



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Veterinaria

Timoma en especies domésticas. Descripción de un caso en ovino

Thymoma in domestic animals. Description of a case in sheep.

Autor/es

Bárbara Serrano Muñoz

Director/es

Lluís Luján Lerma

Javier Asín Ros

Facultad de Veterinaria
2019

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	2
Abstract.....	2
2. Introducción	3
2.1 Descripción del timoma	3
2.2 Epidemiología	3
2.3 Etiología	4
2.4 Clasificación histológica.....	4
2.4 Sintomatología	7
2.4.1 Miastenia gravis y otros síndromes paraneoplásicos.....	8
2.5 Diagnóstico, tratamiento y pronóstico	9
2.6 Revison casos clinicos	10
2.6.1 Rumiantes	10
2.6.2 Pequeños animales.....	11
2.6.3 Roedores.....	12
2.6.4 Salvajes y exóticos.....	13
3. Justificación y Objetivos	15
4. Metodología	15
4.1. Exploración general.....	15
4.2 Pruebas complementarias	16
4.3 Necropsia	16
4.4 Toma de muestras y procesado	17
5. Resultados y discusion	17
5.1 Anamnesis	17
5.2 Exploración clínica	18
5.3 Hemograma y leucograma	18
5.4 Ecografía	19
5.5 Tomografía axial computarizada (TAC).....	19
5.6 Necropsia y toma de muestras	21
5.7 Analisis histológico	22
6. Conclusiones.....	24
Conclusions.....	24
7. Valoración personal.....	25
8. Bibliografía	25

1. RESUMEN

El timoma es una neoplasia poco frecuente de origen epitelial y muy variable histológicamente. Generalmente tiene un comportamiento benigno y localmente no invasivo, aunque está asociado en algunos casos al desarrollo de síndromes autoinmunes como la miastenia gravis y la dermatitis exfoliativa. Se han reportado casos tanto en el ser humano como en las distintas especies animales (cabras, vacas, perros, gatos, etc.) mostrando una alta prevalencia en la cabra y siendo la escisión quirúrgica el tratamiento de elección. En este trabajo se describe un caso de timoma en la especie ovina. Una oveja hembra de 6 años presentaba clínicamente palidez de mucosas, una serie de edemas en la zona axilar, en la zona ventral del cuello y en la región del vientre, así como el linfonodo prescapular notablemente aumentado de tamaño. Se le realizó una exploración general y pruebas complementarias como análisis sanguíneo, ecografías y una tomografía axial computarizada (TAC). Con las herramientas de diagnóstico por imagen se pudo observar la presencia de una masa de gran tamaño y gracias a la TAC se vio que había desplazado al corazón y estaba comprimiendo estructuras adyacentes. En la necropsia se localizó la masa en la región del timo, se tomaron muestras de esta y se procesaron para histopatología e inmunohistoquímica, confirmando el diagnóstico de timoma por la presencia de linfocitos no neoplásicos y de células epiteliales neoplásicas, positivas a pancitoqueratinas.

ABSTRACT

Thymoma is a rare neoplasm of epithelial origin and is very variable at the histological level. It usually has a benign and locally noninvasive behavior, although in some cases it is associated with the development of autoimmune syndromes such as myasthenia gravis and exfoliative dermatitis. Cases have been reported both in humans and in different animal species (goats, cows, dogs, cats, etc), showing a high prevalence in goats, surgical excision is the treatment of choice. This work describes a case of thymoma in the ovine species. A 6-year-old female sheep with clinically pale mucous membranes, edemas in the axillary area, central area of the neck and ventral abdomen, as well as a notably enlarged prescapular lymph node. A general examination and complementary tests, such as blood tests, ultrasound and computerized tomography (CAT) scans were performed. With the diagnostic imaging tools, it was possible to observe the presence of a large mass and thanks to the CAT it was seen that it had moved to the heart and was compressing adjacent structures. At necropsy the mass was located in the thymic region; samples were taken and processed for histopathology and immunohistochemistry, confirming the diagnosis of a thymoma by the presence of nonneoplastic lymphocytes and neoplastic epithelial cells, positive to pancytokeratin.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DESCRIPCIÓN DEL TIMOMA

El timoma es una neoplasia poco común que se localiza en la zona del mediastino craneal del timo y que se compone de tejido epitelial de origen ectodérmico, con el potencial de diferenciarse tanto al fenotipo medular como al cortical (Valli *et al*, 2016). Es poco frecuente que los timomas sean puramente epiteliales ya que suele haber distintos grados de infiltrado linfocítico benigno, incluso en las zonas de metástasis. Esto último sugiere que existe cierta capacidad de inducción linfocítica, independientemente del estadio maligno (Valli *et al*, 2016). Los timomas, junto con los carcinomas tímicos, son las neoplasias primarias mediastínicas más frecuentes del timo y se les conoce como tumores epiteliales tímicos (TETs), siendo mucho más frecuente el timoma (Scorciitti *et al*, 2016). Mientras que los carcinomas tímicos son considerados tumores epiteliales malignos (manifiesta atipia citológica, invasión casi invariable y ausencia de características típicas del órgano) el potencial maligno de los timomas está ausente o es de bajo a moderado. En la mayoría de los casos se mantienen las características histológicas típicas del timo (patrón lobular, espacios perivasculares, presencia de células positivas a los marcadores de inmadurez como Tdt/CD1a/CD99 y células T inmaduras) y la invasión estructuras adyacentes se produce de forma variable (Muller-Hermelink *et al*, 2004).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

El timoma es una neoplasia poco común de la cual se han reportado casos en la especie canina, felina, caprina, ovina, bovina, equina y porcina. En estas especies los timomas aparecen en animales de mediana edad y no se ha evidenciado una mayor predisposición por raza o sexo, aunque en la especie canina, las razas de mediano tamaño como el Pastor Alemán o el Labrador parecen verse afectadas con mayor frecuencia (Valli *et al* 2016). En la especie caprina se ha observado una mayor incidencia en cabras lecheras de la raza Saanen. Se realizó un estudio en 92 cabras, tanto machos como hembras de dicha raza, y en la necropsia 17 animales (25.3%) tenían timoma, aunque ninguna de ellas había presentado signos clínicos (Hadlow, 1976). La alta prevalencia en las cabras de este estudio apoya otros estudios que habían establecido que este tumor ocurría con mayor frecuencia en *Capra hircus* que en otras especies de animales domésticos. Puede que sea una de las neoplasias más frecuentes en cabras de alta edad elevada. En medicina humana hay pocos datos epidemiológicos sobre este tumor, se estima que la incidencia anual de timomas y carcinomas tímicos es de 1-5 casos por millón

de personas, ocurren en un amplio rango de edad (7-89 años), con un mayor pico de incidencia entre los 55 y los 65 años y no parece haber tampoco una mayor predisposición asociada a uno u otro sexo. (Muller-Hermelink *et al*, 2004).

