



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO "DR. JOSÉ ANTONIO O'DALY"

**ESTUDIO HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUIMICO DE TUMORES
MEDIASTINALES**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Anatomía Patológica

Naila De Los Angeles Osío Pinto

Tutor: Alicia Maria Machado Rivas

Caracas, abril 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA
(SICHT)

FECHA: 10 de octubre de 2017

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y
TESIS DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**

Yo, Naila De Los Angeles Osío Pinto, autora de la tesis ESTUDIO HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUIMICO DE TUMORES MEDIASTINALES, presentada para optar al título de Especialista en Anatomía Patológica, autorizo a la Universidad Central de Venezuela a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, solo con fines académicos y de investigación, de acuerdo con lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículos 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

☒	Sí autorizo
☐	Autorizo después de 1 año
☐	No autorizo
☐	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo



Naila De Los Angeles Osío Pinto
C.I. N° V-18.320.227
Naila1423@gmail.com

En Caracas, a los 10 días del mes de abril de 2017

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Dra. Alicia Machado.

Especialista en Anatomía Patológica.

Jefe de la Sección de Patología Respiratoria

Tutor



Dra. Alicia Machado

Especialista en Anatomía Patológica

Directora del curso de especialización en Anatomía Patológica.



Dra. Leticia Hamana.

Especialista en Anatomía Patológica.

Coordinadora del curso de especialización en Anatomía Patológica.



Dra. Marie Laure García

Especialista en Anatomía Patológica.

Jefe de la Sección de Patología Linfohematopoyética

Asesor.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico primeramente a Dios, fuente de inspiración en mis momentos de angustias, aciertos y reveses, alegrías y tristezas, que caracterizaron el transitar por este camino que hoy veo realizado, sin cuyo empuje no hubiese sido posible.

A mis padres y hermanos, quienes siempre han estado ahí para mí, ofreciéndome su apoyo absoluto.

A mi esposo, que ha sido el impulso durante toda mi carrera, brindándome su apoyo incondicional, ha sido amigo y compañero inseparable, fuente de sabiduría, calma y consejo en todo momento.

A mi hijo para quien ningún sacrificio es suficiente, quien con su luz ha iluminado mi vida y hace mi camino más claro.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	52
RESULTADOS	55
DISCUSIÓN	64
REFERENCIAS	75
ANEXOS	81

ESTUDIO HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUIMICO DE TUMORES MEDIASTINALES

Naila Osío, C.I. 18.320.227. Sexo: Femenino. E-mail: naila1423@gmail.com. Telef.: 0424-7290009. Dirección: Av. Principal de Castillejo, Conj. La Trinidad, Edif. 12. Apto 14. Curso De Especialización en Anatomía Patológica

Tutora: **Alicia Maria Machado Rivas**, C.I. 6.317.618. Sexo: Femenino, E-mail: aliciamaribi@gmail.com. Telef.: 0414-3281677 Dirección: Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos. Caracas. Especialista en Anatomía Patológica.

RESUMEN

El mediastino es un espacio anatómico en el que asientan múltiples afecciones tanto neoplásicas como no neoplásicas. Generalmente son asintomáticas, a no ser que alcancen gran tamaño y produzcan clínica compresiva, además son relativamente poco comunes y constituyen entidades de gran importancia debido a que se encuentran adyacentes a estructuras vitales. El estudio histopatológico es una herramienta fundamental e indispensable para obtener un diagnóstico certero y lograr un tratamiento eficaz. **Objetivo:** Evaluar los aspectos histológicos e inmunohistoquímicos de los tumores del mediastino recibidos en las Secciones de Patología Respiratoria y Linfomatomatopoyética del Instituto Anatomopatológico Dr. José Antonio O'Daly, en el período 2006-2014. **Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. **Resultados:** De un total de 164 biopsias referidas como tumores de mediastino se seleccionaron 137 para el estudio. Con respecto a los datos epidemiológicos la edad media fué de 38 ± 19 años, el rango osciló entre los 2 y los 80 años. Del total de casos 80 pacientes (58,4 %) eran de sexo masculino y 57 (41,6 %) de sexo femenino. En cuanto a la evaluación histopatológica 40 casos (29,2 %) correspondieron a tumores epiteliales malignos, 37 casos (26,3 %) tumores linfoides, 24 casos (17,5 %) lesiones epiteliales benignas, 13 casos (10,2 %) fueron no clasificables, 12 casos (8,8 %) tumores mesenquimáticos y 11 casos (8,0 %) tumores germinales. Con respecto a la localización 55 casos (40,1%) se encontraban en el mediastino anterior, 6 casos (4,4 %) en el mediastino medio, 7 casos (5,1 %) en el mediastino posterior y los 69 casos restantes (50,4 %) sin especificar localización, constituyendo el mayor número de casos. En relación al tipo de tumor y la localización, en mediastino anterior, los más frecuentes eran estirpe linfóide (29,1 %), seguido de epiteliales malignos (21,8 %); en el mediastino medio, el 100 % correspondió a tumores epiteliales malignos y en mediastino posterior, los más frecuentes eran de origen mesenquimático (62,5 %). **Conclusión:** Los tumores de mediastino son patologías poco frecuentes, que se pueden presentar a cualquier edad. Por lo tanto, para su diagnóstico, debemos conocerlas y tenerlas presentes dentro de los diagnósticos diferenciales. El pronóstico de este tipo de patología depende del tipo histológico del tumor, de su extensión anatómica y de la posibilidad de resecarlo completamente, por lo cual el estudio histopatológico es indispensable y sigue considerándose el Gold standard para el diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Mediastino, tumores mediastinales, biopsias.

HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY MEDIASTINAL TUMORS

ABSTRACT

The mediastinum is an anatomic space in multiple seating both neoplastic and non-neoplastic conditions. They are generally asymptomatic, unless they are very large and produce compressive clinical also are relatively uncommon and although this entities are of great importance because they are adjacent to vital structures. The histopathological study it's a fundamental and essential for an accurate diagnosis and effective treatment tool. **Objective:** Histological and immunohistochemical evaluate aspects of mediastinal tumors received in the of Respiratory Diseases and Lymphohematopoietic sections of the Anatomopathological Institute - UCV, in the period 2006-2014. **Methods:** A descriptive, retrospective study. **Results:** From a total of 164 biopsies referred to as mediastinal tumors 137 were selected for the study. With regard to epidemiological data the average age was 38 ± 19 years, the range was between 2 and 80 years. Of the total cases, 80 patients (58.4 %) were male and 57 (41.6 %) female. As histopathologic evaluation 40 cases (29.2 %) were malignant epithelial tumors, 37 cases (26.3%) lymphoid tumors, 24 cases (17.5 %) benign epithelial lesions, 13 cases (10.2 %) They were not classifiable, 12 cases (8.8 %) mesenchymal tumors and 11 cases (8.0 %) germ cell tumors. With respect to the location 55 cases (40.1 %) were in the anterior mediastinum, 6 cases (4.4 %) in the middle mediastinum, and 7 cases (5.1 %) in the posterior mediastinum and the remaining 69 cases (50.4 %) unspecified location, constituting the largest number of cases. Regarding the type and location of tumor in the anterior mediastinum, the most frequent were lymphoid lineage (29.1 %), followed by malignant epithelial (21.8 %); of in the middle mediastinum, 100 % were malignant epithelial tumors and posterior mediastinum, the most frequent were of mesenchymal origin (62,5 %). **Conclusion:** mediastinal tumors are rare diseases, which can occur at any age. Therefore, to reach them, we know them and have them present in our differential diagnosis. The prognosis for this type of pathology depends on the histological type of tumor, its anatomical extent and the possibility of completely drying it, so histopathology is essential and is still considered the gold standard for diagnosis.

KEYWORDS: Mediastinum, mediastinal tumors, mediastinal mass, mediastinal biopsy.

INTRODUCCIÓN

El mediastino es un espacio anatómico en el que asientan múltiples afecciones tanto neoplásicas como no neoplásicas. Generalmente son asintomáticas, a no ser que alcancen gran tamaño y produzcan clínica compresiva, y constituyen con frecuencia un hallazgo radiológico casual. ⁽¹⁾ Existe una gran diversidad de estructuras anatómicas que discurren por el mediastino y cada una de ellas puede dar lugar a distintos tipos de tumores en función de los tejidos que las componen. ⁽²⁾

El mediastino está dividido en compartimientos anterior, medio y posterior. Una vez que los tumores tienen una localización anatómica preferencial, conocer la división del mediastino tiene importancia clínica y terapéutica. ⁽³⁾

Sus límites son hacia adelante la cara posterior del esternón conjuntamente con los cartílagos costales y hacia atrás la cara anterior de las vértebras torácicas. El límite inferior está conformado por el diafragma y el superior está en continuidad con el cuello y está representado por un plano transversal que pasa por la incisura yugular y por el disco intervertebral que separa la séptima vértebra cervical con la primera torácica. ⁽³⁾

El conocimiento de esta división tiene importancia porque los tumores y lesiones inflamatorias, congénitas o degenerativas tienden a localizarse en uno u otro compartimento, según el tejido que las origina; sin embargo, un tumor puede nacer en un compartimento mediastinal o hasta en otra región anatómica, pero por efecto de su crecimiento, relaciones anatómicas, peso y ley de la gravedad, puede alojarse en un sitio diferente al que le dio origen. ⁽⁴⁾

En Venezuela existen pocas estadísticas acerca del tema, por lo cual nos hemos propuesto investigar ciertos aspectos de esta patología, en las biopsias de los pacientes que acuden al Instituto Anatomopatológico “Dr. José O’Daly”.

Planteamiento y delimitación del problema

El mediastino es un compartimiento dentro del tórax que alberga múltiples estructuras anatómicas, y en las cuales se pueden originar una amplia gama de tumores malignos o benignos, quísticos o sólidos, primarios o secundarios. En

muchas oportunidades, el descubrimiento de un tumor mediastínico se hace de manera accidental por no haber éste dado sintomatología alguna y en otras ocasiones, en cambio, es mucho más fácil el diagnóstico, debido a que algunos presentan una sintomatología muy florida. ⁽³⁾

Estos tumores pueden formarse y crecer en cualquiera de las estructuras que se encuentran en el mediastino, como por ejemplo en el timo, en cordones nerviosos y en los ganglios linfáticos. ⁽³⁾

Generalmente estos tumores del mediastino pueden clasificarse dependiendo de su ubicación en anterior, medio o posterior. En los adultos, el tumor se encuentra generalmente en la parte anterior (timoma o linfoma), en cambio en los niños el tumor se suele ubicar en la parte posterior, originándose en los nervios, y por lo general es benigno. ⁽³⁾

El diagnóstico puede sospecharse por la clínica y la radiología, pero ninguna exploración ni manifestación clínica son características, y pueden simular diversas enfermedades. Siempre debe realizarse diagnóstico diferencial con otras patologías, sobre todo porque hay lesiones de aspecto benigno que pueden enmascarar lesiones neoplásicas malignas. La confirmación diagnóstica definitiva es anatomopatológica. ⁽⁴⁾

Son pocos los informes recientes sobre las características y cambios en los patrones de los tumores mediastinales, por tanto, la finalidad de este trabajo será determinar la frecuencia y las características histopatológicas correspondientes a los tumores del mediastino evaluados en las Secciones de Patología Respiratoria y Linfohematopoyética del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela durante el período enero de 2006 y diciembre de 2014.

Justificación e importancia

Las neoplasias mediastinales son tumores poco comunes que pueden aparecer a cualquier edad, pero son más comunes entre la tercera y la quinta década de la vida. Aproximadamente 40% de estas neoplasias son asintomáticas y se descubren incidentalmente en una radiografía de tórax de rutina. El restante 60% de

los casos tienen síntomas relacionados con la compresión o la invasión directa de las estructuras que rodean el mediastino, o a síndromes paraneoplásicos.

El diagnóstico histológico es esencial para un tratamiento adecuado. Anteriormente la mayoría de los pacientes debían ser sometidos a procedimientos quirúrgicos para establecer el diagnóstico de neoplasia mediastinal, sin embargo, los avances en métodos diagnósticos menos invasivos, técnicas inmunohistoquímicas y microscopía electrónica han mejorado la habilidad para diferenciar los tipos celulares en las neoplasias mediastinales. La biopsia percutánea guiada por TAC es ahora el standard en la evaluación inicial de la mayoría de las masas mediastinales. ⁽³⁾

Antecedentes

En un estudio prospectivo realizado durante dos años, llevado a cabo en 35 pacientes del Hospital Universitario de Kasturba, Manipal, en la India ⁽⁵⁾, se incluyeron todos los pacientes con tumor mediastinal confirmado en la TC. En las imágenes de la TC, la localización más frecuente de tumor mediastinal fue el mediastino anterior (42,86 %), y los resultados son comparables con otros estudios. ^(6,7) Los timomas (40 %) fueron los tumores más comunes en el mediastino anterior, seguido por el linfoma (el 33,3 %). El compromiso mediastínico medio se observó en 11,43 % de los casos, que es comparable con otros estudios. ^(6,7)

Sin embargo, la incidencia de tumor en el mediastino posterior (8,57 %) fue mucho menor en comparación con otros estudios realizados por Adegboye *et al.* ⁽⁶⁾ (22,9 %) y Davis *et al.* ⁽⁸⁾ (26 %).

En un estudio realizado en Paraguay ⁽²⁾ en el período desde el 1 de enero de 2008 hasta 31 de diciembre de 2012, con 27 pacientes, describieron una prevalencia de los pacientes del sexo masculino (70 % de los casos) con una edad promedio de 41 años. La ubicación topográfica más frecuente de los tumores de mediastino corresponde en un 63 % (17 casos) al mediastino anterior, distribuyéndose equitativamente los demás tumores en el mediastino medio y posterior con 18,5 % cada uno.

En México ⁽⁴⁾, en un estudio de 458 enfermos con tumores del mediastino durante 8 años, desde el 1 de octubre de 1993, cuando se fundó el Departamento de

Cirugía de Tórax del Hospital de Oncología, hasta el 30 de septiembre de 2001, en el cual se observó la frecuencia de los tumores en los diferentes compartimientos de la siguiente manera:

Mediastino anterior o anterosuperior. Encontramos 108 tumores de tejido linfóide (23,6 %), 78 germinales extragonadales o metastásicos de gonadales (17 %), 46 tumores del timo (10 %) y 46 tumores de tiroides descendentes de cuello o ectópicos sin conexión con el cuello (10 %); los tumores tiroideos fueron mucho más frecuentes en mujeres y algunos bocios descendentes se extendieron hasta el mediastino medio y el posterior. Menos frecuentes en esta localización fueron los lipomas o liposarcomas, quistes de pericardio e inflamación de ganglios linfáticos ⁽⁴⁾

Mediastino medio. La cuarta parte de los tumores se localiza en el compartimento anterior y medio y fueron de gran tamaño, en especial linfomas y tumores germinales, mencionados en el inciso previo; sólo el 10 % ocuparon exclusivamente el mediastino medio. ⁽⁴⁾

Hubo grandes tumores que involucraron el mediastino medio y el posterior. Los tumores del mediastino medio son de ganglios linfáticos o tejido graso, quistes de vías aéreas, tumores neurogénicos del nervio frénico o del vago, dilatación o tortuosidad de vasos normales o anormales del mediastino y del corazón, así como tumores o aneurismas cardíacos. ⁽⁴⁾

Mediastino posterior. Aproximadamente el 15 % en nuestra serie son casi exclusivamente neurogénicos malignos y benignos; otros incluyen duplicación gastroentérica, hernia esofágica hiatal o parahiatal, divertículo esofágico, abscesos vertebrales y paravertebrales, quiste broncogénico, aneurisma aórtico, meningocele, mieloma, metástasis vertebrales y secuestro pulmonar. ⁽⁴⁾

Además, en Cuba ⁽⁹⁾, se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes operados de tumores del mediastino, en el Servicio de Cirugía General del hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, durante el período comprendido entre el 1ro de enero de 1986 hasta el 31 de diciembre de 2002, en el cual obtuvieron como resultado que el mayor número de tumores se localizó en el mediastino anterior, seguidos por el mediastino medio y posterior. Predominaron los

tumores de naturaleza benigna: 21 (72,4 %). En cuanto al tipo histológico, el tumor más frecuente fue el timoma maligno, pues se encontraron 5 casos, para un 17,24 %, seguido del bocio endotorácico y el ganglioneuroma. Ocho tumores malignos (5 timomas y 3 linfomas) se localizaron en el mediastino anterior. De los tumores benignos, 9 se localizaron en el mediastino anterior, 5 en el mediastino medio y 7 en el posterior. ⁽⁹⁾

Por otra parte en Venezuela ⁽¹⁰⁾, se realizó un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron un total de 36 pacientes con diagnóstico de neoplasias de mediastino en el Hospital Universitario de Maracaibo entre los años de 1985 a 2005. Los datos analizados incluyeron: edad, sexo, manifestaciones clínicas al ingreso tales como: dolor torácico, disnea, dificultad respiratoria, hallazgos al examen físico, radiología, tomografía, tipo de intervenciones realizadas, evolución postoperatoria, y complicaciones más frecuentes, tratamiento postoperatorio y resultados de anatomía patológica. En relación con la anatomía patológica de los tumores de mediastino, los resultados histopatológicos reportaron los siguientes hallazgos: timoma (16,66 %), linfoma (13,88 %), disgerminoma (11,11 %), seminoma (11,11 %), teratoma quístico maduro (11,11 %), tumor indiferenciado de células germinales (8,33 %), teratoma inmaduro (5,55 %), neuroblastoma (5,55 %), schwannoma (5,55 %), ganglioneurofibroma (5,55 %), carcinoma tímico (2,77 %) y teratoma con áreas de adenocarcinoma (2,77 %).

Marco teórico

El mediastino es la porción de la cavidad torácica ubicada entre las cavidades pleurales, extendiéndose anteroposteriormente desde el esternón hasta la espina y sagitalmente desde la entrada torácica hasta el diafragma. Los numerosos órganos y estructuras que contiene hacen de éste una verdadera caja de pandora, dentro de la cual se pueden desarrollar quistes congénitos, tumores benignos y neoplasias primarias malignas. ⁽¹¹⁾

Una división arbitraria del mediastino en compartimientos superior, anterior, medio y posterior ha probado ser útil, ya que la mayoría de los quistes y neoplasias tienen una predilección por un compartimiento más que los otros. ⁽¹¹⁾

Los tumores en el mediastino pueden representar neoplasias derivadas de los tejidos presentes en la región o metástasis de tumores originados en otros sitios. ⁽¹²⁾

En el mediastino anterosuperior destacan el timo, los nervios vagos y laríngeos recurrentes, algunos grupos de ganglios linfáticos y la vena cava superior. ⁽¹³⁾

En el mediastino medio encontramos el corazón, la porción inferior de la cava superior, la bifurcación traqueal, los bronquios principales, y nódulos linfáticos traqueobronquiales. ⁽¹³⁾

En el mediastino posterior destacan la aorta torácica, el conducto torácico, el esófago, los nódulos linfáticos mediastínicos posteriores, los nervios vagos y espláncnicos mayores y menores y la cara anterior de los cuerpos vertebrales ⁽¹³⁾

Lesiones mediastinales de la región anterior

El diagnóstico diferencial de una masa mediastínica anterior incluye timoma, teratoma, lesiones tiroideas y el linfoma. Los trastornos en la glándula paratiroides también pueden añadirse a esta lista. La incidencia de diversas masas difiere del mediastino anterior entre los grupos de edad de los pacientes. ⁽¹⁴⁾

Lesiones del timo

Los timomas constituyen el tumor primario más frecuente del mediastino anterior. Los timomas se presentan con mayor frecuencia en los pacientes entre 45 y 50 años de edad y rara vez se producen en los pacientes menores de 20 años. A menudo se producen en la parte superior del mediastino anterior, son bien circunscritos, y puede contener focos de calcificación, necrosis, hemorragia o quistes. Los timomas pueden identificarse radiológicamente por la presencia del "signo del surco ", que resulta de la resistencia de la neoplasia de aplanamiento por el lado del corazón y grandes vasos causada por la firmeza de la masa. Para evaluar la invasión del timoma ya sea benigno o maligno, el examen histológico es necesario para documentar la extensión más allá de la cápsula del timo. ⁽¹⁴⁾

Esta neoplasia de células epiteliales del timo está mezclada con una población variable de células linfoides. Las células epiteliales neoplásicas pueden estar localizadas o dispersas entre las células linfoides. Es probable que la distinción entre

hiperplasia epitelial y timoma puedan presentar dificultades de diagnóstico, especialmente para las lesiones proliferativas más difusas.⁽¹⁵⁾

Los timomas se clasifican actualmente con base en el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las características de la citoarquitectura.⁽¹²⁾

En la clasificación de Masaoka el estadio I representa un tumor encapsulado sin microinvasión, el estadio II presenta invasión franca de la grasa mediastinal o pleura mediastinal o microscópicamente invade la cápsula. El estadio III invade órganos adyacentes (pericardio, grandes vasos o pulmón). El estadio IVa corresponde a diseminación pleural o pericárdica y el estadio IVb incluye metástasis linfáticas o hematógenas.⁽¹²⁾

Por su parte, la clasificación histológica de la OMS utiliza el patrón celular predominante dentro de la lesión de acuerdo con la presencia de células epiteliales (tipo A), patrón mixto (tipo AB), predominancia de linfocitos (patrón B1), presencia de linfocitos con focos medulares (tipo B2), predominancia de células atípicas (patrón B3), o bien carcinoma tímico (patrón C).⁽¹²⁾

El timoma es la neoplasia más común originada de células epiteliales tímicas. Su clasificación histológica fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud en el 2004. De acuerdo a esta clasificación, el timoma puede ser categorizado en 5 subtipos: A, AB, B1, B2 y B3. Además de estos subtipos básicos, se han descrito otras variantes, tales como timoma micronodular con estroma linfoide y timoma metaplásico. Otras variantes raras incluyen timoma microscópico, lipofibroadenoma y timoma esclerosante.⁽¹⁶⁾

Los timomas (timomas tipo A, AB, B) son neoplasias derivadas de o que exhiben diferenciación hacia células epiteliales tímicas, independientemente de la presencia y números relativos de linfocitos no neoplásicos. Su potencial maligno es ausente o bajo a moderado.⁽¹⁶⁾

Los carcinomas tímicos son tumores epiteliales malignos debido a atipia citológica, casi invariable invasividad y la falta de características "organotípicas".⁽¹⁶⁾

Timoma combinado, timoma combinado/carcinoma tímico, son términos que se utilizan para una combinación de subtipos de timoma y de timomas con carcinomas tímicos, incluyendo carcinomas neuroendocrinos tímicos, dentro de una masa tumoral. ⁽¹⁶⁾

Timoma (tipo X) con anaplasia es el término diagnóstico sugerido para un grupo muy poco frecuente de los tumores con características morfológicas límite entre timoma y el carcinoma tímico. ⁽¹⁶⁾

Principios de clasificación de timomas

1. Hay dos tipos principales de timoma en función de si las células epiteliales neoplásicas y sus núcleos tienen una forma fusiforme u ovalada y son uniformemente blandos (timoma Tipo A) o si las células tienen una apariencia predominantemente redonda o poligonal (Tipo B). ⁽¹⁶⁾
2. Los timomas Tipo B se subdividen además sobre la base de la extensión del infiltrado linfocitario y el grado de atipia de las células epiteliales neoplásicas en tres subtipos B1 (más rico en linfocitos), B2, y B3 (rico en células epiteliales). ⁽¹⁶⁾
3. Los timomas combinados tipo A con características de tipo B1 o (rara vez) como B2 se designan tipo AB. ⁽¹⁶⁾
4. Los carcinomas tímicos se denominan según su diferenciación (células escamosas, mucoepidermoide, etc.). En la clasificación de 1999 de la OMS, el término de la OMS de timoma tipo C fue el "título de designación" para subrayar su origen epitelial tímico. En la clasificación actual, este término fue eliminado ya que todas las neoplasias epiteliales malignas no organotípicas distintas de tumores de células germinales se designan como carcinomas tímicos. ⁽¹⁶⁾
5. Los timomas combinados son especificados por la histología de la OMS y el porcentaje aproximado aportado por cada componente del timoma combinado. ⁽¹⁶⁾
6. Tradicionalmente, el término "timoma maligno" se ha utilizado para (I) timomas en estadios avanzados, es decir, la invasión local, pleural o implantes pericárdicos o metástasis, independientemente de la histología del tumor o (II) los tumores

epiteliales del timo con atipia marcada (carcinomas tímicos), independientemente de la etapa del tumor. ⁽¹⁶⁾

Timoma tipo A

El timoma tipo A es un neoplasia epitelial tímica organotípica compuesto por células tumorales epiteliales fusiformes u ovals blandas con pocos o ningún linfocitos. Las células tumorales pueden formar una variedad de estructuras histológicas. ⁽¹⁶⁾

Macroscópicamente, el timoma tipo A es por lo general bien circunscrito y encapsulado. La superficie de corte es blanca y muestra vaga lobulación con menos bandas fibrosas blancas delgadas de las que se ven en otros tipos. Puede presentar cambios quísticos o calcificación de la cápsula. El tamaño promedio del tumor es de 10,5 cm. ⁽¹⁶⁾

Histológicamente, el tumor tiene pocos o ningún linfocito. Las células tumorales son fusocelulares y/u ovals con núcleos vesiculosos, cromatina dispersa y nucléolos poco visibles; que están dispuestos en láminas sólidas o en un patrón estoriforme. ⁽¹⁶⁾

Inmunofenotipo

Inmunofenotípicamente, las células tumorales son fuertemente positivas con citoqueratina (CK) ácida definida AE1, y negativas para CK básica definida AE3. Otras CKs de diferentes pesos moleculares muestran expresión variable excepto la CK20 que es negativa. En general, las estructuras quísticas y glandulares expresan fuertemente CK. No hay expresión de CD5, y el B-cell lymphoma 2 (BCL-2), el CD57 y Antígeno de Membrana Epitelial (EMA) son variables y generalmente se expresan focalmente. La mayor parte de las células tumorales están rodeadas por depósitos de tipo membrana basal como se demuestra por anti-laminina y anticuerpos anti colágeno tipo IV. La proteína TP53 y Ki-67 muestran baja o ninguna expresión. Los pocos linfocitos, si están presentes, son células T positivas para CD3 y CD5. El CD1a + y CD99 + en células T inmaduras pueden estar presentes pero comprenden una minoría de las células T. Las células B son CD20 +, por lo general ausentes excepto en áreas micronodulares focales con un estroma linfoide. ⁽¹⁶⁾

Timoma Tipo AB

El timoma tipo AB es una neoplasia epitelial tímica organotípica compuesta por una mezcla de un componente de timoma tipo A pobre en linfocitos más un componente de timoma tipo B rico en linfocitos. Las células tumorales en el componente tipo B son predominantemente pequeñas células epiteliales poligonales con núcleos pequeños, redondos, ovalados o fusiformes pálidos mostrando la cromatina dispersa y nucléolo poco visible y son más pequeños y más pálidos que los de los timomas B1 o B2. Los linfocitos son más numerosos que en el componente de tipo A, pero puede ser menos numerosos que en los timomas B1. ⁽¹⁶⁾

Macroscópicamente, el timoma tipo AB es usualmente encapsulado y la superficie de corte muestra múltiples nódulos de color bronceado de varios tamaños separados por bandas fibrosas blancas. El tamaño medio de tumor es 7,7 cm. ⁽¹⁶⁾

Histológicamente, el timoma tipo AB muestra un patrón de crecimiento nodular con áreas difusas y se compone de una variable mezcla de un componente de timoma tipo A pobre en linfocitos y un componente de timoma tipo B rico en linfocitos. Todas las características histológicas de timoma tipo A se pueden ver en el componente tipo A. Sin embargo, las áreas del componente tipo de B son distintivas y diferentes del timoma B1, B2 o B3. ⁽¹⁶⁾

Las células tumorales en el componente de tipo B están compuestas fundamentalmente de pequeñas células epiteliales poligonales con núcleos pequeños y redondos, pálidos ovales o fusiformes que muestran cromatina dispersa y nucléolos inconspicuos. ⁽¹⁶⁾

Las células epiteliales grandes de núcleos vesiculosos con nucléolos que son características del timoma B2 son poco frecuentes. El componente tipo A en las últimas áreas puede formar haces de células fusiformes tipo fibroblasto muy alargadas. Las áreas tipo B albergan linfocitos en un número variable y la diferenciación medular es rara vez observada. En particular, los cuerpos de Hassall están ausentes. Hay una gran variación en la proporción de ambos componentes y, en particular, las áreas tipo A pueden ser muy escasas a casi ausentes. A diferencia de las zonas de timoma tipo A, las áreas tipo B muestran fibras de reticulina

alrededor de nódulos tumorales en lugar de alrededor de las células tumorales individuales. ⁽¹⁶⁾

Inmunofenotípicamente, los patrones de expresión de citoqueratina (CK) del timoma tipo AB son esencialmente similares a las del timoma tipo A, excepto que las células epiteliales en las áreas tipo B son generalmente CK14 +. El CD20 + en las células tumorales se pueden ver en ambas áreas y los linfocitos asociados son células T positivas para CD3 y CD5, incluyendo variable proporción de células T inmaduras CD1a + CD99 +. Los linfocitos en los focos de diferenciación medular son distintivamente células T CD5 +. Las células B están generalmente ausentes. ⁽¹⁶⁾

Las células de tipo A alargadas tipo fibroblastos son fuertemente positivas para vimentina y EMA y pueden mostrar tinción débil de CK. El BCL-2 y CD57 son variables y por lo general débilmente expresado. La proteína TP53 y Ki-67 son extremadamente bajos o ausentes. En contraste a las áreas de timoma tipo A, las zonas de tipo B muestran una menor producción de laminina y colágeno tipo IV. ⁽¹⁶⁾

Timoma tipo B1

El Timoma tipo B1 es un tumor de las células epiteliales del timo con una apariencia histológica prácticamente indistinguible del timo normal, compuesto predominantemente de áreas que se asemejan a la corteza con las células epiteliales dispersas en una población prominente de linfocitos inmaduros, y las áreas de diferenciación medular, con o sin los corpúsculos de Hassall, similar a la médula tímica normal. ⁽¹⁶⁾

Macroscópicamente, el timoma B1 es generalmente una masa grisácea bien definida o encapsulada. Puede presentar una gruesa cápsula fibrosa y septos, así como espacios quísticos y pequeñas áreas de hemorragia y necrosis. ⁽¹⁶⁾

