

## Timoma tipo B2 metastásico al sistema nervioso central no captante en estudio PET-CT

Monserrat Rojas-Sotelo,<sup>1</sup> Emmanuel Solís-Ayala,<sup>1</sup> René Alfredo Bourlon-Cuéllar,<sup>1</sup> María Teresa Bourlon-de los Ríos,<sup>2</sup> Oscar Quiroz-Castro,<sup>3</sup> Lizette Quiroz-Casian<sup>1</sup>

### RESUMEN

El timoma tipo B2 constituye aproximadamente 20 a 36% de todos los timomas, y 71% de ellos se asocia con trastornos paraneoplásicos, sobre todo miastenia gravis. Las metástasis a distancia ocurren en menos de 7% de los casos y afectan el pulmón, el hígado, el hueso y el cerebro; las más comunes son a la pleura y a los ganglios mediastinales. Adams y Kubota encontraron que la captura de flurodeoxiglucosa se relaciona con la capacidad invasora del carcinoma tímico, lo que haría posible utilizar tomografía por emisión de positrones con flurodeoxiglucosa para el diagnóstico, la planeación del tratamiento y la monitorización de las recurrencias de los casos de timoma tipo B2; sin embargo, su utilidad no se ha demostrado.

**Palabras clave:** timoma, metástasis, sistema nervioso central, tomografía por emisión de positrones.

**E**l timoma es un tumor epitelial sin atipia manifiesta que retiene las características histológicas específicas del timo normal. Los linfocitos inmaduros

### ABSTRACT

Type B2 thymoma is approximately 20 to 36% of all thymomas and represents 71% of paraneoplastic disorders, including myasthenia gravis. Distant metastasis is < 7%, involving lung, liver, bone and brain, being more frequent the local, pleura and mediastinal nodes. According to findings of Adams and Kubota, the capture of flurodeoxyglucosa (FDG) is related to the invasive capacity of thymic carcinoma, which would raise the possibility of using FDG PET for diagnosis, planning treatment and to monitor recurrences; however, its utility has not been proved.

**Key words:** thymoma, metastasis, central nervous system, positron emission tomography.

no neoplásicos están presentes en número variable según el tipo histológico.<sup>1</sup>

La clasificación de los timomas, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se establece con base en la morfología epitelial tímica, el grado de componente linfocítico y la existencia de atipia celular. Se dividen en dos grupos: 1) los tipos A, AB y B1, que tienen una excelente supervivencia global mayor de 90 a 95% a 10 años; y 2) los tipos B2, B3 y C, que representan 75, 70 y 48%, respectivamente, y son de muy mal pronóstico. Los carcinomas tímicos se consideran tipo C en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de neoplasias epiteliales tímicas.<sup>2</sup> La clasificación de Masaoka se fundamenta en la integridad de la cápsula tímica, la invasión micro o macroscópica a estructuras adyacentes y su dispersión tumoral. El subtipo histológico está claramente correlacionado con el riesgo de invasión y varía desde menos de 40% hasta casi 90% para el tipo III. Los estadios tempranos tienen muy buena supervivencia general (más de 90%). Los estadios avanzados, como el IV-B, suelen

<sup>1</sup> Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

<sup>2</sup> Departamento de Hematología-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

<sup>3</sup> Departamento de Radiología. Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. René Alfredo Bourlon Cuéllar  
Camino a Santa Teresa 1055-476  
10700 México, DF  
rene6@prodigy.net.mx

Recibido: 3 de julio 2013  
Aceptado: septiembre 2013

Este artículo debe citarse como: Rojas-Sotelo M, Solís-Ayala E, Bourlon-Cuéllar RA, Bourlon-de los Ríos MT y col. Timoma tipo B2 metastásico al sistema nervioso central no captante en estudio PET-CT. Med Int Mex 2013;29:650-653.

ser resistentes al tratamiento y los pacientes fallecen por esta enfermedad. Los timomas rara vez hacen metástasis, mientras que el carcinoma tímico tiene un fenotipo más agresivo, con metástasis a distancia.<sup>3</sup>

Suster y Rosai calificaron los tumores de alto grado como de comportamiento agresivo, con metástasis y recurrencias frecuentes, con supervivencia media de 15 meses. En otros estudios se reportó una supervivencia media de 25.4 meses en pacientes con tumores de bajo grado y de 11.3 meses en sujetos con tumores de alto grado. Aunque el estadiaje tumoral es el factor pronóstico más importante en pacientes con timoma, en la predicción de la supervivencia debe tomarse en cuenta una combinación de éste y el subtipo histológico.<sup>4</sup>

