

## Caso Clínico

## Timoma primario intrapericárdico estadio IV. De un caso infrecuente a la relevancia de un tratamiento quirúrgico óptimo

Andrea Ferreiro<sup>a</sup>, José M. Garrido<sup>b,\*</sup>, David Saldaña<sup>c</sup>, Covadonga Fernández-Golfín<sup>d</sup>, Sara Boi<sup>a</sup> y Enrique Oliva<sup>a</sup><sup>a</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 22 de febrero de 2014

Aceptado el 27 de marzo de 2014

On-line el 18 de junio de 2014

*Palabras clave:*

Timoma ectópico

Timoma intrapericárdico

Síndrome de vena cava superior

Timoma estadio IV

Oncología cardíaca

## RESUMEN

El timoma es el tumor de mediastino anterior más frecuente. En relación con su emplazamiento, los timomas se ubican principalmente en el mediastino anterior (90%), localización habitual de la glándula tímica. Además de esta presentación ortotópica, los timomas ectópicos pueden encontrarse de forma primaria en otros emplazamientos anatómicos, como mediastino medio y posterior, cuello, base del cráneo, parénquima pulmonar, cavidad pleural, etc. Muy raramente, los timomas aparecen de forma primaria en pericardio. Debido a lo inusual de su presentación, diagnóstico y tratamiento, reportamos un caso de timoma primario intrapericárdico estadio IV y su evolución tras tratamiento combinado, en relación con la bibliografía existente hasta el momento. En este sentido, los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con resección completa o subtotal del tumor presentan los mejores niveles de supervivencia. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico debe plantearse en la mayor parte de los pacientes, incluso si su objetivo principal es exclusivamente citorreductor. Este hecho permite aumentar de forma clara la calidad de vida de los pacientes, haciendo posible la utilización de medidas de tratamiento complementario de una manera más efectiva. Destacamos que la resonancia magnética cardíaca y las actuales técnicas videotoroscópicas resultan de especial utilidad para la planificación minuciosa del procedimiento quirúrgico.

© 2014 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Primary intrapericardial thymoma stage IV. From a rare case presentation to the relevance of an optimal surgical treatment

## ABSTRACT

Thymoma is the most common tumor of the anterior mediastinum. They are mainly located in the anterior mediastinum (90%), because it is the usual location of the thymic gland. Besides this orthotopic presentation, primary ectopic thymoma can be found in other anatomical sites, including middle and posterior mediastinum, neck, skull base, lung parenchyma, pleural cavity, etc. Very rarely, thymomas appear primary in pericardium. Due to its unusual presentation, diagnosis and treatment, we report a case of primary intrapericardial thymoma, stage IV, and its evolution after combined treatment, in relation to the literature. Thus, patients undergoing surgical treatment with complete or subtotal tumor resection have the best survival rates. Therefore, surgical treatment must be considered in most patients, even if the main goal is only reduce the tumoral mass. This fact allows to increase the quality of life of patients, making possible the use of adjuvant treatment. We note that Cardiac Magnetic Resonance and current video-thoroscopic techniques are particularly useful for the detailed planning of the surgical procedure.

© 2014 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Keywords:*

Ectopic thymoma

Intrapericardial thymoma

Superior vena cava syndrome

Thymoma stage IV

Heart oncology

*Keywords:*

Ectopic thymoma

Intrapericardial thymoma

Superior vena cava syndrome

Thymoma stage IV

Heart oncology

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: josemanuel.garrido@uem.es, josemanuel.garrido@salud.madrid.org (J.M. Garrido).

## Introducción

El timo es una estructura mediastínica anterior derivada embriológicamente de la tercera, y en menor medida, de la cuarta bolsa faríngea, que protagoniza una función inmunológica esencial en los primeros años de la vida. En condiciones normales, alcanza su tamaño máximo durante la pubertad, sufriendo

posteriormente una fase de regresión involutiva, para acabar siendo reemplazado por tejido fibro-graso en la edad adulta<sup>1</sup>.