Histológicamente, el timoma tipo B1 también se ha llamado predominantemente cortical, organoide o timoma rico en linfocitos porque contiene predominantemente áreas ampliadas que se parecen mucho a la corteza del timo funcional normal. Las células epiteliales son escasas, pequeñas, con muy poca atipia, y están rodeadas por linfocitos T no neoplásicos. El timoma B1 puede crecer en hojas expansibles o más a menudo mostrar una arquitectura lobular altamente

organoide recapitulando la corteza tímica normal, con una prevalencia de la zona cortical interna rica en linfocitos. Los lóbulos pueden ser de variable tamaño, separados por bandas fibrosas acelulares delgadas o gruesas. ⁽¹⁶⁾

El componente epitelial neoplásico es poco visible y aparece como células ovales intercaladas con núcleos redondos pálidos y pequeños nucléolos, aunque algunas células pueden ser grandes y en ocasiones tienen nucléolos conspicuos. Las células epiteliales se dispersan y no forman agrupaciones celulares. ⁽¹⁶⁾

El componente linfoide es una población densamente poblada de linfocitos pequeños. Macrófagos con cuerpos tingibles pueden estar dispersos dando lugar a un aspecto de cielo estrellado. Los espacios perivasculares no son tan frecuentes como en los otros timomas B. También espacios quísticos y áreas de necrosis, cuando están presentes, son generalmente pequeños. Además, casi siempre están presentes áreas pálidas de diferenciación medular. ⁽¹⁶⁾

El inmunofenotipo de las células epiteliales neoplásicas expresan un patrón citoqueratina similar a las células epiteliales corticales normales (CD19 difuso, CK7, CK14, CK18 positividad focal, CK20, CD5, CD20 y CD70 negativo) y tienen una baja fracción de crecimiento. La mezcla de linfocitos T corticales son CD1a +, CD4 +, CD8 +, CD5 +, CD99 + y TDT +, con una alta tasa de proliferación, mientras que los linfocitos en islas medulares son en su mayoría células T maduras sobre todo: CD3 +, CD5 +, CD1a-, CD99-, TDT. ⁽¹⁶⁾

Timoma tipo B2

El timoma tipo B2 es una neoplasia epitelial tímica organotípica compuesta de células tumorales grandes, poligonales que se organizan en una red flexible y exhiben grandes núcleos vesiculares con prominentes y grandes nucléolos, muy parecidas a las células epiteliales predominantes de la corteza del timo normal. Una población de fondo de células T inmaduras está siempre presente y por lo general supera las células epiteliales neoplásicas. ⁽¹⁶⁾

Macroscópicamente, los timomas tipo B2 son encapsulados o vagamente circunscritos y muestran un diámetro medio de 6,3 cm. Pueden invadir la grasa mediastinal o los órganos adyacentes. La superficie de corte es suave o firme y

exhibe nódulos de color bronceado separados por blancos septos fibrosos. Estos pueden tener cambios quísticos, hemorragia y fibrosis. ⁽¹⁶⁾

Histológicamente, por lo general hay grandes y gruesos lóbulos de tumor con delicados septos, algo parecido a la arquitectura lobular de la corteza del timo normal. Las células neoplásicas son grandes y poligonales, y sus núcleos grandes muestran un patrón de cromatina abierta con nucléolos prominentes centrales, similar a las células de la cortical del timo normal. ⁽¹⁶⁾

Las células epiteliales neoplásicas forman una delicada red débil, formando empalizadas alrededor de los espacios perivasculares ya lo largo de los tabiques; grandes láminas confluentes de células tumorales no es una característica habitual, pero puede ocurrir. Si estos focos están presentes, deben ser examinados de cerca para asegurarse de que las células tumorales son de tipo B2 y no B3. Pequeños focos epidermoides parecidos a los corpúsculos de Hassall abortivos pueden ocurrir en hasta el 25 % de los casos, pero las islas medulares faltan o son poco visibles, y los corpúsculos típicos de Hassall son encontrados excepcionalmente. ⁽¹⁶⁾

Las células tumorales suelen ser superadas en número por los linfocitos no neoplásicos. Las áreas de timoma B3 ocurren en asociación con timoma B2 en 17-29 % de los casos. Estos son reconocidos como áreas pobres en linfocitos en el que las células tumorales son a menudo más pequeñas, con mayor irregularidad nuclear, nucléolos menos visibles, y los bordes celulares distintivos. Si cualquiera de los componentes es de tipo B3, debe ser clasificado como timoma combinado B2/B3. ⁽¹⁶⁾

Son más frecuentes los folículos linfoides en los espacios perivasculares o septos en los casos asociados a miastenia gravis. Además, cambios regresivos, ya sean espontáneos o inducidos por el tratamiento inmunosupresor, incluyen necrosis y depleción de linfocitos seguido por el colapso de la red epitelial e infiltrados de histiocitos y macrófagos lipidizados. ⁽¹⁶⁾

Inmunofenotípicamente, las células neoplásicas son citoqueratina (CK) 19+ (100 %), CK5/6 + (90 %), CK7 + (80 %), CK20-, EMA-; anticuerpos AE1/AE3, Cam5.2 y Leu7 (anti CD57) son casi siempre reactivos. CD5, CD20, CD70 no se expresan por las células epiteliales de timoma B2. ⁽¹⁶⁾

Los Linfocitos intraepiteliales son predominantemente células T inmaduras: CD1a +, CD4 +, CD8 +, CD5 +, CD99 +, TDT +, con un alto índice de Ki67 de 70-90 %. Los linfocitos en raras islas medulares son en su mayoría células T maduras: CD3 +, CD5 +, CD1a-, CD99-, TdT-, y significativamente menos proliferativas. ⁽¹⁶⁾

Timoma tipo B3

El timoma tipo B3 es un tumor epitelial tímico organotípico predominantemente compuesto por células redondas o poligonales de tamaño mediano con leve atipia. Las células epiteliales están mezcladas con un componente menor de linfocitos intraepiteliales, resultando en un crecimiento similar a una lámina de células epiteliales. ⁽¹⁶⁾

Macroscópicamente, los timomas tipo B3 son por lo general no encapsulados, pero muestran un borde vagamente infiltrativo con extensión a la grasa mediastinal o los órganos adyacentes. Los diámetros oscilan entre 2-13 cm (media: 7,6 cm). La superficie de corte es normalmente firme y exhibe nódulos de color gris a blancos separados por septos fibrosos blancos. Focos blandos de color amarillo o rojo, la formación de quistes o regiones duras calcificadas indican cambios regresivos que son particularmente frecuentes entre los grandes y, paradójicamente, pequeños (<3 cm), encapsulados o escleróticos tipo timomas B3. ⁽¹⁶⁾

Histológicamente, las células tumorales forman lóbulos que están separados por gruesos septos hialinizados y fibrosos. Un criterio de diagnóstico importante es la escasez de linfocitos intraepiteliales, resultando en la formación de láminas de células tumorales con un aspecto vagamente sólido o epidermoide. Los puentes intercelulares, sin embargo, no son una característica de timoma B3. ⁽¹⁶⁾

En la mayoría de los casos, las células tumorales son poligonales, de tamaño medio, y los núcleos redondos o alargados a menudo se pliegan o estrían y característicamente los nucléolos son más pequeños y menos prominentes que en los timomas B2. Las empalizadas alrededor de los espacios perivasculares y a lo largo de septos son a menudo visibles. Mientras las islas medulares suelen estar ausentes, pequeños focos de queratinización imitan los corpúsculos de Hassall que pueden estar presentes. ⁽¹⁶⁾

El inmunofenotipo de las células epiteliales muestran positividad con citoqueratina (CK) 19, CK5/6, CK7, CK10, CK 8, así como con CK AE1/AE3 y Leu7 (anti CD57), mientras que la CK20 no se expresa. En contraste con los timomas Tipo B2, la positividad focal de EMA es un rasgo característico. El CD5, CD20, CD70 y Factor 1 de Transcripción Tiroideo (TTF-1) no son expresados en las células epiteliales. La mayoría de los linfocitos intraepiteliales son células T inmaduras: CD1a +, CD4 +, CD8 +, CD5 +, CD99 + y TDT +. ⁽¹⁶⁾

Carcinoma Tímico

El carcinoma tímico representa alrededor del 20 % de los tumores epiteliales del timo con una edad media de 50 años. La apariencia típica es una masa multilobulada y heterogénea que puede contener áreas de calcificación o hemorragia. Las metástasis a distancia están presentes en el diagnóstico inicial de 50-65 %. ⁽¹⁷⁾

Las neoplasias tímicas son tumores poco frecuentes, con una incidencia de menos de 1 % de todos los cánceres en adultos. ⁽¹⁸⁾

Carcinoma de células escamosas

Están caracterizados por presentar un patrón de crecimiento lobular de grandes islas de células tumorales poligonales, de tamaño variable con citoplasma vidrioso y núcleos vesiculosos, nucléolo eosinófilo prominente, y abundantes eosinófilos. En la periferia de las lesiones, la arquitectura a menudo se transforma en hebras estrechas, pequeños nidos y trabéculas de células tumorales. Presenta áreas focales de queratinización, y en la mayoría de los casos se observan puentes intercelulares. ⁽¹⁸⁾

Carcinoma de alto grado indiferenciado

Son tumores con un patrón de crecimiento sólido o nodular. Se compone de grandes células tumorales con citoplasma basófilo. No se identifica queratinización, puentes intercelulares, u otra característica. ⁽¹⁸⁾

Carcinoma linfoepitelioma-like

Muestran un patrón de crecimiento sincitial visible. Las células tumorales individuales son grandes, con bordes celulares mal definidos, núcleos vesiculares, nucléolos prominentes y numerosas células linfoides infiltran esta proliferación epitelial. ⁽¹⁸⁾

Carcinoma de células fusiformes (sarcomatoide)

Estos tumores muestran áreas celulares y, en algunas partes, proliferaciones fasciculares de células fusiformes con núcleos alargados, nucléolos prominentes, e inclusiones nucleares ocasionales. La mayoría de las células presentan un citoplasma tenue pálido. ⁽¹⁸⁾

Adenocarcinoma mucinoso

Los adenocarcinomas mucinosos están compuestos de islas, túbulos, y nidos de células cuboidales a columnares flotando en lagos de mucina extracelular. Pueden presentar leve a moderado pleomorfismo nuclear y diversas cantidades de mucina intracitoplasmática. ⁽¹⁸⁾

Carcinoma papilar

Presenta patrones de crecimiento alternados sólido y papilar. Las papilas se encuentran alineadas por una sola capa de células dispuestas alrededor de ejes fibrovasculares. Las células tumorales tienen citoplasma claro a eosinófilo, núcleos redondos u ovalados y pequeños nucléolos. ⁽¹⁸⁾

Carcinoma de células claras

Los carcinomas de células claras están compuestos de proliferaciones laminares de células con abundante citoplasma claro, bordes celulares prominentes, atipia nuclear leve y nucléolos poco visibles. ⁽¹⁸⁾

Carcinoma Rabdoide

El tumor muestra hojas difusas de células de tamaño mediano a grandes moderadamente pleomórficas con patrón de la cromatina nuclear vesicular y nucléolos prominentes. El rasgo más característico es la presencia de inclusiones

paranucleares intracitoplasmáticas desplazando a los núcleos a la periferia de las células. ⁽¹⁸⁾

Inmunohistoquímica

1. Los Anticuerpos "convencionales" son: pancitoqueratinas (AE1/3), CD5 (células T, las células epiteliales de muchos carcinomas tímicos), CD117 (células epiteliales de muchos carcinomas tímicos), TDT (células T inmaduras), desmina (células mioides en la médula). ⁽¹⁸⁾
2. Los anticuerpos de células epiteliales corticales: Beta5t (subunidad de proteosomas corticales tímicos específicos), prss16, y catepsina V (ambas proteasas de corteza). ⁽¹⁸⁾
3. Marcadores de células epiteliales medulares tímicas: CD40, Claudín 4 y AIRE (regulador autoinmune). ⁽¹⁸⁾

Neoplasias de células germinales

Los tumores germinales extragonadales (TGE) constituyen solo el 2-5 % de los tumores de células germinales. Suelen originarse en las estructuras de la línea media corporal, sobre todo en el retroperitoneo y en el mediastino. Aún no se conoce con detalle el mecanismo por el cual aparece un tumor de células germinales fuera de las gónadas, sin evidencia de un tumor primario testicular ⁽¹⁹⁾. Los tumores extragonadales primarios de mediastino, se originan en células germinales mediastinales que no terminan su emigración desde el borde urogenital y representan uno de los sitios de localización extragonadal más frecuente. ⁽⁷⁾

Las primeras teorías que trataban de explicar el origen de estos tumores, señalaban que era el resultado de metástasis aisladas de un tumor primario gonadal; sin embargo, los estudios realizados señalaron una incidencia muy baja de neoplasias de células germinales en gónadas de pacientes con tumores de células germinales del mediastino, como se observó en el estudio realizado por Luna y Valenzuela ⁽²⁰⁾, quienes reportaron en autopsias de veinte pacientes con tumores de células germinales en mediastino un solo caso de tumor primario de testículo. Pueden ser malignos o benignos.

La excisión quirúrgica es generalmente requerida para diferenciar lesiones malignas de las benignas. Se pueden encontrar múltiples densidades, incluyendo los tejidos blandos, grasa, líquido quístico, y tejido calcificado. La mayoría de los teratomas son quísticos y benignos ⁽¹⁴⁾. Los tumores más comunes de células germinales malignos son los seminomas, que casi siempre ocurren en hombres mayores de 30 años. Los seminomas tienen un mejor pronóstico que los tumores no seminomatosos (por ejemplo, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma). ⁽¹⁴⁾

Los seminomas primarios del mediastino, aunque poco comunes, comprenden 25 a 50 % de tumores mediastinales germinales, que ocurren frecuentemente en hombres entre los 20 y 40 años. Los pacientes presentan disnea, dolor retroesternal, debilidad, tos, fiebre, ginecomastia o pérdida de peso, a causa de la ubicación, 10 % tiene el Síndrome de la Vena Cava Superior. Sin embargo, estos tumores pueden crecer hasta 20-30 cm antes de que sean sintomáticos. ⁽²⁰⁾

El coriocarcinoma ocurre en una población ligeramente más joven (edad pico de 20 a 30 años) tiene a menudo prominente necrosis o hemorragia y se acompaña de niveles gonadotropina coriónica humana elevadas. El nivel de alfafetoproteína se encuentra elevado en la mayoría de los pacientes con carcinoma de células embrionarias, tumor del saco vitelino o tumor del seno endodérmico. ⁽¹⁴⁾

Los tumores de células germinales extragonadales, desde el punto de vista histológico, son idénticos a su equivalente gonadal y se presentan en pacientes jóvenes. ⁽²¹⁾

Seminoma

Los seminomas son tumores de crecimiento lento que producen escasos síntomas, lo que explica por qué muchos han alcanzado gran tamaño cuando son detectados. El seminoma primario de mediastino es un tumor maligno que supone el 35 % de los tumores malignos mediastinales de células germinales. Son frecuentes en hombres, pero pueden verse en mujeres. También, pueden aparecer en cualquier parte del organismo, pero surgen preferentemente en la línea media (mediastino, retroperitoneo y glándula pineal). Se debe excluir cuidadosamente el origen gonadal

mediante examen físico y ultrasonido de testículo. El diagnóstico puede ser muy difícil y se debe considerar en todo paciente con tumor maligno epitelial pobremente diferenciado, sobre todo si son personas jóvenes con masas tumorales en la línea media, que aparecen fortuitamente o presentan dolor torácico referido. ⁽²²⁾

Los síntomas de presentación tienen una relación directa al tamaño del tumor. La mayoría de los síntomas, tales como tos, hemoptisis, y/o disnea, son por lo general como consecuencia de la compresión de las estructuras adyacentes. El síndrome de vena cava superior puede manifestarse como un proceso agudo en algunos casos. ⁽²³⁾

En la mayoría de los casos, los seminomas mediastínicos pueden ser totalmente asintomáticos y pueden ser un hallazgo incidental en el examen físico de rutina o exámenes radiográficos. Radiológicamente, estos tumores se ven muy voluminosos, como masas bien circunscritas que se extienden ocasionalmente a ambos lados de la línea media. En la tomografía computarizada, los seminomas son grandes y lobulados, con atenuación homogénea igual a los tejidos blandos. ⁽²³⁾

Independientemente del subtipo histológico, los tumores mediastínicos de células germinales tienen una predilección por los pacientes en las primeras tres décadas de la vida. Entre los tumores de células germinales malignos, los hombres se ven afectados más frecuentemente que las mujeres. La patogénesis exacta de los tumores de células germinales en el mediastino es todavía incierta. ⁽²³⁾

Varias teorías se han presentado para explicar la etiología del seminoma extragonadal. Algunos autores han propuesto que puede haber venido de células germinales primordiales fuera de lugar durante la migración a lo largo de la línea media de la saco vitelino a la cresta gonadal embrionaria. ⁽²³⁾

Friedman propuso que los tumores células germinales mediastinales se originan a partir de células germinales depositadas en el timo durante la embriogénesis. ⁽²³⁾

También sugirió que las células germinales pueden distribuirse ampliamente para el timo, cerebro, hígado, hueso y médula durante desarrollo. Algunos autores sugieren que los tumores de células germinales surgen de un trastorno del desarrollo

del timo durante la embriogénesis. Más recientemente, Rosai *et al.* sugirió que los tumores mediastinales de células germinales pueden originarse de las células mioides que normalmente están presentes en el timo. Otros autores han sostenido que la patogénesis de estos tumores es diferente a la de los tumores testiculares, basado en resultados de los estudios de ploidía por citometría de flujo. ⁽²³⁾

Aunque la exacta histogénesis de los seminomas mediastínicos aún no ha sido determinada, datos recientes obtenidos a partir de estudios moleculares parecen indicar que pueden representar una entidad distintiva y separada del seminoma gonadal. ⁽²³⁾

Microscópicamente, el germinoma mediastinal es histológicamente idéntico al germinoma testicular. Se observa la formación de hojas de células medianas a grandes, redondas a poligonales en un estroma laxo fibrovascular. En todos los casos se observa leve a moderado infiltrado linfocitario en el estroma o entre las células tumorales. ⁽²³⁾

Los seminomas del mediastino, sin embargo, pueden mostrar algunas características histopatológicas distintas que no se ven en su contraparte gonadal. En aproximadamente el 27 % de los casos, se pueden identificar restos de tejido del timo en el tumor o en la periferia de la masa. Otra característica distintiva de los seminomas mediastínicos, son prominentes cambios quísticos simulando un timo quístico multilocular. ⁽²³⁾

La inmunohistoquímica demuestra una reacción positiva fuerte con la Fosfatasa Alcalina Placentaria (PLAP) en 80 % de los tumores. Los anticuerpos contra antígeno carcinoembrionario (CEA), EMA, o AFP son negativos. Es común la positividad para CD117 en la membrana celular o patrón Golgi paranuclear. Un complemento útil para el diagnóstico diferencial de tumor en esta ubicación es una débil inmunotinción citoplasmática con anticuerpos contra queratinas de amplio espectro observado en alrededor del 70 % de los casos. Esta reacción de queratina mostrada por estos tumores no debe ser mal interpretada como diferenciación franca de epitelio, como en los timomas o carcinoma tímico. Es recomendado que las inmunotinciones en este contexto deban ser aplicadas en la forma de panel que

también incluya marcadores de células tumorales germinales y otros marcadores de diferenciación. En última instancia, el peculiar patrón de tinción punteado paranuclear con el anticuerpo de queratina bajo peso molecular CAM 5.2 , una característica que no está asociada con el timoma o carcinoma tímico, debe alertar al patólogo la posibilidad de que está tratando con un seminoma. ⁽²³⁾

La histomorfología de este tumor mediastinal puede imitar otras lesiones en el área en particular de los tumores de origen tímico tales como timoma como se mencionó anteriormente en particular de tipo B3 de la OMS y los carcinomas tímicos con linfocitos intratumorales residuales. ⁽²³⁾

Los tumores del timo por lo general son fuertemente citoqueratina positivos, PLAP negativo y CD117 negativo. Las células tumorales en el seminoma son focalmente positivas para glucógeno (PAS positivo, mucicarmine-negativo). ⁽²³⁾

Carcinoma embrionario (CE)

El CE es el verdadero tumor de células madre malignas con máxima totipotencialidad capaz de reproducir distintos tipos tisulares tanto benignos como malignos. Esta capacidad ya fue demostrada por Pierce en estudios experimentales y representó, sin duda, la primera demostración del papel de las células madre en el cáncer y la confirmación de la teoría clonal de las neoplasias. ⁽²⁴⁾

Su celularidad es característica, con elementos de aspecto epitelióide con citoplasma abundante basófilo y núcleo vesiculoso de cromatina finamente granular. Su atipia es mayor que en los disgerminomas/seminomas (D/S) y tumores vitelinos (TV), mostrando superposición nuclear, áreas de necrosis tumoral y mitosis más frecuentes. Su arquitectura compleja puede mostrar áreas sólidas, glandulares y papilares que pueden simular patrones de D/S o TV, indicándose pues en muchas situaciones un estudio inmunohistoquímico diagnóstico. ⁽²⁴⁾

El marcador inmunohistoquímico característico del CE, y probablemente uno de los más específicos para este grupo de tumores, es el CD30, anticuerpo que detecta un antígeno de superficie celular correspondiente al receptor de las citoquinas, el cual forma parte de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral. Su expresión se halla restringida a pocas neoplasias, entre las que destacan los

linfomas T anaplásicos CD30 positivos y las células de Reed-Sternberg (R-S). También muestran positividad los inmunoblastos de algunas lesiones inflamatorias reactivas. ⁽²⁴⁾

La PLAP es poco específica, ya que es positiva en un gran porcentaje de varios tipos de los tumores de células germinales malignos (TCGM). Asimismo, hemos observado una expresión apical característica y difusa de la podoplanina D2-40. Su positividad concomitante en el endotelio linfático ayuda al diagnóstico de linfangioinvasión de CE. Tanto OCT3/4 como SALL4 no son específicos de CE, ya que también se expresan en los D/S. ⁽²⁴⁾

El SOX2 es un gen responsable de la diferenciación neuronal y es otro factor de transcripción nuclear, parte de la red de genes implicados en totipotencialidad. Su expresión proteica en los TCGM está restringida solamente a los CE y al neuroepitelio inmaduro. Este anticuerpo puede complementar el panel de anticuerpos útil para diferenciar el D/S del CE o también el CE con áreas papilares del TV que pueden remedar senos de Schiller-Duval. Con la expresión proteica simultánea de los 3 genes OCT3/4, SOX2 y SALL4 se confirman una vez más las bases de la totipotencialidad del CE. ⁽²⁴⁾

EL GLP3 puede mostrar positividad irregular en CE, posiblemente en áreas de diferenciación endodérmica. A veces, en tumores muy organoides tales como los poliembriomas, el GLP3 y la AFP delinean las cavidades vitelinas primarias de los embrioides. ⁽²⁴⁾

Tumor del seno endodérmico o tumor vitelino

Recientemente hemos revisado exhaustivamente los tumores vitelinos desde distintos puntos de vista: morfológicos, inmunohistoquímicos y de nomenclatura. Debido a su compleja morfología que reproduce numerosas diferenciaciones endodérmicas tales como intestino, pulmón, hígado e incluso patrones morfológicos de neoplasias de otras especies, hemos propuesto para estos tumores el término de «tumor endodérmico primitivo», por analogía con el término de tumor

neuroectodérmico primitivo (PNET), concepto que incluye la presencia de todas las posibles diferenciaciones a expensas del neuroectodermo primitivo. ⁽²⁴⁾

Esta nueva terminología, más amplia, abarca también áreas de diferenciación endodérmica presentes en tumores de tipo somático (más frecuente en el tracto genital femenino) y algunos tumores de células claras secretantes de alfafetoproteína (AFP) en estómago, pulmón y vejiga. Estas neoplasias poseen una apariencia glandular endodérmica y son totalmente indistinguibles del TV, e incluso muestran un comportamiento muy agresivo. ⁽²⁴⁾

Los patrones histológicos de tipo primitivo del TV tales como los de arquitectura reticular microquística son los más característicos para realizar el diagnóstico, que se complementa con la presencia de glóbulos hialinos y de masas amorfas de material de membrana basal extracelular. Los corpúsculos de Schiller-Duval se hallan en menos del 20 % de estos tumores. Aún menos frecuentes son las áreas de tipo parietal, polivesicular, tubular, hepática o las asociadas a hematopoyesis. ⁽²⁴⁾

En el diagnóstico diferencial tienen particular importancia los patrones endodérmicos de tipo somático de arquitectura glandular y hepática, que pueden simular otros patrones de tumores de origen no germinal. Se han comunicado tipos histológicos aún más raros, tales como los de sobrecrecimiento mesenquimal y los de diferenciación hacia el carcinoide mucinoso. Algunas metástasis ováricas de tumores gástricos, como el de células claras con cambio hepatoide, pueden simular un TV primitivo, sobre todo cuando la afectación es unilateral. ⁽²⁴⁾

El marcador inmunohistoquímico clásico y todavía de mayor especificidad de los TV es la AFP, una proteína segregada tempranamente en la embriogénesis por el saco vitelino secundario donde posee una tinción característica, delimitando espacios tubulares intracelulares e intercelulares. Su tinción es de tipo granular citoplasmática, a veces positiva en los glóbulos hialinos. Su expresión es generalmente parcial y frecuentemente acompañada de un fondo sucio. Ocasionalmente se negativiza en las recidivas post-quimioterapia. Solamente algunos elementos glandulares

teratoides de diferenciación tipo intestinal expresan la AFP, al igual que las áreas de diferenciación hepática. ⁽²⁴⁾

El GLP3 es también un marcador útil en hepatopatología y viene a completar el perfil inmunohistoquímico de los TV con una tinción más intensa y extensa, generalmente con fondo limpio. Pone de manifiesto áreas endodérmicas que habitualmente pasan desapercibidas. Sin embargo, el GLP3 no tiene la alta especificidad de la AFP, ya que también puede ser expresado en áreas de CE, glándulas teratoides, neuroepitelio y sincitiotrofoblasto. ⁽²⁴⁾

Ya hemos mencionado el SALL4 como marcador general de los TCGM; así, en los TV, independientemente de sus diferenciaciones histológicas (primitivas o somáticas), se expresa con una intensa tinción nuclear, reflejo de la retención de un carácter pluripotente del tumor. Es necesario recordar que el saco vitelino normal conserva dicha expresión en mayor o menor medida hasta su involución. Otros marcadores con resultados parecidos al SALL4 son el Lin28 y el IMP-3, proteínas conectadas al ARNm e implicadas también en los fenómenos de pluripotencialidad. ⁽²⁴⁾

Teratomas

Son tumores que se reproducen de manera ectópica de tejidos maduros e inmaduros de origen ectodérmico, mesodérmico y endodérmico. También incluyen los casos con malignización de tipo somático, representados por las áreas de transformación maligna de los varios componentes, especialmente los escamosos. En el ovario, el aspecto diagnóstico de mayor importancia radica en la identificación de los tejidos inmaduros de tipo neural en el teratoma inmaduro, ya que su cuantificación subjetiva es base de los distintos sistemas de gradación de los mismos, sea en 2 o 3 niveles de inmadurez, dependiendo de las cantidades relativas de tejidos inmaduros. ⁽²⁴⁾

La gradación histológica es moderadamente reproducible y tiene gran valor pronóstico, indicando la conducta terapéutica a seguir. Aunque en la mayoría de los casos la valoración puede ser fácil, en tumores con defectos de fijación o bien con áreas celulares o asociadas con hemorragia o necrosis pueden ocasionarse

problemas de gradación y, consecuentemente, un tratamiento erróneo. Raramente, los teratomas inmaduros exhiben un sobrecrecimiento neoplásico de alta malignidad de su componente neural a expensas de una neoplasia de tipo PNET. ⁽²⁴⁾

Si la valoración de áreas neurales inmaduras en la tinción con H-E no es suficiente, la introducción de algunos de los nuevos marcadores de inmunohistoquímica pueden ser útiles en su identificación. El GLP3 se expresa en el neuroepitelio embrionario, pero en los casos menos diferenciados puede presentar una menor sensibilidad. El SALL4 también los identifica, pero de forma parcial y con una tinción débil. Probablemente el anticuerpo de mayor especificidad, útil incluso para identificar áreas de sobrecrecimiento tipo PNET, es el SOX2. ⁽²⁴⁾

Su tinción nuclear facilita la interpretación, pero su positividad en los casos de CE, aunque rara en ovario, implicaría la valoración conjunta con otros marcadores específicos, tales como los neurales (proteína ácida glial fibrilar, nestina, enolasa, sinaptofisina, etc.), así como el OCT3/4, positivo en CE pero negativo en áreas neurales de teratoma. Aunque similares desde punto de vista morfológico, los estudios genéticos de los tumores germinales gonadales han demostrado la presencia del isocromosoma 12p y la sobreexpresión del cromosoma 12p en los tumores testiculares del adulto, mientras que en el ovario, bien sea por el escaso número de estudios comunicados o bien por su diferente histogénesis también, estos cambios son pocos frecuentes y menos constantes. Sin embargo, la integración diagnóstica de la expresión de los marcadores en relación con el flujo de diferenciación celular (paralelo al desarrollo embrionario) puede considerarse común para los tumores germinales de las ambas gónadas. ⁽²⁴⁾

Linfoma

El linfoma es otra masa mediastínica anterior y es la neoplasia primaria más común del mediastino. El linfoma puede implicar múltiples órganos y sistemas. La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) se presentan previamente con adenopatía mediastinal. A menudo aparece circunscrito en la vista frontal (posteroanterior o radiografía de tórax anteroposterior), pero no está bien definido en la vista lateral. En la exploración física, pueden encontrarse adenopatías hiliares y

periféricas. La presencia de múltiples masas pequeñas, separadas o como una masa única dentro del mediastino es altamente sugestiva de linfadenopatía. ⁽¹⁴⁾

Diagnóstico histológico y clasificación del Linfoma de Hodgkin

La clasificación de la OMS de 2001 y la nueva de 2008 conservan lo propuesto en 1997 en dos tipos: 1) linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN) y 2) linfoma de Hodgkin clásico, que a su vez se divide en esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y rico en linfocitos. ⁽²⁵⁾

Los cuatro subtipos del linfoma de Hodgkin clásico difieren en sus características clínicas, patrón de crecimiento, fibrosis, composición del entorno celular, número y grado de atipia de las células de Reed-Sternberg y la frecuencia de infección por virus de Epstein-Barr. Sin embargo, el inmunofenotipo de las células tumorales (células R-S) es igual en las cuatro variantes. Para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico es necesario identificar células de Reed-Sternberg en el entorno celular apropiado y con características inmunohistoquímicas propias. ⁽²⁵⁾

