

LABORATORIO DE HISTOPATOLOGÍA DE LA ESCUELA
DE MEDICINA DEL ESTUDIO GENERAL DE NAVARRA

Timomas o tumores del epitelio tímico

G. Herranz

RESUMEN

Se revisa la embriología del timo prestando especial atención a la evolución y estructura del esbozo epitelial tímico —epitelio tímico primitivo— y a los derivados de la célula reticuloepitelial. El autor no toma partido en la controversia acerca del origen de la célula pequeña redonda del timo, considerando su existencia entre las células reticulares como un signo de maduración evolutiva.

Se presentan ocho casos de tumores de origen tímico, describiendo detalladamente su histología. En uno de los casos se descubrió una metástasis alojada en el miocardio ventricular derecho. En ningún caso se presentó una asociación con la miastenia gravis.

Sobre bases histogenéticas, se puede concluir que las neoplasias tímicas pueden ser siempre referidas a la célula epitelial del timo —primitiva o reticular— la cual puede originar en los tumores los siguientes aspectos histológicos:

1. Formaciones rosetoides, quísticas, pseudoglandulares, empalizadas, de obvio aspecto epitelial.
2. Áreas epiteliales difusas de tipo sólido o cribiforme. A estas dos estructuras fundamentales se pueden sumar en grado variable los siguientes elementos:
 - a) Infiltración linfocitaria o transformación timocitaria que origina áreas de aspecto linfoide.
 - b) Diferenciación de estructuras hassallianas (células gigantes, corpúsculos de Hassall aberrantes o típicos).
 - c) Infiltración de linfocitos, de eosinófilos, células plasmáticas que pueden originar una apariencia pseudogranulomatosa.

Ya que desde el punto de vista clínico todos los tumores del timo han de considerarse como potencialmente malignos, parece superfluo clasificarlos en tipos diferentes tanto más cuanto que este carácter unitario recibe su confirmación sobre bases histogenéticas. Por ello se sugiere la denominación de timomas o tumores del epitelio tímico para designar este grupo de neoplasias.

Los tumores del timo constituyen uno de los capítulos más oscuros y peor comprendidos de la oncología. Las neoplasias de este órgano participan ampliamente de la oscuridad que envuelve a la fisiología normal y patológica del timo. Un inven-

tario de nuestros conocimientos, por no decir de nuestra ignorancia acerca del timo, se encuentra en un sugestivo artículo recientemente publicado por Simmons³⁶.

El objeto de este trabajo es presentar los casos de tumores tímicos que hemos podido observar personalmente y sobre los que se ha elaborado una interpretación histopatológica basada sobre criterios histogenéticos.

El autor ha interrogado a varios colegas acerca de su punto de vista sobre los tumores tímicos y cree que pueden incluirse en dos grupos: los que cuentan en su archivo con algún caso y aquellos otros que, a pesar de su gran experiencia, no se han visto nunca en la necesidad de diagnosticar una neoplasia como de procedencia tímica. Por ello, creemos justificada la publicación de este artículo. Además, la literatura muestra que, gracias a la práctica de la observación radiológica del tórax extendida a grandes conjuntos de población y a los progresos de la cirugía torácica, se vienen descubriendo un número sorprendente de tumores mediastínicos, en buena parte de origen tímico, que contribuyen a poner en tela de juicio el carácter de extraordinarias rarezas de que, hasta el momento, han gozado estos tumores.

Uno de los motivos que más atención han atraído sobre ellos es su asociación frecuente con la miastenia gravis. Ninguno de los casos que componen nuestra serie presentó de un modo claro tal asociación por lo que no trataremos de ello. Los trabajos de Keynes²², Murray y McDonald³⁰, Seybold y col.³⁷ y de Morgan y Dudley²⁹ presentan una información oportuna sobre el particular que como los demás aspectos de la patología del timo tiene bastante de caprichoso. Creemos con Effler y McCormack¹² que el rasgo más fundamental de las neoplasias tímicas radica en su condición de tumores mediastínicos de carácter maligno, real o potencial, y que su incierta relación con

la miastenia gravis ha de considerarse como entidad de menor importancia.

Los ocho casos que integran nuestra serie han sido diagnosticados, con mayor o menor dificultad, como tumores de procedencia tímica después de tener conocimiento del excelente artículo de Lowenhaupt²⁵. No se ha hecho, a fin de engrosar el grupo, ninguna revisión de los tumores mediastínicos previamente estudiados. Cuatro de ellos proceden del Servicio de Cancerología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona (Jefe: Prof. Dr. L. Guilera), dos han sido operados por el Dr. Caralps y otro por el Dr. Castro, ambos de Barcelona y el último nos ha sido cedido por el Prof. A. Balcells, de la Universidad de Salamanca. Todos ellos habían sido estudiados previamente por el Dr. Roca de Viñals que nos sugirió la realización de este trabajo y cuya ayuda nos ha sido de gran valor. A todos ellos expresamos nuestro agradecimiento.

El estudio embriológico del timo se ha efectuado sobre embriones de conejo (*Lepus cuniculus*) y humanos de la colección del Dr. Roca de Viñals. También nos han sido de gran utilidad las observaciones comunicadas por el Dr. L. Tuca⁴².

EMBRIOLOGÍA

El esbozo tímico aparece en el embrión humano entre la 5.^a y 6.^a semana de la vida intrauterina en forma de dos saculaciones cilíndricas y huecas que se forman en la parte ventroinferior del tercer par de bolsas branquiales. A la masa tímica derivada de este esbozo se denomina timo III. De un modo más o menos constante, negado por algunos autores, el 4.^o par de bolsas faríngeas puede dar origen, a su vez a sendos esbozos tímicos (timo IV) que, en el curso posterior del desarrollo, se agregarán al timo III formando una masa única, o bien permanecerán independientes como islotes de tejido tí-

mico en posiciones ectópicas (timos aberrantes o supernumerarios de situación cervical o torácica). El origen de estos órganos supernumerarios se ha explicado también mediante el desprendimiento de porciones del esbozo principal.

El esbozo tímico crece inicialmente en dirección externa. Hay un momento (embrión de 9 mm.) en que el endodermo faríngeo establece un contacto con el ectodermo del seno cervical. Norris³² ha podido afirmar que, a consecuencia de ello, habría una incorporación de elementos celulares ectodérmicos al esbozo tímico, derivándose de ellos precisamente los corpúsculos de Hassall. Sin embargo, Tucca⁴², en un detallado estudio de tal contacto ectoendodérmico ha llegado a la conclusión de que se trata simplemente de un fenómeno de contigüidad, sin que le haya sido posible observar en ningún momento que el ectodermo contribuya a la histogénesis del timo humano mediante la cesión de agrupaciones celulares que quedasen incluídas, o al menos adosadas, al esbozo tímico cuando el mesénquima, en una fase inmediatamente posterior, al interponerse entre ambas hojas rompe definitivamente ese pasajero contacto.

En el embrión de 14 mm., el esbozo tímico, al desaparecer el conducto timofaríngeo, pierde contacto con la faringe quedando así totalmente sumergido en el mesénquima cervical.

Los primordios tímicos crecen en longitud, en dirección caudal; sus paredes se engruesan de tal manera que su conducto central tiende a desvanecerse y se convierten así en formaciones epiteliales macizas (embrión de 24 mm.). Sus extremos inferiores adquieren un tamaño considerable y, en la octava semana, ambos esbozos se unen superficialmente en la línea media gracias al mesénquima interpuesto y, juntos, prosiguen su desarrollo hacia la región mediastínica anterior².

A partir de este momento, las modificaciones que experimenta el timo embrio-

nario, haciendo abstracción del aumento de su masa, de la intervención del conjunto con la consiguiente lobulación y el progresivo descenso hasta su posición definitiva, son de orden histogenético.

Hasta la 10.^a semana el aspecto histológico de las formaciones tímicas no tiene semejanza alguna con el que adquirirán en su etapa adulta. Están constituídas por un cúmulo de elementos epiteliales estrechamente agrupados, de citoplasma escaso y mal limitado y núcleos relativamente grandes, de cromatina bastante abundante distribuída en pequeños grumos en contacto con la membrana nuclear y dentro de los cuales pueden distinguirse uno o dos nucléolos robustos. Las células situadas en la periferia en contacto con el mesénquima circundante, muestran unas características cariológicas semejantes, pero poseen forma cilíndrica y están dispuestas ordenadamente, con su eje mayor perpendicular a la superficie externa del esbozo tímico (fig. 1). Esta disposición perdura en las fases posteriores del desarrollo fetal (figs. 2 y 3) y también en el órgano adulto⁹.

Hacia la 10.^a semana este epitelio primitivo comienza a experimentar en áreas circunscritas la transformación en un sincicio de aspecto muy semejante al del tejido reticular. En poco tiempo este fenómeno se extiende a todo el órgano.

Casi simultáneamente con esta transformación reticular del epitelio primitivo aparece en el timo un nuevo elemento celular cuya identidad y origen son fuertemente debatidos: las células pequeñas redondas, que poseen una morfología del todo semejante a los linfocitos maduros, lo que ha sido causa de toda la complicación que existe en torno a su significado. El problema permanece, hoy por hoy, no aclarado.

Se ha intentado explicar su procedencia mediante diferentes hipótesis que, en substancia, pueden reducirse a dos⁷:

La teoría de la transformación epitelial sostiene que las células epiteliales del

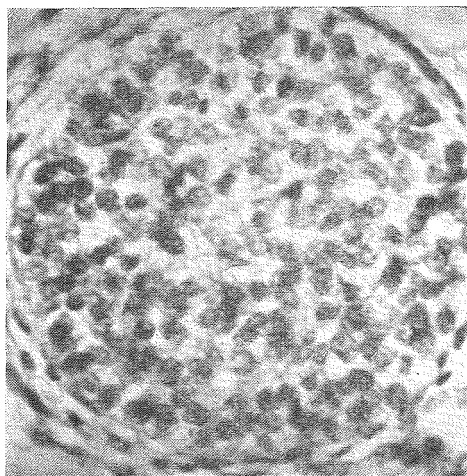


Fig. 1.—Embrión humano de 14 mm. Esbozo tímico constituido por un macizo epitelial indiferenciado (epitelio tímico primitivo) cuyas células periféricas muestran una clara disposición en empalizada. 1.000 x.

timo, merced a un conjunto de modificaciones morfológicas intermedias, se con-



Fig. 2.—Embrión de conejo (*lepus cuniculus*) de 18 mm. El esbozo tímico, en el que se inicia la diferenciación médulo-cortical, sigue presentando una capa periférica de células ordenadas según su eje mayor perpendicular a la superficie del esbozo. 200 x.

vertirían finalmente en la célula pequeña redonda que se denomina timocito. De esta forma, no existiendo evidencia de que el ectoblasto contribuya a la formación del timo, el parénquima de este órgano tendría únicamente un origen endodérmico.

La teoría de la inmigración postula que la célula pequeña redonda no es otra cosa que un linfocito o un linfoblasto emigrado, procedentes del mesénquima, y cuya presencia entre los elementos epiteliales del timo originaría la morfología reticular de éstos, confiriéndole a la vez

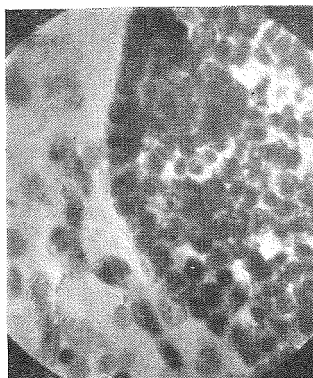


Fig. 3.—Embrión humano de 12 cm., Porción periférica de un lobulillo tímico en el que se observa la persistencia de la disposición de la capa celular periférica. 800 x.

las características de un órgano linfoepitelial. Sería, pues, embriológicamente un órgano didérmico.

Finalmente, algunos autores⁴⁵ han optado por una solución intermedia, en el sentido de admitir un doble origen de la célula pequeña redonda: unos procederían de la transformación de las células epiteliales tímicas, los otros serían verdaderos linfocitos.

Hammar²⁰ ha resumido de un modo objetivo el estado de la gestión, agrupando los argumentos en favor de una y otra teoría. Es prácticamente imposible discer-

nir cuál de ambas posturas presenta una mayor evidencia a su favor y, por tanto, la cuestión queda en espera de ulterior

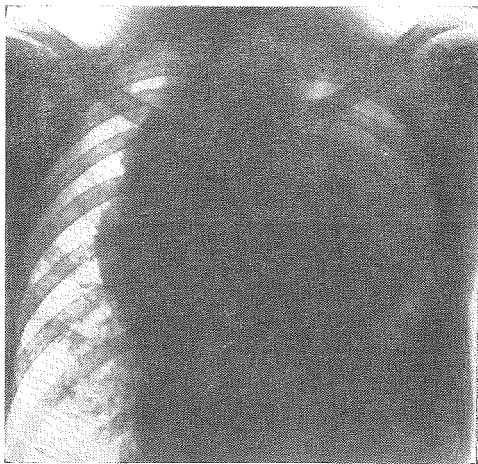


Fig. 4.—Caso 1. Radiografía de tórax (30-III-1955) mostrando el gran desarrollo del tumor mediastínico al interrumpirse el tratamiento radiológico.

aclaración. Las aportaciones más recientes^{3, 11} en este campo no modifican substancialmente el problema.

