímico**

## **Autores**

Daniela Speisky<sup>1</sup>, María Teresa García de Davila<sup>1</sup>, Felix Vigovich<sup>1</sup>, Julian Mendez<sup>1</sup>, Rafael Maurette<sup>2</sup>, Marcos García Ejarque<sup>2</sup>, Juan Carlos Spina<sup>3</sup>, Alejandro Iotti<sup>1</sup> y Pablo Dezanzo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Histopatología, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Departamento de Cirugía hepatobiliar, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Departamento de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

**Envíen la correspondencia a:** Daniela Speisky **Email:** [danispeisky@hotmail.com](mailto:danispeisky@hotmail.com)

**Tipo de Artículo:** Caso clínico

## **Resumen**

Los timomas son tumores raros caracterizados por su lento crecimiento y su capacidad de invasión directa por contigüidad. Si bien la diseminación a distancia es infrecuente, todos los subtipos de timomas tienen la capacidad de metastatizar a órganos extratorácicos.

Presentamos el caso de una paciente con una masa hepática evidenciada 13 años luego de la resección de un timoma mediastinal y 10 años después de una tiroidectomía por un carcinoma papilar.

El estudio histopatológico mostró que la lesión estaba compuesta por un escaso componente epitelial con positividad inmunohistoquímica con panqueratina, y se acompañaba de numerosos linfocitos pequeños positivos con Tdt, CD3, CD4, CD5, CD8, CD99 y CD43, siendo compatible con metástasis hepática de timoma subtipo B1 de la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS).

Nuestro caso destaca la importancia del examen morfológico e inmunohistoquímico en el diagnóstico diferencial de masas viscerales en pacientes con antecedente de timoma, dada la infrecuencia de sus metástasis y el riesgo incrementado de desarrollar otros tumores primarios que poseen estos pacientes.

## **Palabras clave**

Timoma, metástasis de timoma, metástasis hepática

## **Introducción**

Los timomas son tumores epiteliales con diferenciación tímica que se acompañan de un número relativo de linfocitos no neoplásicos [1]. Si bien su frecuencia en relación a otros tumores del organismo es muy baja, se los debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de masas mediastinales anteriores, ya que comprenden aproximadamente el 40% de los tumores de esta localización [2].

Dichas neoplasias se caracterizan por su lento crecimiento y su capacidad de invasión directa a órganos vecinos por contigüidad [2]. Por el contrario, la presencia de metástasis a distancia es menos frecuente y en la mayoría de los casos corresponden a carcinomas tímicos [3, 4].

Numerosas clasificaciones intentaron correlacionar los diferentes subtipos histológicos de tumores tímicos con su comportamiento clínico y su pronóstico [5, 6]. Sin embargo, estos sistemas de clasificación reflejaban la confusión existente en torno a estas neoplasias, haciendo difícil la comparación entre las distintas series reportadas [7]. Recientemente, los tumores epiteliales tímicos, fueron reclasificados por la organización mundial de la salud (OMS) en timomas de tipo A, AB, B1, B2, B3 o carcinomas tímicos, según el predominio del componente epitelial o linfocítico [1, 2, 8]. En dicha clasificación los diferentes subtipos tumorales siguen un orden creciente de malignidad, aunque se ha demostrado que todos ellos y no solamente los carcinomas, tienen la capacidad de producir metástasis a distancia [2].

La presentación de este caso tiene como objetivo remarcar la importancia del estudio histopatológico e inmunohistoquímico para el correcto diagnóstico de los tumores metastásicos en el hígado, en especial el de timoma, dada su extrema infrecuencia.

## **Caso clínico**

Paciente de sexo femenino de 55 años de edad, que consulta por molestias inespecíficas de dos meses de evolución, en hipocondrio derecho. Se realizaron estudios complementarios, encontrando en la ecografía un nódulo hepático de 92 mm en su mayor diámetro en los segmentos IV, V y VIII; con el resto de los exámenes normales. Se complementó con una tomografía axial computada donde se visualizó una formación heterogénea de 77 x 76 mm, con áreas hipodensas en su interior y realce periférico, localizada en el segmento VIII hepático. La resonancia magnética evidenció a nivel del segmento VIII e insinuándose hacia el segmento IVA una formación expansiva heterogénea de límites bien definidos, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 con marcada restricción en secuencias de difusión, de 81 x 72 mm. Tras la administración de contraste endovenoso realizaba en forma escasa y mostraba una cápsula periférica en los cortes más tardíos (Figura 1).