Existen “variantes” de las células de R-S que incluyen las mononucleares (células de Hodgkin), multinucleadas, pleomórficas, lacunares (de la variante esclerosis nodular) y las células momificadas (apoptósicas); todas tienen el mismo inmunofenotipo que la célula clásica. El entorno celular es una mezcla reactiva variable de linfocitos T y B, eosinófilos, histiocitos, fibroblastos y células plasmáticas. Esta rica mezcla celular es característica de la variedad “celularidad mixta”. En ocasiones los histiocitos pueden dominar el cuadro histológico e incluso formar granulomas. Estos casos, en los que predominan los histiocitos, se han llamado “linfoma de Hodgkin, rico en histiocitos”, pero no es una variante diferente. Los eosinófilos pueden ser tan numerosos como para formar abscesos eosinofílicos; los neutrófilos generalmente no son abundantes y su presencia con frecuencia correlaciona con síntomas B. Las fibras de colágeno, refringentes a la luz polarizada, y las células lacunares, definen a la esclerosis nodular. ⁽²⁵⁾

Esta variedad es la más común en países desarrollados. Las células de R-S presentan retracción del citoplasma, lo que les da el aspecto de estar en una laguna

(células lacunares); pueden ser escasas o numerosas como en el caso de la “variante sincitial” donde hay acumulación de células de R-S. ⁽²⁵⁾

El Grupo Nacional Británico de Linfomas (BNLIG) dividió la variedad esclerosis nodular en dos grados ya que algunos grupos de estudio han demostrado su valor pronóstico. Sin embargo, la OMS en el 2008 indicó que no se requiere esta separación en el diagnóstico. El grado I corresponde al grupo con pocas células de R-S, y el grado II el que tiene numerosas células de R-S en grupos que semejan disminución linfoide. El resto del espectro del linfoma de Hodgkin clásico está constituido por la celularidad mixta, depleción linfoide y la variante rica en linfocitos. ⁽²⁵⁾

En ocasiones el patrón de afección ganglionar puede ser interfolicular (linfoma de Hodgkin interfolicular) lo que puede confundirse con hiperplasia reactiva predominantemente paracortical. En la “variante rica en linfocitos” hay escasas células de R-S clásicas (con inmunofenotipo característico) en un entorno celular compuesto por linfocitos pequeños, con pocos o ausentes eosinófilos o células plasmáticas. Histológicamente esta variedad se confunde con linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN); sin embargo, hay células clásicas de R-S y las características clínicas son similares a la esclerosis nodular y celularidad mixta. ⁽²⁵⁾

En un estudio de 426 casos inicialmente diagnosticados como LHPLN realizado por el grupo ETFL (European Task Force on Lymphoma), después de la inmunohistoquímica, la mitad resultaron LH clásico variante rica en linfocitos. En el linfoma de Hodgkin variedad predominio linfocítico nodular (linfoma de Hodgkin no clásico o paragranuloma nodular), las células neoplásicas conocidas como células de predominio linfocítico (LP) (previamente llamadas L & H/variante linfocítica histiocítica de la células de R-S) o en roseta de maíz, presentan inmunofenotipo B. Estas células LP tienen núcleo vesicular polilobulado con nucléolos pequeños y escaso citoplasma, localizadas en un entorno celular constituido por linfocitos pequeños B y un número variable de histiocitos epitelioides, todos inmersos en un malla de células dendríticas foliculares CD21/CD35 positivas. ⁽²⁵⁾

Es característica la presencia de numerosas células T que pueden o no formar un collar (rosetas) alrededor de las células LP y no expresan ligando CD40L. Ocasionalmente hay centros germinales reactivos con transformación progresiva de centros germinales. No hay necrosis tisular en esta variante. ⁽²⁵⁾

El linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular tiene características clínicas diferentes al linfoma de Hodgkin clásico como: 1) curso clínico indolente (con recaídas ocasionales) de muy buen pronóstico; 2) algunos de los casos que recaen (5 %) lo hacen como linfomas no Hodgkin B de alto grado; 3) mayor frecuencia en hombres entre la cuarta y quinta décadas de la vida, sin el patrón de edad bi-modal que se ve en el linfoma de Hodgkin clásico; 4) gran tendencia a la afección restringida a ganglios cervicales, axilares, inguinales o los tres. ⁽²⁵⁾

El diagnóstico histológico del linfoma de Hodgkin clásico y de predominio linfocítico nodular, tienen limitaciones porque puede confundirse con otras entidades linfoproliferativas que contengan células semejantes a las de R-S (por ej. linfoma B rico en células T, linfoma anaplásico de células grandes). Por esto la inmunohistoquímica se ha convertido en una herramienta indispensable en el diagnóstico de linfoma de Hodgkin. ⁽²⁵⁾

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin clásico se basa en la identificación morfológica de la célula de R-S (o sus variantes) el entorno inflamatorio celular, y en el inmunofenotipo de estas células. Por inmunohistoquímica, la definición diagnóstica del linfoma de Hodgkin clásico es que las células de R-S sean positivas al CD30, al CD15 y negativas para el CD45 y el EMA, y en ocasiones positivas a marcadores B. Los linfocitos que rodean a estas células son linfocitos T (la mayoría son CD4+). ⁽²⁵⁾

Lo anterior ha promovido algunos cambios importantes en el conocimiento de la biología del linfoma de Hodgkin. El primero es que muchos de los casos diagnosticados como linfoma de Hodgkin se han reclasificado como linfomas no Hodgkin anaplásico de células grandes (LACG) (CD30+, CD15-, EMA +, Alk-1+). Lo segundo es que la variedad predominio linfocítico nodular se considera hoy una entidad diferente al linfoma de Hodgkin clásico, que expresa fenotipo CD30-/, CD15-, antígenos B +, EMA+ y Oct-2+. Lo más característico en el diagnóstico

inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin clásico, es la expresión del CD30 y CD15. ⁽²⁵⁾

Estos dos anticuerpos no son específicos de la célula de R-S; sin embargo, su expresión es positiva en un alto porcentaje de casos (98 % el CD30 y 84 % el CD15). Von Wasielewski, *et al.*, informaron que el inmunofenotipo puede tener correlación pronóstica pues los pacientes con CD15 negativo tienen un curso clínico malo, comparado con los casos con expresión de CD15. Estos dos marcadores (CD30 y CD15), aunque útiles para identificar a las células de R-S, no indican su origen. El CD30 es una glucoproteína transmembrana tipo I compuesta por 595 aminoácidos, de 120/105 kDa de peso molecular, y miembro de la familia de factor de necrosis tumoral (TNFP superfamily). ⁽²⁵⁾

La expresión de CD30 es característica pero no exclusiva de las células de R-S y consiste en la positividad en la membrana y en la zona del aparato de Golgi. Puede haber positividad al CD30 en diversos linfomas, con excepción del linfoma linfoblástico. La expresión de CD30 es una de las características principales de la papulosis linfomatoide y del linfoma anaplásico de células grandes. ⁽²⁵⁾

Hay positividad variable de CD30 en los linfomas con inmunofenotipo T, en los tipos pleomórficos, en 30 % de los inmunoblásticos, y en 25 % de los linfomas T asociados a virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1). En los linfomas B la expresión de CD30 es baja (10-20 %). Algunos linfomas B inmunoblásticos y el linfoma de Burkitt pueden expresar CD30. El CD15 reconoce un glucolípid (lacto-N-fucopentosa III ceramida) conocido como hapteno X coexistente en diversas células entre las que se encuentran los granulocitos, monocitos, macrófagos tisulares y en diversas células epiteliales. En el linfoma de Hodgkin clásico, el CD15 marca las células de R-S en la membrana celular, en el citoplasma y en forma de “punto paranuclear” en la zona del aparato de Golgi. El CD15 puede ser positivo en pocas células e incluso estar restringido a escasos gránulos en la zona del aparato de Golgi. ⁽²⁵⁾

Las células de R-S pueden expresar CD20, pero este es débil y en escasas células; si el CD20 es intenso y positivo en todas las células grandes, entonces debe

considerarse el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) (tipo linfoma B rico en células T e histiocitos) o el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular. ^(25.)

Aproximadamente 95 % de las células de R-S son positivas al PAX5/BSAP, en el núcleo y la marcación es más débil que las células B reactivas adyacentes, característica que permite identificarlas fácilmente. Se ha descrito expresión de antígenos T y CD21 en pocos casos en las células de R-S. Es característico que las células de R-S sean negativas al factor de transcripción Oct-2, lo que las distingue de las células de predominio linfocítico nodular (células LP), que son positivas. ⁽²⁵⁾

Linfomas no Hodgkin

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La edad promedio al diagnóstico es de 45 a 55 años. Hay diferencias clinicopatológicas importantes en los LNH de la infancia con los de la edad adulta. En niños la incidencia es rara, tiene predominio extranodal, el 50-70 % presentan inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70 al 90 % de los casos. En adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, el 70 al 90 % corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es alrededor del 30 %. ⁽²⁶⁾

Los linfomas primarios mediastinales (estadios I y II) son menos comunes que los relacionados con enfermedad extramediastinal (estadios III y IV); por lo general, son de tipo Hodgkin variedad esclerosis nodular y no Hodgkin de tipo linfoblástico y de células grandes ⁽²⁷⁾.

La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides en su cuarta edición (Lyon, Francia 2008), describe las diferentes categorías de las neoplasias linfoides. ⁽²⁶⁾

Tumores de tiroides y paratiroides

El diagnóstico diferencial de masas que ocurren en el parte superior del compartimiento anterior es limitado e incluye el tejido de la tiroides, adenomas paratiroides, higroma quístico (linfangioma), linfoma y metástasis. Las masas

tiroideas son mucho más comunes en los adultos e higromas quísticos son más comunes en los niños. Una masa de tejidos blandos que causan desviación de la tráquea en la entrada torácica es el hallazgo radiológico más frecuente de masas tiroideas. Una glándula tiroides retroesternal es detectable en la ecografía de la tiroides, así como en la TC de tórax. ⁽¹⁴⁾

Los tumores paratiroides son una causa poco frecuente de masas mediastinales anteriores. El Tecnecio Tc 99m puede ser útil en la identificación de adenomas de paratiroides. ⁽¹⁴⁾

Histológicamente, la glándula tiroides contiene dos tipos principales de células epiteliales: las células foliculares, que convierten en yodotiroxina y triyodotironina, y las parafoliculares o células C, que secretan calcitonina. Los tumores de la tiroides se pueden originar a partir de estos diferentes tipos de células o de los elementos del estroma no epiteliales, y las características arquitectónicas, citológicas e histogenéticas se han tenido en cuenta para la clasificación de las neoplasias. ⁽²⁸⁾

Según la Organización Mundial de la Salud los tumores tiroideos primarios se clasifican en epiteliales y no epiteliales, benignos o malignos, con una categoría separada para los linfomas y neoplasias diversas. Un esquema de clasificación ligeramente diferente ha sido adoptado por el Instituto de las Fuerzas Armadas de Patología (AFIP), dando prioridad a la célula de origen y a la incorporación, de cada tipo de célula, tipos de tumores especiales y subtipos designados como variantes. Esta opinión se basa en la clasificación de la AFIP. ⁽²⁸⁾

La clasificación tradicional de cáncer de tiroides como carcinomas bien diferenciados (papilar y folicular) caracterizadas por pronóstico relativamente bueno, o carcinomas pobremente diferenciados (folicular, anaplásico) asociados con una conducta agresiva, metástasis y muerte, ya no es aplicable ya que ciertas variantes morfológicas de carcinoma papilar se asocian con mal pronóstico. Además, la existencia de verdaderas formas mixtas de los cánceres papilares y foliculares ha sido refutada, mientras que han surgido nuevas entidades como "carcinoma mixto folicular-parafolicular". ⁽²⁸⁾

Los criterios para el reconocimiento de los carcinomas foliculares y papilares han cambiado en los últimos años, pero ambas denominaciones se han conservado. Las papilas ya no parecen ser necesarias para el diagnóstico de carcinoma papilar, y las características citológicas como, de células claras, oncocíticas, escamosas y cambios mucinosos han dado lugar a la designación de los tipos de tumores especiales y subtipos. La importancia práctica de estos tipos especiales reside en el diagnóstico diferencial en lugar de su comportamiento biológico. ⁽²⁸⁾

Tumores de células foliculares y sus variantes

Carcinoma folicular

La mayoría de los autores están de acuerdo en que sólo los tumores foliculares que exhiben invasión vascular y/o capsular deben considerarse como carcinomas foliculares. Dependiendo de su grado de invasividad, los carcinomas foliculares se han dividido en dos categorías principales: mínimamente invasivos o encapsulados (el más común), y ampliamente invasivos. La frecuencia del carcinoma folicular entre los tumores malignos de la tiroides oscila entre 5-10 % en zonas de no-deficiencia de yodo y de 30 a 40 % en áreas con deficiencia de yodo. ⁽²⁸⁾

Macroscópicamente, los carcinomas foliculares no difieren sensiblemente de los adenomas foliculares. La cápsula fibrosa que rodea el tumor tiende a ser más gruesa y más irregular que en los adenomas. El carcinoma folicular mínimamente invasivo es un tumor encapsulado que exhibe invasión capsular y/o vascular sólo en la evaluación microscópica, mientras que la neoplasia ampliamente invasiva muestra falta de encapsulación completa, extensas áreas de invasión al tejido tiroideo adyacente y / o infiltración de vasos sanguíneos generalizados. ⁽²⁸⁾

La inmunohistoquímica, morfometría, el análisis de la ploidía, citogenética y marcadores oncogénicos no han proporcionado información fiable sobre la distinción entre el carcinoma folicular y adenoma folicular. Los criterios diagnósticos actuales de malignidad son todavía la evaluación histológica de la verdadera infiltración capsular (el tumor debe penetrar todo el espesor de la cápsula) y/o la invasión de vasos sanguíneos en o más allá de la cápsula. Es evidente que los tumores foliculares mínimamente invasivos no se pueden diagnosticar con precisión por

aspiración con aguja fina (PAAF) ya que los criterios de diagnóstico cruciales faltan en la citología. Existen problemas similares en la evaluación de este tipo de lesiones por corte congelado. ⁽²⁸⁾

Tumores tiroideos malignos compuestos exclusivamente o predominantemente (más del 75 %) de oncocitos (tumores de células de Hürthle) comparten algunas similitudes con los carcinomas foliculares en cuanto a la presentación clínica, las características arquitectónicas y el grado de invasividad, y por lo tanto deben considerarse como una variante de carcinoma folicular. Sin embargo, algunos autores han sugerido que las características morfológicas y la historia natural de estos tumores son lo suficientemente distintivos que se pueden considerar como una entidad separada. ⁽²⁸⁾

Carcinoma papilar

El carcinoma papilar es el tipo más común de cáncer de tiroides, que comprende aproximadamente el 80 % del total de las neoplasias tiroideas primaria malignas. El carcinoma papilar clásico o sin especificar (NOS) se caracteriza por la formación de papilas y un conjunto de características nucleares distintivas (apariencia ópticamente clara, superposición, pseudoinclusiones y hendiduras nucleares). El tamaño de carcinoma papilar es extremadamente variable con un diámetro medio de 2-3 cm. Hay varias variantes histológicas de carcinoma papilar, algunos de los cuales están asociados con un pronóstico más reservado. ⁽²⁸⁾

Variantes de carcinoma papilar

Microcarcinoma papilar: El término se refiere a los carcinomas papilares que miden 1 cm o menos de diámetro y sustituye a la denominación anterior de carcinoma esclerosante oculto, también conocido como tumor esclerosante no encapsulado y carcinoma papilar oculto. Recientemente, en la 12ª Reunión Anual del Cáncer celebrada en Oporto, Portugal, el consenso fue alcanzado por un grupo de expertos para cambiar el nombre de esta entidad como tumor micropapilar. Los microcarcinomas papilares se detectan con frecuencia como hallazgos incidentales en autopsias o en piezas quirúrgicas y se asocian con un pronóstico excelente a

pesar de las metástasis ganglionares regionales ocasionales. La incidencia reportada en material de autopsia ha oscilado entre el 4 % y el 35,6 %. ⁽²⁸⁾

Variante encapsulado: El tumor está totalmente rodeado por una cápsula fibrosa que puede ser intacta o focalmente infiltrada por el tumor. Estos tumores tienen un muy buen pronóstico y, aunque algunas lesiones han demostrado afectación ganglionar, metástasis a distancia o la muerte, son prácticamente inexistentes. ⁽²⁸⁾

Variante folicular: Los carcinomas papilares que tienen un patrón folicular exclusivo o casi exclusivo se designan como una variante folicular de carcinoma papilar. El comportamiento biológico de esta variante es análogo al de carcinoma papilar convencional. Las metástasis pueden tener patrones mixtos, papilar y la folicular. ⁽²⁸⁾

Variante de células altas y columnar: La principal característica histológica de la variante de células altas del carcinoma papilar es la presencia de células "verticales" (siendo la altura el doble de lo ancho), con un citoplasma eosinófilo intenso, alineando papilas bien desarrolladas. En la variante de células columnares, hay una marcada estratificación nuclear y el citoplasma es claro, a veces con vacuolización subnuclear. ⁽²⁸⁾

Tanto la variante de células altas y de células columnares se dice que son más agresivos que los carcinomas papilares clásicos. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el comportamiento clínico de estos tipos raros de carcinoma papilar depende del tamaño del tumor, la invasión y la metástasis a distancia. ⁽²⁸⁾

Variante esclerosante difusa: esta es una forma inusual de carcinoma papilar primero descrito por Vickery *et al.* que se dio cuenta de que afecta con mayor frecuencia los niños y se asocia con un mal pronóstico. Este tumor se caracteriza por afectación difusa de uno o dos lóbulos y clínicamente puede ser mal diagnosticada como la tiroiditis de Hashimoto. Su sello, microscópicamente, es la presencia de permeación linfática generalizada intratiroidea por numerosas micropapilas neoplásicas. ⁽²⁸⁾

Carcinoma pobremente diferenciado

El carcinoma mal diferenciado de tiroides representa un grupo heterogéneo de neoplasias malignas, con varios patrones histológicos de crecimiento y comportamiento biológico diferente, que se encuentran en algún lugar entre los carcinomas bien diferenciados y no diferenciados. La heterogeneidad de estos tumores refleja los diferentes términos utilizados para describir y diagnosticar esta entidad, incluyendo sólido, trabecular, tipo insular, pobremente diferenciado, intermedia, bien diferenciado y carcinoma folicular con el componente insular. ⁽²⁸⁾

Macroscópicamente, suelen presentarse como tumores grandes (> 5 cm de diámetro), blanco-grisáceo, sólido, no encapsulado, nodular o multinodular, que tienden a invadir los tejidos adyacentes. Microscópicamente, la mayoría de estos tumores muestran un patrón de crecimiento trabecular, sólido o insular. Se ha encontrado una combinación de otras características histológicas tales como folículos, carcinoma de células columnares, papilar, folicular y focos de carcinoma de células de Hürthle. ⁽²⁸⁾

Las características clínico-patológicas tales como necrosis tumoral, el recuento mitótico (> 3/10HPF) y la edad (> 45 años) del paciente, han sido reportados como asociados significativamente con el comportamiento clínico agresivo de estos tumores. ⁽²⁸⁾

Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

El carcinoma tiroideo indiferenciado representa el 10,5 % de todos los tumores malignos primarios de la tiroides. Estos tumores, generalmente presentes en pacientes de edad avanzada (edad media de 60-65 años), están creciendo rápidamente, con invasión masiva local y metástasis a distancia temprana, con mayor frecuencia a los pulmones, glándulas suprarrenales y el hueso. ⁽²⁸⁾

El carcinoma indiferenciado de tiroides exhibe un amplio espectro de tipos morfológicos, solos o en combinación. Los tres principales patrones de crecimiento son escamoide (similitud morfológica con el carcinoma de células escamosas no queratinizante), de células fusiformes (crecimiento similares a sarcoma) y de células gigantes (numerosas células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto,

asemejándose a tumor de células gigantes del hueso o tejidos blandos). Las características comunes a los tres tipos son de alta actividad mitótica, necrosis extensa y un marcado grado de invasividad dentro de la glándula, así como a las estructuras adyacentes. ⁽²⁸⁾

Tumores de células C y sus variantes

Carcinoma medular

El carcinoma medular de tiroides es un tumor maligno de la glándula tiroides que muestra evidencia de diferenciación de células C y por lo general contiene calcitonina. Es responsable de hasta el 10 % de todos los tumores tiroideos malignos. Las variantes de carcinoma medular son: glandular (compuesta en parte de estructuras tubulares o foliculares y pueden parecerse a carcinoma folicular), papilar (exhibiendo verdadero patrón papilar del crecimiento), de células pequeñas (parecido a la variante intermedia de carcinoma de células pequeñas del pulmón), y de células gigantes (ocasionalmente áreas presentes o focales con la formación de células gigantes). ⁽²⁸⁾

Menos comunes son los de células claras, melanótico (pigmentado), oncocítico (oxifílico), escamosos, anficrinos (calcitonina y las células productoras de mucina) y variantes-tipo paraganglioma. ⁽²⁸⁾

El carcinoma medular de tiroides (CMT) se ha demostrado que se asocia con las fibrillas de amiloide depositadas en la tiroides y nódulos linfáticos agrandados adyacentes. MTC es causado por la transformación de las células C parafoliculares y el severo aumento de los niveles de calcitonina en la sangre. El CMT es una característica neoplasia endocrina múltiple tipo 2a, que se produce junto con feocromocitomas o hiperplasia medular suprarrenal, donde muchas glándulas endocrinas de un paciente, tales como la tiroides, suprarrenales y paratiroides se ven afectadas simultáneamente y es un ejemplo típico de malignidad hereditaria. Vassar y Culling demostraron la presencia de amiloide en el estroma y coloide de acinos tiroideos dentro y adyacentes al CMT. ⁽²⁹⁾

Carcinoma mixto folicular-parafolicular

El carcinoma folicular y medular mixto y son neoplasias raras que muestran características morfológicas tanto folicular y diferenciación de células C. La doble diferenciación también se ha observado en los sitios metastásicos. ⁽²⁸⁾

Estas neoplasias deben distinguirse de la variante folicular de carcinoma medular y de carcinoma medular con folículos normales atrapados. Por lo tanto, la OMS es muy estricta en la definición como "tumores que muestran tanto las características morfológicas de carcinoma medular junto con inmunoreactividad para calcitonina y las características morfológicas de carcinoma folicular junto con inmunoreactividad para tiroglobulina". ⁽²⁸⁾

Lesiones mediastinales de la región media

Los quistes mediastínicos comprenden 12 a 20 % de los tumores mediastinales y se encuentran en el compartimento del medio del mediastino. A pesar de una incidencia similar, los niños son más sintomáticos debido a la compresión de las estructuras vecinas. Entre los más comunes están los quistes del mediastino anterior, que derivan de una anomalía embrionaria. Los subtipos más comunes son los quistes enterógenos (50 a 70 %) y quistes broncogénicos (7 al 15 %). ⁽³⁰⁾

Quiste broncogénico

Los quistes broncogénicos se forman durante el desarrollo embrionario por un cierre anómalo del surco laringotraqueal. Estos quistes están revestidos por epitelio pseudoestratificado, columnar ciliado, contienen glándulas bronquiales y láminas cartilaginosas. Aproximadamente el 40 % de los quistes broncogénicos son sintomáticos resultando con tos, disnea o dolor en el pecho. ⁽³⁰⁾

En relación con los de localización mediastinal el diagnóstico diferencial ha de plantearse con la presencia de metástasis intrapulmonares, teratomas, tumores neurogénicos, sarcoma embrionario, adenomegalias inflamatorias, secuestro pulmonar intralobar, hemangioma, lipomas. ⁽³¹⁾

Quistes enterógenos

Los quistes enterógenos surgen del intestino anterior dorsal y están revestidos por epitelio escamoso o entérico (digestivo) y pueden contener tejido gástrico o pancreático. Los quistes de duplicación del esófago están situados en o están unidos a la pared del esófago. El 12 % sugiere la presencia de un quiste broncogénico. La mayoría de los quistes deben ser extirpados quirúrgicamente, y la cirugía torácica video asistida es el tratamiento de elección. ⁽³⁰⁾

Quistes neuroentéricos

Los quistes neuroentéricos se caracterizan por la presencia tanto de tejido entérico y neural en los especímenes quirúrgicos. La mayoría de estos quistes se forman en el mediastino posterior por encima del nivel de la carina. La principal asociación estrecha del intestino anterior y la notocorda durante la embriogénesis posiblemente explica esta localización anatómica. Se asocian con múltiples anomalías vertebrales, tales como escoliosis, espina bífida, hemivertebra y fusión vertebral. Los síntomas neurológicos pueden ser causados por extensión intraespinal. La escisión quirúrgica completa es curativa. ⁽³⁰⁾

Quiste tímico

Los quistes tímicos son generalmente lesiones asintomáticas de rara presentación. Pueden ser divididos en dos tipos: Quistes tímicos uniloculares y multiloculares. Los primeros son considerados como malformaciones del desarrollo, originados en remanentes embrionarios del conducto timofaríngeo, más frecuentes en cuello que en mediastino. ⁽³²⁾

En un estudio de 80 casos de masas tímicas cervicales en personas de entre 2 y 13 años, el 90 % eran quísticas, más frecuentes en varones ⁽³¹⁾. En ambos tipos los quistes pueden estar tapizados por epitelio cilíndrico ciliado, plano, cúbico o de tipo escamoso. En el caso de los quistes tímicos multiloculares el revestimiento epitelial puede estar ausente por la severa inflamación subyacente o en el otro extremo presentar imágenes de hiperplasia pseudoepiteliomatosa. ⁽³³⁾

Lesiones mediastinales de la región posterior

Tumores del músculo liso

Los tumores de células de músculo liso se asemejan músculo liso normal y conservan muchos de sus marcadores inmunohistoquímicos. Menos tumores de células de músculo liso (leiomiomas benignos) que los tumores malignos del músculo liso (leiomiosarcomas) han sido reportados en el mediastino. ⁽³⁴⁾

Para calificar como un leiomioma mediastínico primario, los tumores deben surgir del tejido blando somático del mediastino, mientras que los originados del esófago y grandes vasos primarios deben ser excluidos si se aplican estos criterios. El leiomioma mediastínico primario es muy raro, con aproximadamente 20 casos reportados en la literatura. El leiomioma mediastinal es dos veces más común en las mujeres que en los hombres y se observa principalmente en el mediastino posterior de los adultos mayores (rango de edad 23-75 años, con una edad mediana de 50 años). Estos tumores pueden permanecer asintomáticos o los pacientes pueden quejarse de disnea o dolor en el pecho. Los tumores pueden crecer hasta un tamaño grande (hasta 1600 g). ⁽³⁴⁾

La morfología de leiomioma mediastinal es similar a sus homólogos en otras partes del cuerpo y se define como una neoplasia que se asemeja células de músculo liso normales y carente de pleomorfismo y necrosis y con un índice mitótico muy baja (<1 mitosis/50 HPF). Las tinciones inmunohistoquímicas mostrarán positividad para actina de músculo liso y desmina en la mayoría de los casos. La extirpación quirúrgica es curativa, y en los informes con seguimiento, fueron descritos que no hay recurrencias o muertes por tumor. ⁽³⁴⁾

El principal diagnóstico diferencial de leiomioma es leiomiosarcoma, que se distingue por el aumento de la actividad mitótica, pleomorfismo y necrosis. ⁽³⁴⁾

Leiomiosarcoma mediastinal

Es un tumor muy poco frecuente, con menos de 40 casos descritos como informes de casos y en dos pequeñas series. Se produce en pacientes adultos (26-

88 años) de ambos sexos. Un número desproporcionado de casos se plantea en el mediastino posterior, donde los tumores a menudo son clínicamente asintomáticos. Algunos tumores resecados miden hasta 18 cm, a menudo sin relación clara con estructuras anatómicas vecinas. El leiomiosarcoma mediastínico es típicamente una masa no encapsulada, circunscrita, que puede infiltrar el corazón, los pulmones, vértebras torácicas o canal espinal. ⁽³⁴⁾

La recurrencia local y metástasis a distancia se producen en una proporción significativa de los pacientes. El diagnóstico diferencial de leiomiosarcoma comprende otros sarcomas de células fusiformes, en particular, el sarcoma sinovial y tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP). Mientras que el leiomiosarcoma bien diferenciado generalmente se tiñe tanto para actina de músculo liso y desmina, los casos menos diferenciados pueden mostrar tinción disminuida o incluso ausencia de marcadores musculares, que requieren investigaciones adicionales (por ejemplo inmunohistoquímica para calponina, caldesmón, proteína S-100 y/o nestina o análisis de hibridación in situ fluorescente (FISH)) para descartar TMVNP o sarcoma sinovial. Raros casos de liposarcoma pueden contener un componente de músculo liso (lipoleiomiosarcoma). ⁽³⁴⁾

Tumores del músculo esquelético

Tumores mesenquimales mediastínicos con diferenciación del músculo esquelético incluyen rabdomioma, rabdomiosarcoma, rabdomiosarcoma como un componente de TMVNP (llamado tumor Tritón) o como un tumor maligno de tipo somático en los tumores de células germinales. ⁽³⁴⁾

Rabdomioma

Es un tumor benigno poco común del músculo esquelético. En la población pediátrica, se considera un hamartoma que surge en el corazón de los niños con esclerosis tuberosa. Cinco casos de rabdomioma extra-cardíaco no sindrómico se han descrito en el mediastino. Todos los pacientes eran adultos mayores (rango 52-80 años, cuatro hombres y una mujer). Los casos sintomáticos se presentan con signos inespecíficos. Todos los casos tuvieron alguna conexión con la zona cervical, un caso fue multifocal con un segundo tumor cervical. Se ha sugerido que

rabdomioma puede originarse a partir de la tercera y cuarta bolsas branquiales o de células mioides en el timo. ⁽³⁴⁾

Rabdomiosarcoma mediastínico primario

Es un tumor extremadamente raro. Los nueve casos reportados con la documentación adecuada fueron ubicados en el mediastino anterior. Siete casos ocurrieron en varones. Cinco casos fueron observados en adultos jóvenes, dos casos en niños (4 meses y 9 años de edad). Seis casos fueron diagnosticados como rabdomiosarcoma alveolar, lo cual fue confirmado por el análisis genético en dos casos. Dos casos fueron del subtipo embrionario, y un caso fue diagnosticado como rabdomiosarcoma pleomórfico. ⁽³⁴⁾

En la literatura antigua, informes dispersos adicionales de rabdomiosarcoma mediastinal están registrados. El pronóstico de los casos reportados de rabdomiosarcoma mediastínico primario era pobre. ⁽³⁴⁾