Dentro de los tumores de mediastino anterior, el timoma, derivado de las células epiteliales del timo, es el más frecuente. Este tumor tiene una mayor incidencia en pacientes adultos, entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. Los timomas se ubican principalmente en mediastino anterior (90%), localización habitual de la glándula tímica. Además de esta presentación ortotópica, los timomas ectópicos pueden encontrarse de forma primaria en otros emplazamientos anatómicos, como mediastino medio y posterior, cuello, base del cráneo, parénquima pulmonar, cavidad pleural, etc.<sup>1,2</sup>. Muy raramente, los timomas aparecen de forma primaria en pericardio. Debido a lo inusual de su presentación, diagnóstico y tratamiento, reportamos un caso de timoma primario intrapericárdico (TPP) estadio IV y su evolución tras tratamiento combinado, en relación con la bibliografía existente hasta el momento.

## Métodos

### Caso clínico

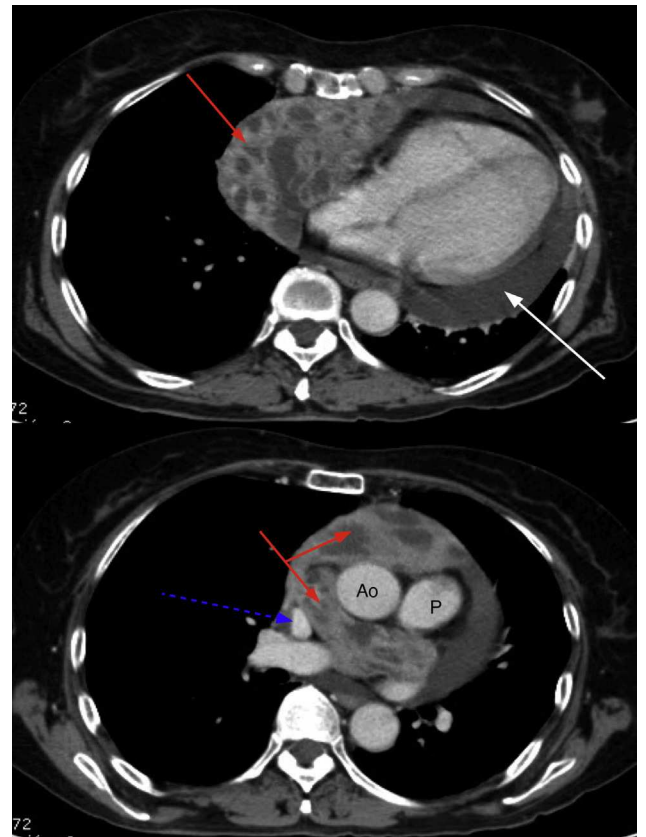
Mujer de 64 años de edad, que ingresa en el Servicio de Medicina Interna por síndrome constitucional. La paciente refiere un cuadro clínico consistente en importante astenia y pérdida de peso en los últimos 6 meses, con aparición progresiva de disnea hasta hacerse de moderados a mínimos esfuerzos en las últimas 2 semanas.

Como antecedentes personales destacamos: bocio multinodular tóxico —normofuncionante en el momento actual—, osteopenia lumbar, migrañas, mastopatía fibroquística bilateral, tendinitis del manguito de los rotadores y VHC (+).

En la exploración física, destacan la presencia de bocio ya conocido, no doloroso, que se moviliza con la deglución, importante ingurgitación yugular a 45° y tonos cardíacos apagados a la auscultación.