Con la aparición y el progresivo aumento en número de los elementos linfocitoides el órgano va adquiriendo su aspecto definitivo, pudiéndose diferenciar claramente en el embrión de 40 mm. la corteza y la médula.

Los corpúsculos de Hassall comienzan a aparecer en el embrión de 50 mm. y son considerados por lo general como agregados compactos de células epiteliales que pueden experimentar en su evolución modificaciones dispares (cornificación, calcificación, reabsorción).

Finalmente, entre los elementos ya descritos se colocan otros de origen mesenquimatoso (células mieloides, de tipo granulocitario eosinófilo predominantemente) que confieren al timo durante el período fetal el carácter de un órgano hematopoyético.

PRESENTACIÓN DE CASOS

CASO 1

A. G. C., hombre de 35 años, corredor de comercio, que es enviado desde un departamento de Medicina Interna con la indicación de practicar radioterapia sobre una gran tumoración mediastínica. Su dolencia comenzó escasamente dos meses antes, advirtiendo disnea de esfuerzo que se intensificó muy rápidamente. A su ingreso, el 25 de febrero de 1955, el paciente muestra un síndrome muy intenso de compresión de la vena cava superior. La evolución clínica ha sido extraordinariamente rápida. Las pruebas de laboratorio muestran solamente una discreta anemia y una V. S. G. de 28/64. La radiografía de tórax (fig. 4) muestra una gran masa mediastínica que, en la proyección lateral, ocupa el mediastino anterior. La punción esternal descubre una médula ósea de celularidad disminuída sin ninguna característica especial.

La radioterapia fue ineficaz (un total de 3.650 r administradas en dos campos mediastínicos anterior y posterior). El enfermo fue agravándose progresivamente y sus familiares decidieron trasladarle a su domicilio el 31 de marzo. Reingresó el 12 de abril en un estado sumamente comprometido, falleciendo tres días

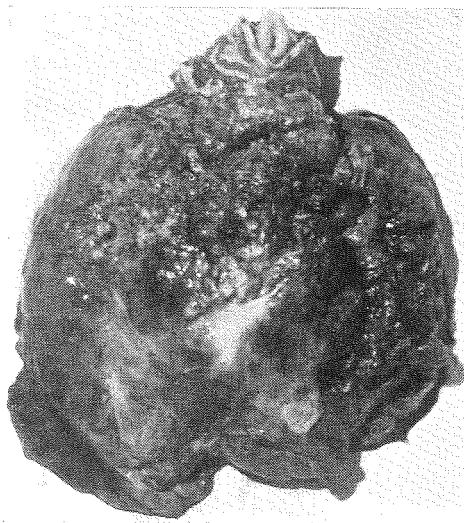


Fig. 5.—Caso 1. La necropsia descubrió la gran extensión del tumor que engloba los grandes vasos y las vías respiratorias y que se extiende al pericardio y a ambos pulmones, principalmente al izquierdo. La neoplasia aparece parcialmente envuelta por una cápsula.

después, a los tres meses y medio de la aparición de los primeros síntomas.

La necropsia muestra una tumoración mediastínica que engloba todo el pedículo vascular cardiopulmonar y cervical con la tráquea (fig. 5). La cortical de la cara posterior del esternón está destruida en parte, apreciándose en la medular dos nódulos neoplásicos (fig. 6). En los pulmones no se observan nódulos metastásicos, sino una importante invasión por continuidad a través de la pleura. El examen detallado de los bronquios excluye la posible naturaleza broncogena del tumor. El pericardio que recubre los gruesos vasos del pedículo cardíaco está abollonado por numerosos nodulitos tumorales que alcanzan el epicardio auricular. En la cavidad pericárdica se encontró una pequeña cantidad de líquido serofi-

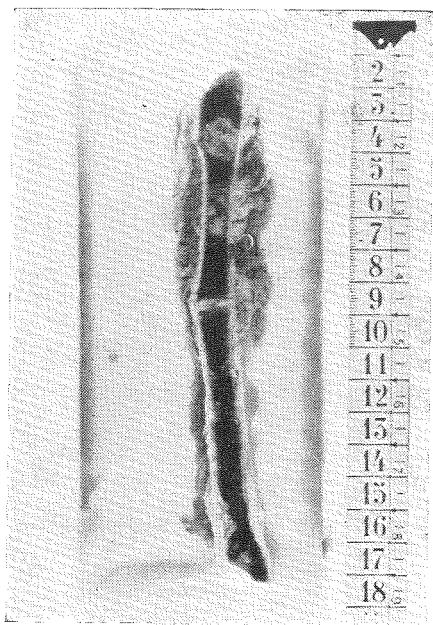


Fig. 6.—Caso 1. Corte longitudinal del esternón que muestra dos nódulos tumorales en la medular del manubrio. Una parte de la neoplasia está adherida a la cortical posterior del hueso.

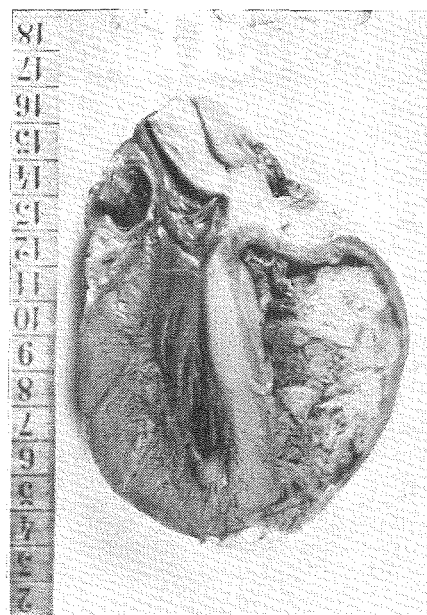


Fig. 7.—Caso 1. Corte del corazón. Metástasis en el miocardio ventricular derecho.

brinoso. El tumor ofrece al corte un aspecto variado, con zonas fibrosas y otras encefaloideas de color rosado y numerosos focos de degeneración secundaria. El corazón ofrecía un aspecto externo normal, pero al incidirlo se descubrió un foco metastásico en el miocardio ventricular derecho (fig. 7).

El estudio histológico muestra una neoplasia de evidente estirpe epitelial, muy indiferenciada y de notable densidad celular que ofrece un aspecto bastante homogéneo en los numerosos fragmentos estudiados procedentes de diferentes áreas del tumor. Las células poseen núcleos de gran tamaño, redondeados o ligeramente ovales, vesiculosos con nucleolos robustos y, a veces, múltiples y tienden a agruparse según dos modos fundamentales: junto a zonas de características francamente carcinomatosas, en las que predomina especialmente la disposición perivascular con formación de seudorrosetas o estructuras

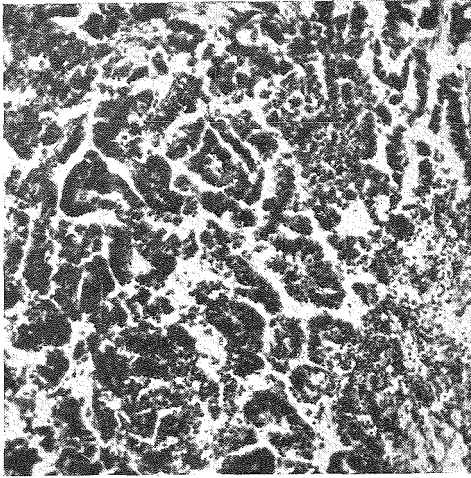


Fig. 8.—Caso 1. Formaciones pseudoglandulares y en empalizada en torno a delicados ejes conjuntivos. Existen algunos focos de células redondas que corresponden a zonas necróticas. Metástasis miocárdica. 100 x.

en empalizada y pseudoglandulares, existen otras más diferenciadas, de crecimiento difuso, sin delimitación clara con el estroma, de aspecto sarcomatoide (figs. 8 y 9). Es relativamente frecuente el hallazgo de células gigantes de tipo poliploide o plasmoidal. Los citoplasmas carecen de límites bien definidos. Las mitosis son abundantes y entre ellas se cuentan numerosas figuras atípicas. En conjunto el tumor ofrece una vascularización muy rica de predominio capilar. El estroma es escaso y no se observan signos de reacción inflamatoria excepto en los numerosos focos de necrobiosis. En la periferia se encuentran restos de una cápsula conjuntiva recia que presenta abundante infiltración calcárea y que en amplios sectores ha sido invadida por el crecimiento neoplásico.

Los cortes practicados en la zona invadida del esternón muestran un nódulo mal limitado que crece en la médula del hueso con evidente disminución de las trabéculas óseas y sustitución del parénquima noble. El periostio de la cara pos-

terior del esternón aparece totalmente infiltrado por la neoplasia. La metástasis cardíaca presenta una mayor frecuencia de las formaciones pseudoglandulares y de la disposición en empalizada y el conjunto exhibe focos de clara apariencia mixoide. Las fibras miocárdicas aparecen bien conservadas y separadas por el crecimiento maligno que se infiltra en ellas.

CASO 2

A. B. G., agricultor, de 28 años de edad que es ingresado a causa de una tumoración que abomba en la región del mango esternal extendiéndose por la parte lateral derecha del cuello. El paciente cuenta haberse encontrado siempre bien, hasta que en el mes de abril de 1954 advierte la aparición de un pequeño tumor indoloro en la región cervical derecha que ha crecido muy rápidamente. En junio del mismo año, la tumoración tenía un aspecto polilobulado y le fue biopsiada en otra ciudad, donde le aconsejaron un tratamiento radioterápico. A poco de comenzado éste, el paciente experimenta fuertes dolores en el cuello y abandona el tratamiento. El estado general, que hasta entonces se había mantenido bien, empeora progresivamente.

El estudio radiológico en el momento del ingreso (23 de agosto de 1954) revela una ma-

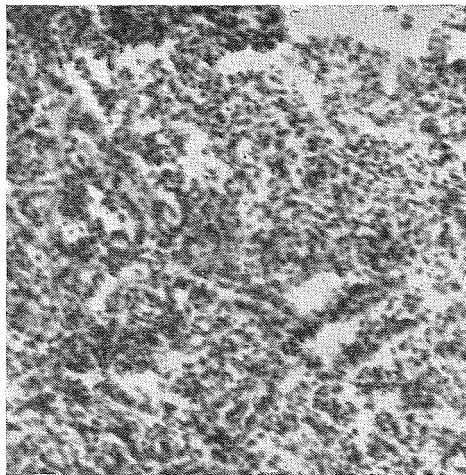


Fig. 9.—Caso 1. Junto a formaciones en empalizada se presenta la disposición difusa, de aspecto sarcomatoide, que en algunos puntos tiende a adoptar un aspecto reticular. 100 x.

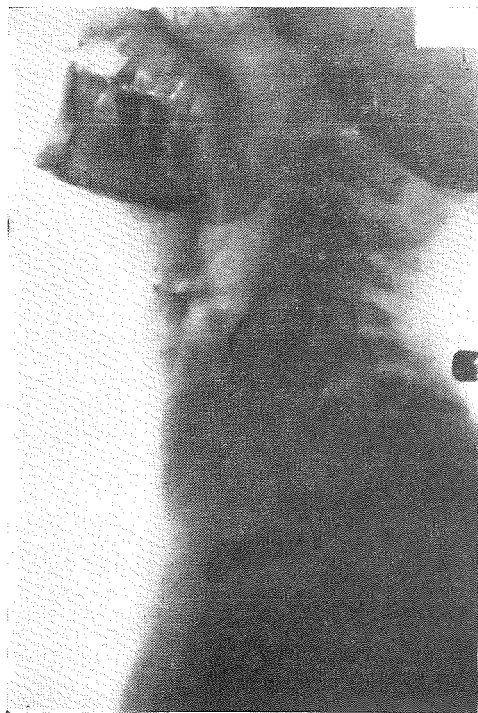


Fig. 10.—Caso 2. Destrucción por la neoplasia del cuerpo de la VI C.

sa mediastínica anterior con densidad de partes blandas, de bordes lisos, bilateral aunque más prominente en el campo pulmonar derecho. En la columna cervical se aprecia una destrucción bastante avanzada de la 6.^a vértebra cervical (fig. 10). El esternón muestra un defecto de bordes irregulares a la altura del manubrio.