El diagnóstico diferencial del rabdomiosarcoma mediastínico primario es el rabdomiosarcoma con componente de tumor de células germinales. En los tumores de células germinales con malignidad de tipo somática, el pronóstico está determinado por el componente somático (es decir sarcomatoso) y la fijación del rabdomiosarcoma es pésima. La diferenciación rabdomioblástica se ha informado en tumores epiteliales del timo, tanto de bajo grado (timoma), como de alto grado (carcinoma tímico, carcinosarcoma) y por lo tanto entra en el diagnóstico diferencial de rabdomiosarcoma. La identificación de un componente epitelial por tinción inmunohistoquímica apropiada ayudará al diagnóstico preciso. ⁽³⁴⁾

La diferenciación rabdomioblástica también puede ocurrir en TMVNP, que luego se llamó tumores malignos Tritón. Nueve casos han sido reportados en el mediastino (revisado por Ren *et al.*) ⁽³⁵⁾. El componente típico del TMVNP de células fusiformes predomina por lo general, mientras que las células con diferenciación rabdomioblástica comúnmente forman un componente menor del tumor. Estos tumores tienen muy mal pronóstico. ⁽³⁴⁾

Tumores vasculares

Entre las neoplasias mesenquimales en el mediastino, las vasculares (tumores endoteliales) no son infrecuentes, con más de 100 casos reportados en la literatura. (34)

Tumores vasculares benignos y de grado intermedio

Los tumores vasculares benignos (variantes de hemangioma) han sido reportados como casos individuales y se han resumido en varios estudios. Tumores endoteliales de grado intermedio (hemangioendoteliomas) se caracterizan por un crecimiento infiltrativo local y metástasis raras. (34)

El hemangioma mediastinal puede originarse en el tejido blando del mediastino o puede surgir en el timo. Los hemangiomas mediastínicos abarcan un amplio rango de edades, desde recién nacidos hasta los ancianos, con la mayoría de los casos se producen en adultos jóvenes. De los casos reportados, 50 a 75 % se encuentra en el mediastino anterior y suelen ser asintomáticos. Los pacientes con tumores sintomáticos se presentan con dolor, tos y rara vez con signos de compresión de estructuras vitales por el tumor, como el síndrome de Horner (lesión de los nervios simpáticos de la cara y se caracteriza por pupilas contraídas (miosis), párpado caído (ptosis palpebral) y anhidrosis (sequedad facial)), signos neurológicos y obstrucción de la vena cava superior. El tamaño del tumor osciló entre unos pocos centímetros hasta 20 cm, incluyó tanto hemangioma cavernoso como capilar. La resección quirúrgica es curativa en la mayoría de los casos, aunque rara vez puede existir recurrencia. (34)

El linfangioma ha sido reportado como una masa quística en el mediastino de los niños y es muy poco común en adultos. Los linfangiomas no se consideran neoplasias verdaderas, sino más bien malformaciones de los vasos linfáticos con cambio quístico progresivo como consecuencia de la obstrucción del drenaje linfático. El crecimiento progresivo de estas lesiones provoca disnea. La resección quirúrgica es curativa en la mayoría de los casos, aunque las recurrencias pueden requerir cirugía repetida. (34)

Tumores endoteliales vasculares de malignidad intermedia (con comportamiento agresivo local y/o metástasis raras) se han reportado en el mediastino como informes de casos y series de casos. Estos incluyen hemangioendotelioma kaposiforme (KHE) y un solo caso de hemangioendotelioma compuesto. ⁽³⁴⁾

Se han reportado menos de 15 casos de KHE exclusivamente mediastinal, además de una serie de casos en los que grandes KHES se extienden de forma contigua desde el cuello hacia el mediastino. Los casos KHE mediastínicos reportados fueron vistos exclusivamente en lactantes (0-16 meses de edad) con una distribución casi igual sexo. La coagulopatía trombocitopénica de consumo (síndrome Kasabach-Merritt) estuvo presente en casi todos los casos reportados y es una causa importante de mortalidad en este tumor. ⁽³⁴⁾

El KHE mediastinal es histológicamente similar a su homólogo de tejidos blandos y se caracteriza por nódulos mal circunscritos de pequeños vasos capilares muy cercanos, con áreas tipo sarcoma de Kaposi con células fusiformes y ausencia de inmunorreactividad al HHV-8. Pueden tener un componente de vasos linfáticos más grandes. El pronóstico de KHE es variable. La extirpación quirúrgica completa puede proporcionar una cura, pero puede que no sea posible en los casos con extensa infiltración. El pronóstico es a menudo determinado por las complicaciones hematológicas en lugar de los efectos tumorales locales. ⁽³⁴⁾

Un solo caso de hemangioendotelioma compuesto reportado, una neoplasia vascular rara de grado intermedio con componentes histológicos variables, se describe en el área mediastinal central de un paciente con 50 años de edad. No había evidencia de enfermedad 13 meses después de la resección quirúrgica. ⁽³⁴⁾

Tumores neurogénicos

Los tumores neurogénicos del mediastino derivan de la cresta neural, incluyen células del sistema nervioso periférico, autonómico y paragangliónico. El 95 % por ciento de las masas del mediastino posterior surgen en las ramas del nervio intercostal o las cadenas simpáticas. Se clasifican en función del tipo de célula y comprenden aproximadamente el 12 al 21 % de todas las masas mediastínicas,

aunque el 95 % se producen en la parte posterior. El 70 a 80 % de los tumores neurogénicos son benignos, y casi la mitad son asintomáticos; Sin embargo, en ocasiones pueden provocar síntomas depresivos o neurológicos. ⁽²⁸⁾

Tumores de la vaina del nervio periférico

Estos tumores son de crecimiento lento, benignos y comprenden 40 a 65 % de los tumores mediastínicos neurogénicos. Los neurilemomas o schwannomas constituyen el 75 % de este grupo de tumores. Son firmes, encapsulados y están constituidos por células de Schwann. Los neurofibromas son encapsulados, suaves y friables, y se asocian con neurofibromatosis de Von Recklinghausen. A menudo son asintomáticos y se descubren incidentalmente. ⁽²⁸⁾

Schwannomas

Los schwannomas son los más comunes de los tumores neurales mediastínicos y se considera que surgen de los nervios espinales. Por lo tanto, se observan principalmente en el mediastino posterior, aunque se han reportado casos localizados en el mediastino anterior. Una proporción significativa de los casos son asintomáticos y se descubre por casualidad en investigaciones de imagen de rutina. Los casos sintomáticos se presentan con dolor en el pecho, tos o síntomas de compresión, especialmente en los tumores que se extienden a través de agujeros vertebrales. No hay predilección de género para schwannoma; son más comunes en los jóvenes y los adultos de mediana edad. ⁽³⁴⁾

Macroscópicamente al igual que en otros lugares, suelen ser tumores encapsulados, la superficie de corte es amarilla, rara vez de color rojo oscuro/negro debido a la hemorragia y pueden sufrir cambios degenerativos (grasa, hemorragias, quistes). Microscópicamente exhiben un patrón bifásico de células fusiformes con una zona celular o zona Antoni A y una zona menos celular y más mixoide que se denomina zona Antoni B. Al menos focalmente, no es raro observar en las zonas de Antoni A que los núcleos de las células de Schwann se dispongan en haces compactos con formación de empalizadas, constituyendo los denominados cuerpos de Verocay. ⁽³⁴⁾

La variante celular de schwannoma, que puede ser confundido con un tumor maligno debido a su aumento de celularidad y la falta de cuerpos de Verocay, es particularmente común en el mediastino. Su comportamiento benigno se ha confirmado en varias series. Una variante más agresiva de schwannoma, previamente llamado schwannoma melanótico, se ha demostrado que tienen una alta tasa de recurrencia y metástasis con 27 % de mortalidad en una sola serie, lo que provocó el prefijo 'maligno' a su nombre. El schwannoma maligno melanótico puede estar asociado con el complejo de Carney y típicamente se origina a partir nervios espinales en el mediastino posterior o retroperitoneo. ⁽³⁴⁾

El neurofibroma, (similar a schwannoma), se produce principalmente en el mediastino posterior. Hasta un 45 % de los neurofibromas se producen en pacientes con neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen, NF1), en este contexto, los tumores se presentan a una edad más temprana y con frecuencia son múltiples. Histológicamente están constituidos por una proliferación de células de Schwann, fibroblastos perineurales y axones, inmersos en una matriz mixoide o fibrótica. El neurofibroma plexiforme es patognomónico de NF1 y conlleva un riesgo de transformación en TMVNP. La localización anatómica y bordes mal definidos (en contraste con schwannoma) del neurofibroma plexiforme dificultan la extirpación y resulta en una mayor tasa de recurrencia. ⁽³⁴⁾

Tumores malignos de la vaina del nervio periférico

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico son sarcomas de células fusiformes del mediastino posterior, e incluyen neurofibromas, schwannomas malignos, y fibrosarcomas neurogénicos. Afectan a los hombres y mujeres por igual en la tercera y quinta décadas de la vida y están estrechamente asociados con la neurofibromatosis, están aproximadamente una década más joven (28-36 años) que la de los casos esporádicos (40-44 años) ⁽³⁶⁾. El dolor y las deficiencias de los nervios son comunes. La resección quirúrgica completa es el tratamiento óptimo, pero, en pacientes con tumores no resecables, son opciones la quimioterapia adyuvante y radiación. ⁽⁸⁾

Tumores ganglionares autónomos

Los tumores del sistema nervioso autónomo surgen a partir de células neuronales. Constituyen un continuo que va desde un ganglioneuroma benigno encapsulado a un agresivo neuroblastoma maligno no encapsulado. Estos tumores se originan en las glándulas suprarrenales o en los ganglios simpáticos. Sin embargo, surgen ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas principalmente en los ganglios simpáticos de la parte posterior del mediastino. El 50 % de los neuroblastomas pueden surgir en las glándulas suprarrenales y hasta un 30 % en el mediastino. ⁽³⁰⁾

Ganglioneuroma

El ganglioneuroma es un tumor raro; representa 5 % de todos los tumores del mediastino. Pertenece a los tumores neuroblásticos junto con el neuroblastoma y el ganglioneuroblastoma. Es una neoplasia benigna de crecimiento lento que se origina de las células de la cresta neural que cubren los ganglios simpáticos localizados en la columna espinal y glándulas suprarrenales. Ocupa el espacio del canal espinal y produce síntomas por compromiso de los tractos largos de la médula espinal y de las raíces nerviosas. ⁽³⁷⁾

Ocurre comúnmente en niños y adultos jóvenes menores de 30 años; la edad de presentación promedio es de siete años y es raro en el adulto. Es más frecuente en mujeres; con una relación de 1.13:1 a 3:2. En adultos se han descrito casos con afectación de la médula espinal. El ganglioneuroma es histológicamente benigno, bien diferenciado, con un fondo neurofibrilar semejante al neurofibroma y se compone de células ganglionares maduras grandes piramidales, dispersas o en nidos, con citoplasma extenso que contiene cantidades variables de sustancia basofílica de Nissl, núcleo grande y redondo (algunas veces dos o tres núcleos) con un nucléolo prominente, acompañadas por haces de células de Schwann, estroma maduro y tejido fibroso. Para el diagnóstico de ganglioneuroma el tumor no debe contener ningún elemento inmaduro como los neuroblastos. ⁽³⁷⁾

Neuroblastoma

El Neuroblastoma es uno de los tumores sólidos malignos más frecuentes en los niños. Se origina de la cresta neural, durante la embriogénesis, y puede aparecer en cualquiera de los sitios anatómicos a lo largo de la cadena ganglionar simpática desde el cuello a la pelvis, así como en la glándula suprarrenal. Es el tumor más frecuente en el periodo de lactante. El 95 % de los casos se diagnostica antes de los 10 años de edad y el 90 % ocurre en menores de 5 años. ⁽³⁰⁾

Ganglioneuroblastoma

Los ganglioneuroblastomas tienen características histológicas de ambos, ganglioneuromas y neuroblastomas. Ellos son el tipo menos común de tumor neurogénico. El pronóstico depende de la apariencia histológica. Ambos sexos son igualmente afectados en la primera década de la vida. Los síntomas pueden presentarse debido a gran tamaño del tumor, la extensión intraespinal y metástasis. La estadificación es similar al neuroblastoma. ⁽³⁰⁾

Objetivo general

1. Evaluar los aspectos histológicos e inmunohistoquímicos de los tumores del mediastino recibidos en la Sección de Patología Respiratoria y Linfohematopoyética del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly”, durante el período enero 2006-diciembre 2014.

Objetivos específicos

2. Determinar la frecuencia de patologías tumorales mediastinales en la Sección de Patología Respiratoria y Linfohematopoyética del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly”, durante el período enero 2006-diciembre 2014.
3. Determinar edad y sexo de los pacientes.
4. Evaluar la ubicación topográfica más frecuente de los tumores del mediastino (anterior, medio y posterior).

5. Describir los hallazgos histológicos de los tumores más frecuentes del mediastino.
6. Evaluar los hallazgos inmunohistoquímicos de los tumores más frecuentes del mediastino.
7. Establecer la relación entre los diferentes tumores de mediastino, con el sexo, edad, y localización del tumor.

Aspectos éticos

El hombre a través de toda su historia ha buscado la forma de vivir eternamente, o al menos, vivir más de lo que actualmente vive. Este tema ha sido tratado extensamente en la poesía, la literatura, en las religiones y ha sido de algún modo un objetivo, equivocado o no, de la medicina.

En las últimas décadas, han surgido diferentes técnicas que en forma muy novedosa han venido a "satisfacer", al menos parcialmente, el eterno anhelo del hombre de prolongar la vida.

Tales logros han sido, sin duda alguna, beneficiosos, pero a la vez, aun cuando parezca contradictorio, han planteado importantes dilemas éticos que hoy debemos conocer y afrontar.

El médico de hoy cuenta con nuevas formas de tratamiento que le permiten resolver situaciones patológicas que años antes hubiera sido imposible de imaginar y que han mejorado la sobrevida y calidad de vida en muchos casos, que de otra manera hubieran muerto irremediamente. Dicho tratamiento tiene una validez personal para el paciente, e interés científico, mejorando cada día más mediante la experiencia médica y los protocolos de evaluación; en nuestro caso, la evaluación de cada una de las biopsias manejadas en el Instituto al realizar estudios más detallados conlleva a una mejor práctica tanto para el patólogo como para el clínico.

En el presente trabajo de investigación se cumplen con todos los principios de la ética médica, incluyendo el principio de la beneficencia ya que éste estudio tiene como finalidad buscar beneficios para el paciente logrando establecer criterios

precisos para el correcto diagnóstico de la patología y permitir de ésta manera la administración de un tratamiento adecuado; el principio de la no maleficencia, debido a que no se realizará ningún procedimiento o prueba que perjudique a los pacientes y finalmente el principio de la justicia, en éste estudio se analizaran biopsias de mediastino de todos los pacientes, sin discriminación de ningún tipo.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trató de un estudio descriptivo retrospectivo.

Población y muestra

La población estuvo constituida por todas las biopsias realizadas en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela (IAP-UCV), durante el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2014. La muestra estuvo conformada por casos de la población con diagnóstico clínico de tumores del mediastino que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión abajo expuestos.

Variables

Demográficas:

Edad

Sexo

Cualitativas:

Localización del tumor.

Criterios histológicos para el diagnóstico de tumores de mediastino

Grado histológico según la clasificación de la O.M.S.

Variables anatomopatológicas

Hallazgos histológicos resultado de la observación con la coloración de rutina Hematoxilina-Eosina (H-E).

Expresión inmunohistoquímica (IHQ) de los diferentes tumores de mediastino, para su respectiva clasificación.

Criterios de inclusión

Biopsias recibidas en el IAP-UCV durante el período de enero de 2006 y diciembre de 2014 con el diagnóstico clínico de tumor de mediastino.

Criterios de exclusión

Aquellos casos cuyas láminas o bloques no se encontraron en la Sección de Patología Respiratoria y Linfohematopoyética o en el archivo general del IAP-UCV.

Procedimientos y técnicas

Para la realización de la presente investigación se hizo una reevaluación histológica de todos los casos de tumores de mediastino recibidos en la Sección de Patología Respiratoria y Linfohematopoyética del IAP-UCV desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014.

Se revisaron las boletas de solicitud de los casos recibidos en IAP-UCV. Se anotaron para cada caso las variables demográficas, cuantitativas y cualitativas establecidas en la investigación.

Se revisó el material histológico y se realizó la descripción histopatológica de las láminas de H-E y de las reacciones de inmunohistoquímica correspondiente a cada uno de los casos, las cuales fueron realizadas mediante la técnica del polímero dextrano conjugado al anticuerpo secundario y marcado con peroxidasa, utilizando controles positivos adecuados y métodos de recuperación antigénica. Se investigaron distintos anticuerpos en 65 de los 137 casos para investigar y/o confirmar la histogénesis de cada tumor. Cabe destacar que no existe ningún estudio inmunohistoquímico que sea 100 % específico, por lo que se requiere realizar varias inmunoreacciones y el resultado debe ser interpretado por el patólogo con mucha precaución, tomando en cuenta el cuadro clínico y el estudio morfológico para establecer un acertado diagnóstico.

Tratamiento estadístico propuesto

Para el análisis de variables cualitativas se utilizó la distribución simple de frecuencias expresadas en porcentajes y las cuantitativas por media aritmética y desviación estándar, la asociación entre variables cualitativas se realizó con el método de Chi cuadrado con un nivel de significancia estadística del 5 % ($p < 0,05$).

La significancia estadística de las diferencias entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba de Fisher, con un nivel de confianza de 95 % (p

significativa $< 0,05$). Se realizó un análisis univariado/multivariado, para determinar la asociación entre diferentes variables (Prueba estadística de Chi cuadrado con corrección de Yates) con un nivel de significancia de 95 % (p significativa $< 0,05$). Todos los datos fueron tabulados bajo Excel 2007® para Windows Vista®, y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0®.

Registro de datos

La recolección de datos se llevó a cabo mediante el uso de un formulario, que contiene las variables epidemiológicas e histopatológicas (Anexo 1 y 2).

RESULTADOS

De los casos recibidos en las secciones de Patología Respiratoria y Linfohematopoyética del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”, fueron 10.374 biopsias en total, de las cuales 164 estaban referidas clínicamente como tumor de mediastino, en el periodo comprendido entre enero de 2006 – diciembre de 2014, siendo los años 2006, 2008 y 2010 los que tenían mayor número de casos.

El análisis de los resultados se realizó a 137 casos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos en este estudio (55 casos de la sección de Patología Linfohematopoyética y 82 casos de la sección de Patología Respiratoria). La edad de los pacientes estuvo disponible en 135 de los 137 casos. La edad media fue de 38 ± 19 años, el rango osciló entre los 2 y los 80 años. Si bien los tumores mediastinales se pueden presentar a cualquier edad, el mayor porcentaje de casos estudiados se observó en el grupo etario de 20-29 años y 40-49 años (Gráfico 1).

Del total de casos 80 pacientes (58,4%) eran de sexo masculino y 57 (41,6 %) de sexo femenino (Gráfico 2). En cuanto a la procedencia 106 muestras (77,42 %) fueron enviadas por el Hospital Universitario de Caracas, y 31 muestras (22,6 %) provinieron de centros de salud externos (Gráfico 3).

La distribución según la localización fue de 55 casos (40,1 %) en el mediastino anterior, 6 casos (4,4 %) en el mediastino medio, 7 casos (5,1 %) en el mediastino posterior y los 69 casos restantes (50,4 %) sin especificar localización, constituyeron el mayor número de casos (Gráfico 4).

En relación al tipo de tumor y la localización, se observó que en los tumores localizados en el mediastino anterior, fueron más frecuentes los de estirpe linfoide (29,1 %), seguido de los epiteliales malignos (21,8 %). De los tumores localizados en mediastino medio, el 100 % correspondió a tumores epiteliales malignos; de los tumores en mediastino posterior, los más frecuentes fueron de origen mesenquimático (62,5 %) (Tabla 1).

Con respecto a las características histológicas, de los 137 casos estudiados de tumores mediastinales, 40 casos (29,2 %) correspondieron a tumores epiteliales malignos, 37 casos (26,3 %) tumores linfoides, 24 casos (17,5 %) lesiones epiteliales

benignas, 13 casos (10,2 %) fueron no clasificables, 12 casos (8,8 %) tumores mesenquimáticos y 11 casos (8 %) tumores germinales (Gráfico 5).

Lesiones epiteliales benignas

Se evaluaron un total de 24 casos con lesiones epiteliales benignas, 6 correspondieron a hiperplasia tímica (figura 1), 6 quistes (3 tímicos (figura 2), 1 broncogénico, 1 branquial y 1 gastroentérico), 3 tejidos tímicos en involución, 2 adenitis reactivas, 2 histoplasmosis mediastinal, 2 hiperplasia nodular tiroidea y 1 criptococoma, 1 adenoma paratiroideo (figura 3) y 1 pleuritis fibrinohemorrágica, de los cuales 13 fueron del sexo femenino y 11 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 2 y 68 años, con una edad promedio de 34 años. Ocho de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior y el resto (16 casos) sin especificar la localización clínicamente.

Microscópicamente las lesiones epiteliales benignas más frecuentes correspondieron a hiperplasia tímica la cual muestra un aspecto similar al tejido tímico normal, con arquitectura lobulada, con una clara distinción entre corteza y médula en cada lóbulo. La corteza está constituida por células epiteliales dispersas y numerosos linfocitos agrupados cercanamente y la médula por el contrario exhibe un gran número de células epiteliales y menos linfocitos, resaltando en esta última la presencia de corpúsculos de Hassal, los cuales se caracterizan por la presencia de células epiteliales en un patrón concéntrico de queratinización.

Con igual frecuencia se observaron cavidades quísticas, entre ellos, un quiste broncogénico, un quiste branquial, un quiste gastroentérico y tres quistes tímicos.

Tumores epiteliales malignos

La mayoría de los casos en nuestra serie, correspondieron a tumores epiteliales en general, de los cuales 40 casos fueron diagnosticados como tumores epiteliales malignos, (21 casos correspondieron a carcinomas: 10 carcinomas neuroendocrinos (figura 4 y 5), 5 carcinomas escamosos, 4 carcinomas poco diferenciados (figura 6), 1 carcinoma papilar de tiroides (figura 7) y 1 carcinoma folicular oxifílico (figura 8)), 12 se trataban de timomas, (5 timomas AB (figura 9), 4 timomas tipo A (figura 10), 2 timomas tipo B y 1 timoma combinado B2- B3), y 7 eran

adenocarcinomas (figura 11), de estos tumores 14 fueron del sexo femenino y 26 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 12 y 77 años, con una edad promedio de 52 años.

En cuanto a la localización, veintidós casos venían sin especificar el compartimento mediastinal en el que se situaban, 12 de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior, 5 en el mediastino medio y 1 se encontraba en el mediastino posterior.

Los tumores más frecuentes fueron carcinomas neuroendocrinos, predominantemente el de células pequeñas (figura 4); microscópicamente están constituidos por células pequeñas que se disponen en patrón sólido, en nidos, trabéculas, o formando pseudorosetas, los núcleos tienden al moldeamiento, sin nucléolo, con frecuentes fenómenos de rotura e impregnación cromatínica de vasos (fenómeno de Azzopardi), las figuras de mitosis son numerosas (promediando más de 60 mitosis por 2 mm²) y la invasión vascular y linfática es muy común. Entre estos se observó un caso de carcinoma de células pequeñas variedad de células intermedias (figura 5).

Linfomas de Hodgkin

De los 16 casos de linfoma de Hodgkin, se diagnosticaron 10 del tipo nodular esclerosante (figura 12), 3 de tipo celularidad mixta (figura 13), 3 sin especificar la variedad histológica. En lo que respecta al género, 9 resultaron del sexo femenino y 7 del sexo masculino. El rango de edad de los pacientes osciló entre los 4 y 55 años, con una edad promedio de 28,75 años. La localización en el mediastino anterior se observó en 8 casos, ninguno en el mediastino medio y 1 en el mediastino posterior. En los 7 casos restantes este dato fue omitido en la boleta de referencia.

Microscópicamente el tipo de Linfoma de Hodgkin más frecuente fue el Linfoma de Hodgkin clásico nodular esclerosante, se caracteriza por la presencia de amplias bandas de colágeno separando el tejido linfoide en nódulos bien definidos, citológicamente caracterizado por acúmulos de células de tipo histiocitario con características de células de Reed Sternberg de la variedad lagunar, célula característica de la esclerosis nodular, con núcleo plegado, multilobulado con

retracción del citoplasma, rodeada de un espacio claro, mezclado en algunos sitios con linfocitos pequeños, eosinófilos y escasas células plasmáticas.

Linfomas no Hodgkin

El total de casos de Linfoma no Hodgkin (LNH) fue de 21 tumores en total (11 casos reportados como linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B (figura 14), seguido de 5 casos diagnosticados como linfoma linfoblástico inmunofenotipo T, 2 casos de leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico inmunofenotipo “B”, 1 caso de leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico inmunofenotipo “T” y 2 casos diagnosticados de forma general como linfoma no Hodgkin, debido a que los estudios de inmunohistoquímica no fueron concluyentes en vista de que el material disponible era muy escaso.

Del total de casos evaluados (21) con Linfomas no Hodgkin, 12 correspondieron al sexo femenino y 9 al sexo masculino, la edad promedio fue de 24,47 años con un rango de edad comprendido entre 2 a 60 años. Ocho de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior y el resto (13 casos) sin especificar la localización en la boleta de consulta.

El linfoma difuso de células grandes, fue el Linfoma no Hodgkin más frecuente observado en este grupo de tumores. Microscópicamente se caracteriza por una proliferación difusa de células linfoides grandes con una arquitectura parcial o totalmente borrada, las células tumorales alcanzan el tamaño de 20 μm .

Tumores germinales

Se revisaron 11 casos en total, observándose heterogeneidad en los diversos tumores encontrados (3 teratocarcinomas, 1 teratoma trifásico: teratoma solido inmaduro de alto grado (figura 15), 4 germinomas, 1 teratoma quístico maduro, 1 tumor germinal mixto con componente seminomatoso y de coriocarcinoma y 1 tumor mixto germinal con componentes de teratoma maduro y carcinoma embrionario). En cuanto al género, la totalidad de los casos (11) eran del sexo masculino. El dato de la edad estuvo disponible en 10 de los 11 casos, con un rango entre los 15 y 38 años, y una edad promedio de 21,63 años. La mayoría de los casos estaban

localizados en el mediastino anterior y los 4 casos restantes sin especificar la ubicación.

El tumor más frecuente en este grupo fue el teratocarcinoma, microscópicamente en su composición estructural presenta elementos de teratoma y carcinoma embrionario.

El componente de teratoma muestra áreas quísticas cuyas paredes están compuestas de epitelio escamoso estratificado con glándulas sebáceas subyacentes, tallos de pelos y otras estructuras de los anexos cutáneos, además de áreas de cartílago hialino. Por su parte, el componente de carcinoma embrionario cuya celularidad es característica, con elementos de aspecto epitelioide, citoplasma abundante basófilo y núcleo vesiculoso de cromatina granular con atipia marcada, mostrando superposición nuclear, áreas de necrosis tumoral y mitosis frecuentes.

Uno de los tumores mostró tejido mesenquimático inmaduro, cartílago inmaduro (50 %) carcinoma embrionario (20 %) tumor de seno endodérmico (30 %) y presencia de neuroepitelio.

Tumores mesenquimáticos

Se evaluaron 12 casos correspondientes a tumores mesenquimáticos, (2 tumor maligno de la vaina del nervio periférico (figura 16), 2 tumor fibroso solitario, 1 neurofibroma (figura 17), 1 neuroblastoma (figura 18), 1 rabdomiosarcoma embrionario, 1 lipoma (figura 19), 1 liposarcoma pleomórfico, 1 paraganglioma con atipias (figura 20) y 1 sarcoma sinovial y 1 tumor cartilaginoso con cambios mixoides sugestivo de condrosarcoma de bajo grado. La distribución del género en este grupo de casos fue similar para ambos sexos, 6 del sexo femenino y 6 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 6 y 71 años, y una edad promedio de 38,41 años. La localización más frecuente fue en el mediastino posterior con 5 casos (uno de ellos situado tanto en mediastino posterior como mediastino medio), seguido del mediastino anterior con 4 casos y en los 3 casos restantes éste dato no fue referido.

Los tumores mesenquimáticos más frecuentes fueron el tumor maligno de la vaina del nervio periférico y el tumor fibroso solitario. Histológicamente el tumor maligno de la vaina del nervio periférico está compuesto por células fusiformes, con

núcleos aumentados de tamaño irregulares, con cromatina vesiculosa, nucléolos prominentes y ocasionales figuras mitóticas atípicas (7 en 10 campos de alto aumento), rodeadas por citoplasma eosinófilo tenue; éstas células se disponen en forma fascicular, formando empalizadas sobre un estroma colagenizado, en el que se reconocen además, espacios pseudovasculares.

Por su parte el tumor fibroso solitario se caracteriza por ser una neoplasia fusocelular, que alterna áreas de mayor densidad celular y áreas de escasa densidad celular con abundantes vasos sanguíneos.

Tumores no clasificables

Por último, aquellos tumores cuyo diagnóstico no fue concluyente incluso realizando el estudio inmunohistoquímico (13 casos), ocupan esta categoría, los más frecuentes fueron tumores malignos de células redondas con 7 casos, seguido de 3 casos diagnosticados como tumor maligno poco diferenciado (figura 21), en 2 casos el material era inadecuado para diagnóstico y 1 caso correspondiente a material hemático en el cual no se observaron atipias. El género predominante fue el sexo masculino con un total de 10 casos y los 3 casos restantes correspondieron al sexo femenino, con un rango de edad comprendido entre 7 y 64 años.

La mayoría de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior (7 casos), 1 se encontraba en el mediastino posterior y 5 casos no tenían este dato reportado.

Microscópicamente son tumores de células redondas que no mostraron una clara diferenciación, a cuatro de ellos se les realizó el estudio de inmunohistoquímica sin obtener un diagnóstico concluyente debido a diversos factores como muestra insuficiente, extensa necrosis o artificios de fijación.

Relación entre los tumores de mediastino, la edad, el género y la localización

En cuanto a la relación de los tumores de mediastino con la edad, el género y la localización se observó que las lesiones epiteliales benignas son más frecuentes en la cuarta década de la vida, predominando en el género femenino y se localizan con más frecuencia en el mediastino anterior. Por su parte, los tumores epiteliales

malignos fueron más frecuentes en la sexta década de la vida, en pacientes masculinos e igualmente se localizan en el mediastino anterior.

Los linfomas de Hodgkin fueron más frecuentes en la primera y segunda década por igual, el género más frecuente fue el femenino y se localizan en el mediastino anterior.

Los linfomas no Hodgkin también fueron más frecuentes en la segunda década de la vida, el género igualmente fue el femenino y se localizan en el mediastino anterior. Los tumores germinales se observaron con más frecuencia en la segunda década, en pacientes masculinos y la localización más frecuente en el mediastino anterior.