### Pruebas complementarias

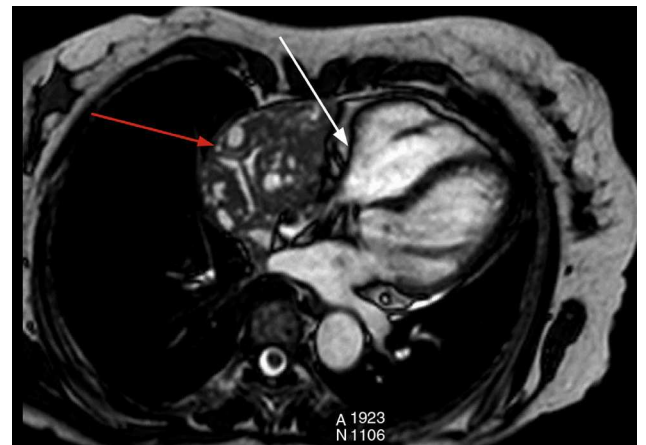
- Radiografía de tórax: se aprecia cardiomegalia, que impresiona de derrame pericárdico. Existe un aumento de densidad con efecto masa en región paratraqueal izquierda, en mediastino superior y en región paracardiaca derecha.
- Ecocardiografía transtorácica: se evidencia una masa adyacente a la pared de la aurícula derecha, con efecto compresivo sobre la misma, asociada a derrame pericárdico.
- TC toraco-abdominal con contraste: se verifica la presencia de una masa de  $12 \times 8 \times 10$  cm, que afecta al mediastino anterior y medio, que parece extenderse desde la celda tímica hasta la parte más basal del pericardio, rodeando los grandes vasos mediastínicos, principalmente a nivel de la ventana aorto-pulmonar (fig. 1). Dicha lesión ocupante de espacio muestra densidad de partes blandas, heterogénea, debido a la presencia de zonas de necrosis, indicativa de linfoma como primera opción diagnóstica. Así mismo, se observa otra masa relacionada de 27 mm, en contacto con su porción más craneal, pareciendo afectar a la celda tímica. La masa principal presenta una morfología de adaptación a los grandes vasos mediastínicos y al pericardio, produciendo un importante desplazamiento y compresión subsiguiente de la silueta cardíaca, con posible infiltración de vena cava superior (VCS). Se asocia a discreto derrame pericárdico basal y mínimo derrame pleural izquierdo.
- Resonancia magnética cardíaca (RMC): descarta vinculación de la masa con la celda tímica (ausencia de tumor a dicho nivel), evidenciando que la lesión ocupante de espacio se localiza exactamente entre ambas hojas pericárdicas, rodeando los vasos



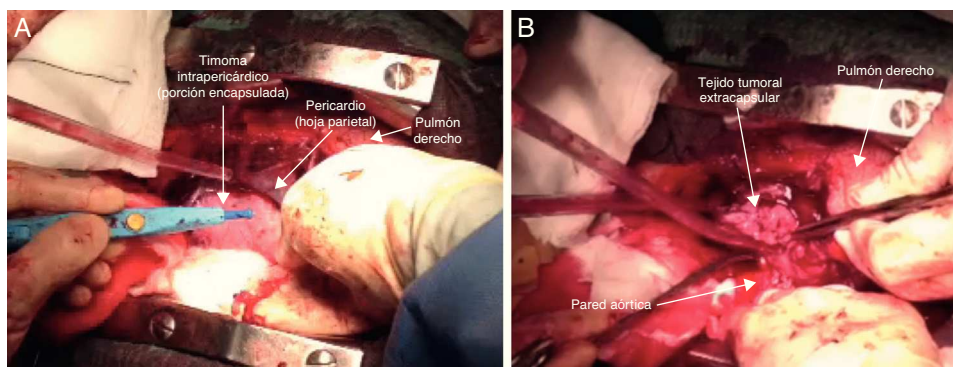
**Figura 1.** TC torácica con contraste. A) Se evidencia una importante masa tumoral heterogénea con efecto compresivo de estructuras cardíacas (flecha roja), asociado a derrame pericárdico moderado-severo de predominio posterior (flecha blanca). B) Identificación de tejido tumoral rodeando la salida de los grandes vasos (arteria aorta ascendente y arteria pulmonar) (flechas rojas). Se aprecia un efecto compresivo de la vena cava superior (flecha discontinua) con posible infiltración asociada.

mediastínicos, sin relación directa con la celda tímica, alcanzando un tamaño de  $11 \times 8,5$  cm (fig. 2).

- Anatomía patológica por punción guiada: tras la demostración de la masa en la TC, se procede a realizar biopsia por punción radioguiada, observando fragmentos tumorales formados por una población de células poligonales de núcleo ovoide y nucléolo poco llamativo, e intensa malla de citoqueratinas, en íntima relación con abundantes células T, positivas para marcadores tímicos.



**Figura 2.** Resonancia magnética cardíaca. Caracterización tisular de masa tumoral yuxtacardiaca, con importante efecto compresivo. Se evidencia posible plano de disección entre la masa tumoral y las estructuras cardiovasculares (interfase tisular nítida) (flecha blanca).



**Figura 3.** Visión intraoperatoria de la resección tumoral. A) Porción tumoral encapsulada. Se distingue hoja parietal pericárdica rodeando la masa tumoral. B) Porción extracapsular del tumor tras la extracción de múltiples fragmentos de menor tamaño no adheridos y contenidos por tabiques de fibrina.