Las pruebas de laboratorio dan los siguientes resultados: hematíes, 4.200.000, con ligera anisocitosis; leucocitos, 8.600, la fórmula era prácticamente normal. En la punción de ambas crestas ilíacas muestra una médula ósea de celularidad sensiblemente normal con ligera reacción retículo-plasmocitaria, mastocitosis y discreta eosinofilia. No fueron vistos elementos sospechosos de malignidad.

La punción aspiradora de la tumoración preesternal revela la existencia de pequeños acúmulos de células que fueron interpretadas como de naturaleza epitelial muy indiferenciada. A la vista de este resultado, se decide obtener una confirmación por biopsia, en la que se comprueba la existencia de una neoformación epitelial muy indiferenciada.

Se instituyó un tratamiento radiológico simultaneando la irradiación de las tumoraciones cervical y mediastínica. A pesar de las dosis administradas (8.920 r en cuatro campos cervicales y 3.080 en un campo mediastínico anterior) la tumoración apenas disminuyó en tamaño. El estado general del paciente permaneció estacionario en el curso de la radioterapia. Una radiografía de tórax (10 de enero de 1955) muestra sombras metastásicas en ambos campos pulmonares, más numerosas y de mayor tamaño en el lado derecho. En un estado de caquexia avanzada, muere el paciente el 28 de enero de 1955, a los nueve meses del comienzo clínico de la enfermedad.

La necropsia muestra una gran masa tumoral alojada en el mediastino superior que engloba los grandes vasos de esta región y la tráquea (fig. 11) y que alcanza por su parte superior la base de la lengua. El tumor adhiere a la VI C, cuyo cuerpo está destruido en gran parte. Lo mismo ocurre en el esternón que está invadido en sus 10 cm. superiores. El esófago está libre. La parte superior del pericardio parietal, que rodea los grandes troncos del pedículo cardíaco y el tejido céuloadiposo subepicárdico de ambas aurículas están invadidos por la neoplasia. En los pulmones, sobre todo en

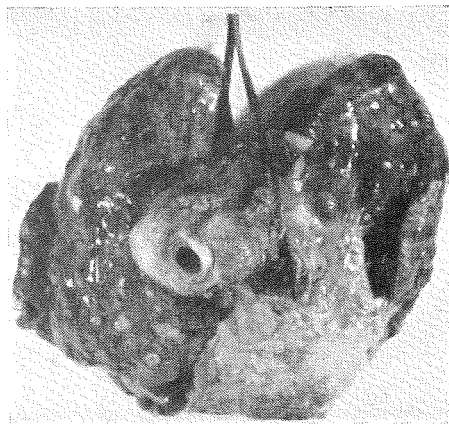


Fig. 11.—Caso 2. Vista desde arriba de las vísceras torácicas en la que se muestra la neoplasia mediastínica y los nódulos en la superficie de ambos pulmones, especialmente en el derecho.

el derecho, se observan numerosos nódulos secundarios superficiales, algunos de los cuales alcanzan el tamaño de un huevo de gallina. No existía líquido en la cavidad pleural. En la pericárdica se encontró una pequeña cantidad con aspecto ligeramente hemorrágico. Las vísceras abdominales no presentaban metástasis neoplásicas.

El examen histológico de diferentes fragmentos del tumor mediastínico revela extensas zonas fibróticas con marcada tendencia a la infiltración calcárea, y, en numerosos puntos, focos granulomatosos rodeando a células monstruosas cuya morfología era atribuible al efecto de la irradiación (fig. 12). No obstante, algunos de estos focos muestran una actividad proliferativa muy intensa de naturaleza epitelial muy indiferenciada. En algunas formaciones vasculares de pequeño tamaño fueron hallados trombos neoplásicos (fig. 13). El estudio de varios nódulos pulmonares demuestra que están constituidos por un tejido neoplásico del todo semejante al obtenido en la biopsia de la masa preesternal. Están formados

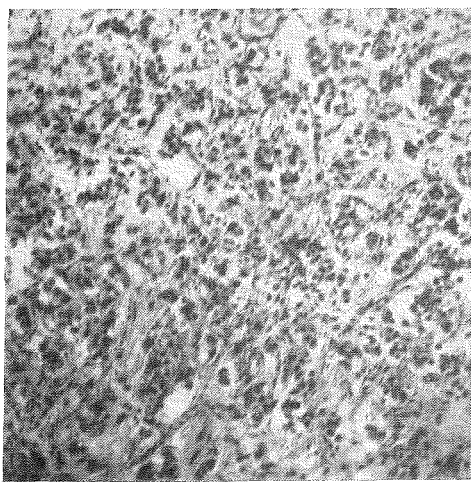


Fig. 12.—Caso 2. Extensas zonas de la masa mediastínica presentan células de núcleos monstruosos irregularmente distribuidos en un tejido granulomatoso de tendencia esclerosante. 100 x.

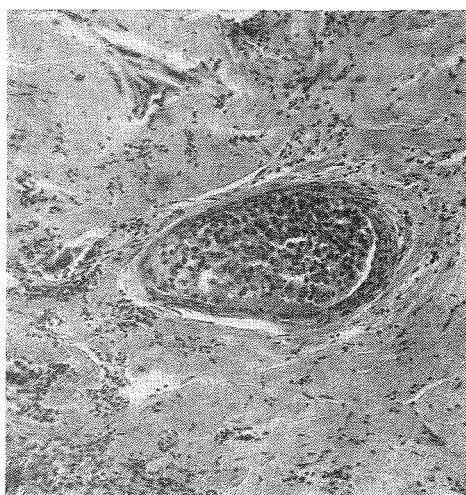
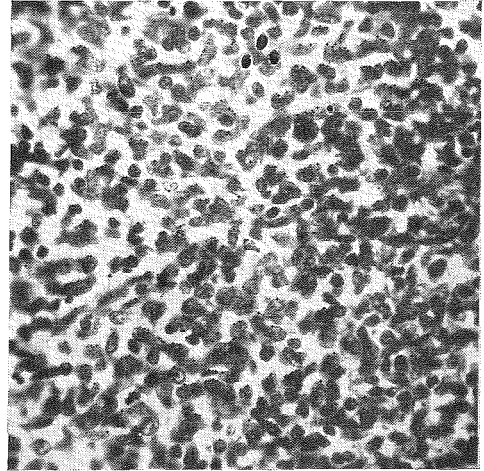
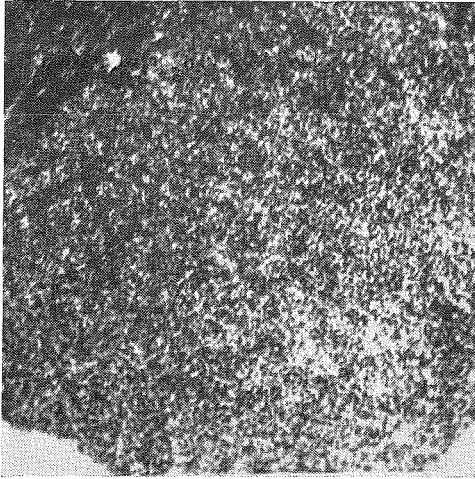


Fig. 13.—Caso 2. Trombo neoplásico en una pequeña vena. Obsérvese la tendencia a la hialinización del conjuntivo y la riqueza de infiltrados linfocitarios. 100 x.

por células de tamaño relativamente pequeño, regulares, de citoplasmas mal definidos, núcleos redondos u ovales, de cromatina repartida en pequeños acúmulos irregulares, con nucleolos bien patentes y entre las que se observan algunas del tipo poliploide (figs. 14 y 15). Están repartidas de un modo difuso, aunque con frecuencia se disponen limitando pequeñas cavidades o en torno de los vasos adoptando un aspecto arrossetado o pseudoglandular (fig. 16). Células pequeñas redondas de aspecto linfocitario se entremezclan con las de tipo epitelial en cantidad discreta. En su crecimiento infiltrante se sirven de los tabiques conjuntivo-vasculares preexistentes, por lo que la limitación de los nódulos es muy pobre. El parénquima pulmonar perinodular muestra signos de enfisema, infiltrados inflamatorios de localización peribronquial y antracosis muy manifiesta.

CASO 3

J. M. P., de 47 años, mecánico sin ante-



Figs. 14 y 15.—Caso 2. En amplias zonas el tumor ofrece un aspecto sarcomatoide, sin tendencia a adoptar ninguna disposición característica. Entre los núcleos de mediano tamaño, redondos u ovales, se encuentran algunos elementos poliploides. 100 x y 400 x.

cedentes de interés. Quince días antes de su ingreso sufre un resfriado con afonía de rápida aparición, sin tos ni fiebre. Conserva el apetito y no presentó otras molestias. Como la afonía persiste acude a la consulta, durante la cual se descubre (fig. 17) una tumoración mediastínica superior que crece hacia hemitorax izquierdo. El estado general es bueno y el análisis hemático revela los siguientes datos: eritrocitos 4.600.000; leucocitos, 7.100, con fórmula leucocitaria normal, V. S. G. 85/104, Wassermann negativo.

Se aconseja una toracotomía exploradora (Dr. Castro Llorens, del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital de la Cruz Roja de Barcelona) que descubre una gran tumoración adherida al mediastino, que no produce atelectasia pulmonar. Se liberan algunas adherencias pleuro-mediastínicas y se comprueba que la neoplasia tiene un origen mediastínico ya que el frénico la recubre. Al incidir la cápsula que aparentemente limita al tumor se da salida a un magma necrótico de aspecto neoplásico extrayéndose algunos fragmentos para estudio histopatológico. La tumoración fue considerada inextirpable por englobar todas las estructuras mediastínicas superiores.

Posteriormente el paciente fue sometido a un tratamiento radioterápico que hubo de abandonarse por ser mal tolerado. El estado general se agravó progresivamente y el paciente en muy malas condiciones fue trasladado a su domicilio y desde entonces carecemos de noticias de él.

El examen histológico muestra que los pequeños fragmentos examinados están constituídos por extensas zonas necróticas entre las cuales se conservan, siempre en torno de finos ejes conjuntivos-

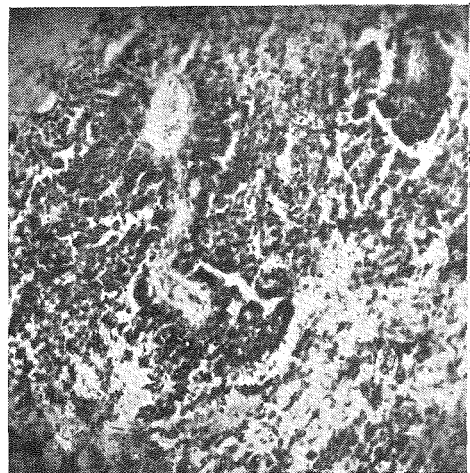


Fig. 16.—Caso 2. En otras regiones del tumor, en especial en los nódulos pulmonares, el aspecto pseudoglandular, arrossetado, domina el cuadro histológico. 100 x.

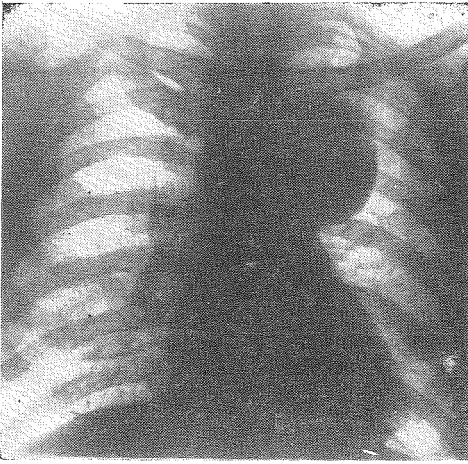


Fig. 17.—Caso 3. Radiografía mostrando el tumor mediastínico que infiltra parcialmente el lóbulo superior del pulmón izquierdo.

