

11237
Zej
137



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" ISSSTE.

**TIMOMA Y ENFERMEDAD DE HODGKINS
CONCOMITANTE EN UN PACIENTE PEDIATRICO**

Presentación de un caso y revisión de la literatura

T E S I S

Que para obtener el título de:
Especialidad en Pediatría Médica

Presenta:
Dr. César Virgen Ortega



Dr. Guillermo Carpio Gutiérrez
Titular del Curso de Posgrado
en Pediatría Médica

Dra. Carmen Tello Gamboa
Coordinador de Tesis

México, D. F.

1982-1984

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	2
III.	Funciones Normales del Timo	4
IV.	Definición	6
V.	Anatomía Patológica	7
VI.	Cuadro Clínico	12
VII.	Diagnóstico	18
VIII.	Diagnóstico Diferencial	20
IX.	Pronóstico	25
X.	Tratamiento	26
XI.	Presentación del Caso	27
XII.	Discusión	29
XIII.	Conclusiones	31
XIV.	Bibliografía	32

INTRODUCCION

Los timomas son rarísimos en los niños (18). Pero son masas debidas a varias reticuentoteliosis. En escolares y puberes los timomas ocurren raramente con o sin manifestaciones (8).

Las neoplasias primarias mediastinales que requirieron exploración quirúrgica para el diagnóstico o terapia definitiva -- son poco frecuentes en niños menores de 15 años comparados con -- los adultos. La baja incidencia y la relativa inexperiencia ocasiona problemas para la valoración clínica (10).

Aproximadamente en las dos terceras partes de los lactantes y niños con una masa mediastinal existen síntomas, pero en muchos la lesión es un hallazgo casual al practicar una radiografía de tórax.

El interés de presentar el único caso encontrado hasta el momento en el Hospital General "Dr. Darío Fernández", es realizar una exhaustiva revisión de la literatura existente sobre los timomas y linfomas de timo, correlacionar los hallazgos anatomoclínicos de nuestro paciente y compararlos con lo descrito en la literatura sobre este tema. Así mismo presentar las corrientes actuales de diagnóstico de este tipo de pacientes y las dos escuelas existentes, una de las cuales acepta la presencia de enfermedad de Hodgkins del timo y timoma concomitantes, presentando sus experiencias y hallazgos referidos así como los datos existentes por la otra escuela que no acepta la existencia de dicha asociación. Pretendo presentar los estudios actuales para el diagnóstico de dichas neoplasias y los esquemas de manejo.

En esta investigación presentamos el único caso de timoma y enfermedad de Hodgkins del timo concomitante en un paciente pediátrico masculino de 10 años de edad ocurrida en nuestra unidad hospitalaria.

ANTECEDENTES

Los timomas son tumoraciones raras en la edad pediátrica, se presentan más frecuentemente en la edad adulta, alrededor de los 50 años, acompañados hasta en un 44% de los casos de Miastenia -- Cravis y hasta en un 38% de malignización, siendo estos dos factores los que determinan el pronóstico (4).

La presencia de tumores o neoplasias en mediastino durante los primeros años de vida se diagnóstica o se encuentra rara vez y no obstante de tratarse de padecimientos graves, su estructura histológica es benigna en un alto porcentaje de los casos (25). Se diagnostican frecuentemente en forma tardía o se encuentran como hallazgos radiológicos en exámenes de rutina (10).

Son pocos los casos de timoma en niños reportados en la literatura, el rango de edad es de 9 meses a 15 años con una media a los 9 años y una predilección por el sexo masculino (10).

Frecuentemente los síntomas producidos por dichas masas mediastinales están en relación principalmente con el tamaño y los órganos desplazados o interferidos en sus funciones y con las complicaciones propias del tumor (24). Está sintomatología originada por frecuentes errores diagnósticos, por lo cual al realizarse el diagnóstico adecuado la enfermedad se encuentra muy avanzada, -- con un pronóstico fatal a corto plazo.

El timoma tiene una velocidad de crecimiento variable en los niños generalmente se comporta como maligno en esta época de la vida, invadiendo pleura, pericardio y pulmones y otras estructuras mediastínicas. A través de la invasión del diafragma puede propagarse a hígado y retro peritoneo, pero generalmente las metástasis quedan confinadas al tórax (4).

Antes de aceptar una neoplasia primaria de timo, debe descartarse la posibilidad de teratoma o cualquier tipo de linfoma, --
pues muchas veces es imposible determinar si es crecimiento de la
glándula verdaderamente una neoplasia o si se trata meramente de -
una hiperplasia marcada del timo (4).

FUNCIONES NORMALES DEL TIMO

El timo contiene una área cortical con gran cantidad de células linfoides (cúmulos), una médula, una cápsula fibrosa, grandes trabéculas que lo dividen en lóbulos, y un hilio por el que entran arterias y salen venas y linfáticos. El timo difiere de los ganglios linfáticos en tres aspectos importantes; 1) normalmente no posee folículos linfoides. La corteza consiste en numerosos linfocitos pequeños y muchas células en división de la serie linfocítica. 2) El estroma reticular es principalmente de origen epitelial (tercera bolsa branquial), no mesodérmico, aunque suelen estar presentes algunas células reticulares mesodérmicas. La médula contiene restos de "islotos" de tejido epitelial, que se presentan en forma de anillos concéntricos de tejido eosinófilo conocidos con el nombre de corpúsculos de Hassall. 3) La médula no contiene sinusoides, sino que es una armazón reticular de epitelio en el cual hay un gran número de linfocitos. No obstante, puede diferenciarse la corteza de la médula, porque los linfocitos son mucho más numerosos en la primera. No hay linfáticos aferentes en el timo. La corteza es una área de reproducción celular constante y se cree que el recambio completo de células ocurre cada 3 a 4 días. La función primaria del timo en el adulto normal es la producción de linfocitos tímicos (timocitos). Sin embargo, solo el 1 X 100, en promedio de los linfocitos producidos abandona el timo; el 99% restante es destruido localmente (28). El timo es importante en el desarrollo de la resistencia inmunitaria de tipo celular. La maduración normal de las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y la acumulación periarteriolar de linfocitos, en la pulpa blanca del bazo (zona timo dependiente). Quizá intervenga en dicha maduración un factor soluble producido por el timo (timosina).

Se ha aplicado el término de células T al linfocito que se origina en el timo a partir de células primitivas provenientes de la médula ósea, y que del timo pasa a la circulación hasta localizarse en las áreas timodependientes de otros órganos linfoides -- (28).