Se revisó la historia médica de la paciente constatándose que 13 años antes había sido intervenida quirúrgicamente por una masa mediastinal de 10 cm, la cual fue resecada en forma completa. Los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con un timoma rodeado por una cápsula fibrosa indemne. Tres años después la paciente fue sometida a una tiroidectomía total por un carcinoma papilar de tiroides. No se evidenciaron antecedentes clínicos adicionales de relevancia.

Con los hallazgos clínicos e imagenológicos previamente descritos, se decidió resear quirúrgicamente los segmentos hepáticos IV, V y VIII.

El examen macroscópico mostró una formación tumoral blanquecina sólida con áreas de hemorragia y degeneración quística de 9 x 9 cm. La misma se hallaba rodeada por una fina cápsula (Figura 2). Las secciones histológicas del material incluido en parafina, coloreadas con hematoxilina y eosina, mostraron que dicha lesión estaba constituida por numerosos linfocitos pequeños, monomorfos, sin atipia citológica, entre los que se evidenciaban ocasionales células con citoplasmas amplios y eosinófilos con núcleos de cromatina finamente granular. Se identificaban además, estructuras que remedaban corpúsculos de Hassall y espacios perivasculares constituidos por empalizadas de células epitelioides alrededor de los vasos. La lesión presentaba un borde de crecimiento expansivo que la delimitaba del parénquima hepático adyacente, el cual no presentaba alteraciones significativas (Figura 3A y 3B).

Las técnicas inmunohistoquímicas se realizaron sobre secciones histológicas de 3 micras mediante un sistema automatizado de acuerdo a las pautas del fabricante (Benchmark XT, Ventana). La tabla 1 muestra el inmunoperfil de los componentes epitelial y linfocítico del caso y el anticuerpo monoclonal utilizado.

En la población linfoide se observó positividad intensa con Tdt, CD3, CD5, CD8 y CD99 (Figura 4A a 4D) y positividad débil con CD4 y CD43. El coctel de citoqueratinas mostró positividad en el componente epitelial del tumor (Figura 4E y 4F). La marcación para el virus del Epstein Barr, así como el CD30, CD15, los marcadores linfoides de linaje B y centrofoliculares (PAX5, CD20, CD10 y BCL6), resultaron negativos. No se identificó sobreexpresión de la proteína p53.

El cuadro morfológico junto con el inmunoperfil y el antecedente clínico de la paciente, permitieron el diagnóstico de metástasis hepática de timoma subtipo B1 de la clasificación de la OMS.

Actualmente la paciente se encuentra bajo seguimiento regular y se halla libre de enfermedad 6 meses luego de la resección hepática.

## **Discusión**

Los timomas y carcinomas tímicos son tumores epiteliales raros que representan menos del 1% de las neoplasias del organismo [1, 9]. Menos frecuentes son las metástasis a distancia de dichos tumores cuyo diagnóstico resulta dificultoso debido a su bajo índice de sospecha, acompañados de una morfología que puede simular otros tumores de distinta estirpe [2].

Presentamos el caso de una paciente con metástasis hepática de timoma subtipo B1 de la clasificación de la OMS. Dada la infrecuencia de metástasis de timomas en hígado, asociada al largo período transcurrido desde la resección de su tumor mediastinal primario (13 años), el diagnóstico de metástasis de timoma no fue sospechado en primer término.

En este caso, los hallazgos histopatológicos fueron de relevancia. La presencia de linfocitos pequeños, sin atipias citológicas, acompañados de aisladas células de aspecto epitelioides que remedaban corpúsculos de Hassall fueron la clave para el diagnóstico.

Las técnicas de inmunohistoquímica fueron de considerable utilidad descartando otros diagnósticos diferenciales como el linfoma linfoblástico T, en donde el inmunoperfil de los

linfocitos es similar, pero carece del componente epitelial [3, 10]. Por otro lado, la forma de crecimiento del tumor tanto a nivel macroscópico como histológico, ayudaron a descartar procesos linfoproliferativos hepáticos de estirpe “T” en donde la infiltración suele ser difusa y/o intrasinusoidal [11].