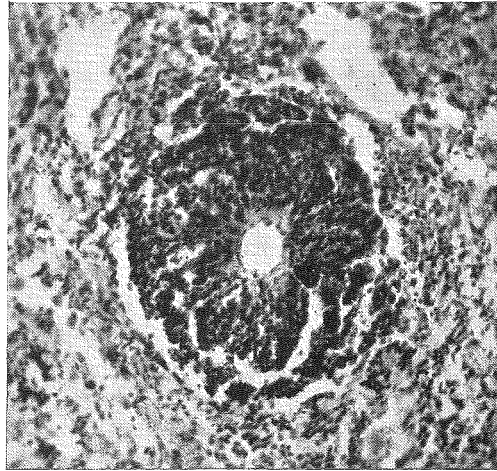


Fig. 18.—Caso 3. En medio de amplias zonas necróticas persiste el tejido neoplásico en torno de los vasos y con clara tendencia a adoptar una disposición rosetoide. 100 x.

culares de tipo capilar, algunos nidos neoplásicos (fig. 18). Estos están formados por elementos celulares de indudable estirpe epitelial, de aspecto muy indife-

renciado, de núcleos grandes moderadamente ricos en cromatina, de forma redonda y oval con nucleolos muy manifiestos, en general múltiples. El citoplas-

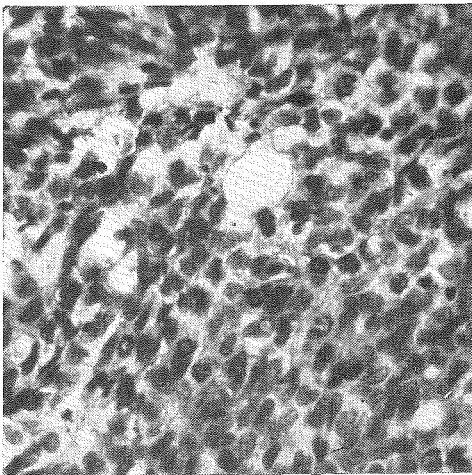


Fig. 19.—Caso 3. En los restos neoplásicos conservados las mitosis son muy abundantes. Existen también algunas células de citoplasma claro en el que pudo demostrarse, por la reacción de McManus, la presencia de abundante glucógeno. 400 x.

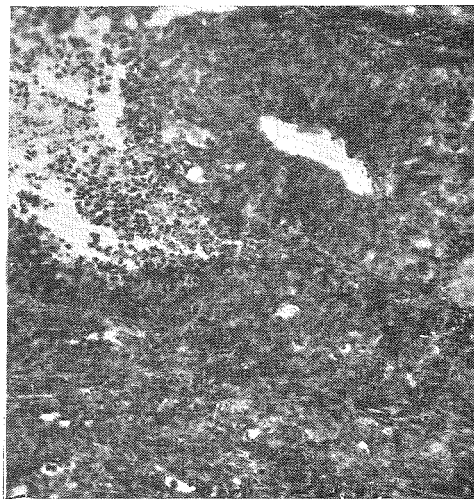


Fig. 20.—Caso 3. Infiltrados linfocitarios alrededor de un vaso y en la periferia de los residuos neoplásicos. 100 x.

ma está mal limitado, es discretamente basófilo y presenta en algunos casos un aspecto claro o vacuolar. Las mitosis son extraordinariamente abundantes (fig. 19). Las células neoplásicas se disponen arquitectónicamente en gruesos cordones o en seudorrosetas siempre perivasculares. En conjunto, no se observa ninguna tendencia a la diferenciación. En algunos puntos (fig. 20) se aprecia una abundante infiltración linfocitaria perivascular.

En preparaciones coloreadas con la técnica de McManus (ácido peryódico-Schiff) se puede observar la existencia de abundante glucógeno en muchas células neoplásicas.

CASO 4

D. B. C., de 46 años, trabajador durante muchos años en un taller de peletería en la que la atmósfera era muy polvorosa, padeciendo un estado irritativo crónico de las vías respiratorias. En febrero de 1956 se intensifica la tos con expectoración escasa acompañada de anorexia. Es tratado con antibióticos que no consiguen ninguna mejoría. Poco a poco, se instaura una disnea que se hace cada vez más acusada. El paciente permanece en decúbito lateral izquierdo ya que así es menos frecuente la tos. A mediados de abril expulsa algunos esputos ligeramente hemáticos.

En otro Hospital se le practicó una broncoscopia que descubre una infiltración de la tráquea situada a 3 cm. de la carina, de aspecto ligeramente poliposo y que produce una importante reducción del calibre traqueal. Se obtuvo una biopsia cuyo dictamen fue el siguiente: El fragmento está constituido por un tejido de gran riqueza celular, atípico, con discreto polimorfismo nuclear y mitosis muy abundantes. En el seno de la neoformación existen algunas glándulas traqueales bien conservadas. El epitelio superficial es de tipo plano poliestratificado (metaplasia) con zonas ulceradas.

En el momento del ingreso (23 de abril de 1956) el estado del enfermo es muy deficiente, presentando un grave problema ventilatorio, intensa cianosis y tos frecuente y angustiosa. Temperatura normal. Una radiografía muestra el hemitórax derecho opacificado y en el lado izquierdo un tumor en continuidad con el mediastino. El examen hematológico señala: eritrocitos, 3.000.000; leucocitos, 4.600; neutrófilos 85, eosinófilos 5, linfocitos 7 y monocitos 3 V. S. G. 60/92.

Con el fin puramente paliativo se inició un

tratamiento combinado de radioterapia y mostazas nitrogenadas que fue inoperante. El paciente falleció a los nueve días de su ingreso y a los tres meses y medio de comienzo clínico de la enfermedad.

La autopsia muestra una gran masa neoplásica que ocupa el mediastino superior y que engloba totalmente la tráquea, los grandes vasos del pedículo cardiopul-

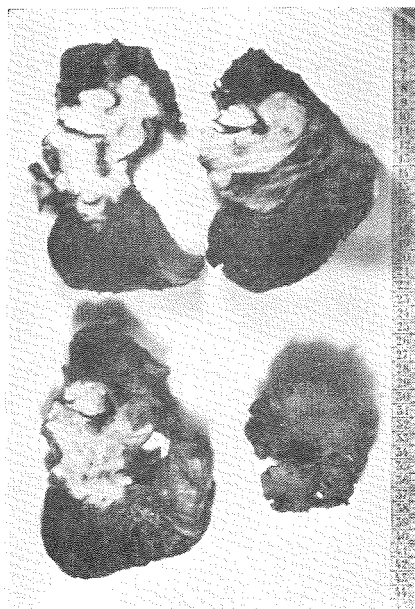


Fig. 21.—Caso 4. Cortes horizontales a diferentes niveles del contenido torácico. Los grandes vasos y las vías aéreas están englobados por el tumor, lo mismo que el pericardio. Obsérvese la invasión de la tráquea y la gran distorsión y estenosis del árbol bronquial.

monar y la parte inicial de los troncos arteriales y venosos del cuello y se prolonga en ambos pulmones por su cara medial produciendo considerable distorsión y estenosis de los troncos bronquiales (fig. 21). El pulmón derecho muestra un aspecto atelectásico con considerable engrosamiento de la pleura. La cavidad pleural derecha contenía abundante cantidad de líquido francamente hemático.

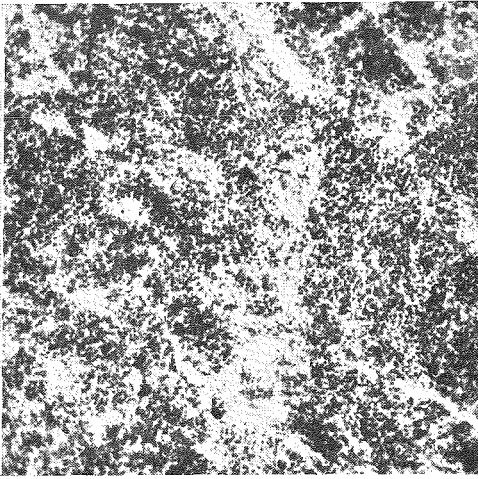


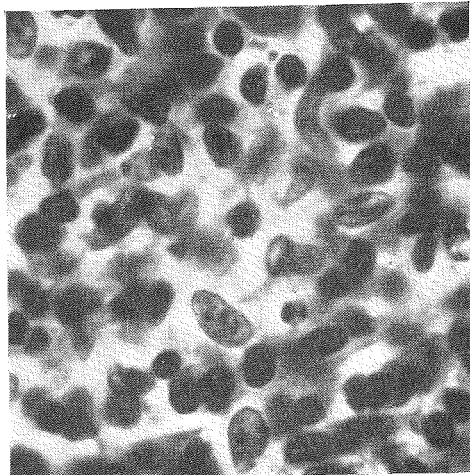
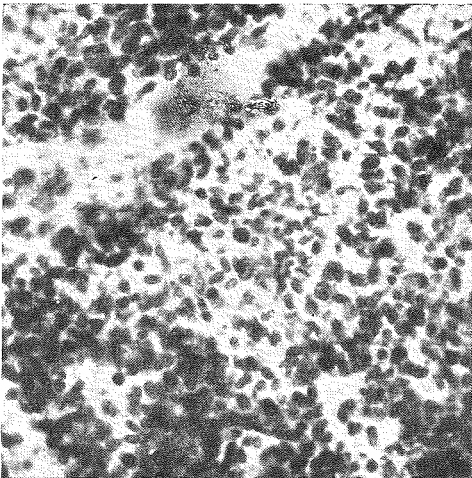
Fig. 22.—Caso 4. El tumor presenta un elevado polimorfismo. Sus elementos celulares se disponen en trabéculas o simplemente en áreas difusas, iniciándose en algún punto formaciones en empalizada. 100 x.

Las vísceras abdominales no presentaron metástasis neoplásicas. Macroscópicamente se aprecia el carácter fibroso de la neoformación con abundantes y pequeños focos de necrosis.

El estudio histológico de extensos fragmentos de la masa mediastínica muestra una neoplasia infiltrante cuyos elementos celulares se disponen en lóbulos, trabéculas y formaciones de aspecto arrosetaado (fig. 22), rodeados de gruesos tabiques conjuntivos que, en algunos puntos, prestan un aspecto organoide al tumor. Estos tabiques fibrosos presentan abundante calcificación y una infiltración inflamatoria solamente en torno a los focos necróticos.

El examen a mayor aumento muestra que estas células, de pequeño y mediano tamaño, se agrupan densamente en la periferia del lóbulo o trabécula y poseen un claro aspecto epitelial, mientras que en la parte central ofrecen un aspecto reticular más laxo, que puede calificarse de sarcomatoide (figs. 23 y 24). No es raro encontrar en estas zonas elementos celulares de gran tamaño con núcleos poliploides y algunas estructuras que podrían interpretarse como esbozos hassalianos. La infiltración linfocitaria, irregularmente repartida es en general abundante. La vasculación es de tipo capilar.

El fragmento correspondiente a la porción traqueal invadida por el tumor se



Figs. 23 y 24.—Caso 4. El examen a mayor aumento muestra cordones de células densamente dispuestas y otras de aspecto cribiforme en las que se entremezclan células pequeñas redondas. 400 x y 1000 x.



Fig. 25.—Caso 4. Invasión de la tráquea por la neoplasia que se abre paso entre los cartílagos traqueales hacia la mucosa, ulcerada y con metaplasia malpighiana. 25 x.

comprueba la tendencia infiltrante de la neoformación que alcanza a la submucosa abriéndose paso entre los cartílagos (figura 25). También aquí llama la atención el aspecto lobulado y cordonal del tumor, la intensa fibrosis y una leve tendencia de estos cordones a diferenciarse en la parte central en formas de aspecto reticular. La mucosa traqueal está revestida por un epitelio malpighiano metaplásico.

Los grandes vasos englobados en la masa neoplásica presentan sus paredes respetadas.

CASO 5

A. F. C., mujer de 67 años cuyos datos nos han sido suministrados por el Dr. Balcells. En otro lugar de este mismo número el caso es discutido en forma detallada. Esta mujer, en un período de tres años antes de la muerte presentó un cuadro catarral respiratorio con bronquiectasias, febrícula irregular, afonía, astenia, anorexia que aumentó progresivamente hasta la caquexia y una anemia progresiva con médula eritropoyética rica. En la radiografía torácica se percibe un tumor mediastínico que sobresalía con un contorno lobulado en ambas regiones hiliares. En los últimos meses antes de la muerte disminuyó el tamaño de esta tumora-

ción. La paciente murió en un estado de caquexia, aceptándose como causa inmediata de la muerte una broncooplejia con retención de las secreciones bronquiales. Sin embargo, en vida no pudo comprobarse la existencia de una verdadera miastenia gravis.

La autopsia reveló además de las lesiones bronquiales, la presencia de un tumor tímico, perfectamente encapsulado, aplastado de delante a atrás y de un diámetro transversal de 8 a 10 cm. adaptado al pedículo cardiovascular.