Se ha comprobado la capacidad de las células T para intervenir en numerosos y al parecer diversos fenómenos inmunitarios, y gracias al estudio de los mecanismos de estas reacciones se han identificado subpoblaciones funcionales de dichas células. La estimulación antígenica en órganos timo-dependientes induce la proliferación y diferenciación de células T, que resulta en la producción de gran cantidad de linfocitos sensibilizados de modo específico que interviene en las reacciones de hipersensibilidad -- tardía (28).

Algunas poblaciones de células T no sólo incrementan la producción de anticuerpos, sino que de hecho las suprimen (28). Al parecer, estas células T supresoras y T auxiliadoras cumplen una función importante en el control de las respuestas inmunitarias -- (28).

DEFINICION

Se define al timoma como toda neoplasia benigna o maligna que se origina de los componentes de células que integran al timo.

En la lactancia y en los primeros años de vida el gran tamaño del timo en relación al mediastino, causa ensanchamiento mediastínico anterior que se observa en la radiografía de tórax, que es una escotadura característica identificable a menudo en proyecciones posteroanterior y oblicua que separa al borde inferior del timo de la silueta cardíaca. Si bien este agrandamiento fisiológico puede ser apreciado por radiología, rara vez es causa de síntomas de obstrucción de vías aéreas. Una sombra cardiotímica de aspecto normal puede ser estudiada con mayor precisión por medio de radiografías seriadas de tórax (30).

De los pocos casos publicados en la literatura, se encuentran por igual en ambos sexos y en los niños se encuentran más a menudo de tipo maligno a diferencia del adulto (4).

El timoma típico está bien encapsulado, en ocasiones con grandes placas calcificadas y variando el peso desde pocos gramos hasta algunos hectogramos (4).

No parece haber diferencia macroscópica entre los timomas que permanecen encapsulados y aquellos que se extienden e invaden las estructuras del mediastino (4).

La enfermedad de Hodgkins es el linfoma más frecuente del mediastino. Puede involucrar los ganglios linfáticos, timo o ambos y más tarde infiltrar los tejidos blandos adyacentes y pulmón. De los cuatro tipos histológicos reconocidos la variedad más frecuente es la esclerosis nodular que se refiere casi siempre exclusiva del mediastino seguida por el de la celularidad mixta. Los restantes tipos histológicos son más bien raros (15).

ANATOMIA PATOLOGICA

ENFERMEDAD DE HODGKINS PRIMARIA DEL TIMO.- Macroscópicamente la neoplasia generalmente es nodular o multilobulada, adherido a estructuras circunvecinas, pueden observarse igualmente nódulos sa télites que probablemente representan compromiso de ganglios linfáticos adyacentes.

Al corte se observan nódulos de diversos tamaños, blanco grisáceos rodeados por bandas de tejido fibroso. Rara vez se observan focos de necrosis y quistes (16).

Microscópicamente las áreas fibrosas dan un aspecto nódular de bandas gruesas de tejido fibroso colagenizado, las bandas a diferencia de los timomas no se anastomosan, dan angulaciones de 45- a 70 grados, sino más bien adoptan forma redondeada, la composición nódular linfoide es mixta con proporciones que varían de un caso a otro, predominan los linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, la célula lacunar y en menor cantidad las células de Red-Sternberg (16).

La participación tímica se hace evidente por el hallazgo de corpúsculos de Hassall y nidos de células epiteliales escamosas entre los nódulos linfoideos, los quistes frecuentemente están revestidos de epitelio escamoso y rara vez por epitelio cilíndrico ciliado (16).

TIMOMA .- Macroscópicamente aproximadamente el 90% de los timomas presenta una cápsula de tejido fibroso de grosor variable que puede contener grandes placas calcificadas. En 17% de los casos la superficie externa es lisa de aspecto ovoide y redondeada, dando un aspecto multilobulado. Una propiedad invasiva se observa macroscópicamente como infiltración de bandas gruesas de tejido fibroso a estructuras circunvecinas así como su adherencia a los mismos (16).

El tamaño varía de un paciente a otro, los más pequeños han - medido 1 milímetro y representan hallazgos microscópicos incidentales, el tumor más grande reportado midió 34 X 18 X 16 cm. con un peso de 5700 grs. Al corte la superficie es grisacea rosada en -- 88% de los casos. Los septos fibrosos dividen al tumor en lóbulos siendo esto una de las principales características de los timomas. Los tumores grandes en 60% y en un 38% en los pequeños, los focos de necrosis son menos comunes que los cambios quísticos pero se relacionan con los timomas predominantemente linfocíticos, pero su incidencia alcanza 38%. Los tumores pequeños generalmente es fácil reconocer el timo neoplásico que se encuentra adyacente y rechazado (16).

Hallazgos microscópicos.- Microscópicamente se observa una cápsula fibrosa gruesa y pueden observarse focos de calcificación. De la cápsula penetran a la masa neoplásica bandas gruesas de tejido fibroso y la dividen en nódulos de diverso tamaño, la mayoría son de bordes angulados geográficos u ondulantes la interfase entre estas bandas de tejido fibroso y el parénquima neoplásico es abrupta.

En el 96% de los casos el parénquima neoplásico está constituido por una mezcla de diversas proporciones de células epiteliales y linfocitos. En el 4% restante únicamente están presentes células epiteliales. Algunos autores consideran que las neoplasias constituidas exclusivamente de linfocitos no deben clasificarse como timomas si no como linfonos que involucran al timo (16).

Las células epiteliales neoplásicas varían desde células ovales o redondas grandes y pequeñas hasta de aspecto fusiforme, lo cual ha servido para las clasificaciones. En una serie de 64 timomas, 82% estaban compuestos de células redondas u ovales, un 12% de células fusiformes y el restante 18% una mezcla de ambos tipos

Casos raros de células claras epiteliales han sido descritos. En los timomas típicos las figuras mitóticas están ausentes o son extremadamente escasas, en otros casos más raros las células epiteliales muestran un gran tamaño y aspecto bizarro, con hiper cromafía nuclear y actividad mitótica elevada, tales hallazgos no son indicativos de malignidad. Son ocasionales los casos de carcinomas de células escamosas típicas (16).

En algunos casos de timomas linfoepiteliales se observa un aspecto de "cielo estrellado" y representa macrófagos esparcidos que contienen detritus nucleares fagocitados, el componente linfocítico en todos los casos de timomas son de aspecto benigno maduro. Los patrones de disposición de las células epiteliales varía desde células epiteliales entremezcladas con linfocitos, aisladas y en grupos, el escamioide típico, pseudohemangioma pericitoides, fibrosarcomatoide, patrón sólido, patrón trabecular, disposición en rosetas y pseudo rosetas, (empalizada de células epiteliales alrededor de los vasos), patrón pseudo glandular, papilar diferenciación medular. Pueden coexistir patrones diferentes (16).