No se aprecian áreas de agrupamiento epitelial ni atipia franca, por lo que se considera una neoplasia de predominio cortical o B1.

- Diagnóstico: ante los resultados obtenidos se establece un diagnóstico de timoma B1-carcinoma tímico intrapericárdico, estadio IV-A irresecable.

## Resultados

El tratamiento inicial, con carácter paliativo, consistió en terapia con corticoides y quimioterapia (QT), siguiendo esquema ciclofosfamida-adriamicina-5-fluorouracilo.

- Evolución post-QT: tras el ciclo quimioterápico y ante el empeoramiento de su clase funcional, se realizó control evolutivo mediante TC torácica y ecocardiografía. La TC mostró incapacidad del tratamiento en el control de la enfermedad, con ausencia de involución tumoral post-QT. Además se evidenció derrame pericárdico severo, de predominio posterior, verificado con la ecocardiografía transesofágica, que puso de manifiesto afectación hemodinámica y la presencia de tabiques de fibrina. Ante la sospecha de síndrome de VCS de aparición progresiva, se realizó cavografía, confirmando la compresión de la VCS.
- Esta nueva situación motivó la interconsulta con el Servicio de Cirugía Cardiovascular, que tras valorar el caso decide realización de ventana pleuro-pericárdica mediante cardiovideotoracoscopia. Durante el procedimiento quirúrgico, se llevó a cabo la evacuación del derrame pericárdico, de predominio seroso y la ulterior colocación de drenaje. Posteriormente, se realizó exploración intrapericárdica. La visualización directa del corazón y de la masa tumoral permitió apreciar la posibilidad de exéresis quirúrgica, al encontrar posible plano de disección entre el tumor y la aurícula derecha.
- Tratamiento quirúrgico: ante la situación clínica de la enferma y los datos aportados por la exploración videotoracoscópica, junto a la información derivada de la RMC, se revaluó el caso en sesión médico-quirúrgica (Cirugía Cardiovascular, Cardiología, Cirugía Torácica y Oncología), decidiéndose resección quirúrgica del timoma intrapericárdico (fig. 3). Cirugía: mediante esternotomía media, sin circulación extracorpórea, se procedió a la resección del tumor, con segmentos pericárdicos y pleurales en bloque, preservando la totalidad de vasos arteriovenosos supraaórticos (previamente se verificó diagnóstico anatómico-patológico de timoma mediante biopsia intraoperatoria). Es preciso señalar que, tras la apertura pericárdica, se distinguieron 2 porciones tumorales diferenciadas: una primera porción extracapsular, diseminada sin adherencias en región intrapericárdica anterior (contenida por múltiples tabiques de fibrina), y una segunda porción, encapsulada. Fue necesaria la resección atípica de los

segmentos pulmonares adyacentes (resección atípica en cuña de segmentos mediales de lóbulo pulmonar superior derecho). En la región retropulmonar y en el margen pericárdico izquierdo parafrenico, se hallaron restos fibróticos intensamente adheridos a las estructuras cardiacas. Debido a la imposibilidad de resección de dichos restos, se decidió marcar con clips metálicos para guiar el posterior tratamiento radioterápico. A pesar de ello, el resultado quirúrgico fue muy satisfactorio, con aparente exéresis completa de la masa tumor intrapericárdica.