2.3 ETIOLOGÍA

La etiología de los timomas es en gran parte desconocida. En medicina humana se ha observado el desarrollo de timomas en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (Síndrome MEN1) y se han realizado diversos estudios descartando que exista un mayor riesgo de desarrollar timomas en pacientes que reciben quimioterapia para el linfoma de Hodgkin mediastínico o el cáncer de mama (Muller-Hermelink *et al*, 2004).

2.4 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Los timomas son muy variables histológicamente lo cual dificulta su diagnóstico y clasificación. A lo largo de los años se han propuesto en medicina humana distintas clasificaciones de los diferentes tipos de tumores epiteliales tímicos, incluyendo los timomas. Una de estas clasificaciones diferenciaba los tipos de timomas en función del componente celular predominante distinguiendo entre timomas de tipo linfocíticos, epiteliales o mixtos en el caso de que ambos componentes se presentasen en proporción similar. Sin embargo, en 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación distinta que actualmente es la más aceptada a nivel mundial y la que se utiliza a su vez en medicina veterinaria. Dicha clasificación se basa en la morfología del componente epitelial, el grado y el tipo de atipia del epitelio de los distintos subtipos de timomas, incluyendo el patrón de crecimiento de la neoplasia y la apreciación de las características histológicas típicas del timo. El sistema de clasificación en humana diferencia entre timomas encapsulados o invasivos y carcinomas tímicos, pero esta distinción es raramente aplicable a medicina veterinaria debido a que los timomas invasivos solo se pueden distinguir de los timomas encapsulados cuando la neoplasia está disponible de forma completa para el examen histológico. Por otro lado, la mayoría de los timomas en perros y gatos tienden a tener un crecimiento lento, suelen estar fuertemente encapsulados y raramente metastatizan (Valli *et al*, 2017).

De esta forma, histológicamente se diferencian dos fenotipos de timoma más frecuentes: tipo A, los cuales están compuestos por células fusiformes; y tipo B compuestos principalmente por células de

tipo epitelioide. Dentro del fenotipo B se establece una subdivisión que diferencia entre B1, B2 y B3 en función del ratio relativo de la población epitelial y la población de linfocitos no neoplásicos. Además, se reconoce un tipo de timoma mixto AB que contiene tanto células epiteloides como células fusiformes y otro tipo de timoma (tipo X) con anaplasia y con características morfológicas entre el timoma y el carcinoma tímico (Figura 1).

Las características específicas de cada tipo de timoma incluyen:

El timoma tipo A es una neoplasia epitelial tímica órgano típica compuesta por células tumorales epiteliales con forma de huso u ovales, los núcleos son alargados uniformes sin atipia nuclear y nucléolos discretos (Marx *et al*, 2014). Las células tumorales pueden formar patrones histológicos diversos como disposiciones estoriformes, fasciculares o pericitomatosas. En muchos casos, hay una formación focal de espacios microquisticos o glandulares que incluso pueden contener material secretor. Lo más probable es que no representen estructuras glandulares verdaderas, pero están formadas por tejido estromal. Los linfocitos suelen ser raros o ausentes y representan un linaje medular más maduro. Este subtipo representa el 10% de los timomas caninos (Valli *et al*, 2017). Macroscópicamente son tumores bien encapsulados y circunscritos (Muller-Hermelink *et al*, 2004).

El timoma micronodular (MNT) es probablemente una variante poco común del timoma tipo A. Está compuesto por múltiples nódulos formados por células epiteliales con forma de huso separados unos de otros por un estroma linfocítico. El componente epitelial es muy similar al del timoma tipo A.

Timomas tipo B: Son el fenotipo más común en caninos, suponiendo el 70% de los casos (Valli *et al*, 2017). Macroscópicamente se presentan como masas con formas irregulares y una encapsulación fibrosa firme. Se subdividen en función de la cantidad de población celular epitelial en B1, B2 y B3.

- Los timomas tipo B1 muestran una arquitectura lobular que se asemeja mucho a la corteza tímica funcional normal y es consistentemente rica en linfocitos. Se distingue del timo normal principalmente por el gran exceso de áreas corticales en comparación con áreas pequeñas que se parecen a la médula tímica, menos corpúsculos de Hassall, lobulación menos regular y una cápsula fibrosa gruesa. Esas pequeñas áreas medulares que contienen células epiteliales se conocen como islas medulares y son una "característica sine qua non" con o sin corpúsculos de Hassall, de los timomas B1 (Marx *et al*, 2014). Las células epiteliales neoplásicas son escasas, pequeñas, con muy poca atipia, y están rodeadas por linfocitos T no neoplásicos.

- Los timomas tipo B2 también tienen lobulación prominente. Las células epiteliales neoplásicas son abundantes, con núcleos vesiculares y nucleolos visibles y se dispersan individualmente o como agrupaciones entre una población densa de linfocitos no neoplásicos. También es muy rico en linfocitos, aunque menos que el subtipo B1, y las células epiteliales se reconocen más fácilmente sobre el fondo linfocítico (Valli *et al*, 2016).
- Los timomas tipo B3 están compuestos predominantemente por células poligonales o redondas de tamaño mediano con atipia leve forman lóbulos que están separados por tabiques fibrosos gruesos. Las células epiteliales se mezclan con un componente menor de linfocitos intraepiteliales, lo que da como resultado una formación de láminas de células epiteliales, clave en el diagnóstico de este tipo de timoma. Las islas medulares suelen estar ausentes, pueden aparecer pequeños focos de queratinización que imitan a los corpúsculos de Hassall.

Timomas tipo AB: Son el tipo predominante en la especie caprina y en caninos suponen un 15% de los timomas (Valli *et al*, 2017). Aparecen como lóbulos bien formados con un componente de timoma tipo A con linfocitos pobres y un componente tipo B más rico en linfocitos. El porcentaje de uno y de otro componente es variable en las distintas neoplasias pero ambos componentes pueden aparecer como áreas histológicamente distinguidas o como una mezcla de ambas. Las células tumorales en el componente tipo B están compuestas predominantemente por pequeñas células epiteliales poligonales más pequeñas y más pálidas que las de los timomas B1 o B2. Los linfocitos son más numerosos que en el tipo A, pero pueden ser menos numerosos que en los timomas B1.