Los tumores mesenquimales fueron más frecuentes en la tercera década de la vida, en ambos géneros por igual y la localización más frecuente fue al igual que la mayoría en el mediastino posterior. Por último los tumores no clasificables también se observaron con mayor frecuencia en la segunda década de la vida, en el género masculino y en el mediastino anterior (Tabla 2).

Estudio inmunohistoquímico de tumores mediastinales

Se realizó el estudio inmunohistoquímico a 1 de 24 lesiones epiteliales benignas. Se trataba de un tumor constituido por dos tipos de células, unas con citoplasma claro y otras con citoplasma finamente granular dispuestas formando nidos, separados por finos septos de tejido fibroconectivo vascularizado (patrón organoide) y túbulos con un material eosinofílico denso en la luz. No se observaron mitosis y presentaba extensas áreas de necrosis. En este caso la CKAE1/AE3 mostró fuerte positividad en las células neoplásicas al igual que la cromogranina y enolasa neuronal específica y paratohormona, confirmando así el diagnóstico de adenoma paratiroideo. Se realizaron otros marcadores como sinaptofisina, y tiroglobulina, los cuales fueron negativos.

De los 40 tumores epiteliales malignos, se estudió el inmunofenotipo de 21 casos. Los timomas en general resultaron positivos a la CKAE1/AE3 (figura 10 F), adicionalmente, los timomas mixtos mostraron un inmunomarcaje positivo a

anticuerpos tales como CD5, CD99, CD3 y CD45RO que pone en evidencia el componente de linfocitos T maduros e inmaduros.

Por otra parte, los carcinomas neuroendocrinos mostraron inmunomarcaje al menos a uno de los siguientes anticuerpos: cromogranina, enolasa neuronal específica y sinaptofisina, además de la CKAE1/AE3, CK7 y CEA. Los carcinomas escamosos resultaron fuertemente positivos a la CK34BE12, los adenocarcinomas mostraban positividad de igual forma a la CKAE1/AE3, CK7 y por último, los carcinomas poco diferenciados fueron positivos a anticuerpos como CK34BE12, CK7 y en uno de ellos a la enolasa neuronal específica.

En el grupo de los linfomas, se realizó el estudio inmunohistoquímico a 29 casos en total, 13/17 linfomas de Hodgkin y 16/20 linfomas no Hodgkin. Para los linfomas de Hodgkin el inmunomarcaje más frecuente era CD15 y CD30 positivo, CD20 y CD45RO negativo o normal. Por su parte, los Linfomas no Hodgkin mostraban positividad a algunos anticuerpos como el CD20, CD79a, ki67, y particularmente los linfomas difusos de células grandes B exhibieron adicionalmente positividad al CD45 (ALC: antígeno leucocitario común) y CD45RO. La leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico mostró inmunomarcaje positivo al CD3, CD79a y CD34.

En cuanto a los tumores germinales, se evaluaron 5 de 11 tumores distintos con inmunohistoquímica. Las células tumorales en un caso de germinoma mostraron positividad intensa citoplasmática con PLAP, también se observó focalmente CKAE1/AE3 positividad moderada citoplasmática, HCG positividad citoplasmática difusa de moderada intensidad y enolasa neuronal específica con positividad difusa débil en las células neoplásicas.

Otro de los tumores evaluados fue un teratoma trifásico (teratoma solido inmaduro de alto grado en el cual se observó inmunomarcaje positivo con CKAE1/AE3 en células epiteliales y también positividad en el neuroepitelio a la proteína ácido glial fibrilar. Otros marcadores como PLAP, CD30 y HCG fueron negativos. Un caso de seminoma metastásico mostró positividad a la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), siendo negativos otros marcadores como

alfafetoproteína, lactógeno placentario, cromogranina, HCG y CD45 (ALC) los cuales fueron negativos.

También fue estudiado un tumor germinal mixto con componente seminomatoso y componente de coriocarcinoma, en este caso se realizó HCG mostrando un inmunomarcaje positivo en el 60 % de las células tumorales, PLAP que mostró un inmunomarcaje positivo en el 40 % de las células tumorales y adicionalmente ALC y Alfafetoproteína que resultaron negativos. Por último, tenemos un caso de disgerminoma al cual se le realizó CK AE1/AE3 resultando focalmente positivo y CD117 también positivo. Otros de los marcadores realizados fueron CD20, CD3, CD30 y HCG con resultados negativos y PLAP no evaluable.

El inmunofenotipo en los tumores mesenquimáticos se evaluó en 6 de 12 tumores en total. Dos de ellos diagnosticados como tumor maligno de la vaina del nervio periférico con inmunomarcaje positivo con S-100 y PGP 9,5. Los anticuerpos CKAE1/AE3, CD20, CD79a, EMA y CD3 fueron negativos. También se evaluaron dos casos diagnosticados como tumor fibroso solitario en los cuales los principales marcadores inmunohistoquímicos realizados fueron CD34, CD99 y vimentina positivo, además se realizó S-100 y CKAE1/AE3 resultando negativo.

Por otra parte, se investigó el inmunofenotipo de un caso diagnosticado como liposarcoma pleomórfico en el cual los anticuerpos evaluados fueron: S-100 Y PGP 9,5 positivo, siendo negativos la actina músculo liso (AML) y CKAE1/AE3. Por último se realizó el estudio inmunohistoquímico a un caso diagnosticado como sarcoma sinovial, siendo CKAE1/AE3 positivo, además se realizaron otros marcadores tales como CD20, CD34, S-100, cromogranina, enolasa neuronal específica, sinaptofisina, PGP 9,5, y CD45RO negativos.

Algunos tumores que no pudieron ser clasificados en alguno de los grupos de tumores previamente descritos se les realizaron los siguientes marcadores CKAE1/AE3, CK7, CK20, CK34BE12, CD5, CD30, CD34, ALC, CD45RO, CD68, vimentina, AML, cromogranina, sinaptofisina, PGP 9,5, TTF1, obteniendo resultados negativos. Sólo se observó positividad (en distintos casos) al CD20 y S-100, por lo cual no se llegó a una conclusión diagnóstica.

DISCUSIÓN

Los tumores de mediastino son relativamente poco comunes y a pesar de esto constituyen entidades de gran importancia debido a que se encuentran adyacentes a estructuras vitales. En Venezuela hay muy pocos estudios actuales acerca de este tema, por lo que resulta interesante conocer la frecuencia con que se han presentado estos casos en un centro de referencia nacional, la naturaleza histológica de cada tumor, algunos datos epidemiológicos como la edad y el sexo de la población en estudio y la localización más frecuente.

Se revisaron biopsias correspondientes al período enero de 2006 y diciembre de 2014, de las secciones de Patología Respiratoria y Linfopoyética del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”. De un total de 10.374 biopsias evaluadas en dicho período, se seleccionaron 137 casos (1,3 %), referidos clínicamente como tumor de mediastino, comparable al estudio de Rodríguez *et al.*⁽³⁹⁾ quienes estudiaron 795 pacientes del Departamento de Oncología y 27 (3,4 %) padecían patologías tumorales mediastinales.

La edad media de los pacientes fué de 38 ± 19 años y el rango de edad osciló entre los 2 y los 80 años, coincidiendo con el grupo etario del estudio de Asgary *et al.* quienes evaluaron 109 pacientes en el periodo comprendido entre marzo de 2006 y marzo de 2012, en el cual reportaron una edad media de $35,84 \pm 1,71$ años (rango de 7 a 79 años). Estos resultados igualmente son similares con lo reportado por Rodríguez *et al.* en su revisión, en la cual la edad promedio fue de 41 años, siendo el rango etario de 19 a 82 años. Por su parte, Thomas *et al.* estudiaron una población de 38 pacientes con masas mediastínicas en un periodo de 5 años en la cual el 76,3 % de los pacientes estaban en la 3era y 4ta décadas de la vida y la edad promedio fue de $33,7 \pm 10$ años. ^(38, 39, 40)

En nuestra serie, 58,4 % de los pacientes eran de sexo masculino y 41,6 % correspondieron al sexo femenino, de forma similar, Asgary *et al.* reportaron en su trabajo que el sexo masculino fue el predominante con un 56,4 % (57 pacientes) seguido del sexo femenino con un 43,6 % (44 pacientes). Rodríguez *et al.* estudiaron una serie de 27 pacientes con tumores mediastinales y observaron el mismo

hallazgo, el sexo masculino con un 70 % (19 pacientes) fue el género más frecuente aunque con datos superiores y el 30 % restante del sexo femenino (8 casos). ^(38, 39)

En cuanto a la localización, en este estudio el 40,1 % (55 casos) estaban ubicados en el mediastino anterior, 6 casos (4,4 %) en el mediastino medio, 7 casos (5,1 %) en el mediastino posterior, desafortunadamente los 69 casos restantes (50,4 %) venían sin especificar localización, similar a el reciente trabajo de Asgari *et al.* en el cual el 78,2 % (79 casos) de los tumores mediastinales se encontraban en el mediastino anterior y la ubicación más baja se encontraban en el mediastino medio con un 5 % resultando estadísticamente significativo en ambos estudios con valores de $(P < 0,001)$ y $(p = 0,002)$. ⁽³⁸⁾

Además, se asemeja al estudio de Hesami, en el cual la localización más común de tumores del mediastino en orden de frecuencia decreciente fue el mediastino anterior (66,9 %), mediastino medio (21,4 %) y el mediastino posterior. Con respecto al análisis de Rodríguez *et al.*, la ubicación topográfica más frecuente de los tumores de mediastino corresponde en un 63 % (17 casos) al mediastino anterior, distribuyéndose equitativamente los demás tumores en el mediastino medio y posterior con 18,5 % cada uno. ^(41, 39)

En el estudio realizado por Thomas *et al.* observaron de igual manera que la localización más frecuente eran los tumores del mediastino anterosuperior en 29 pacientes (76,3 %), mientras que el 18,4 % y el 2,6 % se encontraban en el mediastino posterior y mediastino medio respectivamente. ⁽⁴⁰⁾

Con respecto al tipo de tumor más frecuente en este estudio fue el Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo B, con un 7,2 %, a la par del linfoma de Hodgkin variedad nodular esclerosante con igual frecuencia (7,2 %), Asgary *et al.* reportan que en su estudio el tumor mediastinal más frecuente fué el Linfoma no Hodgkin (30,7 %), seguido de timomas (13,8 %) y el Linfoma de Hodgkin (12,9 %). Hesami, describe en su estudio que los tumores más comunes del mediastino fueron timoma (25,8 %) linfoma (15,7 %), tuberculosis (15,7 %), carcinoma de células escamosas de pulmón (9 %), tumor neurogénico (7,6 %), tumores de células germinales (5,6 %) y otros tumores (11,2 %). Rodríguez *et al.*,

informaron que el tipo histológico más frecuente fué el tumor de células germinales y los linfomas (tomados en conjunto) con 22 %, seguidos en tercer lugar los timomas. Sin embargo, Thomas *et al.* en su revisión encontraron que los tumores tiroideos correspondieron al 44,7 % de los tumores, mientras que los linfomas y los tumores neurogénicos fueron 26,3 % y 18.4 %. ^(38, 41, 39, 40)

Inmunohistoquímica de los tumores mediastinales

Las citoqueratinas de bajo peso molecular, incluyendo CK8, CK18 y CK19, reconocidos por los anticuerpos CAM 5.2 o 35BH11, y un cóctel de queratinas (pankeratinas), reconocida por el anticuerpo AE1/AE3, son marcadores útiles para el reconocimiento de la diferenciación epitelial. Debido a que los carcinomas pobremente diferenciados son conocidos por ser heterogéneos en su expresión de antígenos reconocidos por los marcadores epiteliales, cuando se obtiene un resultado negativo con un solo anticuerpo y el diagnóstico de carcinoma todavía se sospecha, es prudente utilizar anticuerpos adicionales en un panel de respaldo. ⁽⁴²⁾

En un estudio de 98 carcinomas poco diferenciados, CAM 5.2 y antígeno de membrana epitelial (EMA) cada una detectó la diferenciación epitelial del 71 % de los casos, mientras que combinadas CAM 5.2 y EMA demostró la naturaleza epitelial del 99 %. ⁽⁴²⁾

Weissferdt *et al.*, realizaron un estudio inmunohistoquímico en el diagnóstico de las neoplasias del timo, comprobando la típica naturaleza epitelial de estas lesiones, las células neoplásicas de timoma muestran la tinción positiva con una gama de queratinas, por ejemplo pancitokeratina (AE1/AE3), citoqueratina de bajo peso molecular (CAM5.2), citoqueratinas de alto peso molecular (34BE12), y CK5/6, tal y como lo observamos en nuestra investigación. ⁽⁴³⁾

En los últimos años una serie de nuevos marcadores han sido exitosamente aplicados a los timomas incluyendo Pax8, p63, Foxn1, y CD205. Pax8 y p63 mostrando reactividad nuclear difusa y fuerte en hasta el 100 % de los casos, mientras que la tinción positiva con Foxn1 y CD205 se encontró en el 89 % de los timomas de células fusiformes (OMS tipo A) y hasta el 100 % de los timomas tipo AB y B1. Al contrario del carcinoma tímico, la expresión de c-kit y CD5 sólo se observa

en una minoría de los timomas. El componente linfocitario de los timomas muestra un fenotipo de células T inmaduras y estos timocitos pueden ser demostrados con antígeno común de linfocitos, CD3, CD1a, desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) y CD99. Sin embargo, hay que señalar que un pequeño número de linfocitos B CD20-positivo se puede encontrar en los timomas, ya sea como células individuales o dispersas u organizadas en centros germinales. ⁽⁴³⁾

Mediante inmunohistoquímica, los tumores carcinoides presentan un patrón de tinción positiva con citoqueratina AE/AE3 y CAM 5.2 y con marcadores neuroendocrinos tales como CD56 (NCAM), sinaptofisina, cromogranina y enolasa neuronal específica (NSE), similar a los resultados observados en nuestro estudio. El NCAM puede ser negativo en los tumores carcinoides típicos y asume intensidad de la tinción típicamente en tumores de mayor grado. El factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) es típicamente negativo. ⁽⁴⁴⁾

El diagnóstico del Linfoma de Hodgkin clásico se basa en la identificación morfológica de la célula de R-S (o sus variantes), el entorno inflamatorio celular, y en el inmunofenotipo de estas células. Por inmunohistoquímica la definición diagnóstica del linfoma de Hodgkin clásico es que las células de R-S sean positivas al CD30, al CD15 y negativas con el CD45 y el EMA, y en ocasiones positivas a marcadores B. Los linfocitos que rodean a estas células son linfocitos T (la mayoría son CD4). Lo más característico en el diagnóstico inmunohistoquímico del Linfoma de Hodgkin clásico, es la expresión del CD30 y CD15. ⁽²⁵⁾

Estos dos anticuerpos no son específicos de la célula de R-S; sin embargo, su expresión es positiva en un alto porcentaje de casos (98 % el CD30 y 84 % el CD15). Von Wasielewski, *et al.* reportaron que el inmunofenotipo puede tener correlación pronóstica pues los pacientes con CD15 negativo tienen un curso clínico malo, comparado con los casos con expresión de CD15. Shamsuddin *et al.* informaron que el total de casos de Linfoma de Hodgkin en su estudio eran inmunoreactivos al CD30. En nuestro estudio 11 de 13 casos en total fueron inmunoreactivos al CD30 y 9 casos fueron inmunoreactivos al CD15. ⁽²⁵⁾

Por otra parte, en lo que respecta al estudio inmunohistoquímico de los linfomas no Hodgkin, Bustamante *et al.* reportaron que los dos subtipos histológicos de linfoma no Hodgkin primarios del mediastino más frecuentes son el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma T linfoblástico. En el primer caso, las células neoplásicas expresan marcadores de inmunohistoquímica específicos para el linaje de células B, tales como CD19, CD20, CD22 y CD79a, también se ha detectado hasta en un 69-80 % reactividad con CD30, 20-25 % con CD10 y 45 a 100 % con BCL6, con reactividad variable en los diferentes estudios con CD15 y MUM1. Afirman que los marcadores CD15 y CD21 siempre son negativos. ⁽⁴⁵⁾

También, Al Gwaiz *et al.*, utilizaron un panel disponible comercialmente de anticuerpos en un estudio de 50 casos de Leucemia Linfoblástica (LLA) y concluyeron que la mayoría de marcadores sensibles y específicos de linaje eran CD20, TDT, CD10, CD79a (para linaje B) y CD3 (para LLA -T). Esto es similar a la conclusión por (Arber y Jenkins, 1996). ⁽⁴⁵⁾

Gao *et al.*, describen los hallazgos inmunohistoquímicos en su informe acerca de 48 casos de tumores de células germinales malignos extragonadales. En su estudio, el inmunomarcaje de PLAP (citoplasmático y de membrana) se detectó en 25 de 31 (80,6 %) germinomas/seminomas, y 3 de 3 (100 %) en el componente de germinoma/seminoma en tumores de células germinales mixtos malignos. El CD117 fue detectado en 29 de 31 (93,5 %) germinomas/seminomas, y 3 de 3 (100 %) en el componente de germinomas/seminomas en tumores de células germinales malignos mixtos. ⁽⁴⁷⁾

Además, el OCT3/4 se expresó en todos germinomas/seminomas (31/31), carcinoma embrionario (1/1), en los componentes de germinoma/seminoma (4/4) y carcinoma embrionario (1/1) de los tumores de células germinales mixtos; mientras que el tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma fueron consistentemente negativos. Además, 4 pacientes con tumor del saco vitelino y un paciente con coriocarcinoma tenía una expresión positiva de PLAP, CD117 y OCT3/4. ⁽⁴⁷⁾

La β -HCG, CK AE1/AE3 y EMA se observaron en coriocarcinoma (1/1), y la alfafetoproteína, CK AE1/AE3, EMA y PLAP (focal) fueron vistos en tumor del saco

vitelino (4/4). El inmunomarcaje de CD3, CK AE1/AE3 y EMA fue positivo en el carcinoma embrionario y en el componente de carcinoma embrionario de tumores de células germinales mixtos. ⁽⁴⁷⁾

En nuestro estudio se observaron 4 casos de germinoma/seminoma con inmunomarcaje positivo con PLAP, positividad focal con CKAE1/AE3 en todos los casos, también positividad con vimentina, enolasa neuronal específica (inmunomarcaje débil y difuso) y positividad con HCG (difusa citoplasmática), demostrando así la utilidad que tiene el PLAP principalmente en el diagnóstico de este tipo de tumores; el resto de los anticuerpos utilizados (lactógeno placentario, alfafetoproteína, cromogranina, antígeno leucocitario común) fueron negativos.

En el caso de teratoma trifásico (teratoma sólido inmaduro de alto grado) se observó positividad en el inmunomarcaje con CKAE1/AE3 y PAGF. La HCG, PLAP y CD30 fueron negativos, similar a lo reportado en la literatura.

El único tumor germinal mixto con componente seminomatoso y de coriocarcinoma en este estudio fue positivo con PLAP en el 40 % de las células tumorales y positivo con HCG en el 60 % de las células tumorales. El ALC y alfafetoproteína resultaron negativos, similar a los resultados reportados por Gao *et al.* ⁽⁴⁷⁾

Respecto a los marcadores inmunohistoquímicos de los tumores mesenquimáticos, Ortega *et al.* utilizaron anticuerpos tales como MDM2 y S-100 en ocho casos de liposarcoma. El MDM2 mostró positividad nuclear dispersa en 5/5 casos de liposarcoma bien diferenciado y fue negativa en los tres casos de liposarcoma mixoide. Los tres casos de liposarcomas de bajo grado mostraron positividad nuclear dispersa con MDM2 y tinción negativa con la proteína S-100. Sólo uno de los casos de liposarcoma bien diferenciado mostró positividad focal de las células tumorales con la proteína S-100. ⁽⁴⁸⁾

Los tres casos de liposarcoma mixoide mostraron positividad dispersa con la proteína S-100 en las células tumorales. Ambos casos de lipoleiomiosarcoma mostraron una fuerte positividad del componente de músculo liso con actina músculo liso (AML) y desmina. En nuestro estudio tuvimos un solo caso de liposarcoma

pleomórfico el cual tuvo un inmunomarcaje positivo con PGP 9,5 y S-100. Otros marcadores como CKAE1/AE3, AML y CD34 fueron negativos. ⁽⁴⁸⁾

Suster *et al.* informaron acerca de su estudio de 4 rabdomiosarcomas en el mediastino anterior, que los estudios inmunohistoquímicos mostraron una tinción positiva de las células tumorales con anticuerpos como la actina, desmina, vimentina y con positividad focal con la mioglobina en tres casos, además de tinción positiva focal con la proteína S-100 en un caso. El resto de anticuerpos como queratinas de bajo y alto peso molecular, antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana, la fosfatasa alcalina placentaria, antígeno leucocitario común, y enolasa neuronal específica fueron negativos. ⁽⁴⁹⁾

En los casos estudiados en la presente revisión, se realizó el estudio inmunohistoquímico a dos casos diagnosticados como tumor fibroso solitario, observándose franca positividad a los marcadores CD34 y vimentina, BCL2 focal en uno de los casos y AML negativa en ambos casos, similar a lo reportado por Gutiérrez *et al.*, quienes realizaron un estudio acerca de 16 casos de tumor fibroso solitario observando vimentina positiva en todos los casos, el CD34 fue positivo en 15/16 casos y en uno focal en el citoplasma y la membrana celular; la proteína S-100 fue positiva en nueve casos y focal en solo dos; el BCL-2 resultó positivo en el citoplasma en 11 casos, la antiactina músculo liso fue negativa en todos los casos. ⁽⁵⁰⁾

De tal manera, cabe destacar que el tumor fibroso solitario no tiene ningún marcador específico, por lo que el diagnóstico se basa en cortes histológicos de rutina, identificando los múltiples patrones histológicos donde todas las células son positivas a vimentina y CD34+, que también marcan otras lesiones benignas y malignas como dermatofibroma, dermatofibrosarcoma y hemangiopericitoma. El BCL-2, gen antiapoptótico que marca muchas lesiones, y el CD99 resultan positivos en 80 % de estos casos cuando se utilizan juntos, y son de gran ayuda aunados a la negatividad o positividad focal de proteína S-100 como marcador neurogénico y a la antiactina musculo-específica (AAME), que permite descartar lesiones de origen

neurogénico y muscular. En el tumor fibroso solitario siempre son negativas las tinciones con citoqueratinas de alto y bajo peso molecular. ⁽⁵⁰⁾

Singh *et al.*, informaron acerca de un caso de tumor maligno de la vaina del nervio periférico, en el estudio de inmunohistoquímica las células tumorales mostraron positividad a la vimentina, CD34 y positividad focal con S-100, lo cual coincide con los resultados observados en nuestro estudio en el cual se observó el mismo inmunomarcaje en 2 casos, confirmando así el diagnóstico de tumor maligno de la vaina del nervio periférico. ⁽⁵¹⁾

Por último, en lo que respecta al sarcoma sinovial, Henninger *et al.* reportaron un caso en el cual inmunohistoquímicamente las células tumorales fueron positivas para CAM 5,2, citoqueratina 7, BCL-2 y vimentina, y negativo con S-100, CD34, CD99, desmina y SMA. Con estos hallazgos (especialmente queratina positiva y el BCL-2) que era posible excluir a dos entidades que pueden parecerse más estrechamente al sarcoma monofásico sinovial en esta ubicación: El tumor fibroso solitario (CD34 positivo) y el tumor de vaina nerviosa periférica (focalmente S-100 positivo). ⁽⁵²⁾

En nuestra serie, se observó el inmunomarcaje con CKAE1/AE3 positiva y CD20, CD34, S-100, cromogranina, enolasa neuronal específica y PGP 9,5 negativos.

Además, Salah y Salem, también reportaron un estudio de 40 casos de este tipo de tumores y de igual forma observaron la expresión de marcadores epiteliales en el componente similar al glandular (glandular like) y lo más importante en el componente de células fusiformes, lo cual apoya el diagnóstico. También reportan que el antígeno de membrana epitelial (EMA) es el marcador más comúnmente positivo entre todos los marcadores epiteliales. Las pan-citoqueratinas y citoqueratinas 7 y 19 también pueden ser positivos en el componente de tipo epitelial, así como el componente de células fusiformes. Además, la positividad con BCL-2 se puede ver en algunos casos. ⁽⁵³⁾

Concluimos que los tumores mediastinales son muy poco frecuentes representando el 1,3 % de los tumores recibidos en un periodo de 8 años en las

secciones de Patología Respiratoria y Linfomatopoyética del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly".

La tercera década de la vida fue la más afectada por tumores mediastinales, seguida de la quinta década. La edad media fué de 38 ± 19 años.

Los tumores mediastinales son más frecuentes en el sexo masculino (58,4 % del total de casos observados).

Los tumores mediastinales se localizan con más frecuencia en el mediastino anterior (40,1 %), seguido del mediastino posterior (5,1 %).

Los tumores de mediastino más frecuentes según la histogénesis son de estirpe epitelial 46,7 %: (benignos 17,5 % y malignos 29,2 %), sin embargo el tipo de tumor observado con mayor frecuencia fué el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo B con un 7,2 %, al igual que el linfoma de Hodgkin variedad nodular esclerosante (7,2 %) y el carcinoma neuroendocrino (7,2 %) del total de 137 casos evaluados.

Los anticuerpos de inmunohistoquímica útiles en el diagnóstico de tumores epiteliales son CKAE1/AE3, CK7, CK34BE12 y CEA.

Para los linfomas de Hodgkin el inmunomarcaje más frecuente es CD15 y CD30 positivo. Por su parte, los linfomas no Hodgkin mostraron positividad a algunos anticuerpos como el CD20, CD79a y TdT.

En el caso de los tumores germinales son útiles la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), la BHCG, alfafetoproteína, el CD117, la CKAE1/AE3 y el antígeno de membrana epitelial (EMA).

Por su parte los marcadores más utilizados para el diagnóstico de tumores mesenquimáticos son actina de músculo liso (AML), MDM2, vimentina, CD34 y S-100.

Nuestra recomendación para la realización de estudios posteriores es invitar e insistir a los médicos tratantes a llenar todos los datos que se solicitan en la boleta de

anatomía patológica, ya que tanto la ubicación del tumor como los datos demográficos son datos de gran interés para los patólogos ya que nos orientan al diagnóstico y es de gran utilidad al momento de realizar trabajos de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”, por abrirme las puertas a su seno científico, así como también a cada uno de los docentes por aportarme todos sus conocimientos para formarme profesionalmente.

A mi tutora en este trabajo de investigación, la Dra. Alicia Machado, por brindarme sus conocimientos, su paciencia y su motivación lo cual ha sido fundamental para mi formación como investigadora.

A mi asesora, la Dra. Marie Laure García por la orientación y ayuda para la realización de esta tesis.

A mis compañeros residentes, desde el más grande hasta el más pequeño por ser un gran equipo y prestarme toda la colaboración que necesité.

Al personal de archivo y laboratorio general por ayudarme en la recolección de los datos y del material histológico necesario para culminar este trabajo.

REFERENCIAS

1. Ríos A, Torres J, Roca MJ, Galindo P, Parrilla P. Tratamiento quirúrgico de los quistes mediastínicos no neoplásicos. *Cir Esp*. 2002; 72(4):216-221.
2. López JL, Enfermedades del mediastino. *Medicine*. 2010; 10(68):4667-72.
3. Rodríguez C, Arce C, Amarilla L, Andreo T, Araujo D, Arzamendia L, *et al*. Características clínicas y patológicas de los tumores de mediastino en un hospital universitario. *Rev.Cir. Parag*. 2013; 37(2):22-25.
4. Ibarra C, Kelly J, Fernández MA. Guía diagnóstico-terapéutica: tumores y masas del mediastino. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2001; 14(3):172-177.
5. Aroor AR, Prakasha SR, Seshadri S, Teerthanath S, Raghuraj U. A study of clinical characteristics of mediastinal mass. *J Clin Diagn Res* 2014;8:77-80
6. Adegboye VO, Ogunseyinde AO, Obajimi MO, Ogunbiyi O, Brimmo AI, Adebo OA. Presentation of primary mediastinal masses in Ibadan. *East Afr Med J*.2003; 80(9):484–487.
7. Singh G, Amin Z, Wuryantoro, Wulani V, Shatri H. Profile and factors associated with mortality in mediastinal mass during hospitalization at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Acta Med Indones*.2013; 45(1):3–10.
8. Davis R, Oldham H, Sabiston D. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg*. 1987; 44(3):229-237.
9. Ríos A, Capin N, Torres L, Sánchez A. Tumores de mediastino: informe sobre 29 pacientes. *Rev. Cub. Cir*. 2008;47(4):12-15
10. Guzmán F, Morales D, Guerrero Y. Evaluación, diagnóstico y tratamiento quirúrgico: de las neoplasias del mediastino. *Rev. Venez. oncol*. [Internet] 2006 marzo [citado el 12 de abril 2014]; 18 (1) Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S079805822006000100005&script=sci_arttext.

11. Rosai J (ed). Patología quirúrgica. Mediastino. 10ª Edición, Nueva York: Amolca; 2013. P. 437-486.
12. Santillán P. Tumores mediastinales. Rev Invest Clin. 2006; 58(3):245-253.
13. Bascur DO, Quinteros N, Palavecino T, Rostion C. Tumores del mediastino en niños. Rev. Ped. Elec. [Internet] 2009 Agosto [citado el 12 de abril 2014]; 6(2) Disponible en <http://www.revistapediatria.cl/vol6num2/5resumen.html>.
14. Balk RA, Stevens D. Etiology and Diagnosis of Mediastinal Masses. Balk R. Editor. Hospital Physician Board Review Manual. 1999; 6:1-11.
15. Pearse G. Histopathology of the thymus. Toxicol Pathol 2006; 34:515–47.
16. Engel P., Kuo T.T., Ströbel Ph., Marx A., Harris N.L, Müller-Hermelink H., Thymomas. En: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press; Lyon 2004. p. 152-165.
17. Juanpere S, Cañete N, Ortuño P, Martínez S, Sanchez G, Bernado L. A diagnostic approach to the mediastinal masses. Insights Into Imaging 2013; 4(1):29-52.
18. Weissferdt A., Moran C. Thymic Carcinoma, Part 1, A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 65 Cases. Am J Clin Pathol 2012; 138:103-114.
19. Díaz V, Muñoz P, Shahi B, Encinas S., Arranz J, Pérez G. Tumores germinales mediastínicos. An. Med. Interna. 2008; 25(5):241-243.
20. Salinas G, Basadre C, Carranza E, Gallo M, Montenegro X. Tumor de mediastino anterior en un paciente varón de 28 años. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Horiz Med 2012; 12 (1):50-56.
21. Luna MA, Valenzuela-Tamariz J. Germ-cell tumors of the mediastinum, postmortem findings. Am J Clin Pathol. 1976; 65(4):450-454.