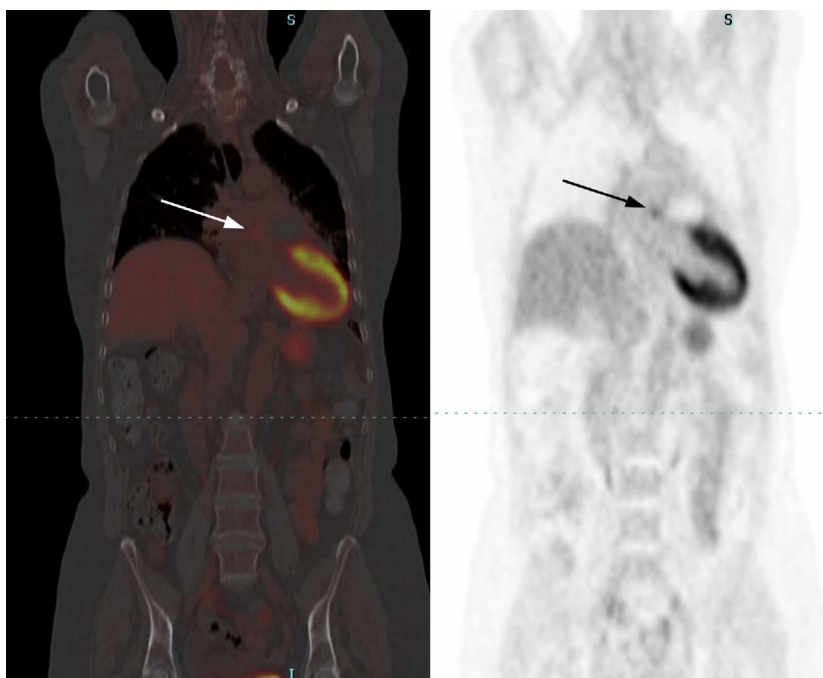
- Anatomía patológica definitiva postoperatoria: timoma subtipo AB.
- PET-TC y RMC de control: se evidencia lesión residual de pequeño tamaño retropulmonar con captación patológica, decidiéndose completar tratamiento mediante radioterapia (RT).
- Radioterapia postoperatoria: se procede a irradiación del lecho quirúrgico y zonas marcadas yuxtacardiacas mediante técnica IMRT/IGRT (tomoterapia), alcanzando una dosis de 54 Gy con un fraccionamiento de 1,8 Gy/día. De forma concomitante, se procedió a la sobredosificación de la lesión residual, alcanzando una dosis de 60 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/día.
- PET-TC de control post-RT (6 meses postratamiento): se evidencia disminución significativa del tamaño y de la captación de la lesión mediastínica residual retropulmonar (hipometabolismo frente a otras estructuras mediastínicas), sin evidencia de tejido tumoral viable con afinidad por la 18-FDG en otras localizaciones (fig. 4).

En el momento actual, 15 meses después de la cirugía, la paciente continúa sin recidiva tumoral evidente y asintomática desde el punto de vista cardiovascular.

## Discusión

Los timomas primarios intrapericárdicos (TPP) derivan del tejido tímico, arrastrado entre ambas hojas pericárdicas durante el desarrollo embriológico. Solo en aquellas ocasiones en las que no hay afectación tumoral del timo se consideran TPP. En contraste con aquellos pacientes que presentan un timoma ortotópico, que comúnmente manifiestan síndromes paraneoplásicos (destacamos la miastenia gravis), los pacientes con TPP desarrollan principalmente síntomas congestivos locales secundarios al crecimiento del tumor<sup>3</sup>.

El timoma es un tumor de naturaleza epitelial tímica con características histológicas específicas de un timo normal y un escaso grado de atipia celular. En función del tipo histológico (tabla 1), podemos encontrar la presencia de linfocitos inmaduros no neoplásicos en un número variable<sup>4</sup>. Sin embargo, la clasificación histológica del timoma no resulta suficiente para distinguir los timomas biológicamente benignos de los timomas malignos. En este sentido, se considera que el grado de invasión o el estadio



**Figura 4.** Control con PET-TC 6 meses después de la finalización de la tomoterapia. Se aprecia una discreta imagen residual hipocaptante a nivel retroperitoneal (flecha blanca y flecha negra), sin evidencia de metástasis a distancia ni recidiva tumoral relevante.

**Tabla 1**  
Clasificación histopatológica de los timomas y su implicación clínica

Subtipos	Frecuencia	Miastenia gravis	Morfología	Pronóstico
<i>Timoma A</i> Medular	4-7%	17%	Células epiteliales fusiformes. Carece de atipia celular. Acompañadas de linfocitos	Supervivencia a 15 años de 100%
<i>Timoma AB</i> Mixto	28-34%	16%	Mezcla de focos de timoma A con focos con linfocitos	Supervivencia a más de 5 años de 90%
<i>Timoma B1</i> Rico en linfocitos de predominio cortical	9-20%	57%	Apariencia similar al timo normal activo. Rico en linfocitos	Supervivencia a más de años del 90%
<i>Timoma B2</i> Cortical	20-36%	71%	Células poligonales con núcleos vesiculares y núcleo los diferenciados. Rico en linfocitos. Abundantes espacios perivasculares	Supervivencia a más de 20 años del 60%
<i>Timoma B3</i> Epitelial	10-14%	46%	Células epiteliales redondas o poligonales. Atipia leve. Crecimiento en forma de vaina	Supervivencia a más de 20 años del 40%

tumoral es el factor más importante para la supervivencia general<sup>5,6</sup>.