Timoma (tipo X) con anaplasia: es un tipo poco común de timoma con unas características morfológicas que no se pueden clasificar ni como timoma ni como carcinoma tímico.

Cuando el infiltrado linfocítico es alto el principal diagnóstico diferencial es el linfoma tímico. Éste suele darse en individuos de menor edad, no suelen tener un componente heterogéneo inflamatorio y los linfocitos suelen ser monomórficos. Otras neoplasias que pueden confundirse con los timomas son los carcinomas metastásicos y tumores del cuerpo de la aorta (Valli *et al*, 2016)

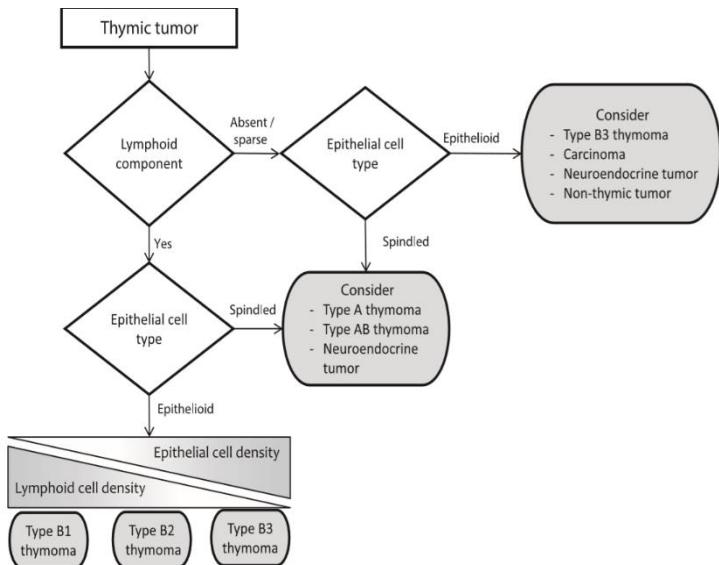


Figura 1. Esquema general para una primera aproximación a los distintos tipos de timomas (den Bakker *et al*, 2014)

En medicina humana se ha estudiado ampliamente la correlación entre la supervivencia tras la escisión quirúrgica del timoma y la clasificación histológica del mismo. Hasta ahora se había aceptado el sistema de clasificación de Masaoka *et al* (1981) como el mejor factor pronóstico del comportamiento de los distintos tipos de tumores, pero recientes estudios han confirmado la correlación significativa de la invasividad de los tumores epiteliales tímicos y su clasificación según el sistema de la OMS (Okumura *et al*, 2008). Esto confirma la importancia de la morfología como factor pronóstico. En medicina veterinaria no se han realizado investigaciones similares al respecto. Por otra parte, se sabe que perros adultos con timomas con un infiltrado linfocítico predominante tienen un pronóstico de supervivencia más favorable, pero de acuerdo con análisis multivariados, solo la ausencia de megaesófago está asociada a una supervivencia mayor en el tiempo tras la escisión quirúrgica. La mayoría de timomas tienen un comportamiento biológico benigno, menos de un tercio son metastásicos o localmente invasivos y se han reportado muy pocos casos de metástasis a órganos distantes (Valli *et al*, 2016).

2.4 SINTOMATOLOGÍA

Los timomas se encuentran casi siempre situados en la zona del mediastino anterior, por encima del pericardio, pero se pueden extender desde el cuello hasta el mediastino posterior. Tienden a situarse

en un único lóbulo del timo o más comúnmente un remanente del timo benigno se encuentra comprimido en la periferia de la cápsula (Valli *et al*, 2017). Se caracterizan por tener un crecimiento lento y pueden infiltrar la pleura, los pulmones y el pericardio (Gripp *et al*, 2005). Generalmente son nodulares y encapsulados lo cual causa una compresión de estructuras adyacentes (Valli *et al*, 2016). En el gato pueden encontrarse en alguna ocasión como una masa ectópica en la zona cervical media y estar asociados con frecuencia a quistes multifocales. En la especie caprina, las hembras de entre 7 y 8 años tienen muchas probabilidades de desarrollar timomas que se suelen localizar en la cavidad torácica (Valli *et al*, 2017).

Los timomas suelen ser hallazgos de necropsias, los signos clínicos asociados (cuando se presentan) son variables y están relacionados con la compresión que produce la masa en el mediastino craneal afectando a las estructuras adyacentes. Se observa disnea respiratoria por la compresión, edema en la zona ventral de la cabeza y cuello y, de forma menos común, de las extremidades e incluso síndrome de vena cava superior. Además, es muy reconocido que los pacientes con timoma desarrollan síndromes paraneoplásicos como la miastenia gravis, caracterizada por debilidad muscular y megoesofago, así como la dermatitis exfoliativa en el gato (Batlivala *et al*, 2010).

2.4.1 MIASTENIA GRAVIS Y OTROS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

La miastenia gravis es una enfermedad inmunomediada caracterizada por la presencia de autoanticuerpos que se producen frente a los receptores de acetilcolina (ACh) afectando a la unión neuromuscular y provocando debilidad muscular (Dewey *et al*, 1997; Marx *et al*, 2015). Las áreas más afectadas incluyen los músculos faciales y extraoculares. Además, suele desarrollarse megaesófago asociado con dificultad para tragar, regurgitaciones y neumonías por aspiración (Valli *et al*, 2017). La miastenia gravis es reconocida por su frecuente asociación con enfermedades tímicas, en medicina humana aproximadamente el 10-20% de pacientes que presentan esta enfermedad tienen un timoma, generalmente de tipo B (Okumura, *et al* 2008; Marx *et al*, 2015; Bernard *et al*, 2016).

La miastenia gravis es causada principalmente por la unión de anticuerpos a los receptores de Ach en la membrana postsináptica de las uniones neuromusculares de los músculos esqueléticos, lo que lleva a una disminución de los receptores funcionales (Valli *et al*, 2017). Esto se puede explicar por la función hematopoyética que desempeña el timo, proporcionando un entorno inductivo donde maduran las células T, por lo que una alteración en dicho órgano puede interferir con el correcto funcionamiento de las mismas ocasionando una respuesta intensa de las células contra los receptores de ACh. Uno de los hallazgos más importantes es la presencia de células mioides en las glándulas

tínicas que expresan en su superficie receptores de Ach (Castro-Suarez *et al*, 2017). Estas células mioídes tienen una localización estratégica ya se encuentran rodeadas de células presentadoras de antígeno y de linfocitos T CD4, haciéndolas vulnerables a la respuesta inmune (Telez *et al*, 2000). Una falta de regulación de la respuesta inmunitaria puede interferir en la tolerancia entre linfocitos y las células mioídes, desencadenando la respuesta autoinmune. Sin embargo, todavía hay que estudiar dicha interacción entre los linfocitos T y los receptores de Ach para la formación de anticuerpos, así como el mecanismo inicial que provoca el trastorno en regulación, aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana (Valli *et al*, 2017; Castro-Suarez *et al*, 2017).