El **examen histológico** de una amplia porción del tumor, de consistencia fibrosa y aspecto homogéneo, está recubierto por una cápsula en la que existen infiltrados neoplásicos y de la cual parten gruesas bandas fibrosas que limitan pequeños lóbulos (fig. 26), constituidos por un acúmulo celular muy denso de elementos muy regulares, bastante monomorfos, en general de pequeño tamaño. Los núcleos ofrecen un cierto parecido con el de los elementos reticulares, ligeramente alargados, con ligeras escotaduras, envueltos por un citoplasma mal limitado (figs. 27 y 28). Aunque el aspecto de la neoforma-

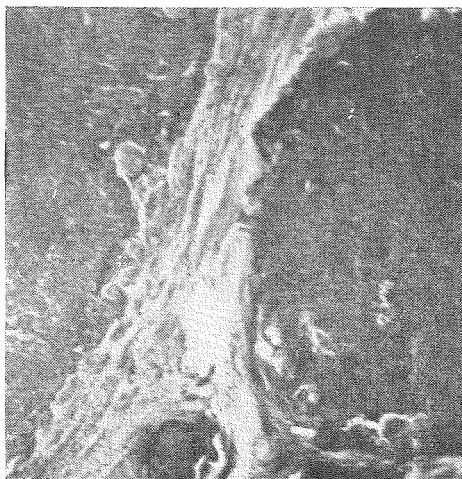
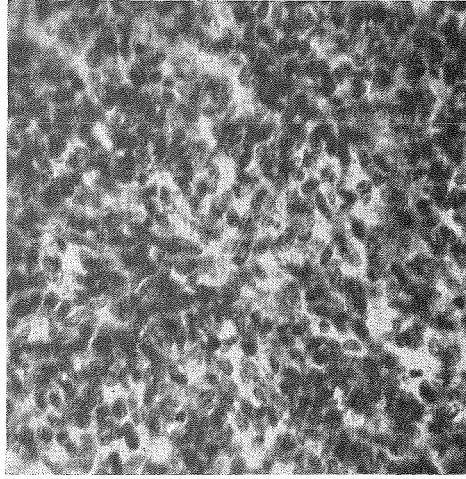
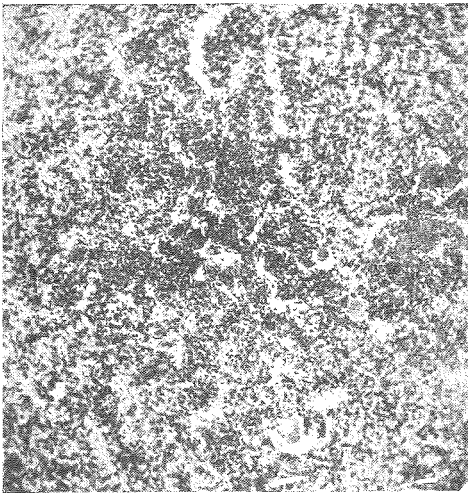


Fig. 26.—Caso 5. Gruesas bandas conjuntivas fibrosas, en las que existe una discreta infiltración calcárea, prestan al tumor un aspecto lobulado. 25 x.



Figs. 27 y 28.—Caso 5. El tumor está constituido por una acumulación difusa de células de mediano tamaño, ovaladas o redondas, a las que se añade un infiltrado linfocitario de distribución irregular. 100 y 400 x.

ción es el de un proceso reticulosarcomatoso, se puede asegurar su origen epitelial con la existencia de pequeños cordones o trabéculas muy limitados con el tejido conjuntivo. En estas trabéculas no es raro observar algunas células de gran tamaño y núcleo poliploide. Son discretamente abundantes las células pequeñas de núcleo redondo de probable naturaleza linfocitaria.

CASO 6

M. B. G., de 21 años, estudiante. Con motivo de una revisión médica obligatoria en la Obra Antituberculosa Universitaria le fue descubierto radiológicamente un agrandamiento de la sombra medianística. El paciente no prestó atención a tal hallazgo ya que su estado general era bueno. Al cabo de año y medio aquejó malestar general y algias torácicas, principalmente precordiales. Acude a la consulta y la radiografía anteroposterior de tórax (noviembre de 1956) muestra una masa tumoral mediastínica que sobresale en el lado izquierdo (fig. 29). Se aconseja una toracotomía (Dr. A. Caralps) en la que se comprueba que la neoplasia es inextirpable por adherir a grandes vasos y pericardio en el cual se encontró un abundante derrame hemorrágico. Se extrajo durante la operación un fragmento tumoral para estudio histológico. El paciente se

recuperó bien de la operación, pero en lo sucesivo su evolución fue poco satisfactoria, respondiendo pobremente a la irradiación. Al cabo de 4 meses de la intervención su estado era muy deficiente y fue trasladado a su pueblo. Murió a las pocas semanas.

El estudio histológico del fragmento obtenido durante la toracotomía muestra un proceso proliferativo limitado por am-

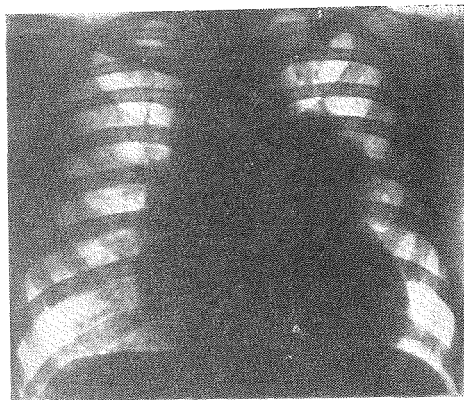


Fig. 29.—Caso 6. Aspecto radiológico del tumor mediastínico.

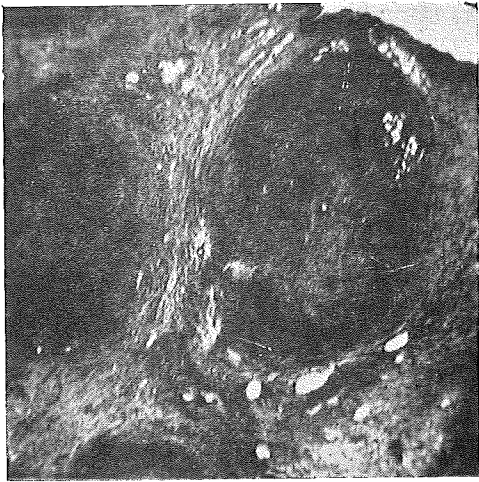


Fig. 30.—Caso 6. El tumor ofrece un aspecto lobulado muy semejante al del caso anterior. Destaca la mayor densidad celular en la periferia de los nódulos neoplásicos. 25 x.

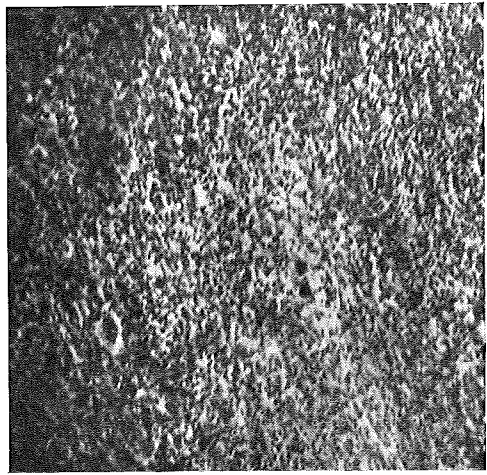
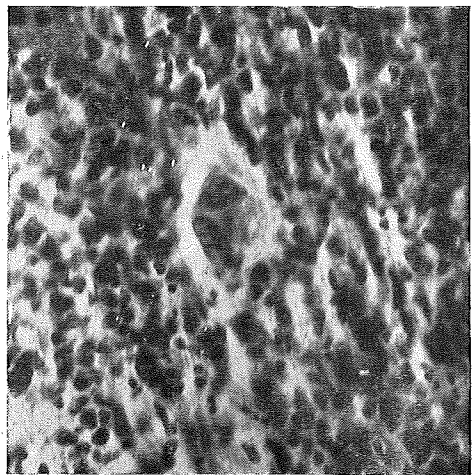
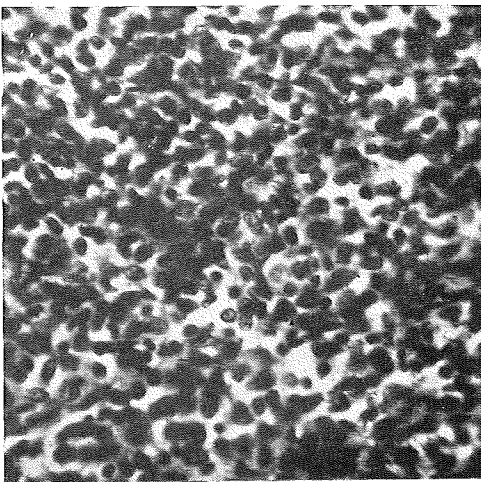


Fig. 31.—Aspecto granulomatoso con células gigantes. El parecido, a pequeño aumento, con una lesión hodgkiniana es llamativo. 100 x.

plias bandas fibrosas que contienen nódulo de aspecto granulomatoso (figs. 30 y 31) y que presentan una densidad celular muy marcada en la parte periférica mientras que en el centro tienen un aspecto más laxo.

Los elementos celulares que componen estos nódulos presentan un aspecto polimorfo, entre los que es posible identificar acúmulos de células de mediano tamaño y de evidente estirpe epitelial (figura 32) junto a los que se encuentran

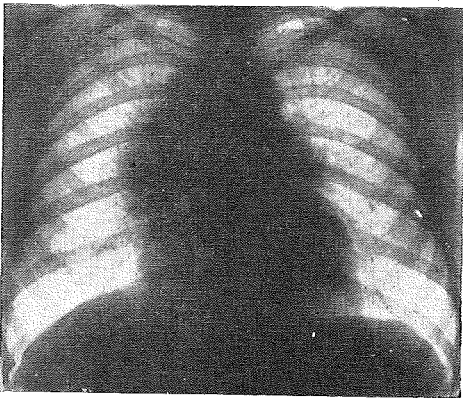


Figs. 32 y 33.—Caso 6. A mayor aumento se comprueba la íntima mezcla de elementos de tipo reticular con otros de aspecto linfocitario. La célula gigante de la fig. 33 podría valorarse como un corpúsculo de Hassall aberrante. 400 x.

otros más pequeños, de núcleos ovalados y aspecto reticular. A estas células se añade una abundante infiltración de linfocitos y eosinófilos con algunas otras de núcleo gigante (fig. 33). En las zonas en que estos dominan, el carácter pseudo-granulomatoso es evidente. Esta disposición es distinta en aquellos puntos en que el cuadro histológico está formado casi exclusivamente por células de mediano tamaño que ofrecen un aspecto más puro, con algunas células gigantes identificadas como esbozos hassallianos y que facilitan el diagnóstico de tumor tímico.

CASO 7

M. N. B., de 27 años, casada, cuya historia se remonta a 3 años atrás, en que a raíz



Figs. 34 y 35.—Caso 7. Radiografías en el momento del ingreso (10-5-1948) y pocos días antes de la muerte (7-8-1948) mostrando el rapidísimo crecimiento de la neoplasia.

de un parto, comienza a aquejar astenia y anorexia persistentes y rebeldes a los tratamientos sintomáticos. La intensidad de estos síntomas aumentó en los 3 últimos meses, acompañándose de dolor en la región escapular derecha. El curso ha sido siempre afebril. La radiografía en el momento del ingreso (10 de mayo de 1947) permite apreciar un agrandamiento de la sombra medianástica (fig. 34). La paciente muestra una disnea aún en reposo, que se intensifica con los esfuerzos más banales. Frecuente tos sin expectoración. Los exámenes hematológicos son normales y la punción esternal no revela datos de interés.

Se practica una toracotomía exploradora en la que se extirpa un pequeño fragmento del tumor mediastínico anterior, duro y blanquecino, que invade la pleura y el pulmón derecho. El estudio histológico dio el siguiente resultado: en el fragmento biopsado se comprueba la existencia de infiltrados difusos de células indiferenciadas de núcleos irregulares, algunos de ellos lobulados, con nucleolos muy visibles. Estos elementos podrían interpretarse como de probable origen mesenquimatoso, pero reconocemos que bien podría tratarse de elementos epiteliomatosos muy indiferenciados. En torno a estas células existe franca reacción granulomatosa. ¿Linfogranulomatosis maligna?, ¿neoformación maligna pulmonar?

Iniciado el tratamiento radioterápico hubo de ser prontamente suspendido por ser muy mal soportado por la enferma. El estado general decae con rapidez, el problema respirato-

rio se agrava intensamente por el crecimiento tumoral (fig. 35) y la paciente fallece el 19 de agosto, poco más de dos meses después de su ingreso.

