

Tumores raros del timo: adenocarcinoma de tipo entérico con células en anillo de sello, revisión de literatura a propósito de un caso.

Benjamín Ossa R.¹, Nicolás Berríos C.¹, Raúl Berríos S.¹

Rare thymic tumors: Enteric-type adenocarcinoma with signet ring cells. Literature review based on a case

Objective: To describe a rare case of a thymic epithelial neoplasm, corresponding to an enteric-type adenocarcinoma with signet ring cells. **Materials and Methods:** The case of a patient with imaging findings of a mediastinal mass was analyzed. For the diagnosis, imaging techniques such as MRI and PET CT were used, which indicated a prevascular, multiseptate mediastinal mass with dominant nodular formation, suggestive of thymic neoplasm with cystic degeneration, which was confirmed with pathology. **Results:** A complete resection of the lesion was performed by median sternotomy. The biopsy confirmed the diagnosis of an enteric-type adenocarcinoma with signet ring cells infiltrating the thymus with angiolymphatic tumor permeations and metastasis in 1 of 15 lymph nodes of the perithymic adipose tissue and in 2 of 3 prevascular lymph nodes, stage pTNM IVA. **Discussion:** The low frequency of enteric-type adenocarcinoma of the thymus requires first ruling out that it does not correspond to a metastasis of colorectal origin, in addition to the presence of signet ring cells not characteristic of this subtype of adenocarcinoma. There are no standardized guidelines for the management of this specific lesion, but the same procedures are followed as for other malignant epithelial neoplasms of the thymus.

Key words: thymoma, thymic adenocarcinoma, signet ring cells.

Resumen

Objetivo: Describir un raro caso correspondiente a un adenocarcinoma tipo entérico con células en anillo de sello. **Materiales y Métodos:** Se analizó el caso de un paciente con hallazgo imagenológico de una masa mediastínica. Para el diagnóstico, se emplearon técnicas de imágenes como RNM y PET CT, que indicaron una masa mediastínica prevascular, multiseptada y con formación nodular dominante, sugerente de neoplasia tímica con degeneración quística, lo cual se confirmó con anatomía patológica. **Resultados:** Se realizó cirugía con resección completa de la lesión. La biopsia confirmó un adenocarcinoma de tipo entérico con células en anillo de sello infiltrante en el timo con permeaciones tumorales angiolinfáticas y metástasis en 1/15 linfonodos del tejido adiposo peritímico y en 2/3 linfonodos prevasculares estadio pTNM IVA. **Discusión:** La baja frecuencia del adenocarcinoma de tipo entérico del timo obliga descartar que no corresponda a una metástasis de origen colorrectal, a lo que se sumó la presencia de células en anillo de sello que no es propia de este subtipo de adenocarcinoma. No hay guías estandarizadas para el manejo de esta lesión específica, pero se siguen las mismas conductas que para otras neoplasias epiteliales malignas del timo.

Palabras clave: timoma; adenocarcinoma tímico; células en anillo de sello

¹Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile

Recibido el 2024-06-16 y aceptado para publicación el 2024-10-02

Correspondencia a:

Dr. Benjamín Ossa R.
benja.ossa1@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

Las neoplasias epiteliales tímicas son un grupo de tumores poco frecuentes, siendo uno de sus tipos el carcinoma tímico¹⁻⁴. Histológicamente los carcinomas tímicos presentan distintas variedades, siendo el carcinoma escamoso la más común^{2,5}. El adenocarcinoma tímico, aunque extremadamente raro, también corresponde a una de las variedades histológicas descritas, pero sus características clínicas y patogénesis siguen siendo inciertas³. La clasificación de tumores torácicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) describe varios subtipos de adenocarcinomas tímicos, adenocarcinomas papilares de bajo grado y adenocarcinoma de tipo entérico, pero no menciona aquellos con células en anillo de sello⁶. De hecho, de los aproximadamente 61 casos de adenocarcinomas tímicos primarios reportados hasta la fecha en la literatura en inglés⁷, la presencia de células en anillo de sello se ha reportado sólo en 6 de ellos⁷⁻¹¹. La mitad de estos 6 casos se definieron como adenocarcinoma no especificado (NOS) y carcinoma mucinoso, y 3 se definieron como adenocarcinoma tímico con características similares a las de las células en anillo de sello^{7,8}.