El timoma está asociado con un amplio número de síndromes paraneoplásicos además de la miastenia gravis. En medicina humana se han descrito la hipogammaglobulinemia y la eritroblastopenia, además aproximadamente un 2% de pacientes con timoma sufren una glomerulonefritis paraneoplásica (Sheng-Yen Hsiao *et al*, 2014). Adicionalmente, se han reportado casos de dermatitis exfoliativa asociada a timoma en gatos (Rottenberg *et al*, 2004), un caso descrito en cabras y en conejos (Florizoone, 2005), así como una linfocitosis de células T en un perro ovejero australiano (Batlivala *et al*, 2010).

2.5 DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Con respecto al diagnóstico, además de la clínica y técnicas complementarias como la ecografía y la radiología, la TAC ha supuesto una herramienta muy útil para la estadificación tumoral y para planificar la escisión quirúrgica, así como para diferenciar entre tumores invasivos y no invasivos. Parece ser más fiable que las otras técnicas para delimitar de forma adecuada el tumor, su tamaño y su invasividad (Robat *et al*, 2013).

El tratamiento de elección para los timomas y para los otros tipos de TETs, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana es la escisión quirúrgica. La radioterapia se puede utilizar como tratamiento complementario en el caso de que se espere que la cirugía no es suficiente para controlar la enfermedad (Burgess *et al*, 2016). Únicamente con la escisión quirúrgica se han alcanzado resultados de un porcentaje de supervivencia media de 790 días en un estudio que incluyó 11 perros (Zitz *et al*, 2008). El tratamiento con radioterapia también ha sido estudiado, obteniendo una respuesta medible en un 69% en 17 perros y un índice de supervivencia medio de 248 días, aunque solo en 5 de estos casos fue utilizada de manera exclusiva (Smith *et al*, 2001).

Los síndromes paraneoplásicos como la hipercalcemia, la miastenia gravis, la polimiositis, dermatitis exfoliativa y otras enfermedades inmunomedidas pueden empeorar el pronóstico en pacientes con timoma y no siempre se resuelven tras la escisión quirúrgica (Zitz *et al*, 2008).

2. 6 REVISIÓN DE CASOS CLÍNICOS

2.6.1 RUMIANTES

En el caso de la cabra, la prevalencia del timoma es mucho más alta que en otras especies y se encuentra frecuentemente como hallazgo accidental en necropsias de estos animales. En un estudio que se realizó en un matadero de Texas se observó que un 0.8% de las cabras que se habían examinado presentaban timoma, siendo la frecuencia en otras especies ganaderas mucho más baja (Migaki, 1969). En otro estudio realizado con cabras adultas más de un 25% de las mismas presentaron timoma (Hadlow, 1978), dicha frecuencia no se da en ninguna otra especie de animales domésticos y sólo se había observado algo similar en una especie de roedor, la rata común africana, (*Mastomys natalensis*). En todos los casos eran cabras adultas, siendo la media de edad en torno a 5,4 años y el mínimo 2 años.

Los signos clínicos encontrados se deben a los efectos locales de la masa en la cavidad torácica (Hadlow, 1978). Estos efectos se deben a la compresión de la masa en las estructuras adyacentes provocando disnea, distensión yugular o incluso compromiso de la función cardiaca como en el caso de (Rostkowski *et al* (1985) en el que dos cabras fueron referidas a un hospital veterinario por distrés respiratorio, en una de ellas se observó que presentaban un desplazamiento cardíaco dorsal o cardiomegalia primaria que cursaba en la cabra con una congestión y edema generalizados por una insuficiencia cardíaca congestiva. Con respecto a su presentación macroscópica, en el estudio de Hadlow (1978) se observó que excepto uno en la entrada torácica, la mayoría de timomas se encuentran en la cavidad mediastínica craneal y tienen una naturaleza expansiva, de color entre gris y blanco, carnoso y que aparecen encapsulados. En cuanto al tamaño, los casos reportados variaron entre tumores de unos 2 centímetros a tumores de 10x8x8 centímetros que pesaban alrededor de 300 gramos. Los timomas más grandes generalmente se dividen a través de trabéculas fibrosas prominentes en lóbulos o nódulos distintos (Li *et al*, 2016).

Con respecto a la histología en la cabra, el timoma predominantemente fue el de tipo linfoide, aunque también se han reportado dos casos de timoma predominantemente epitelial y un caso de timoma

mixto. En cuanto a la clasificación relativa a la morfología del componente epitelial, el tipo predominante en cabras suele ser el AB (Li *et al*, 2016; Valli *et al*, 2017).

En los bovinos, este tipo de neoplasia es mucho menos frecuente que en las cabras. Pese a ello, en un estudio histológico en mataderos de Reino Unido sobre neoplasias en ganado bovino se determinó que los timomas constituyan el 5% de todas las neoplasias halladas siendo un tercio de los tumores tímicos. Los autores afirmaron que los timomas eran relativamente frecuentes en el ganado bovino pero muchas veces pasaban desapercibidos debido a la falta de asociación de los mismos con signos clínicos o por una incapacidad de relacionar signos que se presentaban con una lesión tímica subyacente. Estos resultados se han apoyado en estudios posteriores en los que se ha observado una frecuencia similar en Italia (Pellegrini y Pierotti, 1961), así como un estudio en Sudáfrica (4%) de timoma en ganado bovino (Ecco *et al*, 2006). Sin embargo, hay una escasez de literatura veterinaria que describa el desarrollo del timoma de forma específica en la especie bovina. A pesar de que se han reportado varios casos en vacas adultas de raza Holstein, Hereford y Jersey (Parker *et al*, 1976) la prevalencia de esta neoplasia en ganado bovino, como muestran los datos epidemiológicos, parece ser mayor. Algunos autores afirman que para establecer su verdadera prevalencia el timo debería ser siempre examinado de forma cuidadosa durante las necropsias y en matadero sobre todo en individuos de edad adulta (Ecco *et al*, 2006).