Es de destacar, que en ciertos timomas con componente predominante linfocítico, las células epiteliales pueden ser difíciles de identificar e incluso semejar histiocitos reactivos frecuentemente evidenciados en los linfomas [10]. En estos casos la marcación con citoqueratinas es una herramienta de gran valor. También debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial, la posibilidad de encontrarse ante tumores primarios de otra estirpe o incluso metastásicos. Ha sido descrito en la literatura que los pacientes con timomas muestran mayor riesgo de desarrollo de segundas neoplasias extratímicas con una frecuencia que varía entre el 8 y el 28% [12, 13].

En este caso la paciente presentaba además el antecedente de carcinoma papilar de tiroides, cuya morfología e inmunoperfil son muy diferentes, por lo que el diagnóstico de metástasis de dicho tumor fue relativamente simple. Sin embargo, debido a la diversidad de neoplasias asociadas a los timomas, ciertos casos de mayor complejidad pueden llevar a confusiones diagnósticas [12, 13]. Distintos trabajos difieren ampliamente en la localización de las segundas neoplasias asociadas a tumores tímicos, siendo frecuentes los linfomas no Hodgkin, los sarcomas de partes blandas y los tumores digestivos, para Engels y col, en comparación con el incremento de tumores colorrectales, pulmonares, de mama y tiroides encontrados por el grupo de Welsch y col [14, 15].

En una amplia serie de timomas estudiados por Filosso y col, se observó un riesgo incrementado de padecer una segunda neoplasias sincrónica, metacrónica e incluso aun antes del diagnóstico de timoma. En dicho trabajo, el 16,5% de los pacientes estudiados por timomas o carcinomas tímicos presentaron una segunda neoplasia, siendo el 1,9% de dichos tumores de origen tiroideo, y en su mayoría metacrónicos, tal como en el caso aquí presentado [12]. La diversidad de los hallazgos reportados en los diferentes trabajos, estaría relacionada a la rareza de estas lesiones, con la consecuente limitación en las series analizadas [7]. Nuevos estudios serían necesarios con el objetivo de esclarecer el comportamiento de las neoplasias tímicas.

## **Conclusión**

Si bien los timomas son considerados como tumores indolentes de crecimiento lento con recurrencias predominantemente locoregionales, las metástasis a distancia de cualquier subtipo de timoma deben tenerse en cuenta en pacientes con dicho antecedente [2, 7]. Presentamos el caso de una paciente con metástasis hepática de timoma 13 años luego de la resección de un tumor primario mediastinal y 10 años después de una tiroidectomía por carcinoma papilar. Destacamos la importancia del examen morfológico e inmunohistoquímico para el correcto diagnóstico de estas lesiones, debido a su rareza y al riesgo incrementado que tienen estos pacientes de desarrollar segundos tumores primarios [12]. En estos casos, el seguimiento clínico, la comunicación con el paciente y el estudio de las familias sería de gran importancia.

## Referencias

1. Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo TT, Ph Ströbel, Marx A, Harris NL, Möller P, Menestrina F, Shimosato Y, Asamura H, Masaoka A and Sobin LH (2004) **From Tumours of the thymus: Introduction** in *Pathology and genetics tumors of the lung, pleura, thymus and heart*, Ed Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK and Harris C (Lyon: IARC Press) 148 – 153.
2. Vladislav T, Jain RK, Alvarez R, Mehta RJ, Gökmen-Polar Y, Kesler KA, Henley JD, Loehrer PJ Sr, Badve S (2012) **Extrathoracic metastases of thymic origin: a review of 35 cases**. *Mod Pathol* **25**, 370-7.
3. Sioletic S, Lauriola L, Gallo E, Martucci R, Evoli A, Palmieri G, Melis E, Pizzi G, Rinaldi M, Lalle M, Pescarmona E, Granone P, Facciolo F, Marino M (2014) **Diagnostic features and subtyping of thymoma lymph node metastases**. *Biomed Res Int* **2014**:546149. doi: 10.1155/2014/546149.
4. Kondo K, Monden Y (2003) **Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors**. *Ann Thorac Surg* **76**, 1859-64.
5. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, Ricci C, Ruco LP, Baroni CD (1990) **The prognostic implication of thymoma histologic subtyping. A study of 80 consecutive cases**. *Am J Clin Pathol* **93**, 190-5.
6. Gravanis MB (1968) **Metastasizing thymoma. Report of a case and review of the literature**. *Am J Clin Pathol* **49**, 690-6.
7. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Riely GJ, Park BJ, Bains MS, Dycoco J, Flores RM, Downey RJ, Rusch VW (2009) **Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma**. *J Thorac Cardiovasc Surg* **138**, 26-31.
8. International Agency for research of cancer (2015) **From Tumours of the thymus** in *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*, 4<sup>th</sup> edition Ed: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG (Lyon: IARC Press) 183 – 204.
9. Kelly RJ, Petrini I, Rajan A, Wang Y, Giaccone G (2011) **Thymic malignancies: from clinical management to targeted therapies**. *J Clin Oncol* **29**, 4820-7.
10. Salter DM, Krajewski AS (1986) **Metastatic thymoma: a case report and immunohistological analysis**. *J Clin Pathol* **39**, 275-8.