TIPOS HISTOLOGICOS, 65 TIMOMAS

1.- Predominante Epitelial	30
Fusiforme	7
Pseudo Rosetas	4
2.- Predominio Linfocítico	23
3.- Mixto	12

Tomado de William R. Salyer
Cáncer 37: 229-249, 1976.

CLASIFICACION DE TIMOMAS
MALIGNOS

- 1.- Sin o con atipias citologicas mínimas.
 - a) con invasión local (forma más común)
 - b) con invasión linfática hematológica verdadera (raro).
 - 2.- Citologicamente maligno (igual a carcinoma tímico)
Variantes Morfológicas
 - a) carcinoma escamoso
 - b) linfoepiteloide
 - c) carcinoma de células claras
 - d) sarcomatoide (microscopia electronica-necesaria para diagnóstico diferencial de otros carcinomas)
 - e) indiferenciado (microscopio electronico necesario para el diagnóstico diferencial con linfoma histiocitico y tumor de células germinales).
-

Tomado de Levine, Rosai
Human Pathology (16).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL POR MICROSCOPIO ELECTRONICO DE NEOPLASIAS DE MEDIASTINO ANTERIOR

PARAMETROS	TIMOMA (CELULAS EPITELIALES)	CARCINOIDE TIMICO	LINFOMA LINFOCITICO POBREMENTE DIFERENCIADO	ENFERMEDAD DE HODGKINS	SEMINOMA
DESMOSOMAS	FRECUENTES	OCASIONAL	AUSENTE	AUSENTE	OCASIONAL
HACES DE TONOFILAMENTOS	PROMINENTES	OCASIONAL	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTES
PROCESOS CELULARES ELONGADOS	PROMINENTES	POCO APARENTES	POCO APARENTES	AUSENTES	RARO
NUCLEOLO INCLUSIONES	POCO APARENTE	POCO APARENTE	POCO APARENTE	APARENTE	APARENTE
NUCLEARES LAMINA BASAL	AUSENTE APARENTE	AUSENTE POCO APARENTE	FRECUENTE AUSENTE	OCASIONAL AUSENTE	AUSENTE AUSENTE
RESPUESTA GRANULOMATOSA	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	OCASIONAL	FRECUENTE
GRANULOS DE CORAZON DENSOS	AUSENTE	NUMEROSOS	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE

ROSAI AND LEVINE: TUMORS OF THE THYMUS
AFIP SECOND SERIES FASCICULE 13 1976

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL POR MICROSCOPIO ELECTRONICO DE NEOPLASIAS DE MEDIASTINO ANTERIOR

PARAMETROS	TIMOMA (CELULAS EPITELIALES)	CARCINOIDE TIMICO	LINFOMA LINFOCITICO POBREMENTE DIFERENCIADO	ENFERMEDAD DE HODGKINS	SEMINOMA
DESMOSOMAS	FRECUENTES	OCASIONAL	AUSENTE	AUSENTE	OCASIONAL
HACES DE TONOFILAMENTOS	PROMINENTES	OCASIONAL	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTES
PROCESOS CELULARES ELONGADOS	PROMINENTES	POCO APARENTES	POCO APARENTES	AUSENTES	RARO
NUCLEOLO	POCO APARENTE	POCO APARENTE	POCO APARENTE	APARENTE	APARENTE
INCLUSIONES NUCLEARES	AUSENTE	AUSENTE	FRECUENTE	OCASIONAL	AUSENTE
LAMINA BASAL	APARENTE	POCO APARENTE	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE
RESPUESTA GRANULOMATOSA	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	OCASIONAL	FRECUENTE
GRANULOS DE CORAZON DENSOS	AUSENTE	NUMEROSOS	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE

CUADRO CLINICO

La sintomatología originada por éstas tumoraciones no es específica y se refiere en la literatura que la mayoría de los tumores intratorácicos ocasiona una sintomatología similar.

Silva Cuevas y Cols. (25), en su revisión de masas intratorácicas en niños refieren que los síntomas están en relación - principalmente con el tamaño y los órganos que desplazan o interfieren en sus funciones o en las complicaciones propias del tumor.

El primer lugar en la sintomatología lo ocupa la insuficiencia respiratoria, tos, disnea y cianosis, tiraje, dolor tóraco estridor y a veces signos de infección pulmonar. En sistema cardiovascular puede haber desplazamiento del área cardíaca, ingurgitación venosa y desarrollo importante de circulación colateral a través de venas yugulares y mamarias, derrame pericárdico o pleural y edema en cuello consecutivos a la estasis vascular, insuficiencia cardíaca derecha e izquierda de mayor o menor grado, e insuficiencia circulatoria en los casos de alteraciones vasculares. El desplazamiento de esófago con dificultad para deglutir es raro y siempre tardío, al igual que la creación de fistulas de las masas quísticas a vías respiratorias o digestivas (25).

Además de las fistulas señaladas, se pueden presentar en la tumoración la hemorragia e infección, agravando el pronóstico, pues hacen agudo un cuadro clínico generalmente progresivo y lento. - La fiebre, anemia, astenia, anorexia y otros síntomas generales - son de los casos avanzados, al igual que la protrusión tumoral en el hueco supraclavicular o espacios intercostales (25).

Los tumores tienen diferentes síndromes clínicos acompañantes lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico.

A continuación referimos la sintomatología clínica referida en algunos de los casos de tumores reportados en niños:-

En un caso reportado por Belio Castillo (4) refiere como sin tomatología predominante tos, acompañada en ocasiones de cianosis intensa. El paciente fue internado por crisis de insuficiencia respiratoria y por ir en aumento dicha insuficiencia se intervino quirúrgicamente.

Jane Chaten y Cols. (8), reportan su caso como un hallazgo al realizar una radiografía de tórax de rutina. Aunque la serie de Dehner y Cols, (10) presenta las más variadas formas sindrómicas y es el mejor ejemplo de la variación y de lo impresionante que son los síntomas del timoma en los niños y la rápida evolución de los signos y síntomas que incluyen disnea, cianosis que muchas veces se describe como una clara infección de las vías aéreas superiores, durante un período de pocos días y en algunas ocasiones de horas se desarrolla el síndrome de vena cava superior. Y en dos de sus casos reportados, en uno el timoma se asociaba a aplasia de serie roja y otro a metástasis diseminadas.