El timoma tipo B2 (también conocido como timoma cortical y timoma de células poligonales) constituye aproximadamente 20 a 36% de todos los timomas. Se relaciona en 71% de los casos con miastenia gravis. Morfológicamente, el componente epitelial neoplásico de este tipo de tumor aparece como células rollizas dispersas con núcleos vesiculares y nucléolos diferenciados entre una población extremadamente numerosa de linfocitos no neoplásicos. Los espacios perivasculares son comunes y en ocasiones muy prominentes. Puede observarse una disposición perivascular de estas células tumorales que da lugar a un efecto de empalizada. Este tipo de timoma se asemeja al timoma tipo B1 en su predominio de linfocitos, pero los focos de diferenciación medular son menores, conspicuos o están ausentes. La supervivencia a largo plazo es decididamente menor que para los timomas A, AB y B1. La tasa de supervivencia a 20 años es de aproximadamente 60%.<sup>5</sup>

Los síntomas de un timoma pueden deberse a un tumor en el mediastino o ser la expresión de un síndrome paraneoplásico. Incluso la mitad de los timomas son diagnosticados de forma incidental, a partir de una anomalía radiográfica en un paciente asintomático. La mayor parte de ellos se manifiesta inicialmente con tos, dolor torácico, parálisis del nervio frénico o síndrome de vena cava superior. La exploración más profunda revela una masa mediastinal, comúnmente localizada en el mediastino anterosuperior,<sup>4</sup> con invasión a estructuras mediastinales contiguas en 80%, y a ganglios mediastinales y pleura en 40%, mientras que menos de 7% son a pulmón, hígado, hueso y cerebro, y tienen mal pronóstico.<sup>6</sup>

Los timomas se asocian con una amplia variedad de trastornos paraneoplásicos, entre ellos el más común es

la miastenia gravis. Estos síndromes se observan en 50 a 60% de los pacientes y en ocasiones puede haber más de uno.<sup>7</sup> Los síndromes paraneoplásicos se definen como la disfunción de un órgano o tejido causada por una neoplasia maligna, pero no por la invasión tisular directa o metastásica del tumor. Se piensa que la expresión por el tumor de proteínas normalmente restringidas a las neuronas conduce a una respuesta inmunitaria que se distingue por títulos altos de anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo. La polineuropatía paraneoplásica constituye uno de estos síndromes.<sup>8</sup>

La recurrencia posterior a la resección del timoma no invasor se ha reportado en 10% al tórax, el mediastino y la pleura, y en más de 3% por vía hematogena al pulmón, el hueso, el hígado y los riñones, con menor predisposición al sistema nervioso central; sin embargo, los pacientes con timomas AB o B2 que han sufrido recurrencias tienen más predisposición a padecer metástasis cerebrales (en los plexos coroideos).<sup>9</sup>

La resonancia magnética es el estudio de elección; no obstante, Adams y colaboradores y Kubota y su grupo encontraron que la captura de fludeoxiglucosa se relaciona con la capacidad invasora del carcinoma tímico, lo que eleva las posibilidades de usar la tomografía por emisión de positrones con fludeoxiglucosa para el diagnóstico, planeación del tratamiento y monitorización de las recurrencias. La utilidad de la tomografía por emisión de positrones en este contexto no se ha concretado.<sup>4</sup> El diagnóstico definitivo se realiza únicamente mediante examen histopatológico. La supervivencia posterior a la aparición de metástasis cerebrales se reduce a 12-18 meses, aproximadamente, a pesar del tratamiento multimodal: quirúrgico, radioterapia y quimioterapia.<sup>10,11</sup>

## CASO CLÍNICO

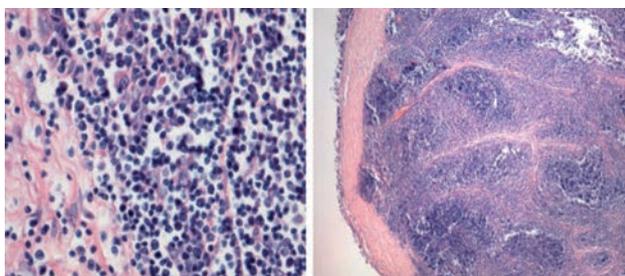
Paciente femenina de 48 años de edad con timoma maligno tipo B2, estadio clínico IVb, diagnosticado en octubre de 2010. Se le realizó pleuro-neumonectomía izquierda, timectomía, resección diafragmática con colocación de malla, pericardiotomía y quimiorradioterapia. En diciembre de 2011 experimentó pérdida de peso, paraparesia e hipoestesia de miembros pélvicos, incapacidad para la marcha e incontinencia. A la exploración, se observaron extremidades eutróficas, fuerza 1/5, hiporreflexia, signo de Babinski bilateral, alteraciones sensitivas en el tórax y