22. Hainsworth JD, Greco FA. Extragonadal germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1992; 19(2):119-27.
23. Watanabe S, De Luna A. Clinical and Immunohistopathologic Profile of a Mediastinal Seminoma. *Phil Heart Center J* 2012; 16(2):75-83.
24. Preda O, Dulcey I, Nogales F. Papel de los nuevos marcadores inmunohistoquímicos en los tumores de células germinales malignos gonadales. *Rev Esp Patol.* 2012; 45(4):195-203.
25. Lara C, Ortiz C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patología* 2009;47(1):35-45
26. Labardini J, Cervera E., Corrales C., Balbuena M., Barbosa A., Espinoza J., et al. Oncogúa: Linfoma no Hodgkin. *Cancerología* 6 (2011): 139 -152.
27. Milano M, Rosas M, Bianchi G, Rosas-Urbe A. Linfomas Mediastinales. Características Clinicopatológicas en 62 Pacientes Venezolanos. *Patología* 2005; 43(2):70-78.
28. Scopa C. Histopathology of Thyroid Tumors. An Overview. *Hormones* 2004, 3(2):100-110.
29. Khurana R, Agarwal A, Bajpai v, Verma N, Sharma A, Gupta R, et al. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 2004; 145: 5465–5470.
30. Duwe BV, Serman DH, Musani A. Tumors of the Mediastinum. *Chest* 2005; 128: 2893-2909.
31. Lucena J. Quistes broncogénicos en los adultos. *Revi Col Neumol.* 2012;18(1):20-27
32. Loney DA, Bauman NM. Ectopic cervical thymic masses in infants. A case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinololaringol.* 1998; 43: 77-84.

33. Suster S, Barbuto D, Carlson J, Rosai J. Multilocular thymic cyst with pseudoepitheliomatous hyperplasia. *Hum Pathol*. 1991; 22: 455-460.
34. Den Bakker, M. A., Marx, A., Mukai, K., Ströbel, P. Mesenchymal tumours of the mediastinum—part II. *Virchows Archiv* 2015; 467:501–517. <http://doi.org/10.1007/s00428-015-1832-6>.
35. Ren W, Xu X, Yan J, Qian X, Liu B. Malignant triton tumor of the anterior mediastinum: a case report. *Oncol Lett*. 2014;7: 807–810.
36. Scheithauer B, Louis D, Hunter S, Woodruff J, Antonescu C. Malignant peripheral nerve sheath, tumours (MPNST). En: Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, W. (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th Edition. Lyon: IARC Press; 2007. p.160-162.
37. Méndez V, Palmerin M. Ganglioneuroma mediastinal en un adulto: informe de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 2010; 146 (3):216-218.
38. Asgary MR, Aghajanzadeh M, Hemmati H, Jafari M. Epidemiology of Mediastinal Tumors during Six Years (2006-2012) in Rasht City. *Emergencias* 2014;2:88-94.
39. Rodríguez C, Arce C, Amarilla L, Tahiana A, Araujo D, Arzamendia L, *et al*. Características clínicas y patológicas de los tumores de mediastino en un hospital universitario. *Cir. Parag*. 2013; 37(2):22-25.
40. Thomas MO, Ogunleye EO. Mediastinal Masses: Pathophysiological Issues and Management Challenges in a Developing World. *Surgical Science*, 2011; 2(4):212-214.
41. Hesami S, Izadi B. Assessment of Different Types of Mediastinal tumors Removed by surgery at Taleghani Hospital. *J Kermanshah Univ Med Sci*. 2007; 11(3):6.
42. Bahrami A, Truong L, Ro J. Undifferentiated Tumor: True Identity by Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(3):326-348.

43. Weissferdt A, Moran C. Immunohistochemistry in the Diagnosis of Thymic Epithelial Neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014; 22:479–487.
44. Brcic L, Heidinger M, Popper H. Neuroendokrine Neoplasien des Mediastinums. *Pathologe* 2016; 37:434–440.
45. Bustamante S, Viveros J, Camargo D, Piedrahita A., Polo J., Carrillo J. Linfoma primario del mediastino (tímico): Presentación de un caso. *Rev. Colomb. Radiol.* 2016; 27(2): 4464-8.
46. Al Gwaiz, Wafa Bassioni. Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukemia using immunohistochemistry in bone marrow biopsy specimens. *Histol Histopathol* 2008; 23(10):1223-1228.
47. Gao, Y., Jiang, J., & Liu, Q. Extragonadal malignant germ cell tumors: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 48 cases at a single Chinese institution. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8(5): 5650–5657.
48. Ortega P, Suster D, Falconieri G, Zambrano E, Moran C, Morrison C, *et al.* Liposarcomas of the posterior mediastinum: clinicopathologic study of 18 cases. *Mod Pathol.* 2015; 28, 721–731.
49. Suster S, Moran C, and Koss M. Rhabdomyosarcomas of the anterior mediastinum: report of four cases unassociated with germ cell, teratomatous, or thymic carcinomatous components. *Hum Pathol.* 1994; 25(4):349-356.
50. Gutiérrez M, Hernández A, Cruz H, González Y, Cicero R. Tumor fibroso solitario. Estudio clínico-patológico de 16 casos. *Cir Cir* 2011; 79:417-423
51. Singh S, Ralli M, Hasija S, Verma R. Intrathoracic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: Histopathological and Immunohistochemical Features. *Iran J Pathol.* 2015; 10 (1), 74-78.

52. Henninger B, Freund M, Zelger B, Putzer D, Bonatti H, Müller L, Fiegl M, Geltner C. Primary mediastinal synovial sarcoma: a case report and review of the literature. *Cases Journal* 2009, 2:6948.
53. Salah, S., Salem, A. Primary synovial sarcomas of the mediastinum: a systematic review and pooled analysis of the published literature. *ISRN Oncol* 2014; 412527. <http://doi.org/10.1155/2014/412527>

ANEXOS

ANEXO 1

Formulario de recolección de datos epidemiológicos

N° de biopsia	Procedencia	Edad	Género

ANEXO 2

Formulario de recolección de datos histopatológicos

N° de biopsia	Diagnóstico histopatológico	Localización mediastino anterior	Localización mediastino medio	Localización mediastino posterior	Localización sin especificar	Marcador de IHQ

Gráfico 1

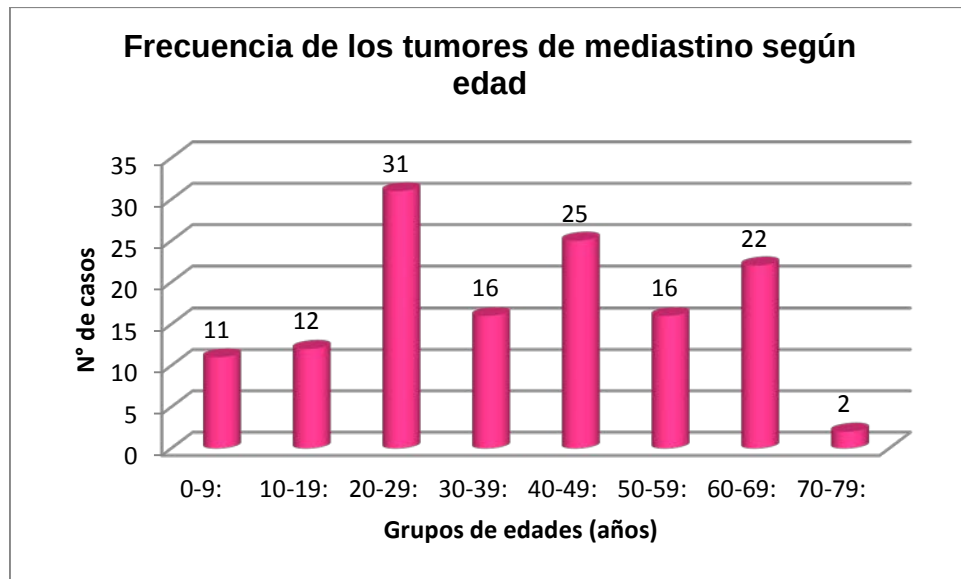


Gráfico 2

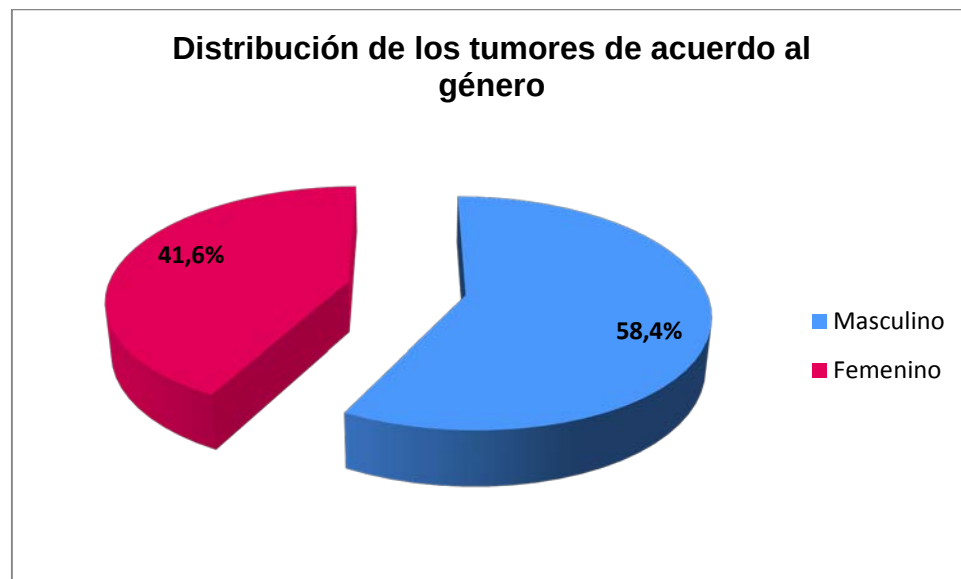


Gráfico 3

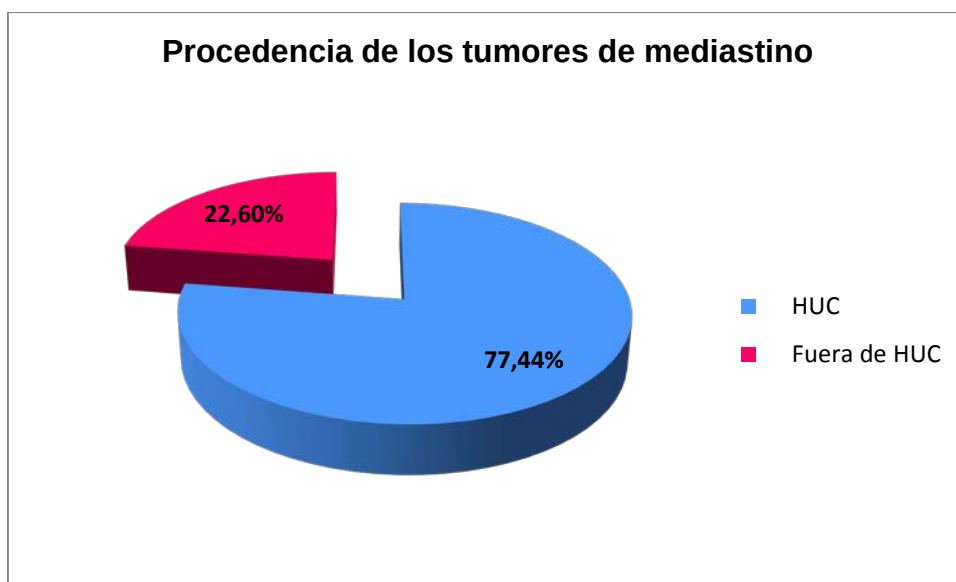


Gráfico 4

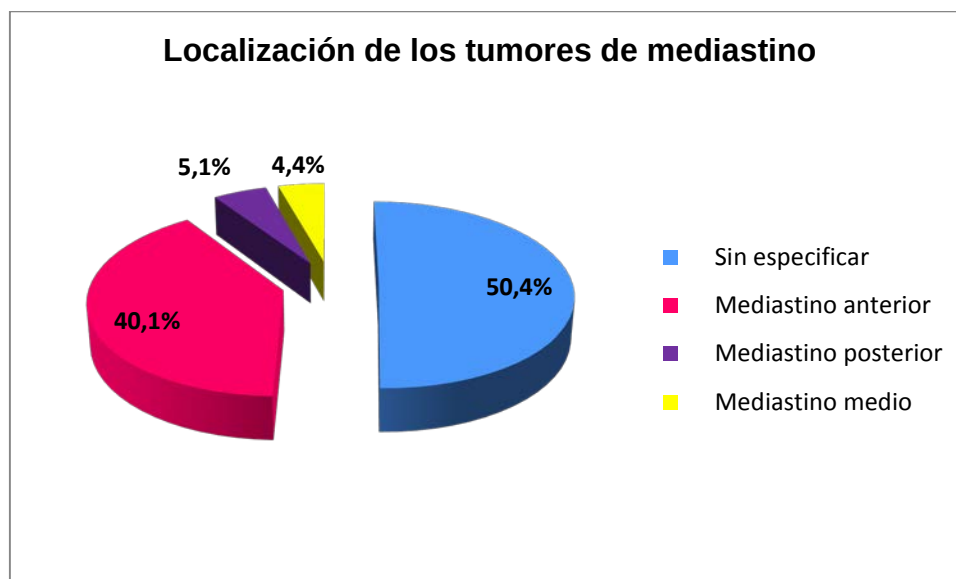
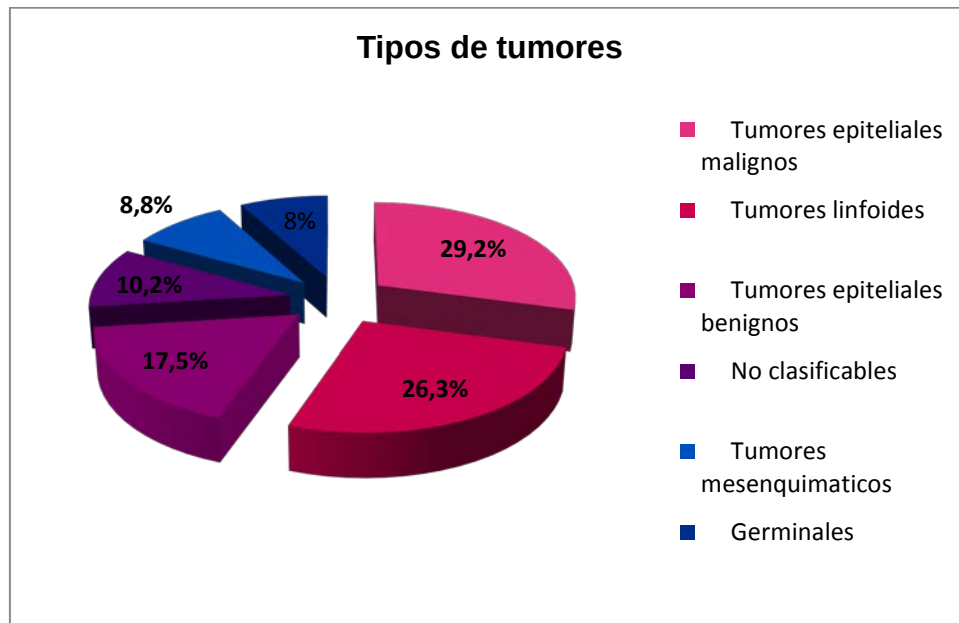


Tabla 1. Distribución del tipo de tumor según localización.

	Localización							
	Mediastino anterior		Mediastino medio		Mediastino posterior		Sin especificar	
Tipo de tumores	n	%	n	%	n	%	n	%
Geminales	7	12,7	0	0,0	0	0,0	4	5,7
Epiteliales benignos	8	14,5	0	0,0	0	0,0	16	22,9
Epiteliales malignos	12	21,8	5	100	1	12,5	22	31,4
Linfoides	16	29,1	0	0,0	1	12,5	20	28,6
Mesenquimáticos	4	7,3	0	0,0	5	62,5	3	4,3
No clasificables	8	14,5	0	0,0	1	12,5	5	7,1
Total	55	100,0	6	100,0	7	100,0	69	100,0

p=0,002

Gráfico 5



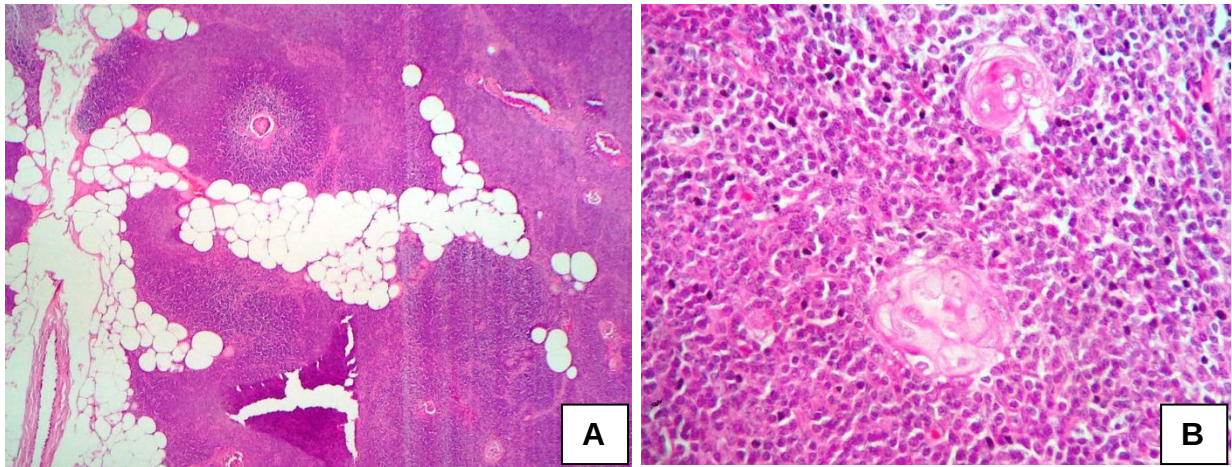


Figura 1. Hiperplasia tímica. **A.** Folículos linfoides aumentados en número y tamaño, confluentes con centro germinal (H-E 100 X) **B.** Corpúsculos de Hassall constituidos por células epiteliales en un patrón concéntrico de queratinización (H-E 400 X).

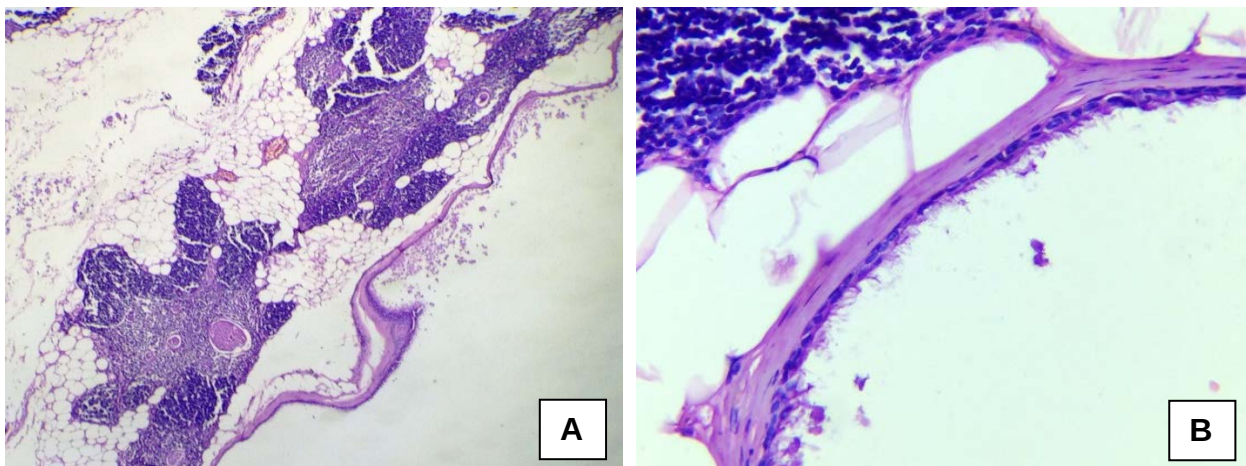


Figura 2. Quiste tímico. **A.** Cavidad quística de pared delgada rodeada por parénquima tímico (H-E 100 X) **B.** Pared del quiste con revestimiento de células ciliadas (H-E 400 X).

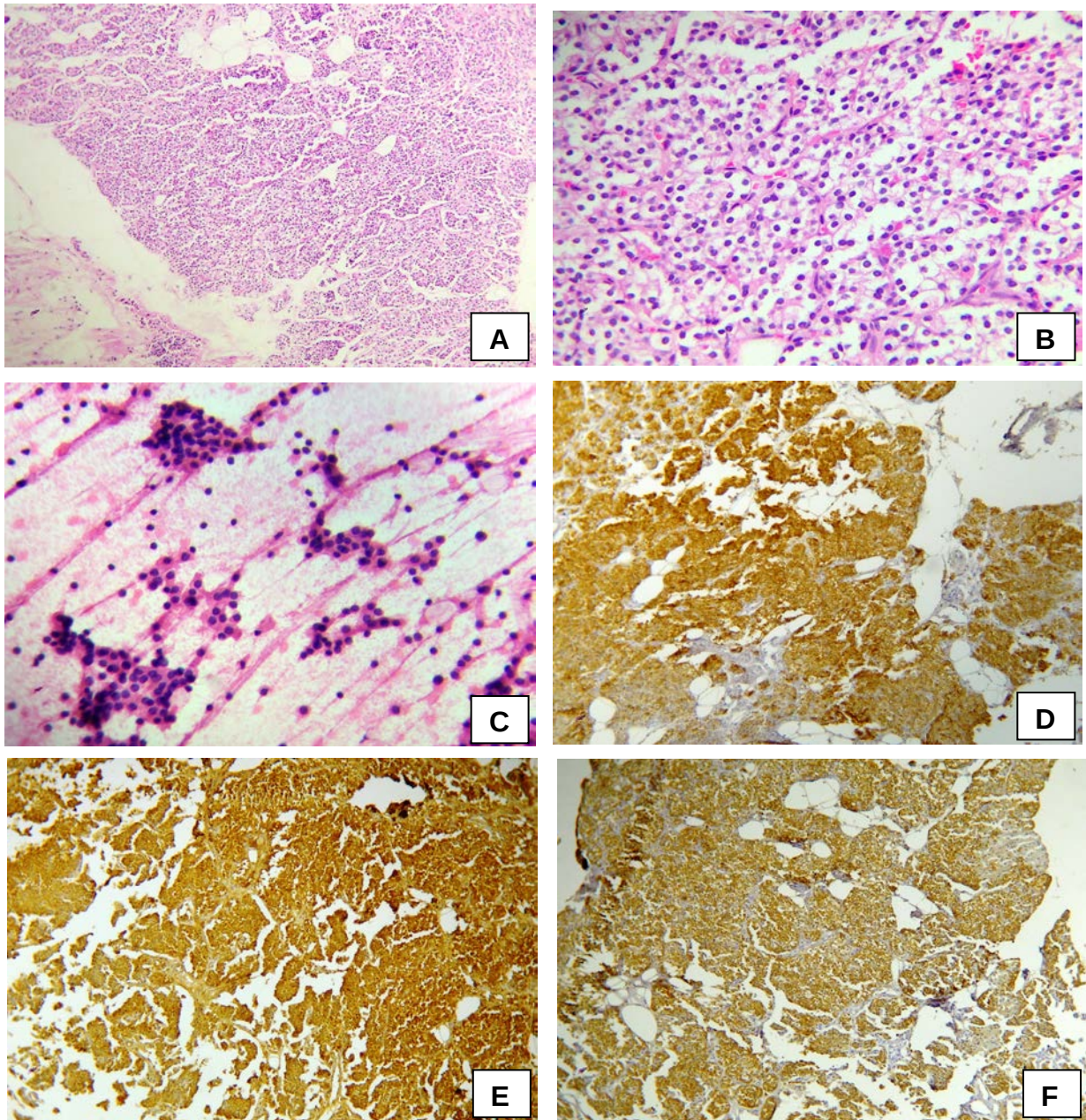


Figura 3. Adenoma paratiroideo. **A.** Tumor sólido, hipercelular (H-E 100 X). **B.** Está compuesto por células principales y células oxífilicas rodeadas por una delicada red capilar (H-E 400 X). **C.** Aspirado con aguja fina que muestra células con núcleos alargados y hendiduras nucleares (Papanicolaou 400 X). **D.** Inmunorreactividad de las células tumorales con paratohormona (IHQ 400 X). **E.** Inmunorreactividad de células tumorales con enolasa neuronal específica. (IHQ 400 X). **F.** Inmunorreactividad de las células tumorales con CKAE1/AE3 (IHQ 400 X).

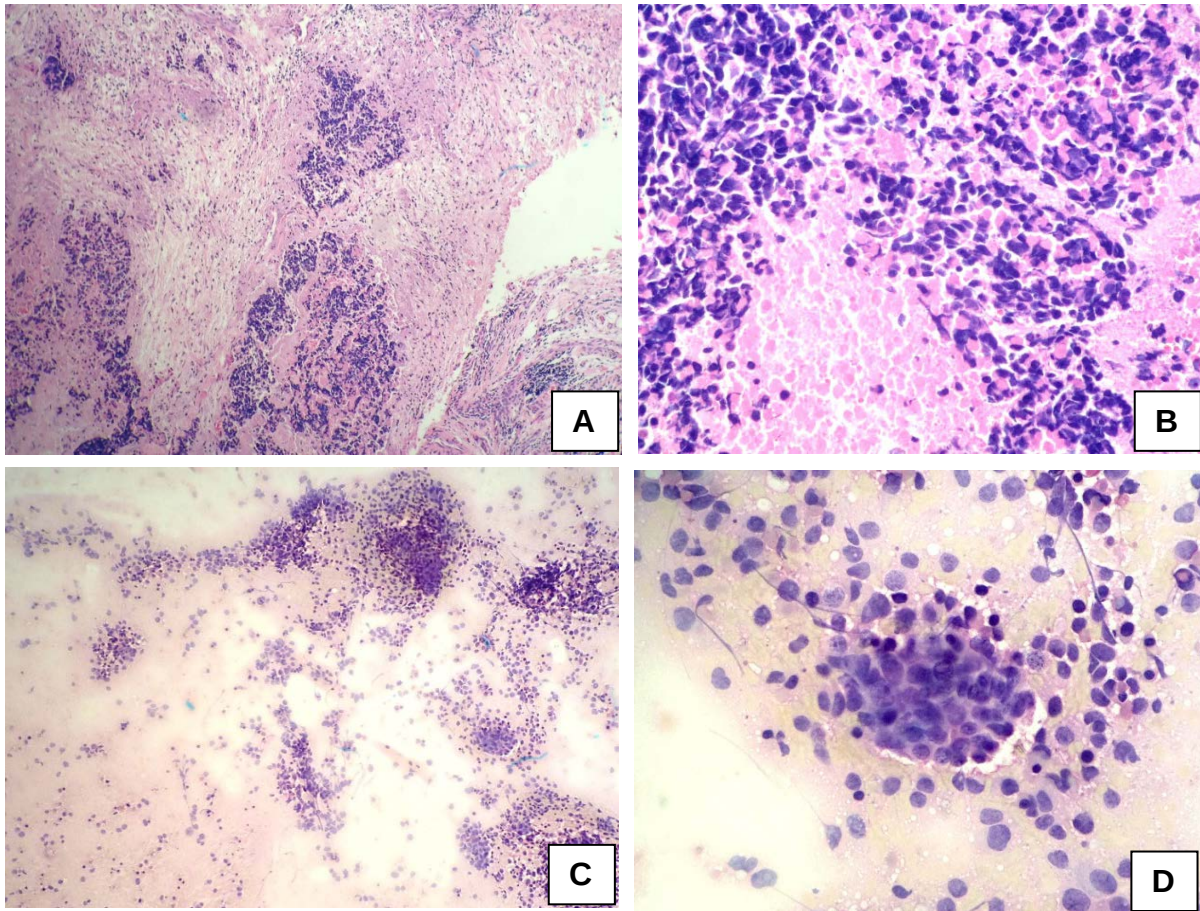


Figura 4. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. **A.** Neoplasia maligna de estirpe epitelial caracterizada por células dispuestas en placas con patrón infiltrativo y desmoplasia estromal. (H-E 100 X). **B.** Células tumorales pequeñas con artificios de atricción y áreas de necrosis. (H-E 400 X). **C.** Células neoplásicas malignas de origen neuroendocrino, individuales y en placas cohesivas con escaso citoplasma (H-E 100 X). **D.** Núcleos pequeños e intermedios con cromatina en sal y pimienta. (H-E 400 X).

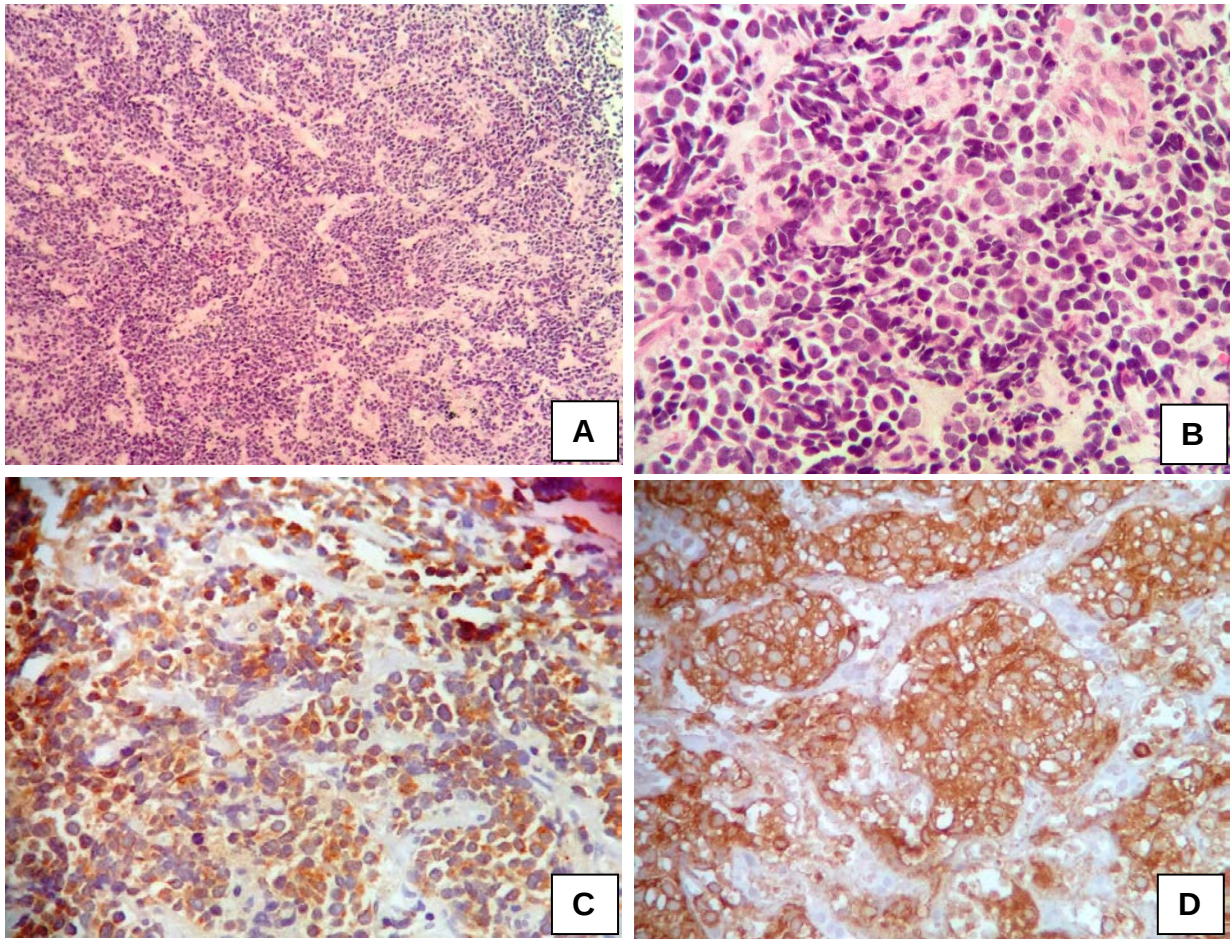


Figura 5. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas variedad de células intermedias metastásico. **A.** Patrón arquitectural en cordones, nido o trabéculas, con disposición organoide y rico estroma fibrovascular intermedio (H-E 400 X). **B.** Células con marcada anisocariosis, núcleos vesiculosos con cromatina granular y nucléolos prominentes. Alto índice mitótico (H-E 400 X). **C.** Inmunoreactividad de células tumorales con CKAE1/AE3 (IHQ. 400 X). **D.** Inmunoreactividad de células tumorales con cromogranina (IHQ. 400 X).