Un muchacho de 14 años estudiado por Reihnhof y Graf es uno de los pocos ejemplos pediátricos de miastenia gravis por timoma aunque Silva Cuevas (25), reporta en su serie tres femeninas de timoma asociado a miastenia gravis. Además se reporta una femeni na de 13 años donde se asocio timoma maligno con leucemia aguda. Salyer (23) refiere en su revisión de carcinoide en población general tres pacientes pediátricos donde este se encontraba asociado a síndrome de Cushing.

En conclusión se puede decir que el crecimiento exagerado del timo es una entidad que puede dar obstrucción de vías aéreas superiores parcial por compresión de traquea y bronquios cuyas manifestaciones clínicas de tiro supraesternal o intercostal, estri dor y predisposición a procesos inflamatorios alarman a los padres. Los síntomas predominantes encontrados son, tos, infecciones recurrentes de vías aéreas superiores, edema periorbitario, -

disfagia, dolor en el pecho, disnea, crisis de insuficiencia respiratoria, cianosis, soplos cardíacos, fiebre, fatiga, miastenia-gravis, aplasia de serie roja, y en ocasiones no se reporta ningún cuadro clínico y se refieren los pacientes como hallazgos radiograficos en exámenes de rutina (4,8, 10, 21, 25).

REVISIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DE LOS TUMORES TIMICOS EN NIÑOS

Autor	Edad	Sexo	Características Clínicas	Hallazgos Morfológicos	Comentario
Foot y Harrington	2 A	F	Disfagia, tos paroxística masa mediastinal hilar izquierda, derrame pleural sanguíneo	Característica nodular de aspecto blanquecino generalmente. La masa es de 10 X 9 X 8. Timoma mixto con implantes pleurales.	Murió dos meses después.
Neal y Menten	10 A	M	Tos, fiebre, pequeños accesos de disnea.	Biopsia solo de la gran tumoración mediastinal. Timoma Mixto.	Vive libre de síntomas después de radioterapia (2 años)
Adams	13 A	F	Fiebre, fatiga, disnea, disfagia de 6 semanas.	Masa mediastinal anterior no resecable, firme, lobulada blanquecina de 10 X 15 X 2 cm. de 2500 grs. con metastásis a distancia. Timoma maligno.	Murió 6 meses después

Halpern	4 A	M	Tos de 4 meses, fiebre, - infecciones respiratorias frecuentes.	Masa lobular encapsu- lada de 7 X 2.5 cm.-- de 315 grs. grisacea- dividida por múlti -- ples quistes (timoma- mixto).	Vive sin re- currencias - 3 años.
Seminario de Cáncer	14 A	M	Disnea, Cianosis y miaste- nia gravis.	Tumor mediastinal an- terior y posterior con extensión hilar y pul- monar (miocarditis de- células gigantes). Ti- moma mixto.	Murió 4 días después del- ingreso.
Talerman y Amigo	5 A	M	Cortos períodos de disnea anemia, frecuentes infec- ciones respiratorias, dis- minución de peso de 2 me- ses de evolución.	Masa lobular encapsula- da de 5 X 4 cm. Timo- ma Epitelial con focos de células fusiformes.	Murió con a- nemia aplas- tica un mes- después.

Smith	15 A	M	Disfagia, dolor toracico disminución de peso, do- lor toracico posterior - bajo de 3 meses de evo - lución.	Tumor de 34 X 18 X 16 cm. peso 5700 grs. Timoma E- piteloide.	Vive
Akeda y Ishii	9 A	M	Síndrome de vena supe -- rior, 5 días.	Masa nodular de 2 cm. en- el lóbulo derecho del ti- mo con múltiples implanta- ciones pleurales y peri - cardicas. Timoms epite - lial.	Murió una se- mana después.
	9 M	M	Fiebre. disnea, cianosis (antecedentes de sibilan- cias en el paciente).	Tumor lobulado con necro- sis focal de 85 grs. de - 8 X 7 X 6 cm. Timoma lin- focitico.	Murió una se- mana después.

Tomado: De Loui F. Dehner.

THYMUS RELATED TUMORS AND TUMOR-LIKE LESSIONS IN CHILDHOOD WITH
RAPID CLINICAL PROGRESSION AND DEATH.

Human Pathology -Vol. 8, No. 1 Enero 1977.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realizará por los síntomas clínicos orientadores mostrados. (Ver cuadros de sintomatología de los casos recopilados por Dehner y Cols.) aunque algunos de los casos reportados en la literatura son asintomáticos y los pacientes se han encontrado como hallazgos radiológicos.

Por lo regular los exámenes de laboratorio que se realizan sistemáticamente se obtienen resultados normales a excepción de los casos asociados a anemia aplásica, leucemia o alteraciones endocrinológicas.

La radiografía de tórax son el medio más fácil para el diagnóstico de los timomas. Las placas se deben realizar en proyecciones posteroanterior y lateral para facilitar la localización de la lesión.

Sin embargo Gilbert y Cols. relatan en su revisión sobre el diagnóstico por métodos de gabinete que Bron y Cols. fallaron al detectar cuatro de los 69 casos de timoma en una rutina de radiografías de tórax PA y lateral. La dificultad en detectar mediastino anterior ha dejado atrás otros estudios diagnósticos como tomografía convencional, neumomediastino y estudios radionucleares. El mayor triunfo consiste en realizar la tomografía axial computalizada de mediastino, en un estudio realizado por Mink el cual concluyó que el TAC dió pronóstico o información terapéutica en 6 pacientes con timoma sospechado todos los cuales tuvieron radiografía de tórax sugestivos de timoma (12).

Gilbert y Cols. (12), consideran que un TAC de tórax con un buen corte mediastinal deberá ser fuertemente considerado en todos los pacientes con miastenia gravis.

Desde la introducción de las técnicas radiológicas de fluoros

copia monitorizada por televisión, diferentes autores han llamado la atención al uso de la aguja de punción fina para los tumores - tímicos. Dahlgren y Cols. (10), refieren en su serie de timomas- estudiada por medio de este método que es posible el diagnóstico- de varios tipos de tumoración mediastinal anterior con la biopsia por aspiración con aguja fina y citología y que en algunos casos- también es posible hacer la subclasificación de timomas y se pue- de repetir el procedimiento cuando el material obtenido en la pri- mera aspiración no es adecuado (10),

Con el anterior método en ocasiones se evita la toracotomía- en pacientes con lesiones muy avanzadas en los cuáles la cirugía- es muy peligrosa (10).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los tumores mediastínicos pueden producir síntomas por su tamaño y consistencia, o especialmente por compresión o invasión -- real de diversas estructuras como bronquios, vena cava superior - o médula espinal. Los síntomas que suelen aparecer son tos, disnea y dolor, este último es más común con los tumores malignos. Sin embargo aproximadamente la mitad de los niños están asintomáticos y sus lesiones se descubren durante el examen radiográfico de tórax (25, 31).