afectación de esfínteres. La resonancia magnética del eje axial mostró lesión torácica paraespinal izquierda T4-T10, protrusión discal posterolateral T6-T7 sin indicios de mielopatía. La tomografía por emisión de positrones reveló lesión intraventricular derecha en el plexo coroideo (no captante), con reforzamiento en la resonancia magnética sugerente de metástasis (Figuras 1, 2 y 3). La paciente optó por no recibir tratamiento y falleció seis meses después a consecuencia de un cuadro neurológico.

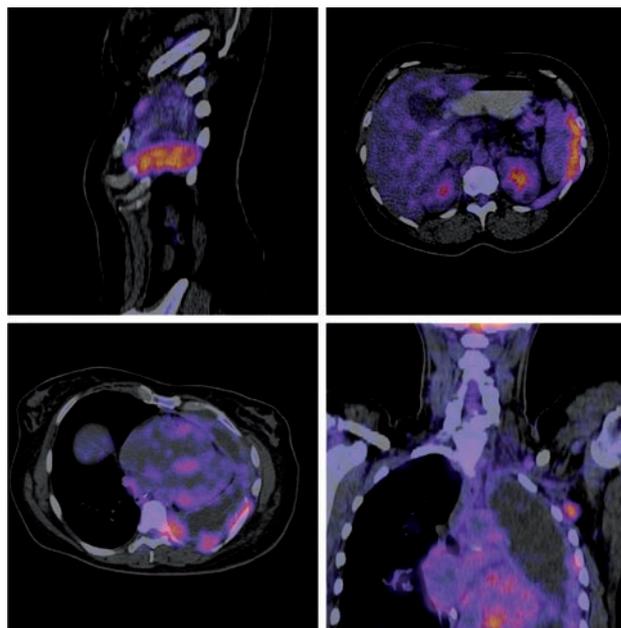
## DISCUSIÓN

El timoma B2 es un tumor muy poco común que se encuentra en el límite entre los tumores benignos y malignos del timo, junto con el timoma AB. Ambos se diseminan por vía hematogena al cerebro (plexos coroideos)<sup>9</sup> con mayor frecuencia que el mismo timoma C (cáncer tímico). De acuerdo con los hallazgos de Adams y su grupo y Kuboya y colaboradores en relación con la fluorodesoxiglucosa, se pensaría que el marcaje en la tomografía por emisión de positrones sería un excelente método de diagnóstico y estadificación, como ocurre en el cáncer tímico; sin embargo, se observa lo contrario, por lo que sólo queda la TAC.

Es frecuente la diseminación local al mediastino y la pleura y rara (menos de 3%) la vía hematogena al pulmón, el hígado, el riñón y el cerebro, como ocurrió con esta paciente a 10 meses de su operación (0 a 10%).<sup>9</sup>



**Figura 1.** Timoma B2 (cortical). Existe pérdida de la arquitectura normal, sin restos medulares ni corpúsculos de Hassal, con una fina red de células neoplásicas grandes, de núcleos vesiculosos grandes y nucléolo prominente, dispuestas alrededor de los vasos y los septos, con abundantes linfocitos T (CD5 positivos) inmaduros (Tdt), que habitualmente están presentes en la corteza. El CD5 se usa también para diferenciar los B3 (CD5 negativos) de los C; en este caso no es necesario.