A continuación, presentamos un nuevo caso, y al parecer el primero en la literatura hispana, de un adenocarcinoma con células en anillo de sello y características de tipo entérico primario del timo.

Caso clínico

El caso corresponde a un paciente de sexo masculino de 53 años de edad, con el antecedente de un adenocarcinoma de próstata localizado que fue tratado previamente con radioterapia, así como el antecedente familiar de cáncer gástrico en su padre y hermano. Presentaba además hábito tabáquico activo, con un consumo de 20 cigarrillos al día durante 30 años (Índice Paquete Año de 30).

El paciente fue derivado al equipo de cirugía torácica luego de que se pesquisó una masa mediastínica prevascular, posiblemente de origen tímico en una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax de rutina. La lesión fue descrita como de morfología lobulada, de 55 x 27 mm, de baja densidad, con una formación nodular hacia caudal, en contacto con la aorta ascendente y con deformación de los contornos de ambas hojas pleurales (Figura 1).

Dado los hallazgos, se decidió complementar el estudio con resonancia magnética de tórax para una caracterización adecuada. El nuevo estudio reveló una masa mediastínica prevascular multiseptal y

una formación nodular dominante, lo que sugiere una neoplasia tímica con degeneración quística (Figura 2).

Se completó el estudio con un PET-CT, que mostró la misma masa mediastínica, con una marcada actividad metabólica. No se observó evidencia de diseminación hipermetabólica en pulmón o a nivel extratorácico, ya sea hígado, páncreas, bazo intestino o glándulas suprarrenales ni a nivel colónico (Figura 3).

Se procedió a resección del tumor mediastínico y de tejido tímico por esternotomía media, además de una linfadenectomía cervical, prevascular y preinnominada. Se instaló un drenaje mediastínico central. La masa mediastinal biopsiada consistía en



Figura 1. Corte axial de tomografía axial computarizada donde se observa la lesión mediastínica anterior en contacto con la cara anterior de la aorta ascendente (flecha roja).

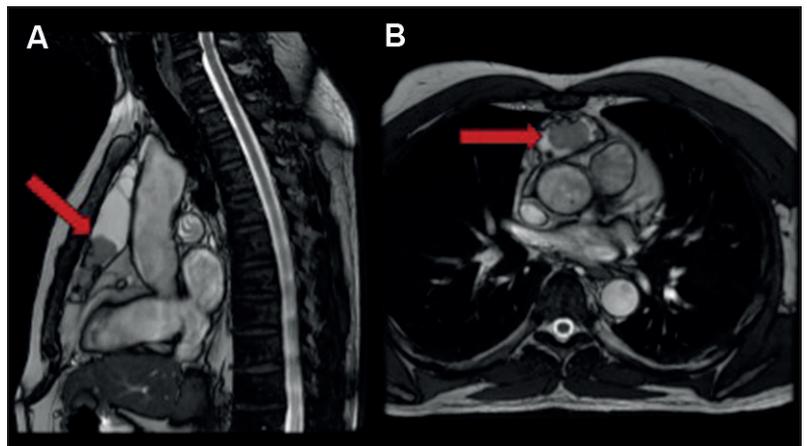


Figura 2. A) Corte sagital y B) Corte axial de resonancia magnética de tórax. Se observa una estructura multiseptal sugerente de una neoplasia de origen tímico (flecha roja).

una muestra de 13 x 6,5 x 2,6 (Figura 4) cm correspondiente a un adenocarcinoma de tipo entérico con células en anillo de sello (Figura 5). Se observaron permeaciones tumorales linfáticas y se confirmó que el tumor estaba confinado al timo. Los bordes quirúrgicos resultaron negativos, aunque el tumor se encontraba a distancias mínimas de los bordes. Además, se detectaron metástasis de carcinoma en anillo de sello en varios linfonodos regionales (Figura 6). Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas con anticuerpos contra CDX2 y CK20 (marcadores de diferenciación intestinal) las cuales resultaron positivas en los componentes tubular y en anillo de sello.