TUMORES NEUROGENOS: Los tumores neurogénicos primarios intratorácicos suelen clasificarse según su origen. Los que contienen todos los componentes nerviosos son los neurofibromas. En niños puede relacionarse con la neurofibromatosis generalizada de Von Recklinghausen, pero se explican solamente un pequeño porcentaje de los tumores neurogénicos primarios de tórax. Los tumores originados en la vaina nerviosa son los neurilemomas que son poco frecuentes y casi siempre benignos en los niños (25, 31).

El neuroma plexiforme consiste en tejido nervioso entremezclado con masas fusiformes, a menudo se asocia con anomalías esqueléticas y neurológicas.

Los tumores neurogénicos pueden producir síntomas por los efectos de las catecolaminas circulantes. En sujetos con neuroblastomas y ganglioneuroblastoma en tórax se han observado diversos grados de aumentos de la concentración en orina, de sustancias vasoactivas, sus precursores y metabolitos. Los signos y síntomas -- más frecuentes han sido, hipertensión, diarrea, diaforesis, palidez y palpitaciones. Han sido útiles en el período de vigilancia la estimación de los metabolitos de catecolaminas, suero y orina para valorar la eficacia del tratamiento y descubrir recidivas an

tes que aparezcan los signos clínicos (31,25).

El diagnóstico de tumor neurogénico es sugerido por las pruebas radiológicas de una masa en la parte posterior del mediastino y en particular, los neuroblastomas pueden tener zonas punteadas de calcificación diseminadas, signo que es diagnóstico (31, 25).

DUPLICACION DE TUBO DIGESTIVO: Las duplicaciones del tubo digestivo con localización intratorácica son quistes mediastinales característicos de la primera infancia; la edad de presentación es desde el período neonatal en adelante, pero en promedio la mayor parte se diagnostica antes de los 6 meses. La sintomatología es, insuficiencia respiratoria, infección, desnutrición. Se identifican con radiografía de tórax por su situación posterior, más frecuentemente en la parte media, son bien limitadas y redondas (31, 25.)

QUISTES BRONCOGENOS: En los adultos los quistes broncogénicos suelen ser asintomáticos, pero los primeros años de la vida, a menudo producen síntomas, causan alteraciones respiratorias y aumentan la susceptibilidad a las infecciones. La posibilidad de que estos efectos dependan de alteraciones como bronquiectasia y sequestración pulmonar, a menudo lleva a la práctica de broncoscopia, broncografía e incluso ortografía (31).

TERATOMAS MEDIASTINICOS: Los teratomas son tumores de las tres capas germinativas y sus tejidos son extraños a la región donde están situados. Suelen contener tejidos propios de piel, dientes, huesos, cartílagos, nervios, vasos, zonas de aparato digestivo y respiratorio. Son de manera predominantes sólidos o quísticos pero a menudo son una mezcla de ambos. El "quiste dermoide" es el nombre que se ha dado al teratoma quístico que ha generado básicamente productos ectodérmicos; cerebro, dientes, material sebáceo y epitelio escamoso.

casi todos los teratomas mediastínicos son benignos, la mayor parte de los teratomas mediastínicos son sintomáticos durante los años de la niñez, si bien incluso se han publicado casos de tumores enormes que produjeron síntomas desde el nacimiento.

Los síntomas se manifiestan cuando la lesión por su volumen comprime el parénquima pulmonar o bronquios vecinos. El contenido del teratoma puede infectarse por vía hematógena o por comunicación a los bronquios. La neumonitis secundaria por la rotura del teratoma en el tejido pulmonar adyacente puede producir expectoración de componentes del teratoma como material sebáceo o pelo. La masa en situación anterior que aparece en la radiografía de tórax, puede ser identificada de manera más específica por la calcificación característica de un diente o la disposición en capas de contenido lípido o un quiste dermoide (31).

HIGROMA QUÍSTICO: El higroma quístico es un tumor benigno congénito de origen linfático cuyas cavidades multiloculadas están cubiertas de endotelio. Esta lesión está situada con mayor frecuencia en el cuello, y pocas veces lo está en el mediastino. Sin embargo la extensión del tumor cervical puede abarcar el mediastino. Se refiere que la mayoría de los casos se encuentran antes de los 4 años de edad.

La lesión cervicomedialística suele ser obvia en el examen, porque está en parte en el cuello, y especialmente en los lactantes, puede coexistir con alteración respiratoria importante. Sin embargo el tumor estrictamente mediastínico puede no causar síntomas, y con mayor frecuencia se le descubre en el grupo de pacientes de mayor edad y ancianos. Cuando es palpable en el cuello suele ser muy blando y mal delimitado. La radiografía de tórax muestra una zona densa de tejidos blandos, a menudo en la parte anterior posterior del mediastino (31).

ANGIOMAS: La distorsionada formación de vasos, lagos y linfáticos sanguíneos en mediastino provoca masas de gran tamaño que causan fenómenos compresivos sobre vías aéreas o venosas principalmente. Estando limitados por pleura mediastinal y esternón, dan imágenes radiológicas muy semejantes a las masas descritas; son posteriores o hacen salientes en hueco supraesternal al elevar la presión intratorácica. Cuando se infectan sangran, crean aumentos bruscos de volumen que agudizan la sintomatología, pueden dar hemotórax. Los estudios de llenado venoso o angiocardiógráfico, no siempre ayudan a precisar el diagnóstico, pero la evaluación y extracción de líquido puede sugerirlo si se alcanza una cavidad quística linfangiomatosa, por ejemplo, en el que sale en base del cuello (25,31).

ALTERACIONES DE GANGLIOS LINFATICOS: Woods en 1965 encontró solamente 13 publicaciones de granuloma mediastínico en el grupo de pacientes pediátricos y añadió un solo caso. Todos los enfermos mostraban síntomas; la mitad tuvieron obstrucción grave de vías aéreas. Desde el punto de vista radiológico, el aspecto típico de la lesión es el de masas redondeadas perfectamente circunscritas y calcificadas, en la zona media del mediastino (31).