La evaluación del grado de invasión del timoma implica el uso de un criterio de estadificación que indica la presencia y el grado de invasión contigua, la presencia de implantes y ganglios linfáticos o la aparición de metástasis a distancia, independientemente del nivel de malignidad histológica<sup>7</sup>. Aunque no hay un sistema de clasificación estandarizado, el propuesto por Masaoka en 1981, y revisado en 1994, es el más aceptado en la actualidad<sup>8,9</sup> (tabla 2). En este sentido, los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con resección completa o subtotal del tumor presentan los mejores niveles de supervivencia.

Atendiendo al caso que nos ocupa, en primer lugar es importante señalar que la RM es superior como instrumento diagnóstico que la TC, concretando con mayor detalle y precisión las interfaces tisulares, lo que hace posible la identificación exacta del grado de invasión local de tumor. Además, permite establecer una distinción neta entre tejido tumoral y patrón inflamatorio o reactivo de las estructuras circundantes. En segundo lugar, la consideración

de un timoma como estadio IV condiciona habitualmente su catalogación de irreseccable y, por lo tanto, el paciente es privado de la opción quirúrgica como modalidad terapéutica. Si tenemos en cuenta la masa y el tamaño tumoral, la ubicación mediastínica y la clínica de estos enfermos, podemos entender que su supervivencia es verdaderamente limitada. En suma a lo anterior, sin tratamiento quirúrgico, la calidad de vida hasta el fallecimiento se encuentra críticamente disminuida por los efectos compresivos que el tumor

**Tabla 2**  
Clasificación revisada de Masaoka

Estadio	Descripción y características
I	Macroscópicamente completamente encapsulado y microscópicamente sin invasión capsular
II	Invasión macroscópica hacia el tejido adiposo circundante o pleura mediastínica. Invasión microscópica hacia la cápsula
III	Metástasis linfógenas o hematógenas
IVa	Diseminación pleural o pericárdica
IVb	Metástasis linfógenas o hematógenas



ejerce sobre las estructuras cardíacas y vasculares torácicas. Además, las nuevas técnicas de RT dirigida —tomoterapia— permiten un tratamiento adyuvante de mayor intensidad, incluso en regiones adyacentes a estructuras cardíacas.

### Conclusiones

Por todo ello, el tratamiento quirúrgico debe plantearse en la mayor parte de los pacientes, incluso si su objetivo principal es exclusivamente citorrreductor (reducción de masa tumoral). Este hecho permite aumentar de forma clara la calidad de vida de los pacientes, permitiendo además la utilización de medidas de tratamiento complementario de una manera más efectiva. Finalmente, debemos señalar que, en situaciones de duda, la videotoracoscopia intrapericárdica puede aportar una valiosa información sobre la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento quirúrgico, al menos citorrreductor, en pacientes catalogados de timoma estadio IV.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Riedel RF, Burfeind WR. Thymoma: benign appearance, malignant potential. *Oncologist*. 2006;11:887–94.
2. Yamazaki K, Yoshino I, Oba T, Yohena T, Kameyama T, Tagawa T. Ectopic pleural thymoma presenting as a giant mass in the thoracic cavity. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):315–7.
3. Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schüller H, Hirner A, Grohe C, Müller-Hermelink HK, et al. Malignant thymoma: Current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol*. 2003;82(2):69–76.
4. Rosai J. *Histological typing of tumours of the thymus*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1999.
5. Penzel R, Hoegel J, Schmitz W, Blaeker H, Morresi-Hauf A, Aulmann S, et al. Clusters of chromosomal imbalances in thymic epithelial tumours are associated with the WHO classification and the staging system according to Masaoka. *Int J Cancer*. 2003;105(4):494–8.
6. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: A clinical study of 273 patients. *Cancer*. 2002;94(3):624–32.
7. Chen G, Marx A, Chen WH, Yong J, Puppe B, Stroebel P, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: A clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer*. 2002;95(2):420–9.
8. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48(11):2485–92.
9. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, Suzuki K, Kondo H, Maeshima A, et al. Thymoma: A clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(4):1134–40.