El paciente evolucionó de forma favorable en el postoperatorio, manteniéndose en buenas condiciones generales, afebril y sin dolor durante el resto de la hospitalización. Fue dado de alta sin incidentes. Posteriormente se presentó el caso al comité médico oncológico del centro de salud, en donde debido a que el paciente presentaba estudio con PET CT negativo para masas extra mediastínicas, además de un estudio digestivo endoscópico alto y bajo realizado los meses previos, se pudo descartar que se tratara de una metástasis y se planteó el diagnóstico final de un adenocarcinoma tímico en estadio IV A (pT1aN1M0) según la *Pathologic Stage Classification* (pTNM, AJCC 8th Edition)

En el comité médico se determinó la necesidad de quimioterapia adyuvante combinada con fluorouracilo y oxaliplatino junto a radioterapia.

También se sugirió la realización de un estu-

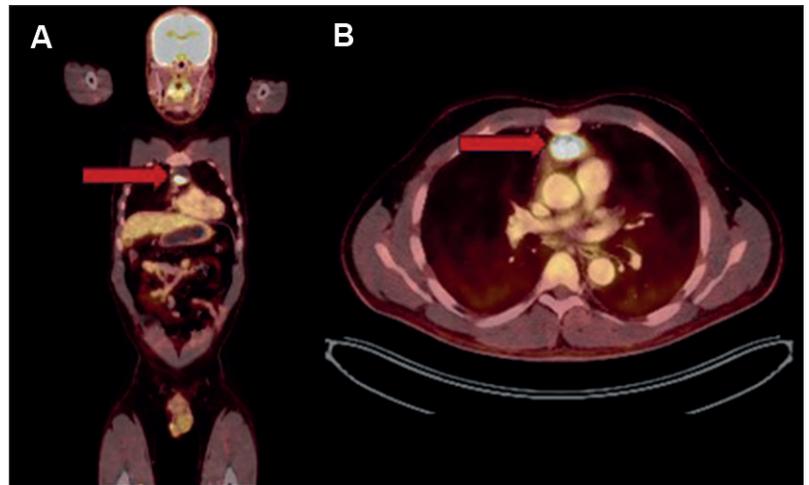


Figura 3. A) Corte coronal y B) Corte axial de la tomografía por emisión de positrones que muestra una actividad metabólica aumentada en la lesión (flecha roja). No se observan otros focos de actividad hipermetabólica que sugieran diseminación.



Figura 4. Foto macroscópica de masa mediastinal biopsiada que consiste en una muestra de 13 x 6,5 x 2,6 cm de carácter quístico y con áreas solididad pardo amarillentas que contacta bordes sin exteriorizarse.

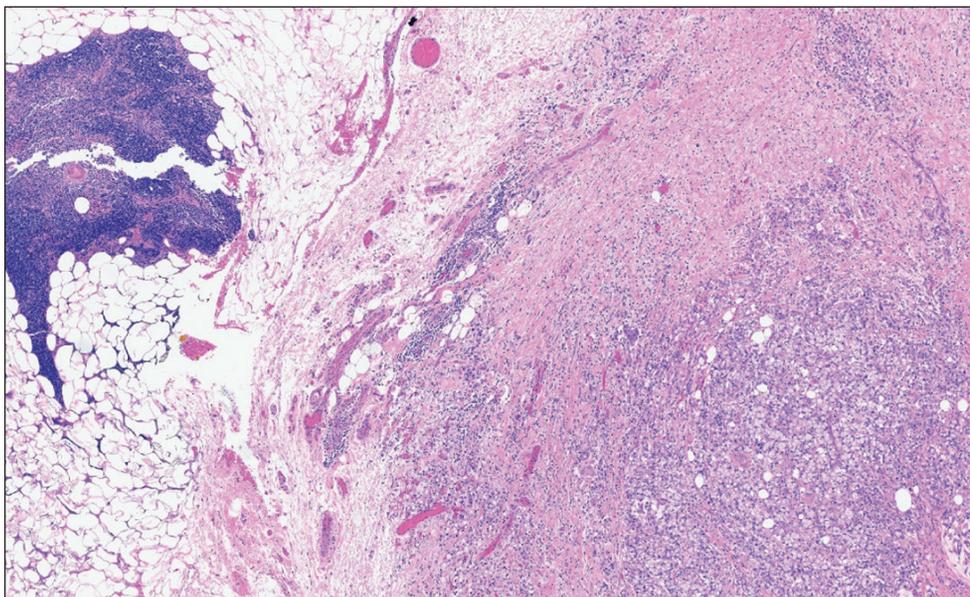


Figura 5. Imagen en microscopio a bajo aumento en la cual se observa tumor infiltrante en timo y constituido por láminas de células en anillo de sello.