El ataque de ganglios linfáticos mediastínicos en la leucemia o linfomas suele ser parte de un proceso generalizado y extenso. Pocas veces el linfoma mediastínico primario está lo bastante localizado como para lograr su extirpación quirúrgica completa.

La sarcoidosis y la adenopatía tuberculosa de mediastino suele ser diagnosticado por medios distintos de la exploración quirúrgica del tórax. La respuesta positiva a una prueba de tuberculina y signos de un complejo primario son fuertemente sugestivos de tuberculosis. La uveítis coexistentes, los nódulos cutáneos y la adenopatía cervical son suficientes para alertar al médico hacia el diagnóstico de sarcoidosis (31).

LESIONES DIVERSAS CON LAS QUE SE TIENE QUE REALIZAR DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: El meningocoele intratorácico en niños es raro, a menudo no causa síntomas, y su aspecto es de una masa redondeada en posición paravertebral, en la radiografía de tórax. Poco frecuentes en adultos y muy raros en los niños son los quistes celómicos y pericardicos, los quimiodectomas, los feocromocitomas, -- los liposarcomas, los coriocarcinomas, los seminomas y los quistes de conducto torácico. Los signos de un pseudo quiste pancreático que se extiende a mediastino pueden remedar los de un tumor mediastínico primario y también los signos de hematopoyesis extra medular que ocurren en una región pararraquídea del tórax (31).

--Estadística de Silva Cuevas y Cols. (25)--

TUMORES INTRATORACICOS PRIMARIOS EN NIÑOS

(Revisión de 69 casos, 2 meses a 12 años).

TIPO	No. de casos	Porcentaje
Hiperplasia de timo	8	11.59
Timoma maligno y benigno	8	4.34
Duplicación de tubo digestivo	14	20.28
Quiste pulmonar	12	17.39
Secuestro pulmonar	6	8.69
Hemolinfangioma	4	5.79
Teratoma	3	4.34
Adenoma bronquial	1	1.44
Rabdomiosarcoma	1	1.44
Fibroma	1	1.44
Condromixoma	1	1.44
Ganglioneuroma	1	1.44
Ganglioneuroblastoma	1	1.44
Neuroblastoma	5	7.24
Liposarcoma	1	1.44
Sarcoma indiferenciado	1	1.44
Sarcoma de Ewing	2	2.89
Quiste celómico de pleura	1	1.44
Quiste broncogénico	2	2.89
Mesotelioma	1	1.44

TOTAL

69

P R O N O S T I C O

Edad tipo celular y presentación de la sintomatología sirven de pronóstico. Pacientes menores de 25 años de edad tienen un -- pronóstico sombrío con uno a dos años de sobrevivencia cercano al cero por ciento (6).

Todos los timomas incluyendo predominio epitelial tienen de 40 a 44% de sobrevida a 5 años, los mixtos (linfoepiteliales) 55- a 60% de sobrevida a 5 años, los linfocíticos de 13 a 77% y los - de variedad espino celular 50 a 77%. La razón de las amplias variaciones con los tipos celulares probablemente revelan el porcentaje de pacientes en que se presenta timoma invasivo. Pacientes con sintomatología de masa tumoral tienen de 3.2 a 3.5% años de - sobrevida y un 0% a los 5 años. Sobrevidas de pacientes con timomas invasivos mayores es de 10 a 28 meses, con 50% a los 5 años y un 0% a los 10 años, el efecto de la miastenia gravis sobre la vida del paciente con timoma invasivo está en controversia (6).

Bernatz (5), refiere que en la revisión de la literatura médica mostró la presencia de pocos estudios sobre los factores que modifican el pronóstico de los tumores del timo. Por el análisis de 103 casos de timoma, Lattes, concluyó que en la valoración pronóstica de cualquier timoma no complicado por miastenia gravis, - los signos topográficos macroscópicos son más importantes que los hallazgos histológicos; sin embargo se piensa que el pronóstico de timoma asociado con miastenia gravis, dependió del curso de la enfermedad miasténica y no de la topografía neta o las características histológicas de la lesión aunque Legolvan y Abell (5), en su revisión refieren que el pronóstico puede ser mejor valorado por el cirujano quien puede más seguramente determinar la naturaleza-infiltrativa que de un timoma es el factor pronóstico más importante.

TRATAMIENTO

Se considera indiscutible que el tratamiento quirurgico es el más adecuado desafortunadamente la mayoría de los casos se diagnós tican cuando la tumoración no es resecable o involucra estructuras vitales. Se recomienda la esternotomía media como la vía de acceso (4,5,6,10).

Comúnmente el tratamiento consiste en combinación de cirugía y radioterapia, la extensión de la cirugía varía de la simple biopsia y confirmación del diagnóstico por excisión de todas las estructuras, no vitales involucradas por contigüidad a la tumoración la radioterapia usualmente se hace con 4000 a 6000 rads al mediatino y lobulos pulmonares (6).

La quimioterapia es una medida de tratamiento que no ha sido sistemáticamente evaluada. La mayor remisión descrita en timomas es de 13 meses usando CIS diaminodicloroplatinum por 5 días repitiendo cada 4 semanas (6). Pero hasta el momento se puede afirmar que no hay datos valederos que permitan evaluar su eficacia (6).

Barry Boston (6) refiere que se han utilizado diferentes drogas pero que no son evaluables para detener el avance de la enfermedad, el CIS diaminodicloroplatinum, adriamicina y prednisona como agentes solos y en combinación con mostaza nitrogenada, vincristina, velban, procarbazona, bleomicina, adriamicina, pueden ocasionar respuestas de corta duración, la mostaza nitrogenada como agente sólo, es promovida por algunos, pero no hay datos valederos que permitan una evaluación objetiva.

PRESENTACION DEL CASO

Un escolar masculino de 10 años de edad se presentó en nuestra unidad con sintomatología de 3 meses de evolución caracterizada, por tos en accesos, seca, los cuales se han ido haciendo más frecuentes, un mes antes de su ingreso se agrega astenia, adinamia y anorexia, pérdida de peso no cuantificada, y desde dos semanas antes edema bipalpebral de predominio matutino. El interrogatorio directo a los familiares no reveló ningún antecedente para orientación de su patología.