En vacas, la presentación clínica no varía con otras especies, se presenta en individuos de edad adulta (> 2 años), no hay diferencias en la prevalencia por sexo ni por raza y los signos clínicos no se asocian directamente con la neoplasia. Histológicamente los casos que se han descrito en bovino generalmente estaban compuestos por dos poblaciones celulares diferenciadas: células epiteliales neoplásicas en forma ovoide o de huso dispuestas en láminas sólidas y linfocitos no neoplásicos bien diferenciados. Se encuentran áreas de necrosis y exudado fibrinoso rodeadas por siderófagos y zonas hemorrágicas (Ecco *et al*, 2006).

2.6.2 PEQUEÑOS ANIMALES

Los timomas son una neoplasia poco frecuente pero que aun así constituyen uno de los tumores más comunes en el mediastino craneal de perros y gatos (Smith *et al*, 2001; Zitz *et al*, 2008). Los timomas se desarrollan típicamente en individuos adultos y se ha visto una mayor predisposición en razas de gran tamaño, siendo las más afectadas el Labrador Retriever y el Pastor Alemán (Robat *et al*, 2013). Los síndromes paraneoplásicos de miastenia gravis y megaesófago se han reportado en un 40% de perros con timoma y generalmente se resuelven tras la escisión quirúrgica (Day, 1997; Robat *et al*,

2013). El megaesófago es un hallazgo común en perros con miastenia gravis, relacionado con la gran proporción de músculo esquelético en el esófago en esta especie, y se puede comprobar examinando los anticuerpos para receptores de Ach en el suero (Dewe *et al*, 1997). Los signos clínicos con los que cursa en el perro son inespecíficos e incluyen debilidad, letargia, tos, vómitos y regurgitaciones, anorexia, inapetencia, etc. Su diagnóstico diferencial incluye tumor ectópico tiroideo o paratiroideo, quiste tímico cervical, quemodectoma, neoplasia metastásica, granulomas, abscesos, etc. Es importante diferenciar entre linfoma y timoma ya que su aproximación terapéutica es muy diferente, siendo el tratamiento médico el de elección en el caso de linfomas (Zitz *et al*, 2008). La evaluación histológica es la única forma de establecer un diagnóstico definitivo, pero no tiene un factor pronóstico demostrado. El grado de invasividad contrastado con las características histopatológicas de la masa es considerado el factor pronóstico más determinante, tanto en perros como en humanos (Aronsonh, 1985).

En el caso de los gatos, se ha observado la asociación de timomas con el síndrome paraneoplásico de dermatitis exfoliativa y cursa además con disnea y tos por la presencia de la masa torácica (Valli *et al*, 2016). La dermatitis exfoliativa está caracterizada por descamación severa generalizada, con o sin eritema, que incluirá en su diagnóstico diferencial el lupus sistémico eritematoso, eritema multiforme, el virus de la inmunodeficiencia felina y dermatofitosis entre otros (Rottemberg *et al*, 2004). Generalmente hay ausencia de prurito a menos que haya una pioderma secundaria o dermatitis por Malassezia (Valli *et al*, 2016). La dermatitis exfoliativa desaparece tras la excisión quirúrgica. En conejos se ha descrito una forma muy similar de dermatitis exfoliativa asociada al timoma (Florizone, 2005).

2.6.3 ROEDORES

En roedores se ha observado una prevalencia similar a la de la cabra en una especie en particular, la rata común africana (*Mastomys natalensis*), un roedor de pequeño tamaño importado de Sudáfrica y muy utilizado en experimentación animal (Hadlow, 1978). Se propuso como modelo para el estudio de la miastenia gravis humana ya que desarrollaban timomas de forma espontánea y autoanticuerpos frente a receptores de la Ach del músculo esquelético, pero se concluyó que no era de utilidad ya que no se encontraron hallazgos clínicos típicos de la miastenia gravis. Sin embargo, se ha sugerido que esta especie puede ser útil en el estudio de la relación entre el timo y la autosensibilización de los antígenos musculares y la miastenia gravis. (Vincent y Sollelved, 1981).

Por otro lado, se realizó un estudio que documentaba las características y el desarrollo espontáneo de timomas en una colonia de hámster europeo (*Cricetus cricetus*). Histopatológicamente los timomas de los hámsteres presentan patrones muy parecidos a los humanos por lo que la clasificación de la OMS para tumores epiteliales tímicos es muy útil en esta especie (Brandes *et al*, 2004). En dicho estudio se observó una prevalencia del 55% y se clasificaron la mayoría como timoma de tipo B1 con un alto componente linfocítico. Se concluyó que eran necesarias más investigaciones para analizar las aberraciones genómicas de esta colonia de hámsteres que pueden constituir un sistema modelo útil para la identificación de genes que participan en la inducción y progresión del timoma (Brandes *et al* 2004).

2.6.4 SALVAJES Y EXÓTICOS

El timoma es una patología muy poco frecuente en primates no humanos, de hecho, no se había conocido ningún caso hasta que un estudio describió un caso de timoma en un macaco juvenil (Schwartz *et al*, 2011). Se trataba de una hembra de dos años que no presentaba ningún tipo de sintomatología en la examinación clínica y además resultó ser negativa a diversas pruebas que se realizaron para infecciones virales. Al terminar el estudio toxicológico que se estaba realizando con ella se eutanasió y se le realizó una necropsia bajo supervisión de un patólogo veterinario. El único hallazgo significativo fue una masa tímica de consistencia sólida y color blanco amarillento de la cual se tomaron muestras para realizar inmunohistoquímica y tinción con hematoxilina-eosina (HE) y se diagnosticó como timoma.

Aunque el timoma se ha descrito en gatos, el único caso descrito en grandes felinos es el que se desarrolló en un tigre siberiano (*Panthera tigris altaica*) macho de 10 años de edad que vivía en cautividad (Alla *et al*, 2013). El individuo sufrió un colapso de tipo agudo, vómitos y disnea, precedidos de un periodo de seis meses de debilidad muscular progresiva. En la evaluación *post mortem* se observó una masa multilobulada de gran tamaño en el mediastino craneal que fue diagnosticada por medio de inmunohistoquímica como un timoma rico en linfocitos T. Además, por la sospecha clínica, se realizó una serología para anticuerpos frente a receptores de Ach y se confirmó la miastenia gravis asociada al timoma.