La necropsia descubre la existencia de abundante líquido pleural serofibrinoso. El pericardio y los grandes vasos están incluidos en una masa neoplásica que ocupa todo el mediastino superior y que se adhiere al esternón y a las costillas. El tumor ocupa casi la totalidad del pulmón

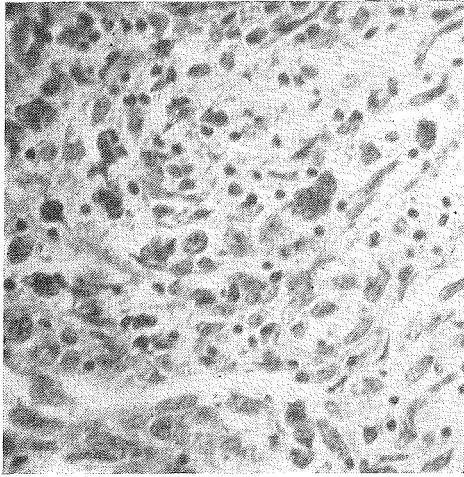


Fig. 36.—Caso 7. Disposición irregular de algunos elementos epiteliales situados en un tejido de aspecto granulomatoso y clara evolución a la fibrosis. Este aspecto dominaba en extensas zonas del tumor. 400 x.

derecho que está retraído e indurado. En el pulmón izquierdo la invasión neoplásica está limitada a la región hiliar. Prácticamente la totalidad de la pleura derecha está invadida. Las bases pulmonares

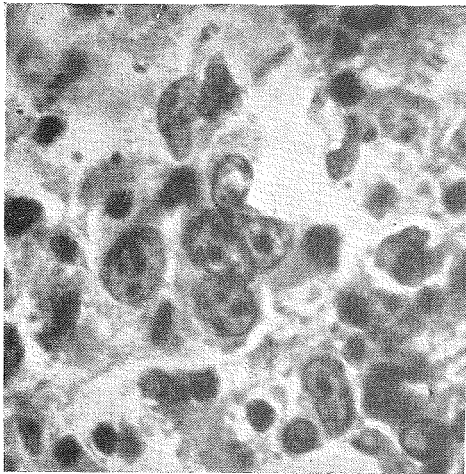


Fig. 37.—Caso 7. Las células gigantes presentes en esta neoplasia ofrecían generalmente este aspecto polinucleado. 1000 x.

presentan grandes adherencias al diafragma. Las vísceras abdominales, excepto la existencia de gran cantidad de cálculos en la vesícula biliar, no muestran características especiales.

El estudio histológico del material obtenido en la necropsia revela que la tumoración mediastínica corresponde a un proceso maligno de tendencia fundamentalmente esclerosante. A pequeño aumento son manifiestas amplias bandas de fibrosis que delimitan nódulos de tamaño y densidad celular variables, pero de características indudablemente neoplásicas.

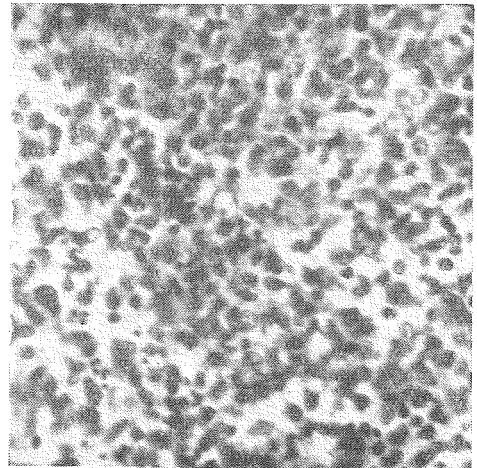


Fig. 38.—Caso 7. Campo mostrando la transición de una zona en la que predomina la proliferación epitelial reticular a otra de aspecto francamente granulomatoso. 400 x.

Examinados a mayor aumento, algunos de estos nódulos están formados por acúmulos y regueros de células de aspecto epitelial, de morfología nuclear muy variable, con citoplasma bien desarrollado pero difícil de limitar, entre las cuales abundan células de infiltración inflamatoria, principalmente linfocitos, escasos eosinófilos y manifiestos fibroblastos (fig. 36). Abundan en estas zonas las células gigantes polinucleares (fig. 37).

Ante esta imagen podría sospecharse



Fig. 39.—Caso 8. En todo el tumor bandas conjuntivas de variable grosor delimitan pequeños lóbulos neoplásicos constituidos por aglomeraciones celulares de elementos reticulares y linfocitoides. En la figura puede verse un corpúsculo de Hassall degenerado. 100 x.

la naturaleza hodgekiniana de la tumoración. Sin embargo, en otros nódulos el cuadro histológico es diferente, dominado por elementos epiteliales densamente apretados, de morfología variable, algunos con núcleos gigantes que, en la parte periférica presentan una transición hacia una estructura de aspecto pseudogranulomatoso (fig. 38). En aquel momento se estableció el diagnóstico de carcinoma tímico pseudogranulomatoso según la terminología de Lowenhaupt.

CASO 8

M. M. C. Se trata de una muchacha de veinte años que, al nacer presentó cataratas congénitas que fueron operadas con resultado satisfactorio. Su historia previa no ofrece más datos de interés. En enero de 1954 con motivo de una revisión familiar le fue practicada una exploración radiológica de tórax que no reveló ninguna anomalía. En septiembre del mismo año, al realizarse una exploración para el ingreso en el Servicio Social, se le descubre una tumoración mediastínica de 5 cm. de diámetro que por su morfología y edad de la paciente se diagnostica como un probable

dermoide. La paciente en este momento no presentaba ningún síntoma en relación con tal tumor. Los exámenes de laboratorio resultaron completamente normales.

Se le aconseja la exéresis del tumor y se descubre en la operación que el lóbulo superior izquierdo del pulmón está invadido y que la neoplasia se prolonga hacia el mediastino y base del cuello donde llega a contactar con el tiroides. Fue practicada una lobectomía junto con resección lo más completa posible. La recuperación es lenta y la paciente no volvió a hacer vida normal. Al año de la primera intervención ante la recidiva neoplásica se realiza una segunda toracotomía en la que no se practicó más que una extirpación biopsica. La radioterapia y un tratamiento con ACTH y cortisona son poco eficaces y la paciente murió en marzo de 1956 en un estado de avanzada caquexia.

El estudio histológico realizado en varios fragmentos del nódulo pulmonar y de la prolongación del tumor hacia la región cervical muestra en todos ellos el mismo aspecto. Está constituido por grandes lóbulos de aspecto granulomatoso, separados por amplias bandas conjuntivas (fig. 39) que le prestan una apariencia de tipo tuberculoide. Por otra parte llama la atención la abundancia de pequeñas formaciones quísticas de tamaño

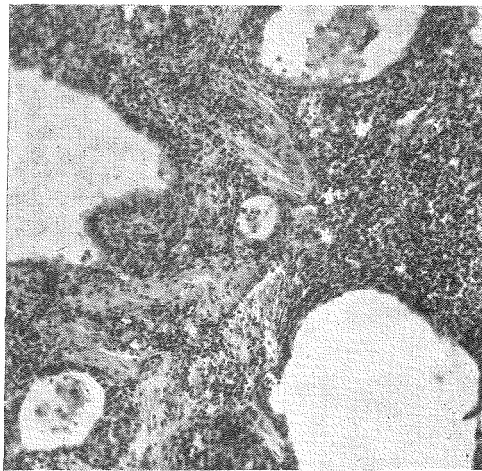


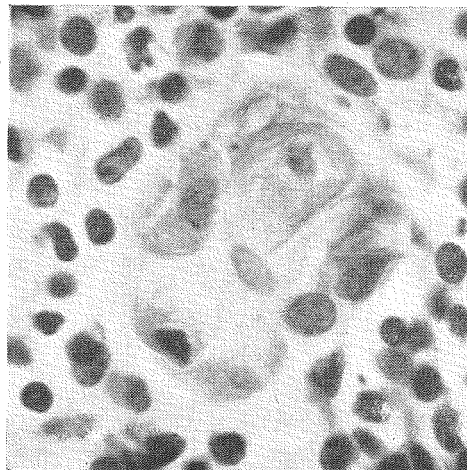
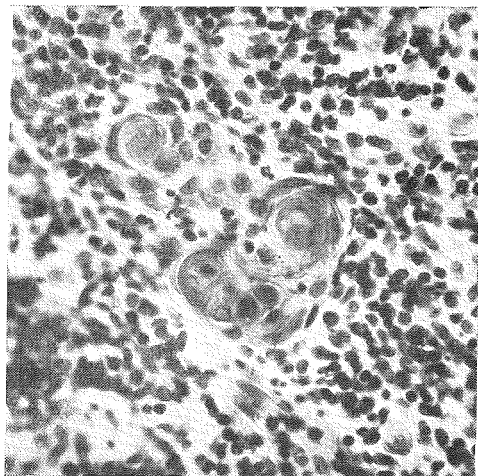
Fig. 40.—Caso 8. Obsérvese la abundancia de las pequeñas cavidades quísticas y el importante componente fibroso de la neoplasia. 100 x.

regular (fig. 40) que en algunos casos están limitadas por un epitelio cilíndrico simple.

Cuando se examina a mayor aumento se comprueba que estas estructuras están compuestas de focos granulomatosos con densos infiltrados linfocitarios, algunas plasmáticas y en algunos puntos grandes acúmulos de eosinófilos y elementos de aspecto reticular. Esta reacción granulomatosa aparece centrada en torno a célu-

Pueden ser de consistencia dura o blanda, en relación con la importancia de la reacción esclerosante del estroma que puede oscilar entre amplios límites y de la existencia de fenómenos secundarios tales como la hemorragia, la necrosis, la formación de cavidades quísticas y la calcificación.

Al corte pueden presentar un aspecto quístico o no. Los quistes pueden ser de tamaño microscópico o bien alcanzar



Figs. 41 y 42.—Caso 8. Corpúsculos de Hassall de aspecto bastante típico hallados en el seno de la neoplasia. 400 x y 1000 x.

las polinucleadas de gran tamaño que son interpretadas como esbozos hassallianos que, en ocasiones, presentan una morfología completamente típica (figs. 41 y 42). En otras zonas del tumor aparecen nidos y cordones de elementos de tipo reticular que corresponden a focos de proliferación epitelial más pura.

DISCUSIÓN

Rasgos macroscópicos y evolutivos

Los caracteres macroscópicos de los tumores tímicos son fuertemente variables.

grandes dimensiones. El color suele ser blanquecino con ligero tinte rosado o gris y no son infrecuentes los focos hemorrágicos y de reblandecimiento necrótico. En casi todos los casos existe una recia cápsula conjuntiva que rodea el tumor en su totalidad o se presenta invadida y perforada por la proliferación neoplásica que se extiende más allá de sus límites. En esta cáscara fibrosa y en los septos conjuntivos que de ella parten y que pueden conferir al tumor un aspecto lobulado, es frecuente la infiltración calcárea que puede alcanzar un grado importante.

El tamaño puede llegar a ser muy grande. Depende, claro está, del momento en

que es descubierto clínicamente y de las medidas terapéuticas empleadas. El crecimiento de los tumores tímicos parece realizarse con lentitud a lo largo de varios años y, en muchas ocasiones, se observa que a esta fase de desarrollo lento sigue otra en que la proliferación se hace extraordinariamente rápida y agresiva. Muestran una tendencia casi general a perforar la cápsula y a infiltrar los tejidos vecinos: mediastino con englobamiento de las vías áreas y de los grandes troncos vasculares, esternón, pleura, pulmón, región cervical inferior, pericardio, y a veces a través del diafragma al espacio retroperitoneal. El crecimiento sobre la serosa pleural, por invasión continua o por siembras intracavitarias, es relativamente común.

Se ha dicho que las metástasis son un hecho excepcional o prácticamente inexistente en la evolución de estos tumores¹⁰. Es en cambio reconocida su gran capacidad invasiva local que, como ya se ha dicho, puede llegar a alcanzar gran extensión. Sin embargo, en nuestro caso número 1, el nódulo tumoral hallado en el miocardio ventricular derecho era de naturaleza metastásica, ya que se comprobó que estaba completamente aislado del epicardio por una zona intacta de músculo cardíaco; y el hallazgo de invasión de pequeños troncos vasculares en el caso 2, hace pensar que los tumores tímicos pueden originar metástasis hematógenas. Willis⁴³ hace constar en su libro que en pacientes con timomas se han comprobado metástasis extratorácicas en la mitad de los casos, no librándose prácticamente ninguna víscera, y siendo especialmente frecuentes en los riñones. Baer⁴ señala la existencia de metástasis hematógenas en 16 casos de tumores tímicos. En el caso descrito por Morgan y Dudley²⁹ fue descubierto un gran nódulo tumoral en hígado y no se encontró una explicación satisfactoria acerca de su origen a no ser que fuese una verdadera metástasis hematológica. Effler¹² considera como un rasgo

común de los tumores tímicos la invasión subendotelial de las venas. Seybold³⁷, por el contrario, no pudo hallar en los 45 casos que ha estudiado ni un solo ejemplo de diseminación hematológica o linfática.

