



Carcinoide atípico de timo en varón de 39 años: Reporte de caso

Atypical carcinoid of thymus in a 39-year-old-man: A case report

Lesli Alexandra García-Floriano^{1,a}, Cynthia Katherine Espinola-Rivera^{1,a}, Jorge Jonathan Florian-Basilio^{1,a}, Stephany Fiorella Gómez-Ramírez^{1,a}, Angie Lisset Gálvez-Ocaña^{1,a}, Arnold Frank Rodríguez-Benites^{2,b}

1. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

2. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas. Trujillo, Perú.

a. Estudiante de Medicina Humana

b. Médico Internista

Correspondencia

Lesli Alexandra García-Floriano
lesligarciafloriano97@gmail.com

Recibido: 29/12/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 08/07/2021

Citar como: García-Floriano LA, Espinola-Rivera CK, Florian-Basilio JJ, Gómez-Ramírez SF, Gálvez-Ocaña AL, Rodríguez-Benites AF. Carcinoide Atípico de Timo en varón de 39 años: Reporte de Caso. *Acta Med Peru.* 2021; 38(2):134-8. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1963>

RESUMEN

El carcinoide atípico (CA) de timo es la neoplasia más agresiva y rara que surge en el mediastino anterior y que pertenece a los tumores primarios neuroendocrinos de timo. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y según la extensión de la enfermedad pueden presentar desde tos, disnea, dolor torácico hasta síndrome de vena cava superior. Esta presentación clínica inespecífica disminuye la probabilidad del diagnóstico temprano que, sumado con el estadio avanzado al debut y la imposibilidad de resección quirúrgica reduce la tasa de supervivencia. El objetivo es dar a conocer la presentación clínica, imagenológica y patológica en un varón de 39 años con CA de timo cuyo diagnóstico definitivo se basó en el estudio histopatológico (morfología carcinoide, mitosis 0-1/2 mm², necrosis, Ki 67 = 12%) y marcadores inmunofenotípicos del tumor (CD 56 (+), Panqueratina (+), Sinaptofisina (+), TTF -1 (-)).

Palabras claves: Tumor carcinoide, neoplasias del timo, tumores neuroendocrinos (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

The atypical carcinoid (AC) of thymus is the most aggressive and uncommon neoplasm in the anterior mediastinum, that belongs to the neuroendocrine primary tumors of thymus. Most patients are asymptomatic and according to the disease extension they may present with cough, dyspnea, chest pain, and superior cava vein syndrome. This non-specific clinical presentation reduces the likelihood for making an early diagnosis; and this, together with disease stage and lack of surgical resection reduces the survival rate. The aim of this paper is to describe the clinical presentation in a 39-year old male with thymus carcinoid whose diagnosis was based on histopathological studies (carcinoid morphology, 0-1/2 mitoses/mm²), necrosis, Ki67, 12%), and immunophenotypic tumor markers [CD56(+), Pankeratin (+), Synaptophysin (+), and TTF-1 (-)].

Key words: Carcinoid tumor, thymus neoplasms, neuroendocrine tumors (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios de mediastino son una entidad poco frecuente que representa sólo el 9,4% de la patología torácica, localizándose en el 86,6 % de los casos en mediastino anterior.^[1] De las neoplasias en dicha zona, el 30% corresponde a tumores tímicos en adultos^[2], estos conforman un grupo heterogéneo de patologías siendo las más frecuentes timoma y carcinoma tímico; sin embargo, existen otros subtipos más raros como los tumores neuroendocrinos de timo (tNET)^[3] que representan el 5%, y con una incidencia de 1 por cada 5 millones de personas^[4]. Un tercio de los tNET son asintomáticos; sin embargo, se logran descubrir en estudio radiográfico de rutina y tienden a invadir estructuras adyacentes como: tejido graso mediastinal, pericardio, pulmón y grandes vasos. Se manifiesta con síntomas variados de acuerdo a la extensión de la enfermedad desde síntomas como tos, disnea, dolor torácico, hasta síndrome de vena cava superior en el 20% de los casos. Así también, este tumor puede hacer metástasis a distancia (13-50%) donde los órganos más comunes son pulmón, pleura, hueso, hígado, páncreas y pared torácica^[5].