En aves el timoma es una patología todavía menos frecuente y sólo se habían diagnosticado dos casos, uno de ellos en un pato doméstico (*Anas platyrhynchos domesticus*) y otro en un periquito

común (*Melopsittacus undulatus*; Maeda *et al*, 1994), además la literatura es muy escasa en estas especies. Sin embargo, Maeda *et al* (1994) describió ampliamente un caso de timoma en un capuchino arrocero de java (*Lonchura oryzivora*), una especie de ave paseriforme hembra de 3 años de edad que vivía en cautividad. Fue remitida a un hospital veterinario con un historial de dos meses de tumefacción cervical. El ave se encontraba en buena condición corporal y en la inspección la masa era palpable en el lado izquierdo de la región caudal del cuello. Se le sometió a una operación para la escisión quirúrgica de la masa, que presentaba un tamaño de 1.5 x 2.0 cm y era no infiltrativa. Histopatológicamente fue diagnosticado como un timoma con un área predominantemente epitelial con células fusiformes y poliédricas y otra área predominantemente linfocítica.

En el oso polar (*Ursus maritimus*) se describió un caso (Kenny *et al*, 2004) de una hembra de 14 años edad que desarrolló debilidad muscular en las extremidades posteriores. Se le realizó una examinación física, así como hemogramas, pruebas bioquímicas, radiografías e incluso mielografía que no revelaron ningún diagnóstico definitivo. El individuo empeoró y se decidió su eutanasia. En la necropsia, se observó una masa ovoide en la zona del mediastino anterior y se confirmó histológicamente que se trataba de un timoma. El nivel de anticuerpos frente a receptores de ACh se comparó con el de oso polares control, concluyendo que estaban elevados, algo asociado a miastenia gravis en otras especies, aunque este animal en particular no presentó sintomatología asociada.

También se ha reportado un caso en la familia de los mustélidos, una nutria de cuello manchado (*Lutra maculicollis*), hembra de trece años de edad que mostró una masa torácica craneal en una radiografía de control (Pye *et al*, 2010). Se realizó una punción-aspiración ecoguiada con aguja final para identificar la naturaleza de la masa y se apuntó a un posible timoma. Se realizó la escisión quirúrgica y el diagnóstico fue confirmado mediante histopatología. Se examinó al animal de forma periódica pero no hubo recidivas y se demostró de esta forma la importancia de los programas de medicina preventiva al diagnosticar de forma temprana un timoma subclínico.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo de fin de grado son la recopilación de información por medio de una revisión bibliográfica acerca del timoma en las diferentes especies, así como la descripción detallada de un caso clínico en ovino, muy poco reportado en esta especie. Se pretende caracterizar el caso incluyendo datos sobre la clínica que presentaba el individuo, los hallazgos que se encontraron en las pruebas complementarias que se le realizaron (ecografía y TAC) y los hallazgos de necropsia junto con la correspondiente toma de muestras su estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

Aunque esta patología es poco frecuente, se han reportado casos en las distintas especies de bovinos, felinos, caninos, roedores y algún caso esporádico en animales salvajes y/o de vida silvestre, y tiene una especial relevancia en la especie caprina. Sin embargo, la escasez de literatura sobre dicha patología en ovino justifica el estudio de este tipo de casos con el objetivo de comprender y documentar el comportamiento del timoma en esta especie.

4. METODOLOGIA

Se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva de las publicaciones científicas concernientes a la patología del timoma y de los síndromes paraneoplásicos asociados, así como de los casos clínicos reportados en las distintas especies animales. Para ello se han consultado bases de datos on-line (PubMed, Science Direct y Google Academics) con las siguientes palabras claves: *thymoma, autoinmune diseases, thymoma classification, miastenia gravis, thymoma bovine, thymoma dog, thymoma cat, thymoma goat* (timoma, enfermedades autoinmunes, clasificación del timoma, miastenia gravis, timoma bovino, timoma perro, timoma gato, timoma cabra). Por otro lado, se han consultado libros de referencia en patología veterinaria como “*Pathology of Domestic Animals, 6^a Edición*” o “*Tumors in Domestic Animals, 5^a Edición*”. Además, se ha usado el gestor bibliográfico Refworks para ordenar y referenciar los artículos científicos de interés.

La metodología que se ha seguido en el estudio del caso clínico para comprender la patología y establecer un diagnóstico definitivo ha sido la siguiente:

4.1. EXPLORACIÓN GENERAL

Se midieron las constantes vitales con el objetivo de establecer si se encontraban dentro del rango normal para la especie y se realizó una exploración localizada o regional de los distintos aparatos o sistemas. La exploración localizada incluye el aparato respiratorio (presencia de reflejo tusígeno,

ruidos respiratorios, linfonodos prescapulares y flujo nasal entre otros), del cardiovascular (auscultación cardiaca principalmente y presencia o no de edemas), sistema digestivo (cavidad bucal, movimientos ruminales, contorno abdominal, etc), inspección y palpación de la ubre, del aparato genitourinario, locomotor, ocular y posibles afecciones en piel con la descripción y localización de estas.

4.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La información que proporciona la exploración clínica fue muy limitada por lo que se decidió realizar pruebas complementarias.

Se obtuvo sangre del animal a partir de la vena yugular izquierda, siguiendo el protocolo de rutina y se realizó un análisis sanguíneo con recuento de leucocitos, eritrocitos y plaquetas, se calculan así mismo los índices eritrocitarios: volumen corpuscular medio (VCM), cantidad de hemoglobina por glóbulo rojo (HCM) y cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula (CCMH). Se realizó una ecografía de la zona ventral de la cabeza y del cuello con el objetivo de analizar dicha zona, ya que se encontraba edematizada. Además, dentro de las pruebas de diagnóstico por imagen se realizó un TAC, que consiste en la obtención de imágenes radiográficas de gran calidad en secciones progresivas de la zona del organismo estudiada con la utilización de rayos X. Se realizó un TAC con diferentes densidades y con contraste yodado intravenoso para ayudar a la visibilización de las partes blandas que incluyen la masa encontrada en la base del tórax. En el timoma, esta prueba ha supuesto una herramienta muy útil para la estadificación tumoral y para diferenciar entre tumores invasivos y no invasivos. Parece ser más fiable que las otras técnicas para delimitar de forma adecuada el tamaño del tumor y su invasividad (Robat *et al*, 2013).