En esencia, puede afirmarse que las neoplasias tímicas suelen ofrecer una tendencia invasiva local de las estructuras vecinas que puede llegar a alcanzar grandes proporciones. Más raramente, dan lugar a verdaderas metástasis, linfáticas o sanguíneas, a distancia o pueden producir nódulos secundarios por implantación en las superficies serosas, especialmente en la pleural. Sørensen y col.⁴⁰ distinguen dos tipos de tumores de origen tímico separando los que crecen proyectándose solamente a un lado del mediastino y aquellos otros que se desarrollan bilateralmente, afirmando que los primeros son histológica y clínicamente benignos. En nuestra experiencia no ha ocurrido así.

La frecuencia de los tumores tímicos es difícil de establecer³⁶. Ya se ha dicho que ello depende en gran parte de la habilidad del histopatólogo para hacer este diagnóstico correcto, separando los verdaderos tumores de origen tímico de aquellos otros con los cuales se pueden confundir: neoplasias de los ganglios linfáticos (linfosarcoma, reticulosarcoma, linfogranuloma de Hodgkin) y de los tumores de células pequeñas del pulmón⁴⁴. Tampoco ha de olvidarse que algunas estructuras neoplásicas tímicas pueden ofrecer aspectos semejantes a algunos tumores embrionarios.

Gray¹⁸ cree que los tumores tímicos son todavía más frecuentes que los tumores dermoides y teratoides que son considerados habitualmente como los más comunes del mediastino anterior. Es indudable que en los últimos tiempos se han publicado gran número de casos aislados o de series más o menos grandes de timomas. Ello depende con toda seguridad del perfeccionamiento de los métodos clínicos de diagnóstico, de los progresos de la cirugía torácica, y del más amplio conoci-

miento de su histopatología. Estos mismos factores serán la causa, como advierte Albertini¹, de un mejoramiento en el pronóstico que, es de suponer comportará un cambio en la biología espontánea de estos tumores: se descubrirán en un estadio más precoz, con lo que las formas invasivas y las metástasis serán más raras. Esta es la razón más probable de las llamativas diferencias que se encuentran al comparar los datos de la literatura antigua con los publicados más recientemente.

La sintomatología clínica⁸ es la correspondiente a una lesión tumoral del mediastino superior. Ya se ha afirmado que el carácter clínico más fundamental de los timomas es el de ser lesiones expansivas o invasivas del mediastino. En segundo lugar, tiene importancia su asociación con la miastenia gravis. También es de interés la coexistencia, en algunos

casos, de una importante anemia cuya patogenia no ha sido esclarecida.

Interpretación histológica

Las neoplasias primitivas del timo presentan, consideradas como grupo y aun dentro del mismo tumor, una amplia variabilidad morfológica que crea a menudo en la mente del observador una justificada situación de desconcierto. Este se ve aumentado par la falta de puntos objetivos de referencia con respecto a algunos componentes celulares del tejido tímico —timocitos, linfocitos— que dificultan notablemente una interpretación racional de estos tumores.

En la literatura se perfilan dos actitudes en cuanto a la valoración histopatológica de las neoplasias tímicas:

a) La una tiende a su subdivisión en diferentes tipos histológicos, atendiendo

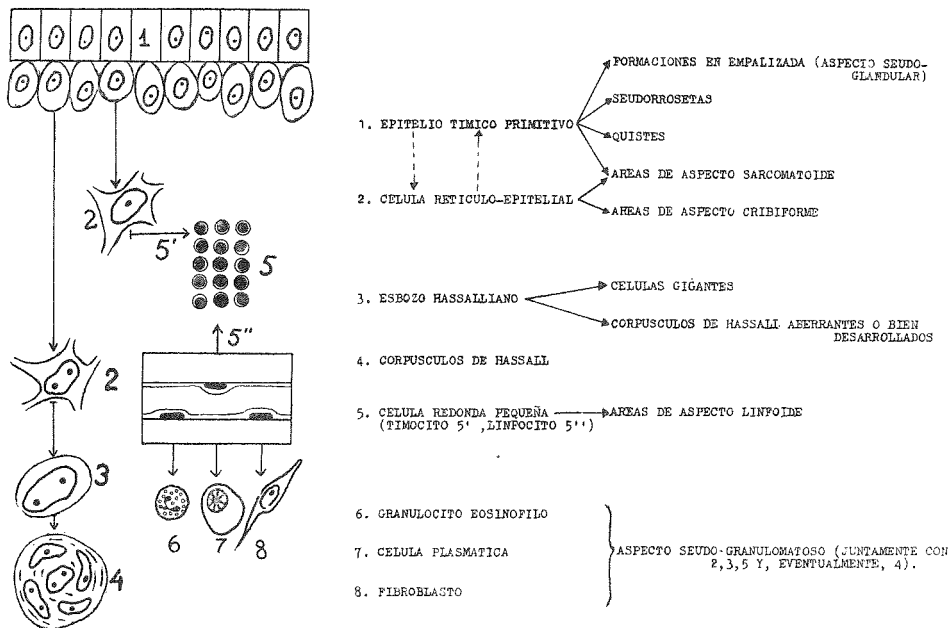


Fig. 43.—Esquema en el que se muestran, a la izquierda, las relaciones histogénéticas de los componentes celulares del timo normal, mientras que a la derecha se han puesto en relación con ellos los diferentes modos evolutivos presentes en los tumores tímicos.

a los variados aspectos morfológicos posibles, utilizando criterios de índole puramente estructural o histogenética^{1, 14, 16, 25, 28, 33, 46}.

b) La segunda considera las neoplasias derivadas del parénquima tímico como un grupo unitario dentro del cual más que diferentes tipos, se pueden distinguir solamente variantes evolutivas que no poseen otro significado que el de una simple expresión cuantitativa, en más o en menos, de un tema histopatológico único: la mezcla de elementos epiteliales y linfocitoides^{12, 13, 24, 35, 37}.

Nuestra propia experiencia nos inclina a aceptar en principio este punto de vista. Creemos que la aplicación de los criterios histogenéticos puede ser compatible con esta concepción unitaria y no conducir forzosamente a la distinción de entidades tumorales distintas dentro del grupo.

En primer lugar, la estructura de los tumores del timo, aunque compleja, es lógica, es decir, responde al potencial evolutivo del epitelio tímico³³. En la figura 43 se resumen de modo esquemático la histogénesis y la estructura normal del timo y las posibles direcciones histológicas de su crecimiento tumoral.

Se denomina epitelio tímico primitivo a la masa epitelial maciza que compone el esbozo tímico antes de la aparición de las células pequeñas redondas y de la diferenciación reticular del epitelio. El revestimiento superficial de epitelio cilíndrico simple persiste en el órgano adulto, aun cuando no se poseen datos de su significación evolutiva. Al menos, durante la época embrionaria parece ser el principal responsable del crecimiento activo del órgano, como lo demuestra el aspecto finamente lobulado del timo fetal. El crecimiento neoplásico del epitelio primitivo podría expresarse en estructuras en empalizada, formaciones pseudoglandulares, algunas de aspecto rosetoide y en ocasiones formaría la pared de algunas

cavidades quísticas. Si su desarrollo se realiza de un modo más desordenado (parte central del esbozo) pueden originarse zonas neoplásicas de aspecto sarcomatoide dentro de las cuales no se puede observar ninguna tendencia a la diferenciación en sentido retículoepitelial. En general estas estructuras están libres de infiltración linfocitaria o de transformación timocitaria.

La célula retículoepitelial procedente por diferenciación del epitelio tímico primitivo está dotada de un potencial evolutivo muy pleomórfico. Se considera actualmente que, además de constituir el retículo del timo, de ellas se derivan los corpúsculos de Hassall. Esta transformación se realiza a través de una forma intermedia, el esbozo hassalliano, que toma, por lo general el aspecto de una célula retículoepitelial hiperplástica, de núcleo gigante poliploide o de tipo plasmoidal.

Ante lo confuso del origen de la célula pequeña redonda del timo y la dificultad con que se encuentra el que no ha investigado el problema para elegir una postura, puede afirmarse, para salvar el compromiso, que la aparición de este tipo celular en el timo tiene el carácter de un signo de maduración: citológica, según la teoría transformista, o funcional —probablemente bioquímica— según la teoría de la inmigración linfocitaria.

No hemos podido llegar a través de la revisión de la literatura a formarnos un concepto claro de la potencia prospectiva de estos elementos celulares, esto es, si los timocitos conservan y hasta qué punto una capacidad proliferativa o si los linfocitos son simples elementos adultos emigrados o bien pueden reproducirse autótonamente en el timo.

A la célula retículoepitelial se pueden referir una buena parte de los cuadros histológicos que presentan los tumores tímicos. Pueden originar un mosaico de estructuras diferentes que son la manifestación de la capacidad evolutiva de la cé-

lula madre. Las zonas neoplásicas de aspecto reticular, las células gigantes, los corpúsculos de Hassall y, de ser real la naturaleza epitelial de los timocitos, parte de las áreas de aspecto linfoide tendrían su origen en este tipo celular. A todos estos elementos habría que añadir otros de procedencia mesenquimatosa. El mesénquima contribuye a la constitución histológica del timo mediante la formación del estroma, la cesión de los linfocitos y al parecer, en la época embrionaria al menos y de elementos mieloides, predominantemente de tipo granulocitario eosinófilo además de células plasmáticas. Downey¹¹ afirma que durante la regeneración del tejido tímico después de la irradiación existen en este órgano elementos reticulohistiocitarios distinguibles de las células retículoepiteliales.

Estos elementos de estirpe mesenquimatosa pueden estar presentes en los tumores tímicos bajo la forma de densos infiltrados linfocitarios, cuya existencia podría interpretarse en el sentido de una reacción estromática, de tipo inflamatorio, potenciada por algún factor de índole bioquímica que hace que las células retículoepiteliales neoplásicas lo mismo que sus homónimas normales, «atraigan» a los linfocitos y establezcan una especie de simbiosis¹⁹. Esta reacción inflamatoria cursa en no pocas ocasiones, con unos caracteres algo más complejos, apareciendo junto a la infiltración linfocitaria un abundante contingente de granulocitos, de tipo eosinófilos predominantemente, y en menor cantidad algunas células plasmáticas que junto con las verdaderas células tumorales retículoepiteliales y los esbozos hassallianos prestan al cuadro histológico un aspecto muy semejante al del linfogranuloma de Hodgkin. Este parecido es todavía acentuado por la tendencia espontánea esclerosante debida a la proliferación fibroblástica, pues, como ya lo había indicado Ewing¹⁴, la capacidad desmoplástica es un rasgo muy común en las neoplasias del timo.

Vemos según lo expuesto que todas las estructuras que hemos observado en el grupo de tumores que hemos podido reunir y, tenemos la confianza de que en ellos, de modo más o menos completo, están comprendidos todos los aspectos histológicos posibles en las neoplasias del timo, pueden atribuirse a las células epiteliales tímicas en sus dos momentos evolutivos: el epitelio tímico primitivo y la célula retículoepitelial. En este sentido, podrían dividirse los tumores tímicos en dos grupos que usando la nomenclatura propuesta por Oberling³³ serían denominados epiteliomias embrionarios del timo y epiteliomias adultos del timo.

Sin embargo, es difícil establecer una clara separación entre ambos tipos. Si bien se comprende fácilmente que las formaciones en empalizada, las pseudoglandulares y las rosetas puedan derivarse del epitelio primitivo, las láminas y cordones de células indiferenciadas con aspecto de carcinoma sólido o con cierta tendencia a la disposición cribiforme pueden ser atribuidas histogenéticamente a la célula retículoepitelial o al epitelio primitivo de la porción central del esbozo. Los procesos de diferenciación, desdiferenciación y retrodiferenciación en el sentido de v. Albertini pueden dar cuenta de la histogénesis de todas las modalidades estructurales presentes en los tumores tímicos. Es un carácter propio de estas neoplasias el que los elementos histogenéticamente más primitivos exhiben un aspecto histológico más maduro (epitelio primitivo, aspectos pseudoglandulares, etc.) que las células histogenéticamente más evolucionadas (retículoepitelio, áreas cribiformes, áreas con aspecto de carcinoma sólido, etc.).

Vemos pues que es francamente comprometido establecer sobre bases puramente morfológicas la dignidad de los tumores de este grupo. Como por otra parte la evolución de los pacientes que hemos podido estudiar no muestra grandes diferencias con respecto al carácter maligno entre tumores de aspecto histológico tan

diverso, tendemos a aceptar la opinión bastante difundida en la literatura más reciente, de considerar las neoplasias del timo como un grupo unitario. Y esto no sólo desde un punto de vista clínico sino también histopatológico.