Los tNET se clasifican, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en carcinoide típico (CT) o de bajo grado y carcinoide atípico (CA) o de grado intermedio. Los CA se diferencian de los CT por su aumento del índice mitótico (2-10 por 2mm²/10 campos de alta potencia), necrosis focal y una atipia celular ligeramente mayor^[6].

El CA de timo se presenta principalmente en varones de mediana edad (48-55 años), con una incidencia anual de 0,18 por 1000000 en la población. Debido a que aproximadamente el 50% de los casos no presentan sintomatología clínica, lo que reduce la probabilidad de un diagnóstico y manejo temprano; siendo la resección quirúrgica el tratamiento primario de elección^[7]. El estadio avanzado, grado de diferenciación e imposibilidad quirúrgica, disminuyen la tasa de supervivencia de 5 años del 60% al 26%^[2].

El objetivo de este reporte de caso es dar a conocer la presentación clínica de un varón de 39 años con CA de timo, cuyo diagnóstico definitivo se basó en el estudio histopatológico y marcadores inmunofenotípicos del tumor.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 39 años de edad, procedente de La Libertad, Perú, sin comorbilidades ni antecedentes patológicos y familiares. Refiere presentar un tiempo de enfermedad de 3 meses que inicia con dolor en región dorsal a predominio de bases pulmonares, de intensidad leve y tipo punzante, coloración cianótica en rostro y dedos de las manos, edema en rostro, cuello y miembros superiores e ingurgitación yugular. Se le agrega dolor precordial que se irradia a la región escapular y bases de ambos de hemitórax, tos seca y disnea a moderados esfuerzos. El dolor en la región dorsal se intensifica, la disnea se agrava a leves esfuerzos y manifiesta ortopnea, por lo que acude a hospital de

su localidad. Al examen físico, se evidenció cianosis distal, edema en cara, cuello y miembros superiores, ingurgitación yugular, telangiectasias en tórax anterosuperior, circulación colateral y disminución del murmullo vesicular en base pulmonar izquierda. El diagnóstico presuntivo fue de una tumoración mediastinal a d/c linfoma vs. tumor de células germinales.

En la radiografía de tórax se evidenció imagen radiopaca de grandes dimensiones con bordes definidos sugerentes de una masa mediastinal, para una mayor precisión diagnóstica se realizó una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax (Figura 1) que mostró una masa de 10x8x16 cm³ mediastinal anterosuperior de tejidos blandos que infiltra vena cava superior, asociada a derrame pleural bilateral de predominio izquierdo y leve derrame pericárdico. Se decide derivarlo al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) para evaluación y manejo, con pronóstico reservado.

Considerando la urgencia del cuadro clínico, el paciente inició radioterapia externa con acelerador lineal de 6MV en esquema hipofraccionado con dosis de 3000 cGy para tratamiento de Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS). Además, se realizó biopsia percutánea cuyo informe histopatológico mostró un cuadro citomorfológico que favorece a carcinoma tímico de células pequeñas asociado a extensa necrosis, por lo que se necesitó estudio inmunohistoquímico (IHQ) confirmatorio para una mejor tipificación. Posteriormente se llevó a cabo una ecografía torácica donde se encontró líquido pleural a gran volumen (1120 cm³); luego se realizó toracocentesis evacuadora y estudio citológico de dicho líquido, cuyo informe reveló fondo hemático con células atípicas aisladas que se mezclan con células mesoteliales de aspecto benigno y reactivo.