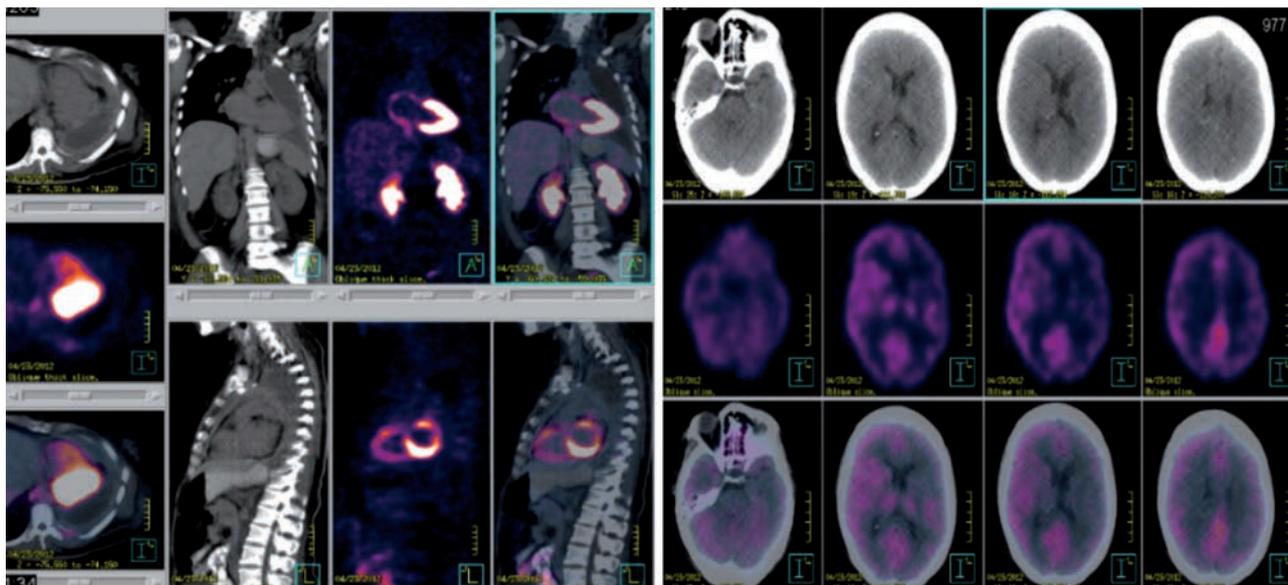


**Figura 2.** Imágenes posquirúrgicas: **A.** Sagital, zona hipermetabólica en receso pleural izquierdo. **B.** Axial, donde se ve el hígado, zona hipermetabólica en receso pleural lateral izquierdo adyacente al bazo. **C.** Axial, neumonectomía izquierda con implantes hipermetabólicos pleurales izquierdos. **D.** Corte coronal, neumonectomía izquierda con ganglio hipermetabólico axilar izquierdo.

En una revisión bibliográfica se encontraron alrededor de 30 reportes de metástasis intracraneales por TAC, de las que sólo seis eran múltiples.<sup>10</sup> Esta técnica es útil para identificar lesiones neoplásicas ocultas o pequeñas metástasis. En un estudio realizado en 104 pacientes se demostró que la sensibilidad y especificidad fueron de 67 y 80%, respectivamente.<sup>12-14</sup>

## CONCLUSIÓN

A pesar de que Adams y su grupo y Kuboya y colaboradores encontraron que la captura de fluorodeoxiglucosa se relaciona con la capacidad invasora del carcinoma tímico y sugirieron la posibilidad de usar la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa para determinar la extensión tumoral, no hay estudios que corroboren la utilidad de este procedimiento para diagnosticar metástasis cerebrales ocasionadas por timoma B2. Hasta el momento, sólo la resonancia magnética tiene la sensibilidad y la especificidad suficientes.



**Figura 3.** A 10 meses. La tomografía por emisión de positrones muestra progresión de la enfermedad y masa tumoral hipometabólica en los plexos coroideos de los ventrículos laterales.

#### REFERENCIAS

- Rosai J. Histological typing of tumors of the thymus. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer-Verlag, 1999.
- Kelly RJ, Petrini I, Rajan A, Wang Y, Giaccone G. Thymic malignancies: from clinical management to targeted therapies. *J Clin Oncol* 2011;29:4820-4827.
- Baas P, Rhodius R. Thymoma Update 2011. Netherlands Cancer Institute, Department of Thoracic Oncology. *Eur J Cancer* 2011;47:S315.
- Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, Bains Y, Thomas CR. Thymic carcinoma: State of the Art Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:654-664.
- Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624-632.
- Detterback F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:1698-1704.
- López J, García J. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. *Arch Med* 2007;3:1-8.
- Evoli A, Minisci C, Di Schino C, Marsili F, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002;59:1844.
- Ohata N, Usami N, Kawaguchi K, Tateyama H, Yokoi K. Type AB thymoma with brain metastasis: Report of a case. *Surg Today* 2011;41:1436-1438.
- Ersahin M, Kilic K, Gögüsgeren MA, Bakirci A, et al. Multiple brain metastases from malignant thymoma. *Case Reports. J Clin Neurosci* 2007;14:1116-1120.
- Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008;86:673.
- Rena O, Papalia E, Maggi G, Oliaro A, et al. World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005;50:59.
- Choi KD, Kim JS, Park SH, Kim YK, et al. Cerebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:525.
- Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar JN, Hammack JE, et al. Occult malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes: value of positron emission tomography in diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:917.