Pensamos por ello que puede reportar indudable utilidad el empleo del término «timoma» para designar este grupo de tumores. Este es el sentido original que Grandhomme¹⁷ dio a la palabra cuando la creó a principios de siglo y al que se han adherido en los últimos tiempos Seybold y col.³⁷, Santy y col.³⁵, y, con el calificativo de maligno, Effler y McCormack¹². Esta posición puede parecer excesivamente simplificadora, pero no deja de ser sensata.

Langer²³ ha escrito recientemente unas brillantes páginas acerca del diagnóstico de benignidad y malignidad en morfología. En fin de cuentas en concepto de benignidad o malignidad es extraño a lo puramente morfológico y no existen criterios definitivos para emitir un juicio sobre la conducta clínica de una neoplasia sobre la base del estudio histológico. Ello podría ser especialmente cierto en el caso de los timomas debido a su evolución clínica bifásica (malignización evolutiva tras una fase de crecimiento lento no invasivo) que haría que tumores de una misma estructura histológica fuesen calificados de modo diferente en cuanto a su dignidad por el simple hecho de haber sido estudiados en uno u otro momento de su evolución. Creemos con Smith³⁹ que es probablemente superfluo el clasificar estos tumores según el tipo celular dominante ya que ello no nos dice nada de su conducta biológica. Así, pues, todos los tumores tímicos deben ser considerados como procedentes de la célula epitelial tímica y, de hecho o potencialmente, de carácter maligno. Los estudios sobre cultivos de tejidos procedentes de neoplasias tímicas muestran que sólo se producen grupos celulares de tipo epitelial a pesar

del aspecto puramente linfoide de su histología³¹.

Es curioso observar que en la literatura consultada solamente en el libro de Masson²⁸ y en el artículo de Worms y Klotz⁴⁶ se constituyen grupos de tumores benignos del timo. El primero presenta dos figuras y una descripción histológica que igualmente podrían ser aplicadas a tumores de comportamiento maligno: probablemente se trata de neoplasias, potencialmente malignas, estudiadas antes de realizar su crecimiento invasivo. Worms y Klotz, sobre bases hipotéticas, crean como posibilidades puramente teóricas los siguientes tipos: timomas (benignos o malignos), timocitomas (malignos o benignos) y epiteliomias de origen tímico (benignos o malignos).

Por otra parte, Lowenhaupt²⁵ distingue en su clasificación un grupo de timomas encapsulados y Oberling³³ comprende bajo la denominación de timoma aquellos tumores típicos del timo formados fundamentalmente por timocitos y que serían, dentro de su clasificación, las neoplasias tímicas susceptibles de ser calificadas como benignas. Lowenhaupt admite que el timoma encapsulado carece de claras relaciones embriológicas y, aparentemente parece ser que sólo la posesión de una cápsula completa lo distingue de otro tipo maligno, el carcinoma de células redondas tímicas—linfoepitelioma—. Oberling deja abiertos dos caminos a la interpretación histológica de los timomas de su clasificación: por uno llegarían a la malignización, esto es, serían simples fases preinvasivas de tumores malignos y por el otro, al equipararlos en su naturaleza a los bocios tiroideos, hace pensar que pueda tratarse de simples hiperplasias tímicas de tipo nodular. Por una u otra razón, la personalidad de este tipo de tumores queda desdibujada.

No podemos omitir sobre bases objetivas un juicio sobre la existencia de verdaderos tumores benignos del timo. Su realidad parece al menos relativamente

dudosa y su diferenciación frente a otras formas de gran semejanza histológica y comportamiento maligno es habitualmente impracticable. El tema de las hiperplasias del timo permanece en la oscuridad.

En época reciente se ha prestado atención especial a la forma pseudogranulomatosa del timoma. Descrita ya por Ewing¹⁴, ha sido estudiado posteriormente por Lowenhaupt²⁵ y por Lowenhaupt y Brown²⁶ que han descrito perfectamente sus características histológicas. Su parecido morfológico con el linfogranuloma de Hodgkin es muy grande. Sin embargo, su relación con él está perfectamente clara: excepto esta semejanza histológica, nada de común existe entre ambas entidades. Los sinónimos propuestos por Lowenhaupt²⁵ —carcinoma de corpúsculos de Hassall tardíos o Hodgkin del timo— nos parecen inadecuados. El primero porque creemos que uno de sus rasgos distintivos, las células gigantes son más bien referibles a los esbozos hassallianos que a los corpúsculos de Hassall bien desarrollados y el segundo por la falta de relación absoluta que existe entre linfogranuloma hodgkiniano y timoma de forma granulomatosa ya que haría pensar que este tipo de tumor tímico sería una localización en el timo de la enfermedad de Hodgkin. En

relación con ello, Thompson⁴¹ ha defendido el origen tímico del linfogranuloma maligno de localización mediastínica, pero Marshall y Wood²⁷ han concluido de un estudio de la afectación del timo en 86 casos de enfermedad de Hodgkin que tal eventualidad parece en la práctica altamente improbable. Sin embargo, la afirmación de Downey de que en el timo existen células reticulohistiocitarias podría, en un plano teórico, dejar abierta tal posibilidad.

Finalmente, al lado de otras formas tumorales de estirpe conjuntiva (mixosarcoma, fibromas, etc.) se ha afirmado recientemente^{5, 6, 34} que el lipoma del timo (timolipoma) representaría el tumor organotípico del timo involucionado. Hasta qué punto esta opinión ha de aceptarse puede ser objeto de discusión.

Hubbell y Liebow²¹ han descrito como entidad autónoma un tumor tímico caracterizado por una estructura linfangioendotelial. Creemos que, sin dificultad, podría asimilarse este tipo al epitelio tímico que, en ocasiones tiende a adoptar una disposición perivascular. Ewing ha dicho que las células del retículo tímico pueden originar disposiciones análogas a las del endoteloma perivascular de los ganglios linfáticos.

SUMMARY

Thymomas or tumours of thymic epithelium

The embryology of the thymus gland is described in detail giving special attention to the development and structure of the epithelial primordia (primitive thymic epithelium) and to the derivatives of the reticuloepithelial cell. The author does not adhere to any of the theories concerning the origin of the small round cells of the thymus, assuming that their presence among reticuloepithelial cells must be regarded as a sign of evolutive maturity.

Eighth cases of tumours of thymic origin are presented and a detailed description of the histological appearances of the neoplasms is given.

It is remarkable the finding in case 1 of an hematogenous metastase in the righth ventricular myocardium. None of the cases reported exhibited an association with myasthenia gravis.

On the basis of histogenetic considerations the author concludes that all neoplasms of thymic origin are to be referred to the thymic epithelial cell —primitive or reticular.

The growth of the neoplastic thymic epithelial cell can adopt any of the following histological patterns:

1. Rossette-like, pseudoglandular or palli-

sade arrangements and, in some instances, epithelial lining of cystic cavities.

2. Diffuse epithelial areas (sheets and cords) of solid or cribriform appearance.

Tho these two fundamental patterns, other cellular components can be admixed which complete the histological picture of thymic neoplasms:

a) Lymphocytic infiltration or thymocytic (transformation of reticuloepithelial cells (lymphoid areas).

b) Differentiation of Hassallian structures (giant cells, aberrant or typical Hassall bodies).

c) Infiltration among reticuloepithelial cells

of lymphocytes together with eosinophils and plasma cells which frequently is associated with a fibroblastic reaction of the supporting connective tissue (so-called granulomatous pattern).

Since to this unitarian histological character is added the clinical constataion that all thymic neoplasms are to be regarded as actually or potentially malignant, it seems superfluous to classify them into a variety of types and perhaps is much more advantageous to gather them in a unique group: thymomas or tumours of thymic epithelium.

The macroscopic and evolutionary features of thymomas are briefly reviewed. None attention is paid to their association with myasthenia gravis.

BIBLIOGRAFÍA

1. V. ALBERTINI, A. *Histologische Geschwulst-diagnostik*. Thieme. Stuttgart, 1955.
2. AREY, L. B. *Developmental Anatomy. A Textbook and Laboratory Manual of Embryology*. 5 ed. Saunders, Philadelphia. 1948.
3. AURICCHIO, S. y F. BRESCIANI. *La Pediatria*, 42: 1, 1954.
4. BAER, M. *Schweiz. med. Wschr.* 11: 732, 1930.
5. BARIÉTY, M. y Ch. COURY. *Sem. Hôp. Paris*, 26: 1968, 1950.
6. BIGELOW, N. H. y A. A. EHLER. *J. thorac. Surg.* 23: 528, 1952.
7. BRANDT, W. *Lehrbuch der Embryologie*. Karger. Basel, 1949.
8. BRUNNER, W. y H. WEHRLIN. *Oncologia*, 9: 251, 1956.
9. BUCHER, O. *Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 2 ed. Huber. Bern, 1956.
10. CASTLEMAN, B. y E. H. NORRIS. *Medicine*, 28: 27, 1949.
11. DOWNEY, H. *Blood*, 3: 1315, 1948.
12. EFFLER, D. B. y L. J. McCORMACK. *J. thorac. Surg.* 31: 50, 1956.
13. EVANS, R. W. *Histological Appearances of Tumours*. Livingstone. Edinburg and London. 1956.
14. EWING, J. *Neoplastic diseases*. 4 ed. Saunders. Philadelphia. 1950.
15. FINK, R. *Schweiz. med. Wschr.* 80: 892, 1950.
16. FISHER, E. R., D. COBURN y D. B. EFFLER. *J. thorac. Surg.* 24: 58, 1952.
17. GRANDHOMME, F. *Ueber Tumoren des vorderen Mediastinums und ihre Beziehungen zu der Thymusdrüse*. Inaug. Diss. Heidelberg. 1900. Cit. por OBERLING³³.
18. GRAY, H. K. *Discusión del trabajo de EFFLER y McCORMACK*¹².
19. GRÉGOIRE, Ch. *Arch. de Biol.* 46: 717, 1935.
20. HAMMAR, J. A. *Ergeb. Anat. Entwgsch.* 19: 1, 1910.
21. HUBBELL, D. S. y A. A. LIEBOW. *Am. J. Path.* 28: 321, 1952.
22. KEYNES, G. *Brit. J. Surg.* 42: 449, 1955.
23. LANGER, E. *Arztz. Forsch.* 6: I/189, 1952.
24. LATTES, R. y S. JONAS. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 33: 145, 1957.
25. LOWENHAUPT, E. *Cancer*, 1: 547, 1948.
26. LOWENHAUPT, E. y R. BROWN. *Cancer*, 4: 1193, 1951.
27. MARSHALL, A. H. E. y C. WOOD. *J. Path. Bact.* 73: 163, 1957.
28. MASSON, P. *Tumeurs humaines. Histologie, diagnostics et techniques*. 2 ed. Maloine. Paris. 1956.
29. MORGAN, W. L. y R. D. DUDLEY. *New Engl. J. Med.* 253: 625, 1955.
30. MURRAY, N. A. y J. R. McDONALD. *Am. J. Clin. Path.* 15: 87, 1945.
31. MURRAY, M. *Discusión del trabajo de LATTES y JONAS*²⁴.
32. NORRIS, E. H. *Carnegie Inst. Contrib. Embryol.* 27: 191, 1938.
33. OBERLING, Ch. *Bull. Ass. jr. Cancer*, 40: 139, 1953.

34. RUBIN, M. y S. MISHKIN. *J. thorac. Surg.* 27: 494, 1954.
35. SANTY, P., P. GALY, R. TOURAINE y R. CORNUDELLA. *Sem. Hôp. Paris. 1954 separata*.
36. SEALY, W. C. y W. G. YOUNG. *North Carol. Med. J.* 17: 32, 1956.
37. SEYBOLD, W. D., J. R. McDONALD, O. T. CLAGETT y C. A. GOOD. *J. thorac. Surg.* 20: 195, 1950.
38. SIMMONS, V. P. *Brit. Encycl. Med. Pract., Interim Suppl.* 160, 1957.
39. SMITH, P. W. *Discusión del trabajo de EFFLER y McCORMACK*¹²,
40. SORENSEN, H. R., J. B. JORGENSEN, G. THOMSEN, V. WESTERGARD-NIELSEN y V. ESKEKUND. *Acta Chir. Scand.* 110: 353, 1955-1956.
41. THOMPSON, A. D. *Proc. Roy. Soc. Med.* 49: 97, 1956.
42. TUCA, L. *Contribución al estudio del desarrollo y patología del timo. Tesis doctorado.* Barcelona, 1957.
43. WILLIS, R. A. *The spread of tumours in the human body.* Butterworths, London, 1952.
44. WILLIS, R. A. *Pathology of Tumours.* Butterworths, London, 1953.
45. DE WINIWARTER, H. *Arch. de Biol.* 44: 741, 1933 y 46: 359, 1935.
46. WORMS, G. y H. P. KLOTZ. *Bull. Ass. fr. Cancer.* 23: 421, 1934.