Considerando dosis de tolerancia de órganos de riesgo, solo se efectuaron 10 de las 13 sesiones prescritas y se dio por concluido la radioterapia. Para continuar el tratamiento sistémico se



Figura 1. La TAC torácica en corte axial y ventana mediastínica muestra en mediastino anterior una masa (flecha blanca) de 10x8x16cm³ que se proyecta a hemitórax izquierdo colapsando parénquima pulmonar izquierdo como una imagen hiperdensa. Además, se muestra derrame pleural izquierdo (flecha negra).

necesitó el estudio IHQ el cual evidenció tumor neuroendocrino tímico EC IIIA (T3N0M0) en relación a carcinoide atípico por los siguientes parámetros: mitosis 0-1/10 cap., presencia de necrosis y calcificación; además de marcadores como CD-56, panqueratina y sinaptofisina positivos, factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1) negativo y Ki-67 con índice proliferativo del 12%. (Figura 2). Siendo el diagnóstico definitivo un tumor neuroendocrino (carcinoma atípico) primario de timo EC IIIA (T3N0M0) irresecable, se inició quimioterapia sistémica bajo esquema CISPLASTINO-ETOPOSIDO (110 mg x1-150 mg x3) como tratamiento paliativo.

En la actualidad, luego de 4 cursos de quimioterapia, paciente refiere sentir mejoría; niega tos, dolor, fiebre u otros síntomas respiratorios, en su examen físico se encontró buen pasaje del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares; resultados de hemograma y bioquímicos adecuados, TAC torácica mostró masa en mediastino anterosuperior de aproximadamente 4.9x4.1x6.3cm³ considerándose respuesta parcial al tratamiento.

DISCUSIÓN

El CA de timo es una patología poco frecuente con alto grado de agresividad, elevada tasa de metástasis y manifestaciones clínicas inespecíficas que aumentan en severidad en estadios avanzados, por lo cual la convierte en una patología de difícil diagnóstico inicial^[7]. En el caso presentado el paciente manifestó dolor torácico, tos, ortopnea, edema, ingurgitación yugular y telangiectasias que evolucionaron hasta SVCS grado 2. Esta clínica fue similar a la reportada por Ben J, et al.^[8] quienes encontraron en su paciente disnea y SVCS; sin embargo, otros estudios como Rey D, et al.^[3] y Moran C, et al.^[9] reportaron que la mayoría de los pacientes fueron asintomáticos y el diagnóstico fue realizado mediante radiografías torácicas de rutina.

El procedimiento inicial para la identificación de CA es la realización de TAC torácica para definir las características y relaciones anatómicas, y establecer la presencia de invasión; en la TAC torácica del paciente mencionan amplia masa con desplazamiento de estructuras mediastinales e invasión a vena cava superior. Para el diagnóstico diferencial las Guías de práctica clínica (GPC) recomiendan en el plan de trabajo solicitar marcadores tumorales a d/c etiología germinal, tal como se realizó en el paciente. El diagnóstico definitivo se basa en el

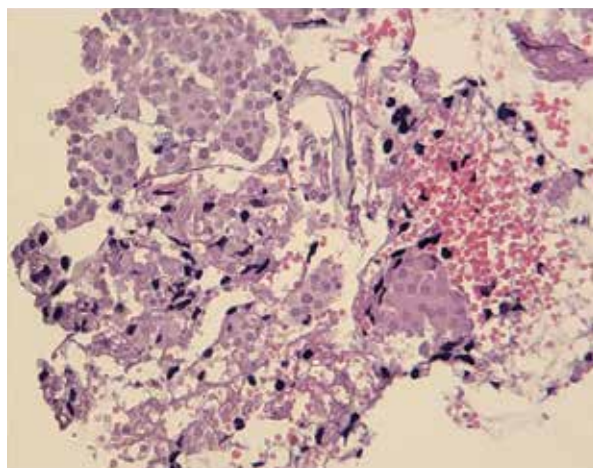


Figura 2. Tumor neuroendocrino tímico. Células pequeñas con presencia de necrosis y calcificación.

estudio histopatológico y de marcadores inmunofenotípicos^[10] (Tablas 1 y 2). De esta manera se logró determinar el diagnóstico del presente caso como CA de timo con invasión a vena cava superior.