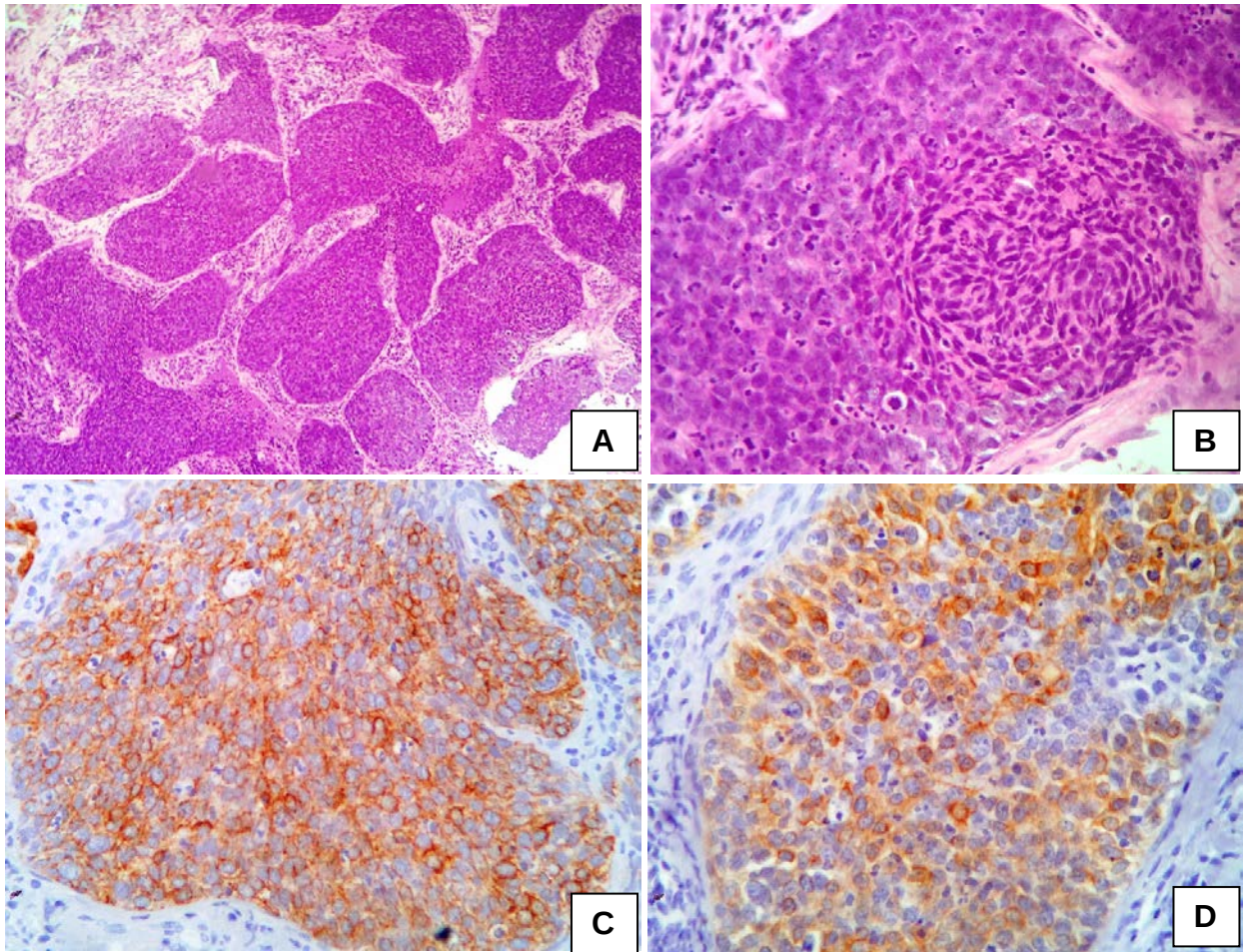


Figura 6. Carcinoma poco diferenciado. **A.** Masas de células tumorales separadas por septos fibrosos de tejido conectivo (H-E 100 X). **B.** Exhiben una alta relación núcleo-citoplasma, escaso citoplasma eosinófilo, núcleos vesiculosos y otros hipercromáticos y mitosis atípicas (H-E 400 X). **C.** Inmunorreactividad de las células tumorales con CKAE1/AE3 (IHQ 400 X). **D.** Inmunorreactividad de las células tumorales con CK34BE12 (IHQ 400 X).

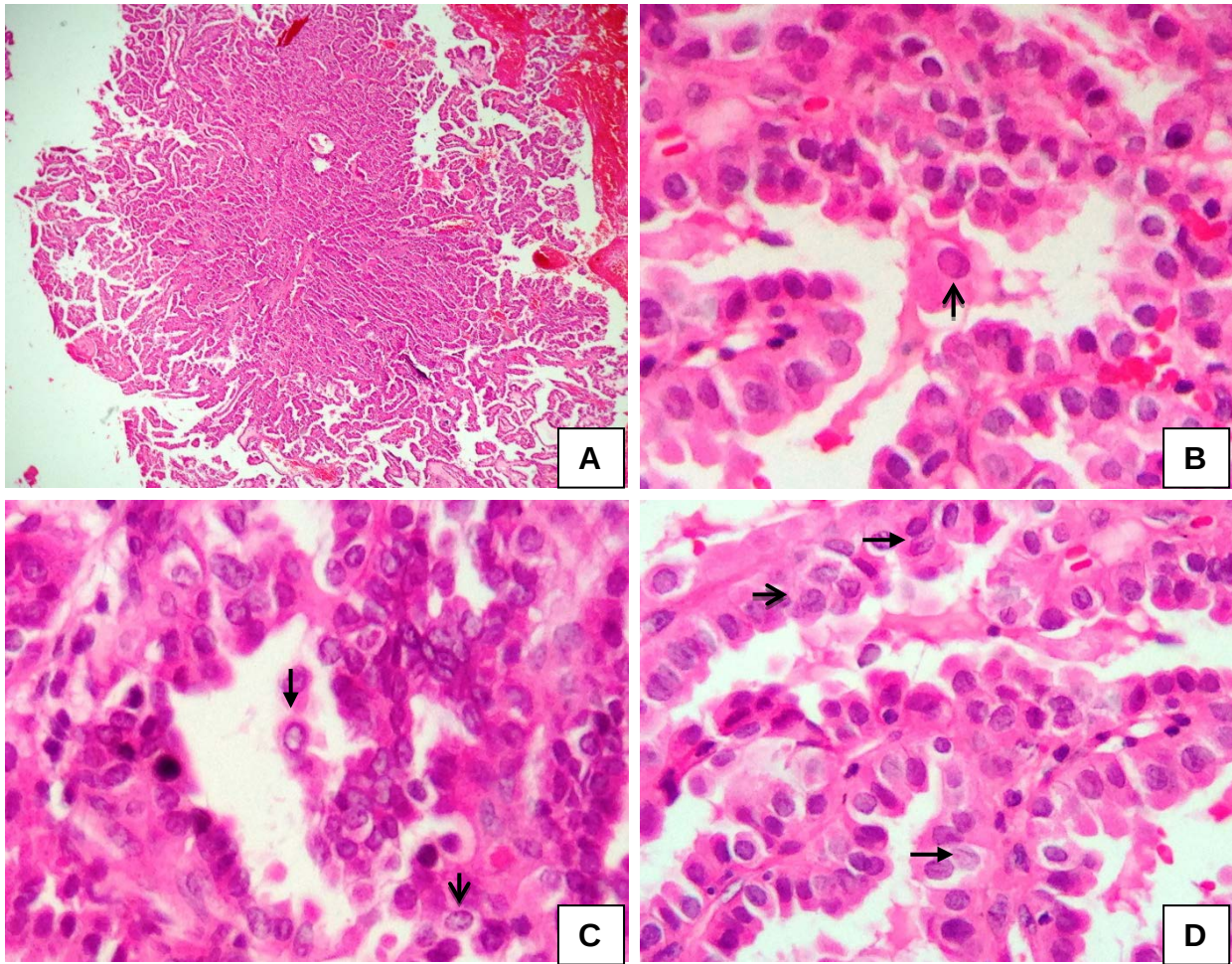


Figura 7. Carcinoma papilar de tiroides. **A.** El tumor muestra abundante celularidad y arquitectura papilar (H-E 100 X). **B.** Pseudoinclusión nuclear (flecha hacia arriba). (H-E 400 X). **C.** Núcleo de apariencia ópticamente vacío “ojos de Anita la huérfana” (flecha hacia abajo). (H-E 400 X). **D.** Hendidura nuclear (flechas hacia la derecha) (H-E 400 X).

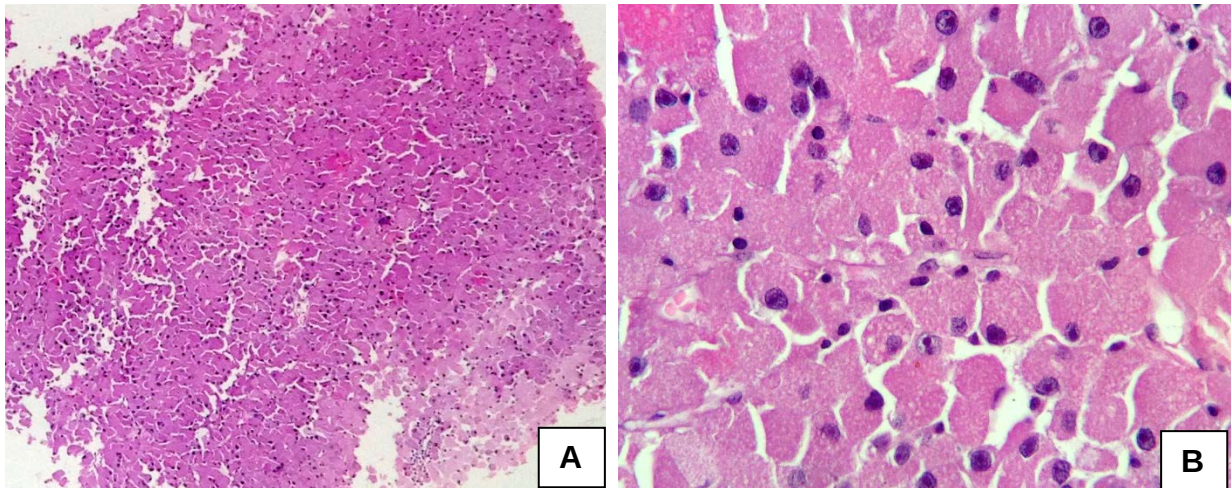


Figura 8. Carcinoma folicular oxifílico metastásico. **A.** Tumor hipercelular con patrón arquitectural sólido (H-E 100 X). **B.** Las células tumorales son pleomórficas, muestran abundante citoplasma eosinofílico, granular (H-E 400 X).

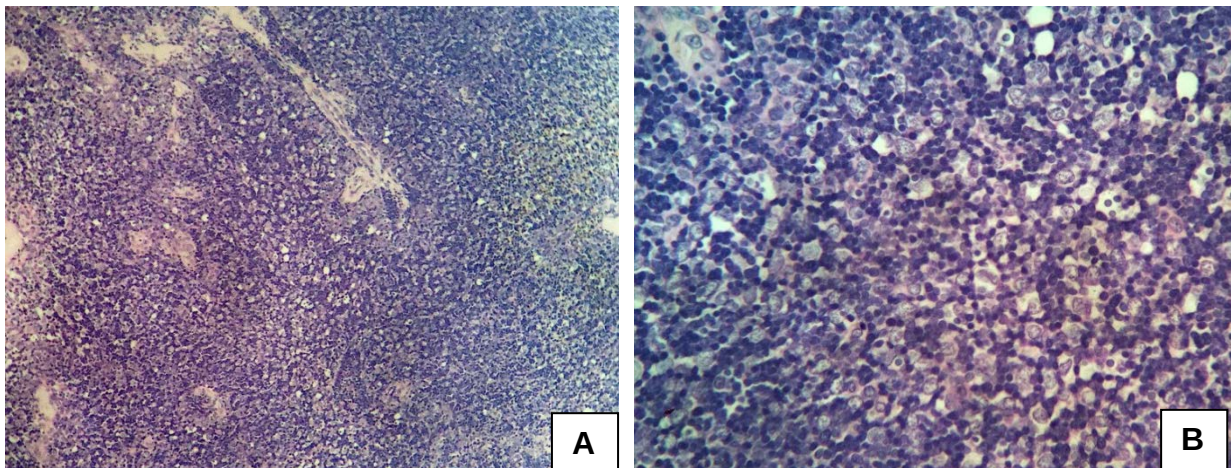


Figura 9. Timoma mixto AB. **A.** Tumor hipercelular sólido con células densamente empaquetadas (H-E 100 X). **B.** componente de timoma tipo B rico en linfocitos (H-E 400 X).

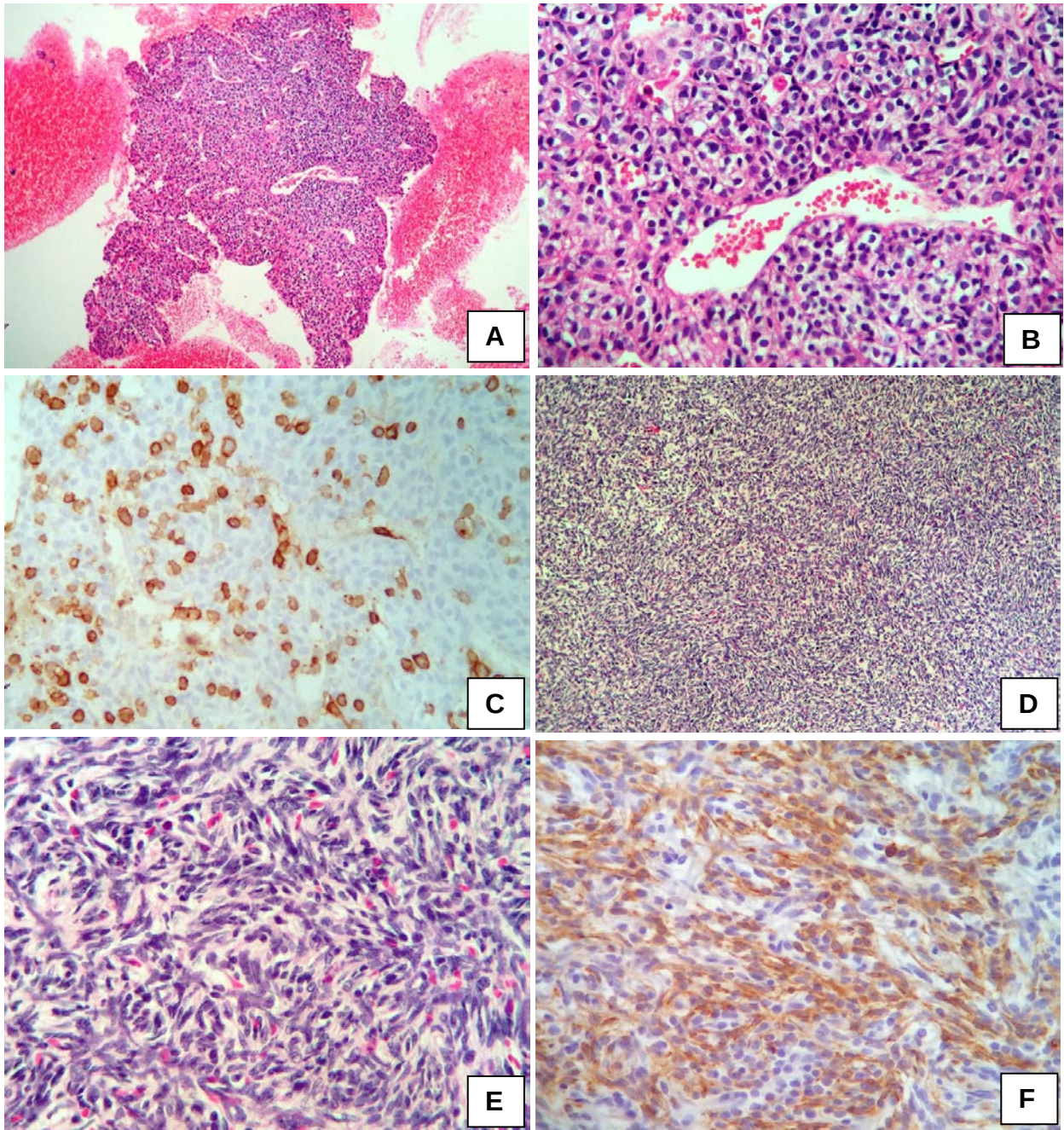


Figura 10. Timoma **A.** Tumor hipercelular sólido. (H-E 100 X). **B.** Está compuesto por células epiteliales ovals sin atipias (H-E 400 X). **C.** El CD45 pone de manifiesto algunos linfocitos presentes en la lesión (IHQ 400 X). **D y E.** Timoma A compuesto por células fusocelulares (H-E 100 X / 400 X respectivamente). **F.** Inmunorreactividad de las células tumorales con CKAE1/AE3 (IHQ 400 X).

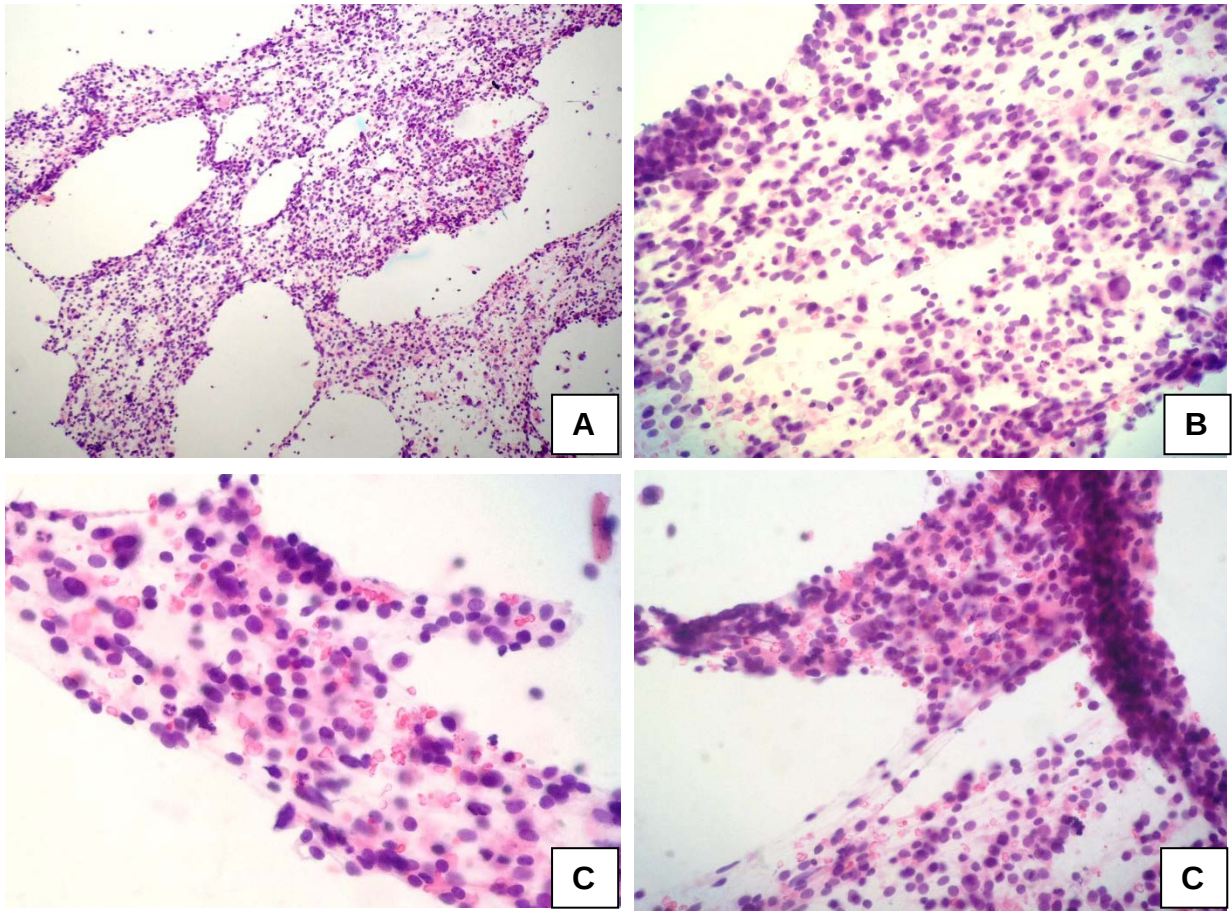


Figura 11. Adenocarcinoma metastásico. **A.** Extendido citológico hipercelular (H-E 100 X). **B.** Las células tumorales muestran anisonucleosis, con un tamaño nuclear mayor de al menos 2 a 3 veces el de un linfocito normal. (H-E 200 X). **C.** Núcleos vesiculosos con nucléolos visibles rodeados de citoplasma abundante rosado y granular (H-E 400 X). **D.** Trasfondo inflamatorio. (H-E 400 X).

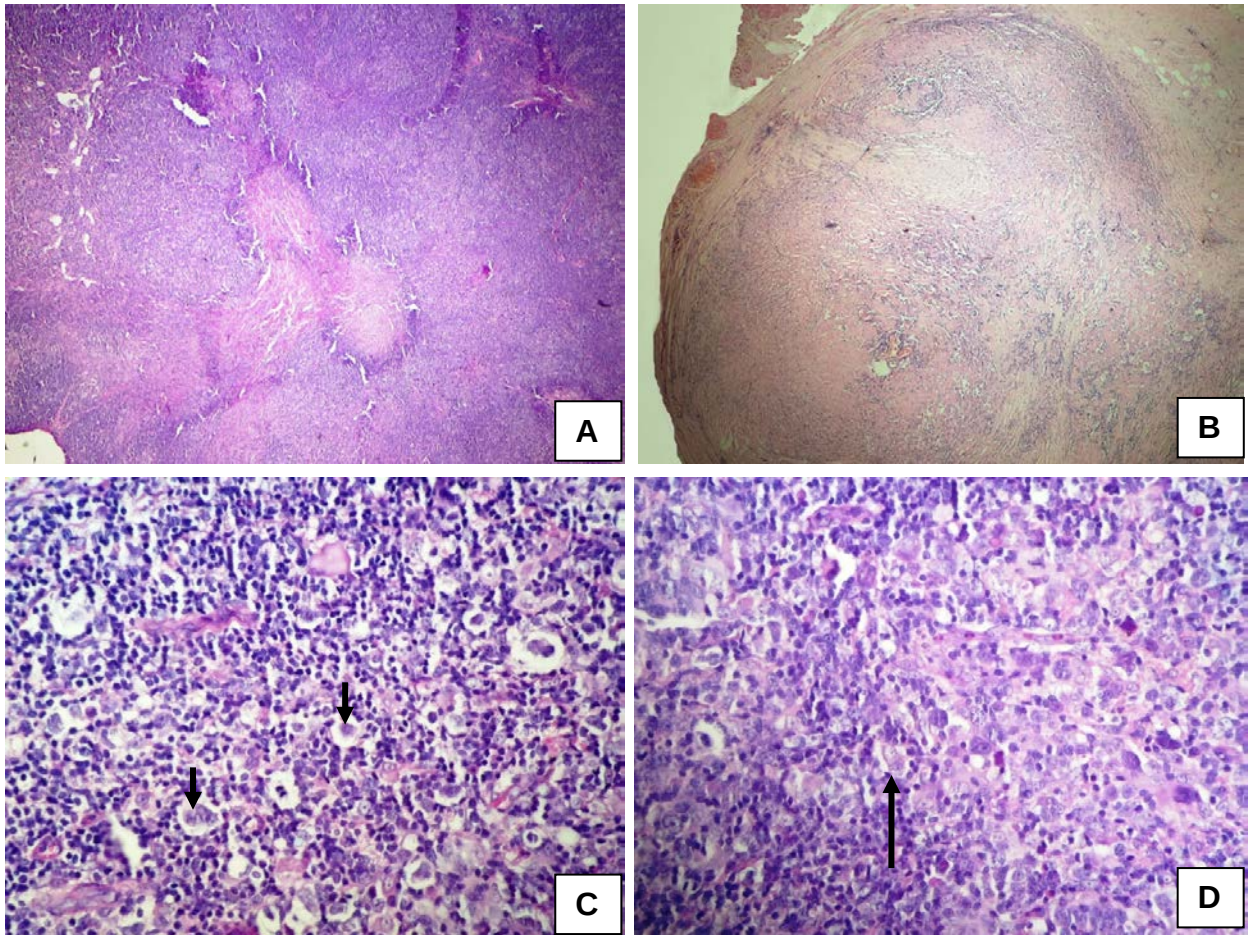


Figura 12. Linfoma de Hodgkin nodular esclerosante grado I. **A.** Patrón arquitectural nodular con presencia de gruesas bandas de colágeno intercaladas (H-E 100 X). **B.** Cápsula gruesa y extensas áreas esclerosas (H-E 100 X). **C.** Células de Reed Sternberg con halo claro dispersas (flechas cortas)(H-E 400 X). **D.** Células de Hodgkin dispersas (flecha larga) (H-E 400 X).

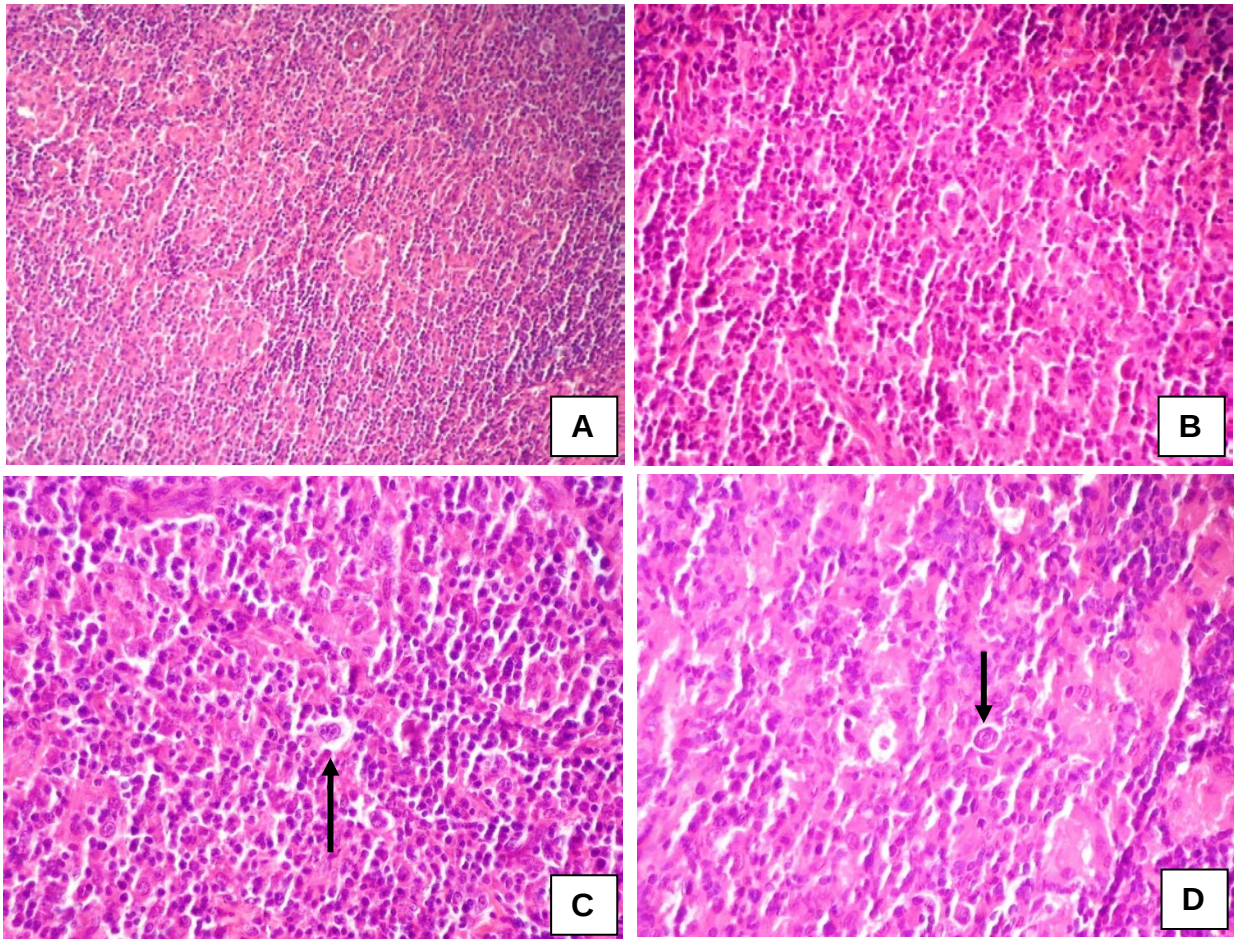


Figura 13. Linfoma de Hodgkin celularidad mixta. **A.** Patrón difuso o vagamente nodular (H-E 100 X). **B.** Background inflamatorio denso sin esclerosis (H-E 200 X). **C.** Células de Reed Sternberg con halo claro, dispersas (flecha hacia arriba) (H-E 400 X). **D.** Célula mononuclear (de Hodgkin) con abundante citoplasma, núcleo ovoide con nucléolo evidente (flecha hacia abajo) (H-E 400 X).