11. Jaffe ES, Muller Hermelink HK, Delabie J, Ko YH and Nakamura S (2010) **From Lymphoma of the liver** in *WHO classification of tumours of the digestive system*, 4<sup>th</sup> edition Ed: Bosman F, Carneiro F, Hruban R and Theise N (Lyon: IARC) 239 – 40.
12. Filosso PL, Galassi C, Ruffini E, Margaritora S, Bertolaccini L, Casadio C, Anile M, Venuta F (2013) **Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: a multicentre study**. *Eur J Cardiothorac Surg* **44**, 219-24.
13. Travis LB, Boice JD Jr, Travis WD (2003) **Second primary cancers after thymoma**. *Int J Cancer* **107**, 868-70.
14. Engels EA, Pfeiffer RM (2003) **Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies**. *Int J Cancer* **105**, 546-51.
15. Welsh JS, Wilkins KB, Green R, Bulkley G, Askin F, Diener-West M, Howard SP (2000) **Association between thymoma and second neoplasms**. *JAMA* **283**, 1142-3.

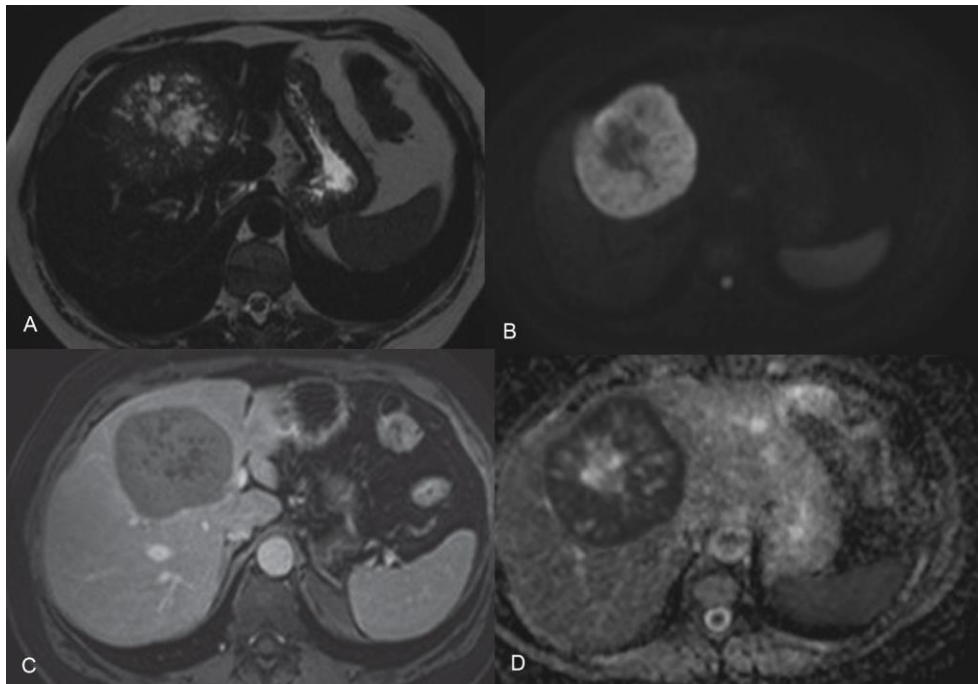
## Tablas

**Tabla 1.** Expresión inmunohistoquímica de los componentes epitelial y linfocítico del timoma.

Ref : (-) marcación negativa ; (+) marcación positiva débil ; (++) marcación positiva intensa.  
EBV: Epstein Barr virus ; CQ : coctel de queratinas.