4.3 NECROPSIA

Se realizó la eutanasia del animal con pentobarbital sódico y se llevó a cabo la necropsia completa. Con el animal situado en decúbito supino se seccionaron las extremidades anteriores a la altura de la unión escapulohumeral y las posteriores a la altura de la unión coxofemoral y se procedió a la desarticulación de estas. Se realizó un corte longitudinal por la línea media desde la síntesis hasta la zona perineal. Se separó el tejido conjuntivo subcutáneo y se localizaron los linfonodos, observando la posible presencia de lesiones (aumento de tamaño, cambios de coloración, etc). Para acceder a la cavidad abdominal se seccionó la musculatura abdominal por la línea alba hasta descubrir el paquete intestinal y se observaron las posibles alteraciones. A continuación, se realizó la apertura de la

cavidad torácica cortando las costillas de ambos lados del esternón para la retirada de éste y se observaron las diferentes estructuras. Se realizó la apertura y evisceración del cuello, que incluye la tracción de la lengua en dirección caudal arrastrando tráquea y esófago hasta la entrada de la cavidad torácica. Se evisceró la cavidad torácica y abdominal y se abrió y evisceró la cavidad pelviana. Además, se realizó la apertura de las articulaciones de las extremidades y de la cabeza con extracción del encéfalo. Se realizó la inspección macroscópica (forma, tamaño, coloración, consistencia) de los órganos y varias secciones, especialmente en las zonas donde la coloración y la consistencia eran anormales. El corazón se abre desde la vena cava siguiendo la trayectoria de la circulación sanguínea, los riñones se decapsulan y cortan sagitalmente desde el borde convexo hasta el hilio. Se abrió la vejiga urinaria. Sin liberar intestino de uniones mesentéricas, se identificaron los diferentes tramos intestinales, abriendo varios de ellos y examinado la mucosa y su contenido. Se examinaron los órganos del aparato genital. Tras ello, se realizó un examen exhaustivo de la masa mediastínica, se fotografió y se seccionó. Además, se tomaron muestras de un tamaño aproximado de 1x1 cm de los linfonodos bronquiales y de la masa.

4.4 TOMA DE MUESTRAS Y PROCESADO

Las muestras tomadas de los linfonodos y de la masa se fijaron en formol al 10% durante 48 horas, se procesaron de forma rutinaria y se seccionaron a un grosor de 4 µm para ser teñidas con HE y posteriormente ser observadas mediante microscopio óptico. Además, se realizaron varios cortes adicionales para un estudio inmunohistoquímico con marcadores para pancitoqueratinas (AE1/AE3), específicas de células epiteliales. El procedimiento de inmunohistoquímica se basa en que el anticuerpo identifica dos epítopos presentes en la mayoría de las células epiteliales, proteínas solubles en agua que forman el citoesqueleto de estas células, y por tanto puede ser usado como herramienta para la identificación de células de origen epitelial estratificado y simple. Este anticuerpo está indicado para su uso después de realizar el diagnóstico primario del tumor mediante histopatología convencional con tinciones histoquímicas. Los resultados ayudan a la diferenciación del tejido normal del neoplásico de origen epitelial.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ANAMNESIS

En julio de 2018, se remite al hospital clínico de la Universidad de Zaragoza una oveja Rasa aragonesa de desvieje, hembra, de 6 años. El animal procede de una explotación de ovino en la provincia de

Zaragoza (España) con aproximadamente 1900 cabezas de ganado en régimen semiextensivo. Su alimentación incluía paja, ensilado y pienso

5.2 EXPLORACIÓN CLÍNICA

En la exploración general se observó que las constantes vitales se encontraban dentro de los valores de normalidad para la especie y las mucosas estaban algo pálidas. Se observó un edema en la zona axilar y en la zona ventral del cuello (Figura 2), lo que puede indicar un fallo en el retorno venoso. Las extremidades se encontraban edematizadas. Con respecto a los linfonodos, se observó un aumento de tamaño en los mandibulares y en los parotídeos, y además era muy notable el aumento de tamaño del linfonodo prescapular. Se observó una ingurgitación de las venas yugulares externa, interna y anterior ingurgitadas. La exploración de la ubre reflejó una mamitis crónica en la ubre izquierda, con aumento de tamaño de los linfonodos supramamarios del mismo lado.



Figura 2. Fotografía realizada al animal vivo en la cual se muestran los distintos edemas que presentaba.

Con dichos hallazgos clínicos se establece como diagnóstico diferencial las siguientes patologías: linfadenitis caseosa o pseudotuberculosis, por los abultamientos en la zona del cuello y de la cabeza que podrían corresponderse con una linfadenitis (típicamente en nódulos linfáticos parotídeos y submandibulares); tumores obstructivos; fallos hepático o cardíaco, por la alteración del retorno venoso; y fallos nutricionales.

5.3 HEMOGRAMA Y LEUCOGRAMA

Con respecto al análisis sanguíneo los valores que se obtuvieron de leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas y los índices de volumen corpuscular medio (VCM), cantidad de hemoglobina por glóbulo rojo (HCM) y cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula (CCMH) estaban

muy por debajo de los parámetros de normalidad para la especie, se sospecha que la sangre estaba coagulada y por lo tanto estos valores no fueron determinantes.

5.4 ECOGRAFÍA

Al realizar la ecografía se observó una masa generalizada a la entrada del tórax con diferentes ecogenicidades cercana al corazón (Figura 3), en una zona se observaban las venas yugulares ingurgitadas con un calibre notablemente aumentado. Dicha masa se extendía desde la entrada del tórax hasta la zona de proyección cardiaca desplazando el corazón hacia ventral (Figura 4) y se puede observar su naturaleza multilobulada (Figura 5). Así mismo se realizó una ecografía hepática y se verificó el aumento del calibre de los vasos hepáticos (Figura 6).



Figura 3. Masa extensa a la entrada del tórax con diferentes ecogenicidades.



Figura 4. Masa en la zona de proyección cardiaca que se encuentra desplazando al corazón.



Figura 5. Zona de proyección cardiaca ocupada por la masa que aparece multilobulada.



Figura 6. Ecografía hepática en la que se puede observar un aumento del calibre de los vasos hepáticos.

5.1.5 TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

En las imágenes tomográficas que se obtienen se puede observar como la masa multilobulada se encuentra comprimiendo estructuras adyacentes como la tráquea y el esófago y ha desplazado el

corazón de su posición fisiológica debido al gran tamaño de la misma. La masa empieza a observarse de forma clara a la altura de las últimas vértebras cervicales y las primeras vertebrales torácicas y conforme se avanza hacia caudal la masa va ocupando prácticamente todo el espacio. Así mismo se observan las yugulares muy ingurgitadas (Figura 7 y 8).