A la exploración física se encontraron como datos edema bipalpebral, amígdalas hipertroficadas, observándose en cuello tumoración derecha, de bordes no definidos, de consistencia blanda, nodulosa de aproximadamente 5 x 4 cm., además de varias adenopatías cervicales no dolorosas de un centímetro aproximadamente. El tórax se encuentra asimétrico, deformado a expensas de aumento de volumen de hemitórax derecho. Se observa red venosa colateral en cara anterior de tórax y manchas hiperpigmentadas, pequeñas confluentes. A la auscultación de campos pulmonares solo se escucha mínima hipoventilación basal derecha. Los ruidos cardíacos eran normales. El abdomen se encontraba sin patología y en ambas manos los dedos eran en palillo de tambor.

Los exámenes de laboratorio reportaron, hemoglobina de 11.1 g%, hematocrito 36 ml.% concentración media 31% con 6400 leucocitos, 21% de linfocitos, 3% de monocitos, 75% de neutrofilos, 70% de segmentados y 5% de bandas con plaquetas de 371,000. Las pruebas de funcionamiento hepático, el examen general de orina y los electrolitos séricos fueron normales.

Las radiografías de tórax, mostraron una gran masa mediastinal anterior y superior. El electrocardiograma fué normal y los

radioisótopos descartaron la posibilidad de un tiroides intratoráxico.

El paciente fué sometido a una esternotomía media, visualizándose en cavidad mediastínica una tumoración de coloración rosásea, encapsulada de aproximadamente 20 X 20 cm., de consistencia dura adherida a planos profundos, la cuál al tratar de disecarse se observó que involucraba pedículo del bronquio principal izquierdo por lo que se imposibilitaba su resección total, se realizaron cortes resecañdo un 30 a 40% de la neoplasia. El reporte transoperatorio fué timoma.

HALLAZGOS ANATOMO PATOLOGICOS. Se recibieron 3 formaciones irregulares de tejido, la mayor mide 10 X 6 X 6 cm., la mediana - 8 X 6 X 4.5 cm., y la menor 6 X 5 X 3 cm. su superficie es irregular multinodulada, exteriormente se acompaña de escaso tejido de aspecto fibroso laxo. Al corte es de consistencia semiblanda, es de color grisáceo, multinodular, de aspecto rugoso, presenta zonas de hemorragia y áreas de color grisáceo de menor consistencia y de aspecto mixoide.

MICROSCOPIA DE LUZ: Se observa masa neoplasica parcialmente encapsulada y dividida en nódulos de diferente tamaño, los septos están constituidos por bandas anchas de tejido fibroso colageno (tinción tricromica de Masson positiva), tales nódulos circuncriben una población celular polimorfa compuesta por linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, células mononucleares bizarras y cantidad moderada de células lagunares y células de Red Sternberg. Algunos campos se identifican sin alteración histológica. En otras zonas se aprecian cordones de células epiteliales que infiltran el tejido fibroso, generalmente de dos capas, células de tamaño uniforme, núcleo vesicular ovalado paralelo a los cordones celulares, escasas mitosis, escaso infiltrado de linfocitos y eosinófilos.

LOS DIAGNOSTICOS FINALES FUERON:

- A) Timoma maligno predominantemente epitelial.
- B) Enfermedad de Hodgkins del timo, variedad esclerosis nodular.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

Bell, en 1917 descubrió e ilustró un caso de timoma en un paciente con miastenia gravis. La definición escrita por él al respecto a los timomas, fué que es una neoplasia benigna o maligna, - probablemente derivada del epitelio tímico y usualmente identificable por el epitelio reticular y linfocitos. Actualmente definen dose el timoma como toda neoplasia benigna o maligna que se origina de los componentes de células que integran al timo.

Los timomas representan aproximadamente el 20% de todos los tumores primarios y de pequeñas lesiones primarias del mediastino, - cuando son consideradas todos los grupos de edades, está incidencia en jóvenes de 15 años de edad es inusualmente distinta, sólo el 5% o menos de todos los tumores mediastínicos en niños son - - diagnosticados como timomas. Se estima que sólo el 1% de todos los timomas reconocidos pertenecen al grupo de edad pediátrica.-

Aparentemente hay más de 11 casos de timomas en niños reportados - (año 1977), el rango de edad es de 9 meses a 15 años con una media a los 9 años y predilección por el sexo masculino se ha demostrado (10), como en nuestro caso de un escolar masculino. Belio Castillo (4) reporta un caso en un masculino de 5 meses.

En un estudio de 40 casos de timoma, Keller y Castleman encontraron 10 casos primarios de enfermedad de Hodgkins del timo ya - que ésta se encontraba confinada totalmente al timo y era primaria-

mente en parénquima tímico.

Esta enfermedad a causado gran controversia en una época se consideró como una variedad de timoma se le denominaba "timoma -- granulomatoso". Ante la evidencia de los 10 casos previamente reportados y debido a que desde el punto de vista morfológico y conducta biológica son diferentes del timoma, lo hace una enfermedad de Hodgkins primaria del timo. La enfermedad de Hodgkins rara vez se asocia con síndromes que acompañan al timoma típico. Aunque se han reportado casos en forma rara, asociados a hipoplasia-eritroide y miastenia gravis (16).

La supervivencia de la enfermedad de Hodgkins tímica es de 75% con una recurrencia del 50%, que además tiene una tasa más elevada de mortalidad, es decir la recurrencias son más elevadas en la enfermedad de Hodgkins, es por invasión contigua y rara vez se extiende subdiafrágmaticamente (teoría de Kaplan). El tipo -- microscópico más frecuente es la esclerosis nodular (16).

Histologicamente un timoma está compuesto de células epiteliales y linfocitos, variando las proporciones de los tipos de -- células de un campo a otro campo, en un tumor dado, puede ser marcado por la manera en que la variación linfoide o predominancia epitelial se pueden presentar. El timoma invade por contigüidad y raramente produce metástasis a distancia y frecuentemente se -- asocia a síndromes tales como miastenia gravis, aplasia de serie-roja, lo que raramente ocurre con la enfermedad de Hodgkins (16).

Los hallazgos en nuestro paciente de células epiteliales que infiltran tejido fibroso, generalmente de dos capas, células de -- tamaño uniforme, núcleo vesiculado paralelo a los cordones celulares, escasas mitosis, además de la presencia de corpusculos de Hassall concuerdan con los encontrados por Chaten (8), en su caso pediátrico y otros autores, por lo que consideramos que el diagnóstico de timoma es irrevitable en nuestro caso, pero la presencia de células de Red Sternberg nos hablan de la presencia de un-

linfoma, pero dado que no se demostró por clínica, laboratorio, o estudios de gabinete que no hubiera ningún otro foco primario, la consideramos como una infiltración del timo por enfermedad de Hodgkins.