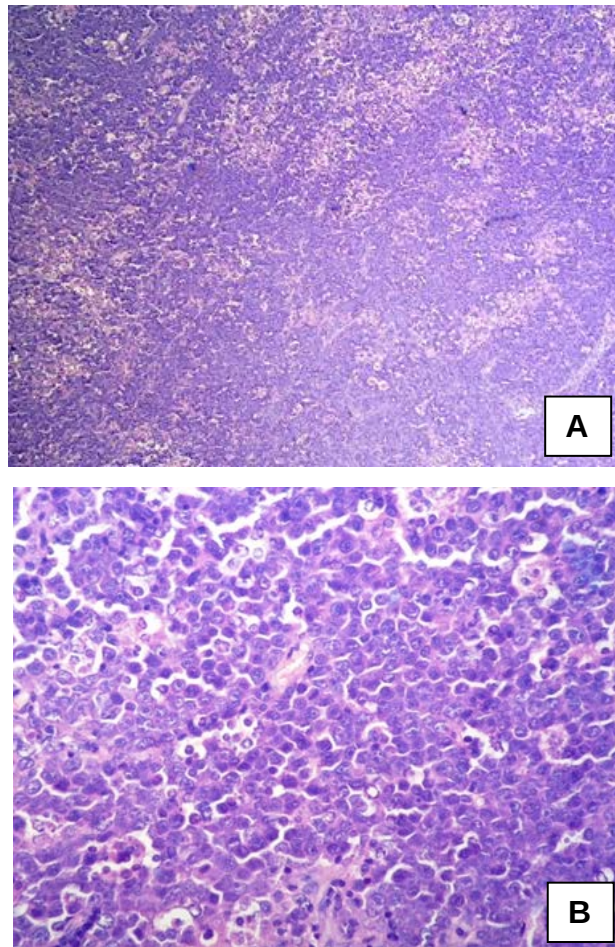


Figura 14. Linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B. A. Proliferación difusa de células linfoides (H-E 100 X). *B.* Células linfoides grandes, con núcleos del tamaño de al menos 5 veces el de un linfocito normal (20 μ m) (H-E 400 X).

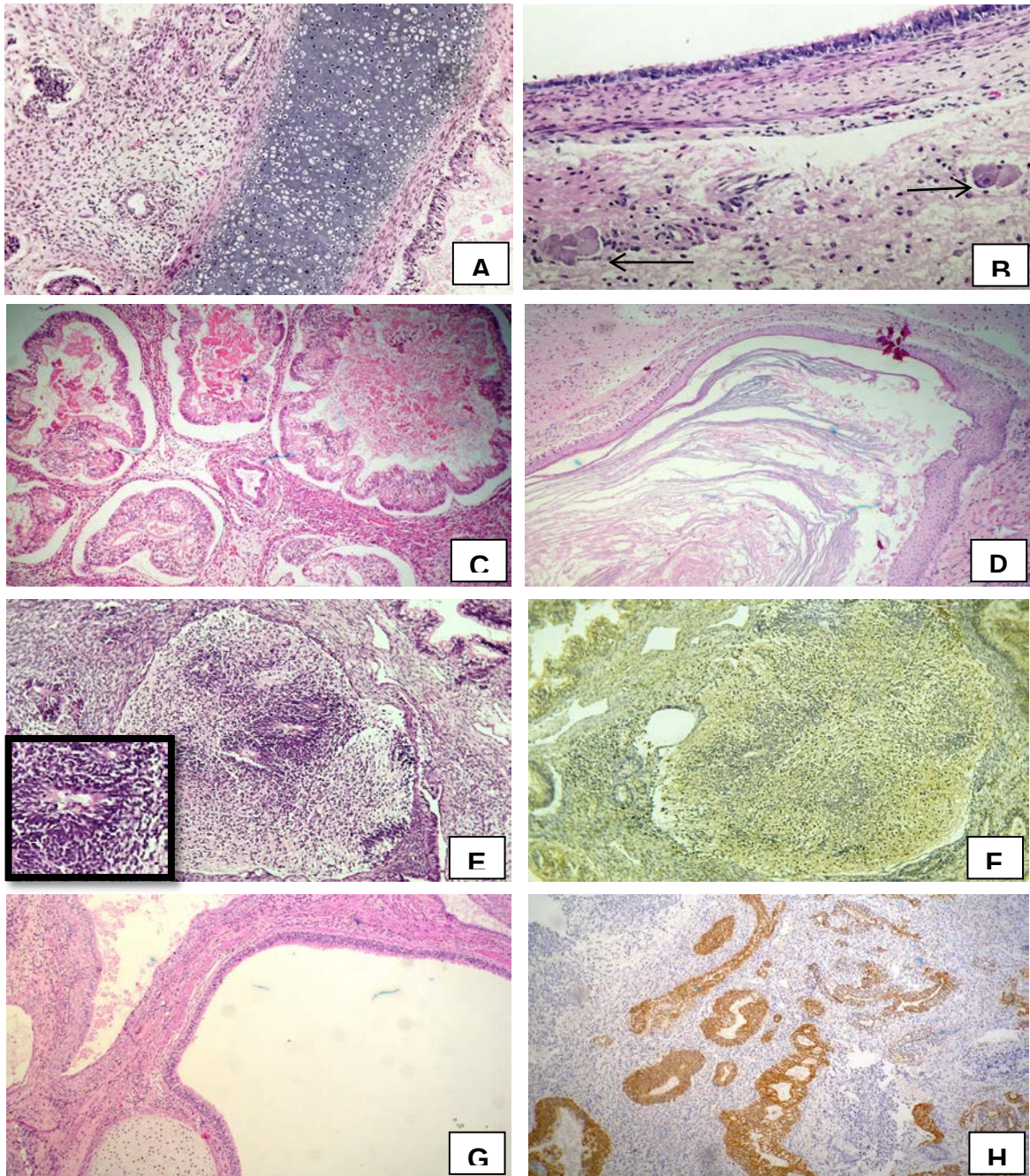


Figura 15. Teratoma sólido inmaduro de alto grado. **A.** Presencia de cartílago y mesénquima inmaduro (H-E 100 X). **B.** Área quística rodeada por neuroepitelio y células ganglionares (flechas) (H-E 100 X). **C.** Estructuras glandulares con células mucosas (H-E 100 X). **D.** Quiste epidérmico con contenido queratináceo (H-E 100 X). **E.** Áreas de aspecto fibrilar con presencia de rosetas (roseta en el recuadro inferior izquierdo) (H-E 100 X). **F.** Inmunorreactividad del neuroepitelio a la proteína ácido glial fibrilar (IHQ 100 X). **G.** Áreas quísticas revestidas por epitelio pseudoestratificado (H-E 100 X). **H.** Inmunorreactividad de estructuras glandulares con CKAE1/AE3 (IHQ 100 X).

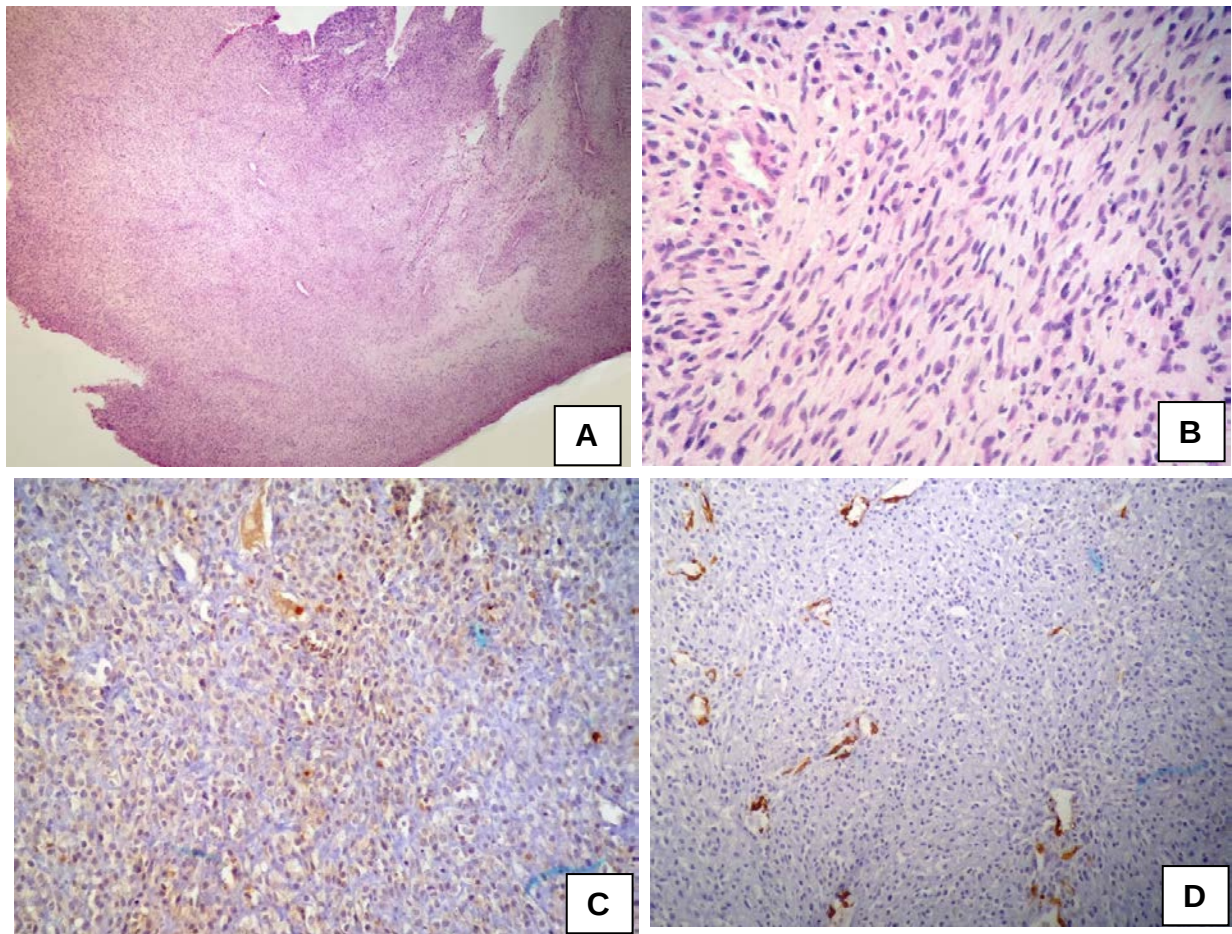


Figura 16. Tumor maligno de la vaina del nervio periférico. **A.** Infiltración difusa del nervio por neoplasia con marcada hipercelularidad (H-E 100 X). **B.** Células con núcleos en forma de huso con extremos cónicos, pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica (H-E 400 X). **C.** Inmunomarcaje de S-100 citoplasmático y nuclear débil en las células tumorales (IHQ. 200 X). **D.** Inmunomarcaje normal con actina músculo liso (AML) en las paredes de los vasos sanguíneos (IHQ 100 X).

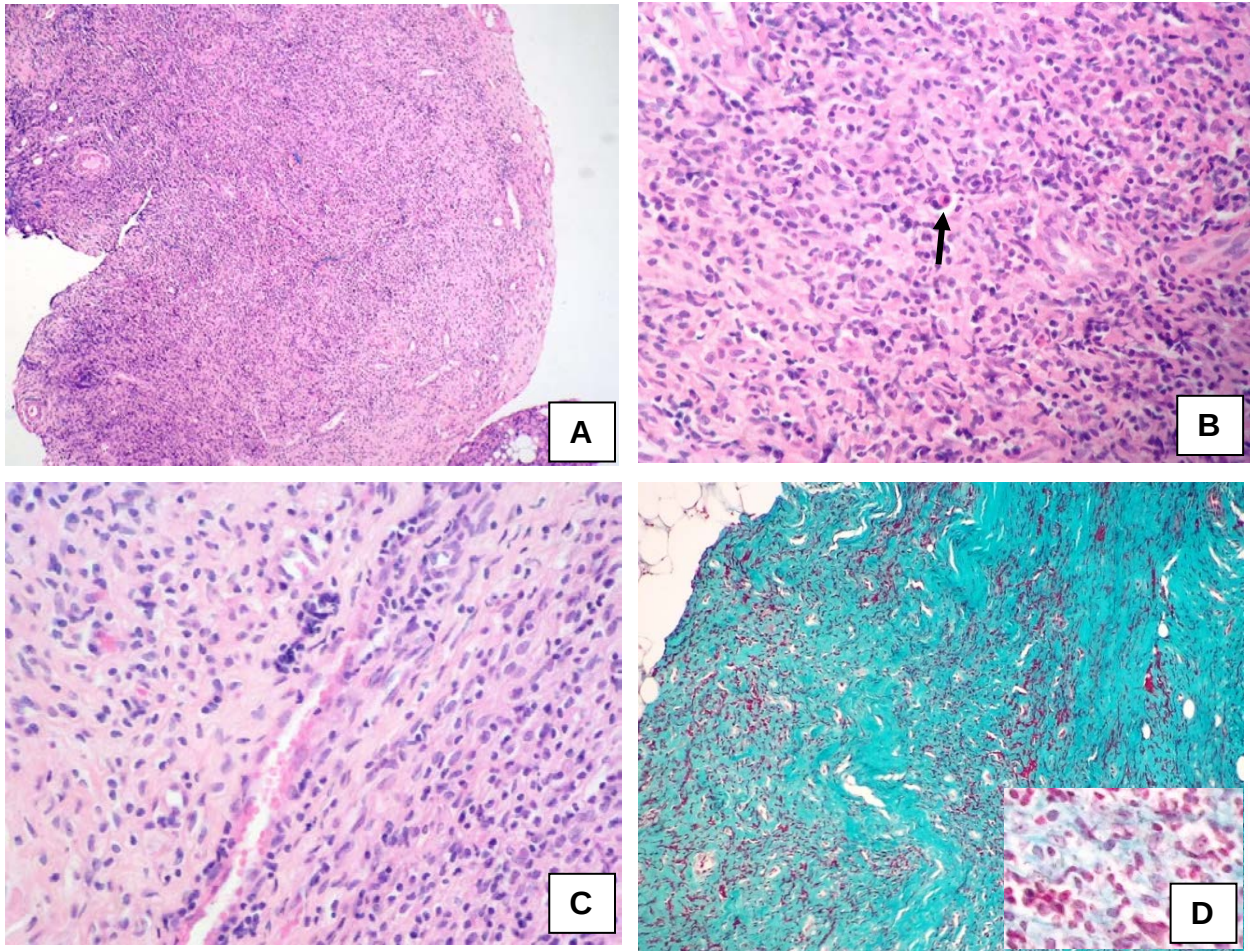


Figura 17. Neurofibroma. **A.** Tumor no encapsulado con patrón de infiltración difusa. (H-E 100 X). **B.** Haces de fibras ondulantes, junto a fibras de colágeno irregularmente organizadas **C.** Células con núcleos fusiformes y serpenteantes. Presencia de ocasionales mastocitos (flecha hacia arriba) (H-E 400 X). **D.** De color rojo resaltan las células neoplásicas (en el recuadro inferior derecho) y de verde el tejido colágeno alrededor de las células tumorales (Tricrómico de Gomori 100 X y 400 X).

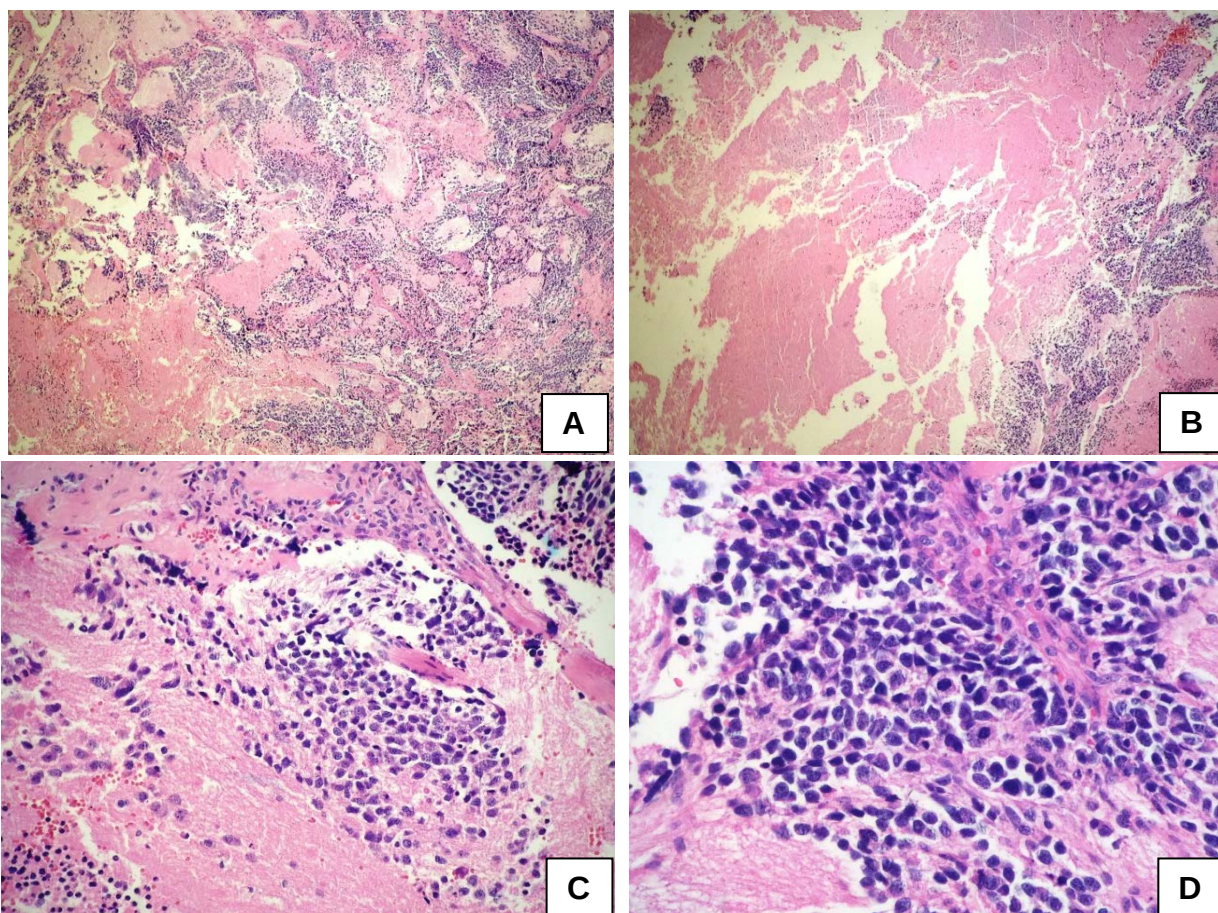


Figura 18. Neuroblastoma con extensas áreas de necrosis. **A.** Infiltración difusa por células pequeñas redondas azules (H-E 100 X) **B.** Extensas áreas de necrosis (H-E 100 X) **C.** Fondo fibrilar. (H-E 400 X) **D.** Células pequeñas a medianas, núcleos con la cromatina en sal y pimienta, forma alargada y escaso citoplasma (H-E 400 X).

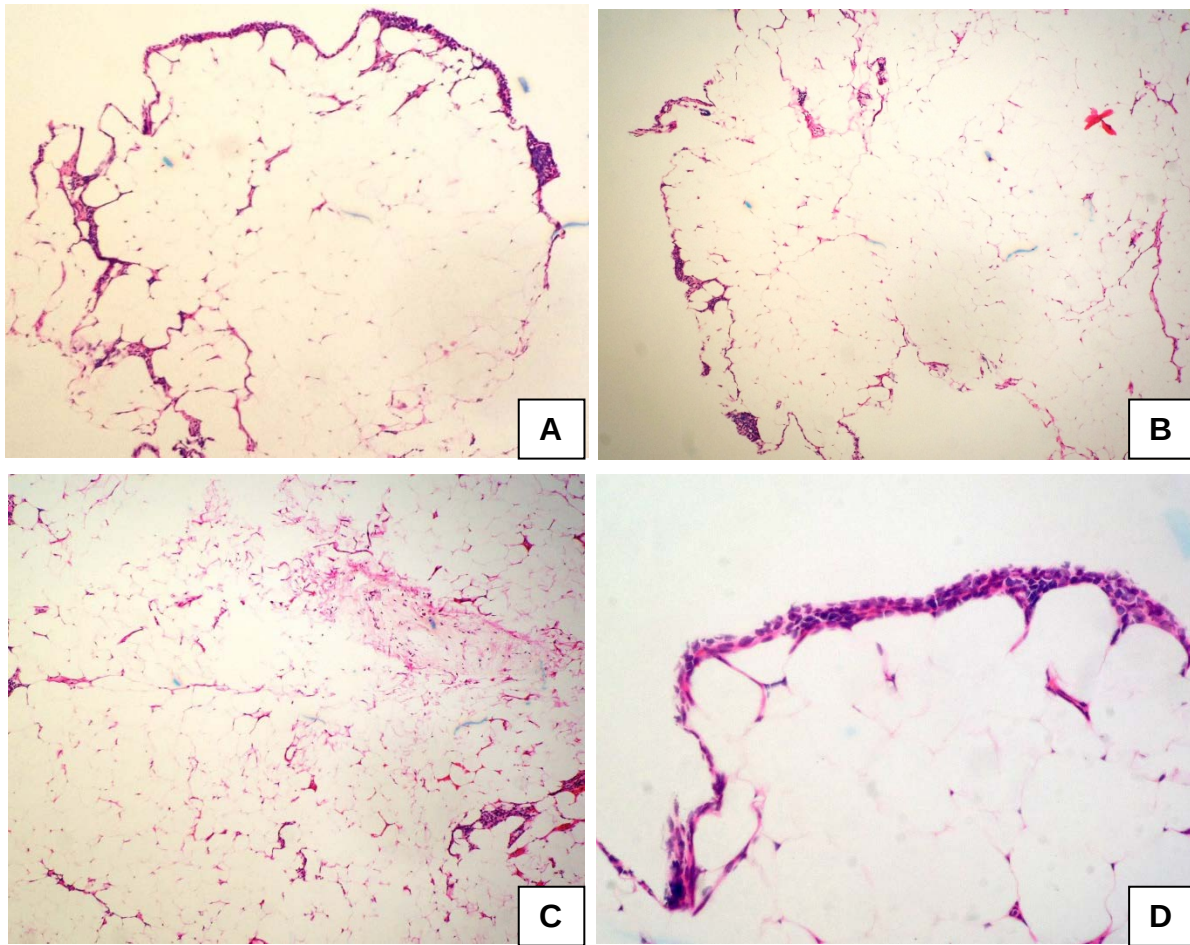


Figura 19. Lipoma. **A.** Lesión benigna mesenquimática de estirpe adiposa (H-E 100 X). **B.** Condensación conjuntiva periférica a modo de pseudocápsula (H-E 100 X). **C.** Arreglo en patrón lobulado, con septos conjuntivo-vasculares delicados (H-E 100 X). **D.** Células adiposas adultas, de citoplasma ópticamente vacío y núcleos confinados a la periferia, células mesoteliales reactivas en la superficie (H-E 400 X).

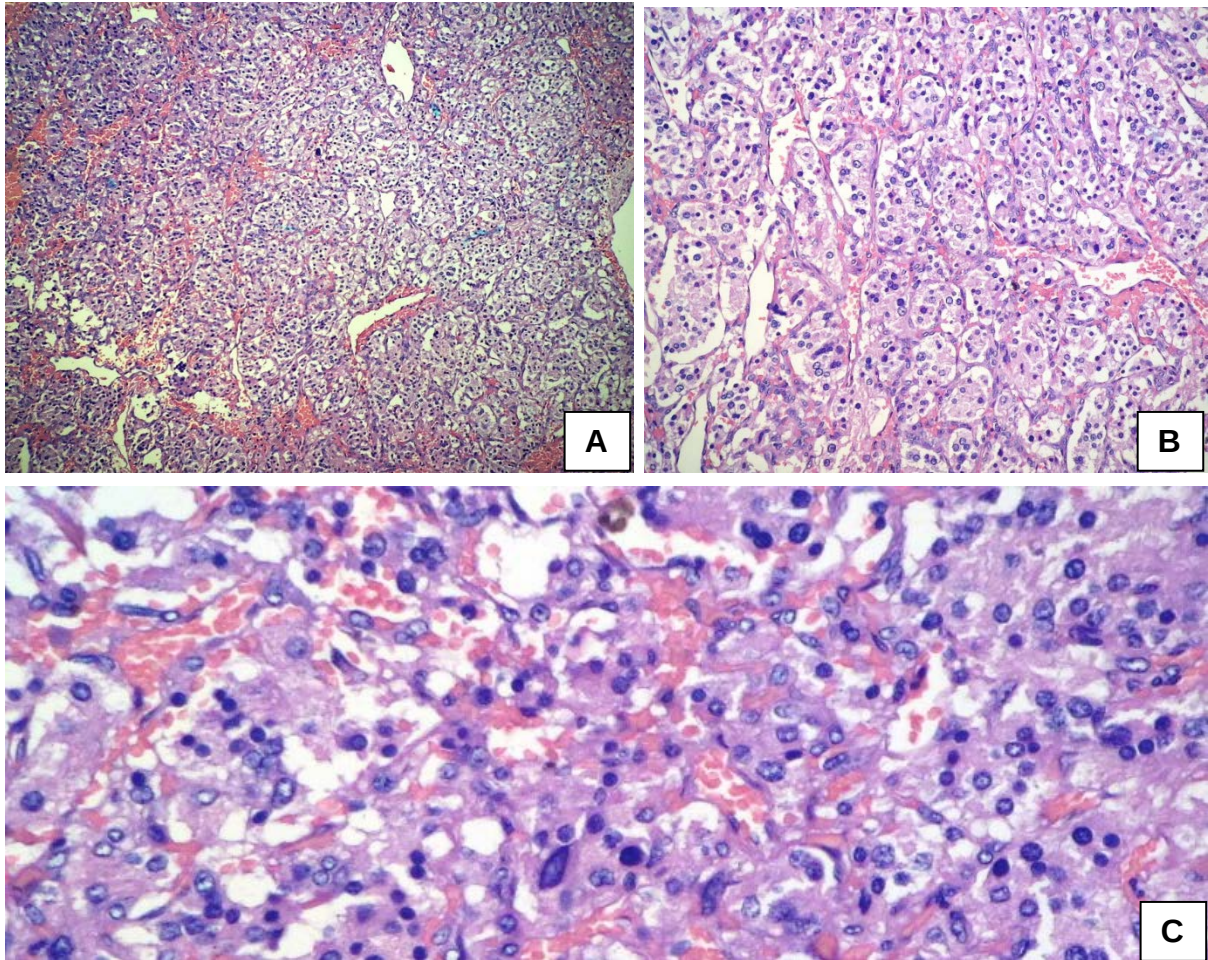


Figura 20. Paraganglioma con atipias. **A.** Células tumorales dispuestas en patrón trabecular y en nidos, dentro de una red vascular prominente (H-E 100 X) **B.** Patrón característico de crecimiento organoide, (llamado patrón Zellballen), en el que las células tumorales individuales son poligonales y están dispuestas en diversos nidos celulares (H-E 200 X) **C.** Células con atipias marcadas (H-E 400 X).

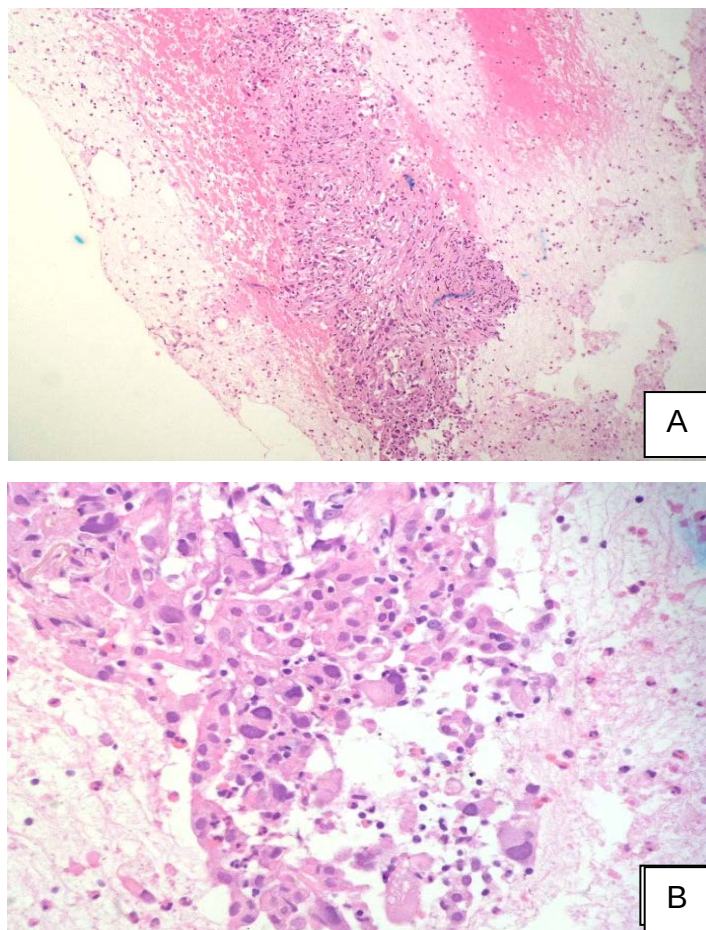


Figura 21. Tumor maligno poco diferenciado con áreas de necrosis. A. Infiltración difusa por células tumorales con áreas de necrosis (H-E 100 X). **B.** Las células exhiben abundante citoplasma, multinucleación, anisonucleosis y se acompaña de infiltrado inflamatorio mixto (H-E 400 X).

Tabla 2. Relación entre los tumores de mediastino, la edad, el género y la localización.

			Edad más frecuente	Género más frecuente	Localización más frecuente
Tumores de mediastino	n				
Epiteliales benignos	24	40-49	F	Anterior	
Epiteliales malignos	40	60-69	M	Anterior	
Linfomas de Hodgkin	16	10-19/20-29	F	Anterior	
Linfomas no Hodgkin	21	20-29	F	Anterior	
Germinales	11	20-29	M	Posterior	
Mesenquimáticos	12	30-39	F/M	Anterior	
No clasificables	13	20-29	M	Anterior	