Según el nuevo sistema de clasificación de estadios TNM (tumor-node-metastasis) para neoplasias epiteliales tímicas, el tumor se encontraba en el estadio IIIA (T3N0M0); T3 por compromiso de vena cava superior; N0 por no presentar compromiso ganglionar y M0 por ausencia de metástasis en pleura, pericardio o sitios distantes^[11-12]. Detterbeck F, et al.^[12] en su estudio encuentra en el estadio IIIa una tasa de recurrencia y muerte de 31% y 18% respectivamente; asimismo menciona que estas tasas aumentan con el estadio.

Dentro de las investigaciones realizadas el tratamiento primario de elección es la resección quirúrgica, siempre y cuando el paciente presente una adecuada función pulmonar y sus condiciones clínicas lo permiten. Cabe señalar que el manejo de los tumores de timo debe ser discutido en un equipo multidisciplinario y en centros con experiencia en el manejo oncológico de estas neoplasias. Diferentes Guías internacionales, como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), consideran la quimioterapia o radioterapia en enfermedad irresecable, pero con eficacia limitada para prolongar la supervivencia^[13]. En el

Tabla 1. Criterios diferenciales entre carcinoide típico, atípico y datos del paciente, Adaptado de Rey D, et al.^[3]

CARCINOIDE TÍPICO	CARCINOIDE ATÍPICO	PACIENTE
< 2 mitosis/2mm ²	Morfología Carcinoide	mitosis 0-1/2 mm ²
Necrosis ausente	2-10 mitosis /2 mm ²	presencia de necrosis
*Ki 67 < 5 %	Necrosis punteada	Ki 67 = 12%
	Ki 67 = 5-20%	

*El ki67 es un indicador de multiplicación celular

Tabla 2. Inmunohistoquímica, Adaptado de Bohnenberger H, et al.^[4]

CARCINOIDE ATÍPICO	PACIENTE
CD 56 (+)	CD 56 (+)
Panqueratina (+)	Panqueratina (+)
Sinaptofisina (+)	Sinaptofisina (+)
TTF -1 (-)	TTF -1 (-)
Ki 67 = 5-20% *	Ki 67 = 12%

*Según Rey D, et al [3]

caso de enfermedad metastásica extratorácica, se recomienda quimioterapia sistémica sola. Los regímenes de tratamiento sistémico incluyen: preferido: carboplatino/paclitaxel; otros regímenes recomendados: cisplatino/etopósido (EP), cisplatino/doxorubicina/prednisona (CAP), cisplatino/doxorubicina/vincristina/prednisona (ADOC), cisplatino/etopósido/ifosfamida; segunda línea y subsecuentes: análogos de somatostatina (octreotide, lanreotide), everolimus, lenvatinib, pemetrexed, sunitinib, pemetrexed, ifosfamida, capecitabina/gemcitabina, pembrolizumab^[13].

A pesar de las limitaciones descritas en los tratamientos para enfermedad irreseccable aún se recomienda quimioterapia y/o radioterapia; Zhu S, et al.^[7] sugieren el uso de protocolos que contienen regímenes basados en platino, como cisplatino + etopósido o carboplatino + paclitaxel.

Otros estudios como los realizados por Wang X, et al.^[14] demuestran que la combinación de capecitabina (CAP) y temozolomida (TEM) llamada también como régimen CAPTEM puede ser efectivo y bien tolerado para el tratamiento de CA de timo, aunque sugieren mayor evidencia para validar su eficacia.

Al paciente se le realizó radioterapia externa (por la emergencia oncológica) asociada a quimioterapia sistémica (Cisplatino-Etoposido) debido a que la resección tumoral no fue posible por la gran carga tumoral y compromiso de vena cava superior, condicionando a un SVCS y haciendo que la tumoración fuera irreseccable. Según Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST)^[15] se observó una respuesta parcial al tratamiento, evidenciada mediante TAC torácica, al encontrarse una reducción de más del 50% de la masa mediastinal (4.9x4.1x6.3cm³).