Acordes con lo reportado por Skinnider y Cols. (26), que son los primeros en reportar la asociación de linfoma con timoma en dos pacientes, nosotros agregamos un caso más a la literatura de esta rara asociación, en la que se refiere que el incremento de la asociación de otras tumoraciones malignas con timoma no está clara, pero trabajos recientes sobre el efecto de los factores tímicos y linfocitos T supresores sobre la muerte natural de la población celular sugieren que estos factores constituyen una posible explicación para esta rara asociación.

Nosotros concluimos que dados los datos de timoma en nuestro paciente y la presencia de células de Red Sternberg nos hacen el diagnóstico de linfoma y timoma concomitantes.

CONCLUSIONES

Sugerimos que a todo paciente que presenta la sintomatología referida en esta monografía, deberá practicarse una radiografía de tórax posteroanterior y oblicua y que ante la sospecha de una masa mediastinal, se deberá practicar en todo paciente una tomografía axial computarizada con un corte mediastinal adecuado.

Que todo paciente que presente miastenia gravis, anemia aplásica o leucemia se deberá practicar estudio radiográfico de tórax y posteriormente TAC.

Que la cirugía es el mejor método de tratamiento de los timomas y que los linfomas tradicionalmente responden a la quimioterapia y radioterapia

Que la sobre vida de los pacientes aumentará considerablemente si se realiza un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado de estas tumoraciones

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Allum WH, Watson DC, RECURRENT THYMOMA WITH MYASTHENIA GRAVIS, Br. Med. J Clin. R. 1983 Feb. 5 P-440.
- 2.- Austin E. H. Olanow, W. Mechler AS, THYMOMA TRANSCERVICAL - THYMECTOMY FOR MYASTHENIA GRAVIS. Ann Thorac Surgery, Mayo - 1983 35 (5) P 548-50.
- 3.- Battifora Héctor, Tung Tien Sun, Raja M. Bahu, Sambasiva Rao THE USE OF ANTIKERATIN ANTISERUM AS A DIAGNOSTIC TOOL THYMOMA VERSUS LYMFOMA. Human Pathology Vol. 11 No. 6 Nov. 80.
- 4.- Belio Castillo, Alvaro L. Vidal. TUMOR DEL TIMO EN UN NIÑO - DE 5 MESES DE EDAD. Bol. Med. Hosp. Inf. Vol. 37 No. 1, --- Enero- Febrero 1980.
- 5.- Bernatz E. Philio. Siavosh Khonzari, Edgar G. Harrison, William F. Taylos. TIMOMA: FACTORES QUE INFLUYEN EN SU PRONOSTICO. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 1973.
- 6.- Boston Barry. CHEMOTRAPY OF INVASIVE THYMOMA. Cáncer Vol. 1. 38 Julio de 1976 P, 49-52.
- 7.- Brown L-R Muhm JR Sheedy, PF Unnu K, Berbatz PE, Hermann RC. THE VALUE ON COMPUTED TOMOGRAPHY IN MYASTHENIA GRAVIS. AJR. 1983 Enero 140 (1) P, 32-35.
- 8.- Chatten Jane, Dheula, Sheila Moriber Katz. THYMOMA IN A 12 - YEAR OLD BOY. Cáncer 37: 953-957, Febrero de 1976.
- 9.- Dahlgren Sven, Begt Sandstedt, Christer Sundstrom. FINENEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY OF THIMIC TUMORS. Acta Citalogica - Vol. 27, No. 1 Enero 1983.
- 10.- Dehner P. Louis, Scott A. Martin W. Summer. THYMUS RELATED - TUMORS AND LIKE LESION IN CHILDHOOD WITH RAPID PROGRESION -- CLINICAL AND DEATH. Human Pathology Vol. 8 No. 1 Ene. 1977.
- 11.- Fisher R, Silver E, Vanhalen C. Jeffe E. Cossman J. THE OB - JETIVE OF T AND B CELL LYMPHOMAS IN PATIENT FOLLOWING TREATMENT WITH ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN. Cáncer Res, 1982, junio- 42 (6) P-2465-9.

- 12.- Gilbert Michael, D. Schlarchrer. Michael E. Perry. METASTATIC THYMONA SEEN AS A SOLITARY PULMONARY NODULE. Arc. -- Inter. Med. Vol. 143 Marzo, 1983.
- 13.- Kadin Marshall, Malek ka, Qun, Jhon lamberg, ERYTROPHAGOCYTYC T LYMPHOMA. The New England J. of Medicine. Vol. 304 - No. 11 Marzo 12. 1981.
- 14.- Kendy Daniel, Paul B. Chretien, Claude Ptvin, Richard M. -- Simon. THYMOSIN RECONSTITUION OF T CELL IN VITRO IN CANCER PATIENTS. Cancer 39, 575-580 Febreo de 1977.
- 15.- Dennis P. LeGolvan, MD, and M. R. Abell. THYMONAS, Cancer- 39: 2142-2157, 1977.
- 16.- Levine Gerald D. Juan Rosai, THYMIC HIPERPLASIA AND NEOPLASIA A REVIEW OF CURRENT CONCEPTS. Human Pathology Vol. 9 - No. 5 Septiembre 1978.
- 17.- Nagle RB, McDaniel KM, Payne CM, THE USE OF ANTIKERATIN ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF HUMAN NEOPLASMS. Am J. Clin.- Pathol. 1983 Abril 79 (4) p-458-466.
- 18.- Nelson, Vaugh Mc Kay. TRATADO DE PEDIATRIA. Editorial Salvat. Sexta Ed-ción 1971.
- 19.- Onik G. Goodman PC. CT of CASTLEMAN DISEASE. AJR 1983 --- Abril 140 (4) P-691-692.
- 20.- Pedraza Miguel. THYMOMA IMMUNOLOGICAL AND ULTRAESTRUCTURAL- CHARACTERIZATION. Cancer 39. 1455-62 Abril 1977.
- 21.- Reddick PL Jennete JC. IMMUNOLOGIC AND ULTRAESTRUCTURAL CHARACTERIZATION OF THE SMALL CELL POPULATION IN MALIGNAT THYMONA. Hum. Pathol. 1983 April 14 94) P, 377-80.
- 22.- Sacinsky Ma. Eraheler WB, Frankel, Albertini Rj, Ciongoli - AK. PURE RBC APLASIA AND MYASTENIA GRAVIS, COEXIXTANCE OF - TWO DISEASES ASOCIATED WITH THYMONA, Arc Inter Med. 1983 -- Marzo 143 (3) P, 543- 46.