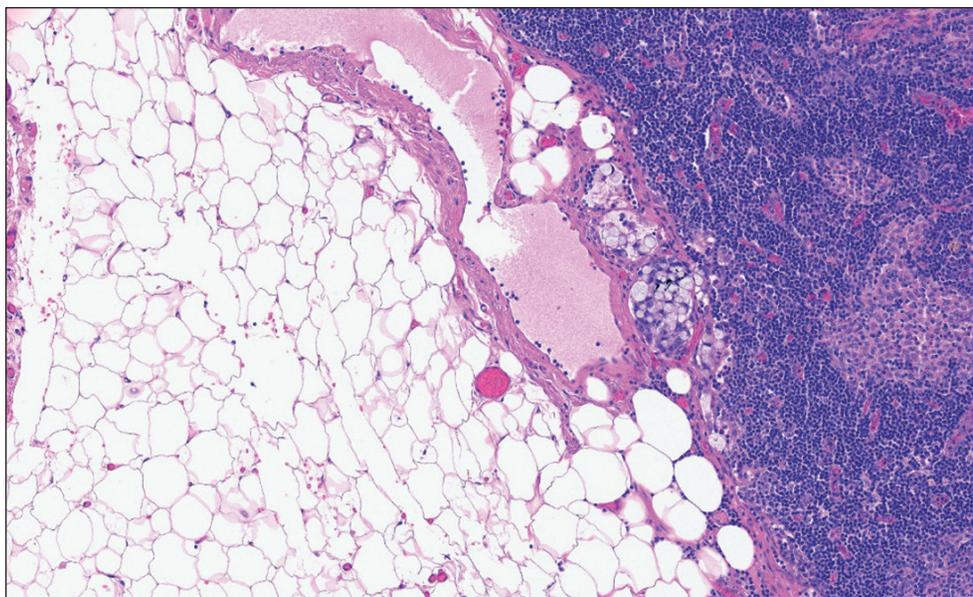


Figura 6. Imagen en microscopio a bajo aumento en donde se observa metástasis en linfonodo casi completamente reemplazado por láminas de células en anillo de sello.

dio de secuenciación genómica, dada la historia oncológica previa del paciente y los antecedentes familiares de cáncer gástrico en la línea paterna, así como lo poco frecuente de la enfermedad, los cuales no se han realizado al momento de la publicación.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda en los motores *Pubmed*, *Scielo*, *Epistemonikos*, *Cochrane* y *Google Scholar* con los términos MeSH “*thymic carcinoma*” AND “*adenocarcinoma*” AND “*signet ring cells*”. Se obtuvo un total de 83 resultados que se filtraron según títulos. Luego, se realizó una lectura de los resúmenes de los trabajos seleccionados y se excluyó a aquellos que no eran compatibles con la investigación. Finalmente se realizó una lectura completa de 11 textos. Se seleccionaron algunos trabajos fuera de la búsqueda descrita que resultaron de interés para los autores.

Discusión

Los carcinomas tímicos primarios corresponden a un grupo raro de tumores malignos^{1,2}. La lista de tumores torácicos de la OMS los clasifica en: carcinoma de células escamosas, carcinoma basal, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma sarcomatoide,

carcinoma de células claras y adenocarcinoma⁶. Los adenocarcinomas tímicos primarios son extremadamente raros y representan sólo un 2-4% de todos los carcinomas tímicos^{2,5,10}.