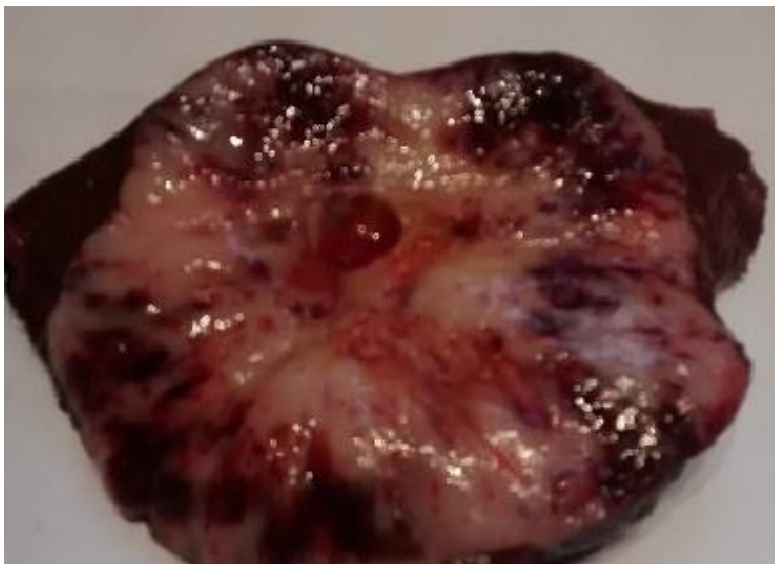
Anticuerpos	Células epiteliales	Linfocitos
Citoqueratina AE1/AE3 (Cell Marque; CQ; monoclonal de ratón)	++	-
CD3 (Cell Marque; policlonal de conejo)	-	++
CD4 (4B12; bioGENEX; monoclonal de ratón)	-	+
CD5 (SP19; Cell Marque; monoclonal de conejo)	-	++
CD8 (C8/144B; Cell Marque; monoclonal de ratón)	-	++
CD43 (MT1 ; Cell Marque; monoclonal de ratón)	-	+
CD99 (EPR3097Y; Cell Marque; monoclonal de conejo)	-	++
TdT (Cell Marque; policlonal de conejo)	-	++
EBV (CS1-4; Cell Marque; monoclonal de ratón)	-	-
p53 (DO7; Cell Marque; monoclonal de ratón)	-	-