Contribución de los autores: LG, CE, JF, SG, AG, AR, concibieron y diseñaron la investigación, redactaron y aprobaron la versión final del artículo. LG y AR participaron en la recolección, análisis e interpretación de los datos. LG, CE, JF, SG, AG, participaron en la elaboración, revisión crítica del artículo y en la aprobación de su versión final. Todos se responsabilizan por el contenido del artículo y se comprometen a responder adecuadamente

las preguntas que pudieran ser necesarias para garantizar la precisión de los datos e integridad de cualquier parte de su investigación

Potenciales conflictos de intereses: Los autores del presente manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado

ORCID

Lesli Alexandra García-Florian, <https://orcid.org/0000-0001-8135-6938>

Cynthia Katherine Espinola-Rivera, <https://orcid.org/0000-0001-8129-6672>

Jorge Jonathan Florian-Basilio, <https://orcid.org/0000-0003-4739-4118>

Stephany Fiorella Gómez-Ramírez, <https://orcid.org/0000-0003-0687-9303>

Angie Lisset Gálvez-Ocaña, <https://orcid.org/0000-0001-9224-3656>

Arnold Frank Rodríguez-Benites, <https://orcid.org/0000-0003-4221-398X>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arce C, Ayala J, Cuevas J, Duarte A, Garay C, Gutiérrez G, et al. Frecuencia, clasificación y patología de los tumores de mediastino. Cir parag. 2018; 42 (2): 17-22.
- Cameron R, Loehrer P, Marx A, Lee P. Neoplasm of the Mediastinum. In: De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer Principles & Practices of Oncology. 11° ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. 1274-95.
- Rey D, Parpaglione C. Tumor carcinoma atípico de timo. RAMR. 2018; 18(4): 239-44.
- Bohnenberger H, Dinter H, König A, Ströbel P. Neuroendocrine tumors of the thymus and mediastinum. J Thorac Dis. 2017; 9(15): 1448-57.
- Storberg J, Berry M, Tazelaar H. Thymic neuroendocrine (carcinoid) tumors. UptoDate. [Internet]. 2018 [Citado el 23 de mayo del 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/thymic-neuroendocrine-carcinoid-tumors?source=autocomplete&index=0~3&search=tumor%20neurp&fbclid=IwAR2_oNH-NfO1-1CSYHaFfOYUgfX_5Fpi7qN96KEiwQtL5e6zxLOR8IGU-SuA#H703971818.
- Rindi G, Klimstra D, Abedi-Ardekani B, Asa S, Bosman F, Brambilla E et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Modern Pathology. 2018; 31(12):1770-86.
- Zhu S, Tang Z, Zhi W, Xiang S, Sheng B. Invasive atypical thymic carcinoid: three case reports and literature review. OncoTargets and Therapy. 2016; 9: 6171-6.

8. Ben J, Zaibi H, Ben M, Dhahri B, Aouina H. Une tumeur rare du médiastin: le carcinoïde atypique du thymus. *La Tunisie Medicale*. 2015; 93(11):807-8
9. Moran C, Suster S. Neuroendocrine Carcinomas (Carcinoid Tumor) of the Thymus A Clinicopathologic Analysis of 80 Cases. *Am J Clin Pathol* 2000;114(1):100-10.
10. Ventura L, Gnetti L, Silini E, Rindi G, Carbognani P, Rusca M, Et al. Primary atypical carcinoid tumor of the mediastinum: a very rare finding. *J Thorac Dis*. 2017; 9(4): 367-72.
11. Ackman J. Clinical TNM staging of thymic epithelial malignancies. *Mediastinum*. 2019;3 (5):1-3. doi: 10.21037/med.2019.01.04
12. Detterbeck F, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(9): 65–72.
13. Ettinger D, Wood D, Aisner D, Akerley W, Bauman A, Bruno D, et al. Thymomas and thymic carcinomas. NCCN Guidelines. V1.2021 [Internet]. 2020. [Citado el 28 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>
14. Wang X, Li Y, Duan J, Chen Y, Yuan B, Qi Z, Et al. Capecitabine and Temozolomide as a Promising Therapy for Advanced Thymic Atypical Carcinoid. *Oncologist*. 2019; 24(6): 798-802. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0291.
15. Persigehl T, Lennartz S, Schwartz L. iRECIST: How to do it. *Cancer Imaging*. 2020;20(2):1–7. doi: 10.1186/s40644-019-0281-x.