Los pocos casos identificados hacen difícil determinar el origen y comportamiento de estos tumores, al igual que plantear la sospecha diagnóstica. Por lo general no presentan síntomas hasta etapas avanzadas, manifestándose con un efecto de masa sobre estructuras mediastínicas o con infiltración a tejidos aledaños^{7,12}. Muchos de los casos mencionados corresponden a hallazgos imagenológicos sin síntomas asociados, tal como ocurrió en este caso. A pesar de su infrecuente prevalencia, se ha desarrollado una subclasificación histológica para los adenocarcinomas, dividiéndolos en: adenocarcinomas mucinosos, adenocarcinomas papilares, carcinomas con características similares al carcinoma adenoidequístico (Ca-ACC) y adenocarcinomas no especificados (ADC-NOS)⁹.

A pesar de esta clasificación, se han reportado casos de adenocarcinoma con características específicas y que no están incluidos. Este estudio reporta un nuevo caso de un adenocarcinoma con extensa presencia de células con características en anillo de sello. La presencia de células en anillo de sello se ha reportado en pocos casos de la literatura en inglés^{7,11}. Si bien todos presentan dichas células, la extensión de estas es variable y solo algunos se definieron como adenocarcinoma tímico con características similares a las de las células en anillo de sello^{7,8,11}.

La mayoría se definieron como adenocarcinoma no especificado (NOS) y carcinoma mucinoso, que sí se encuentran en la clasificación^{9,10}.

Lo infrecuente del tipo histológico en esta zona, además de las similitudes histológicas que comparate con adenocarcinomas de otras partes del cuerpo, plantea la necesidad de cuestionarse si el tumor en estudio corresponde efectivamente a una neoplasia primaria del timo. Los adenocarcinomas con células en anillo de sello han sido bien mencionados a nivel pulmonar, mamario, gástrico e intestinal, por lo que estos sitios deben descartarse de forma activa^{6,8}.

Para este propósito, se han descrito múltiples herramientas, siendo la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) y el estudio inmunohistoquímico de la muestra las de mayor utilidad. La alta sensibilidad del PET-CT para detectar focos neoplásicos hace de este instrumento un pilar fundamental para descartar un carácter metastásico de la lesión tímica⁷⁻¹⁰. En este caso, además de un PET-CT sin evidencia de otros procesos neoplásicos se contaba con un estudio endoscópico reciente por parte del paciente, que descarta la presencia de un foco primario. Desde el punto de vista histológico se han identificado múltiples marcadores que ayudan a orientar al origen de la neoplasia. Las neoplasias de origen tímico suelen presentar inmunorreactividad para antígeno carcinoembrionario (CEA), CA 19-9, CD 117, p63 y CD5. Los adenocarcinomas pulmonares y tracto digestivo por otro lado suelen presentar positividad a TTF1 y a CK20 y CDX2, respectivamente^{1,2,8,11}. De esta forma, la presencia de marcadores tímicos y la ausencia de marcadores específicos para otras ubicaciones ayuda a confirmar el origen tímico del tumor, tal como se describe por Roxas R et al.⁸ Evidentemente esto tiene sus limitaciones, viéndose marcadores específicos de otro sitio en tumores en los que se confirmó un origen tímico por otros medios. Particularmente en este caso, el estudio inmunohistoquímico otorgó resultados positivos para marcadores típicamente encontrados en el tracto digestivo, como los son el CK20 y CDX2. Sin embargo, los estudios imagenológicos y endoscópicos descartan este sitio de origen. Estos marcadores ya se han descrito en otros adenocarcinomas de origen tímico, tanto con características de anillo de sello como en adenocarcinomas mucinosos^{2,11,13}, lo que habla de una diferenciación entérica de dichos tumores. Estas variaciones entre un caso y otro, además de la escasa cantidad de casos reportados para poder establecer un patrón inmunohistoquímico claro, nos hacen plantear que los estudios

imagenológicos contribuyen con información de gran importancia para descartar origen tumoral metastásico, requisito fundamental para plantear el diagnóstico de tumor primario tímico con estas características y que pueden orientar al origen con bastante certeza por sí solos.