## Figuras

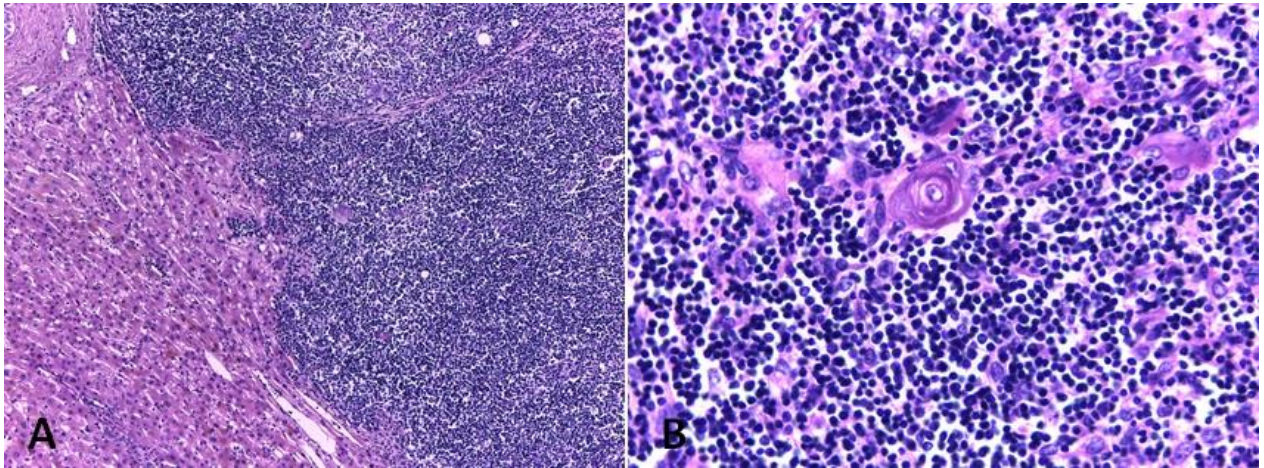


**Figura 1:** RM de abdomen con contraste EV.

Formación expansiva a nivel del segmento VIII hepático insinuándose hacia el segmento IVA. La misma es heterogéneamente hiperintensa en las imágenes ponderadas en secuencia T2 (A), predominantemente hiperintensa en secuencias de difusión (B) y con marcada hipointensidad en el ADC map (D), como manifestación de elevada celularidad. Tras la administración de contraste EV realza en forma escasa en fase portal identificándose una cápsula periférica en los cortes más tardíos (C). Ref : RM: resonancia magnética; EV: endovenoso

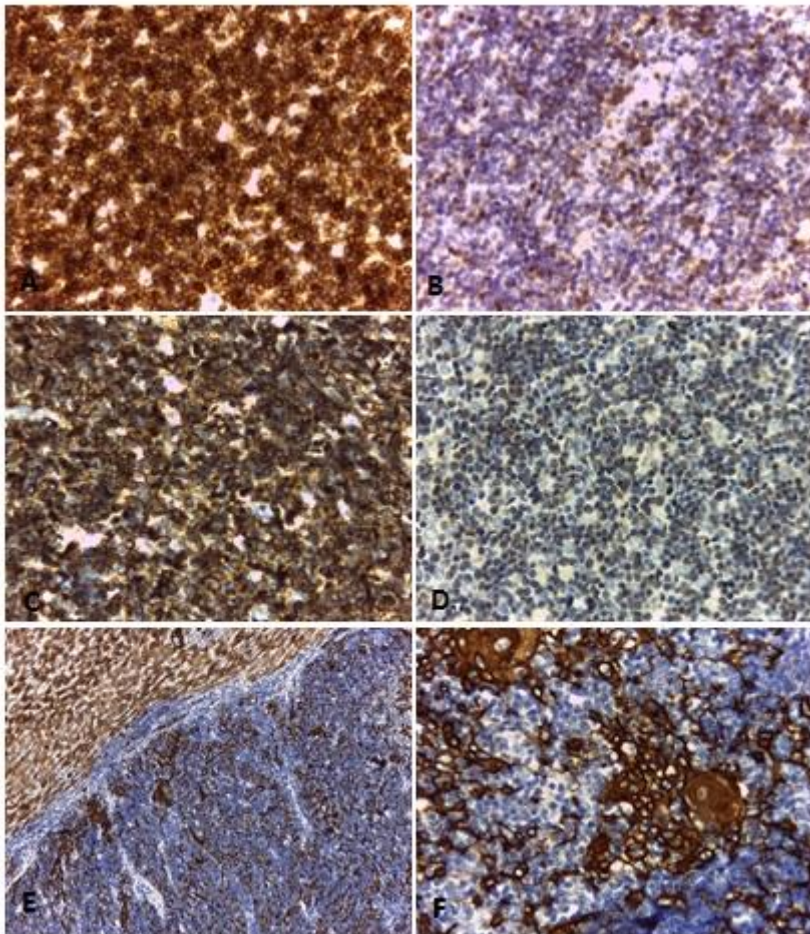


**Figura 2:** Examen macroscópico de la pieza de resección quirúrgica de los segmentos hepáticos IV, V y VIII. Presencia de un tumor sólido, blanquecino con degeneración quística central que mide de 9 x 9 cm.



**Figura 3:** Metástasis hepática de Timoma subtipo B1 coloreado con Hematoxilina y eosina. A) La lesión es organotípica y está constituida por escasas células epiteliales y abundantes linfocitos pequeños con un patrón de crecimiento expansivo. B) Componente epitelial y linfocítico del timoma.

Aumento original: 100 X (A); 400 X (B).





**Figura 4:** Técnicas inmunohistoquímicas. Positividad con CD3 (A), CD5 (B), CD99 (C) y TdT (D) en el componente linfocítico del timoma. E y F) Positividad con panqueratina (AE1/AE3) en el componente epitelial del tumor.

Aumento original: 100 X (E); 400 X (A, B, C, D, F).