En último lugar, una vez hecho el diagnóstico, aparece el dilema de cómo enfrentar estos casos desde el punto de vista terapéutico además de determinar un pronóstico. El estadio de la enfermedad juega un rol fundamental en dicho objetivo. Llama la atención que en los casos mencionados de adenocarcinomas con anillo de sello el diagnóstico siempre se ha hecho en etapas más avanzadas, donde un compromiso de ganglios linfáticos y estructuras vecinas ya está presente^{1,11-13}. Es más, en los casos mencionados por Roxas R et al.⁸ y Shiono A et al⁷, los pacientes fallecieron a causa de complicaciones asociadas a la enfermedad. Este espectro de presentación ha llevado a plantear la presencia de células en anillo de sello y diferenciación entérica como un posible factor de mal pronóstico y agresividad en este tipo de tumores⁷. Evidentemente la poca cantidad de casos reportados hace difícil determinar un patrón claro y más reportes son necesarios para determinar el carácter de los tumores con esta diferenciación. Bajo esta misma premisa, la terapia óptima es motivo de discusión^{12,13}. El tratamiento de las neoplasias epiteliales del timo en general se basa en cirugía, radioterapia y quimioterapia (según el estadio), siendo la cirugía el pilar de tratamiento¹². Este mismo enfoque es el que se ha aplicado para los adenocarcinomas de timo reportados, sin haber una guía de tratamiento clara¹³. En este caso se optó por una resección de timo completa, así como de ganglios mediastínicos, en conjunto con quimioterapia y radioterapia concomitante posterior a la intervención quirúrgica. El carácter agresivo reportado en los casos anteriores nos obliga a tener un seguimiento estricto para evaluar la progresión de la enfermedad y la eventual necesidad de una nueva intervención.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

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

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este Informe de Caso y cualquier imagen que lo acompañe.

Rol

Benjamín Ossa R.: Redacción, revisión y edición.
Nicolás Berríos C.: Redacción, revisión y edición.
Raúl Berríos S.: Supervisión.

Bibliografía

- Roden AC, Szolkowska M. Common and rare carcinomas of the thymus. *Virchows Arch* [Internet]. 2021;478(1):111–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-020-03000-6>
- Suster S. Thymic epithelial neoplasms. En: *Atlas of Mediastinal Pathology*. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 19–55.
- Kalhor N, Moran C. Thymic carcinoma. En: *Mediastinal Pathology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 237–86.
- Weissferdt A. Thymic epithelial neoplasms. En: *Diagnostic Thoracic Pathology*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 849–910.
- Huang J, Ahmad U, Antonicelli A, Catlin AC, Fang W, Gomez D, et al. Development of the international thymic malignancy interest group international database: An unprecedented resource for the study of a rare group of tumors. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014;9(10):1573–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jto.000000000000269>
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. 412 p. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5). <https://publications.iarc.fr/595>
- Shiono A, Fujino T, Kaira K, Kato T, Yasuda M, Kobayashi K, et al. Primary thymic adenocarcinoma with an aggressive clinical course: An autopsy case showing signet ring cell-like features. *Thorac Cancer* [Internet]. 2020;11(12):3609–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.13700>
- Roxas RBS, Bernardo MCF, Jacoba AP, Lim-Dy J, Alvarado AC, Metovic J, et al. Primary thymic signet ring cell adenocarcinoma: A currently unrecognized variant. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2019;27(3):315–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1066896918803673>
- Kwon A-Y, Han J, Chu J, Choi YS, Jeong B-H, Ahn M-J, et al. Histologic characteristics of thymic adenocarcinomas: Clinicopathologic study of a nine-case series and a review of the literature. *Pathol Res Pract*. [Internet]. 2017;213(2):106–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2016.11.012>
- Ra SH, Fishbein MC, Baruch-Oren T, Shintaku P, Apple SK, Cameron RB, et al. Mucinous adenocarcinomas of the thymus: Report of 2 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. [Internet]. 2007;31(9):1330–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e31802f72ef>
- Liu S, Zhao A, Mao M. A case report of anterior mediastinal signet ring cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022;101(48):e32202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000032202>
- González L R, Santolaya C R, Jadue T A, Prats M R, Mordojovich R G, Rodríguez D P. Neoplasias epiteliales del timo: timoma y carcinoma tímico: Caracterización, tratamiento y variables asociadas a supervivencia. *Rev Chil Cir*. [Internet]. 2012 [citado el 28 de julio de 2024];64(6):535–45. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262012000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Gao X. Systemic chemotherapy for unresectable or recurrent primary thymic adenocarcinoma of enteric type. *Int Canc Conf J*. [Internet]. 2022;12(1):46–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13691-022-00575-6>