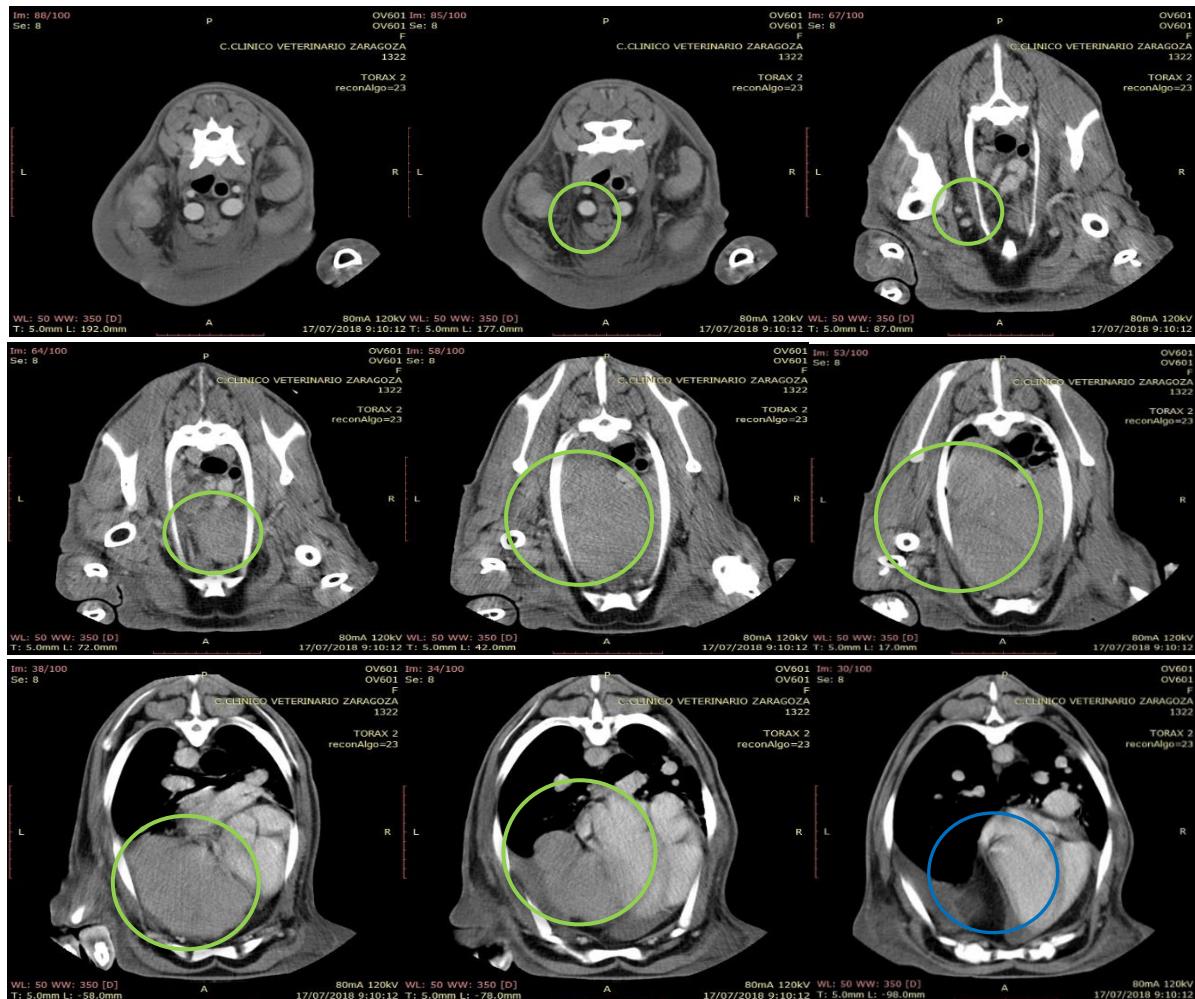


Figura 7. Tomografía computarizada (TC), se muestra la secuencia de las distintas imágenes tomográficas, de color verde se señala la masa y de color azul el corazón desplazado.

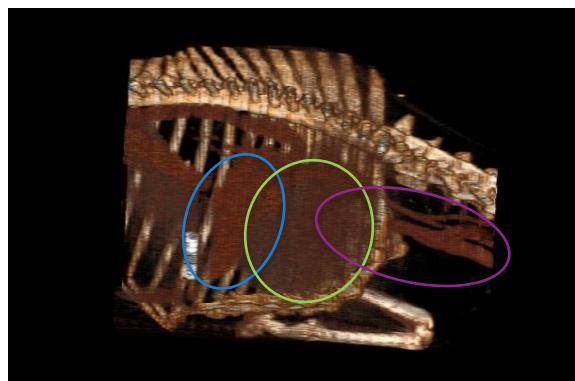
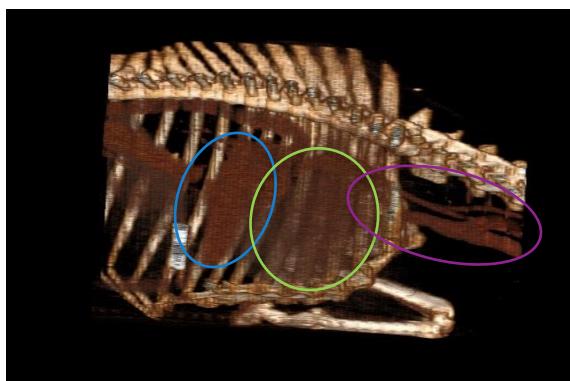


Figura 8. Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste intravenoso, se señala la masa de color verde que se encuentra muy irrigada, en color azul se señala el corazón. Se pueden observar las yugulares muy ingurgitadas, color morado.

5.1.6 NECROPSIA Y TOMA DE MUESTRAS

Al realizar la necropsia se encontraron los siguientes hallazgos significativos: Edema generalizado en el tejido subcutáneo (Figura 9) principalmente en la zona más craneal del cuerpo del animal. Los linfonodos prescapulares presentaron un tamaño aumentado y homogéneo en la sección lo que indicaba una inflamación crónica de los mismos. Rodeando al corazón una masa multilobulada en el mediastino que comprimía el tórax (Figura 10) y que presentaba adherencias con las estructuras adyacentes (Figura 11). Se extrae dicha masa para evaluarla correctamente. Es una masa única multilobular (Figura 12) y en la sección presenta un color blanco homogéneo, con un peso de 1,7 kg. Se establece como diagnóstico presuntivo timoma o linfoma tímico.

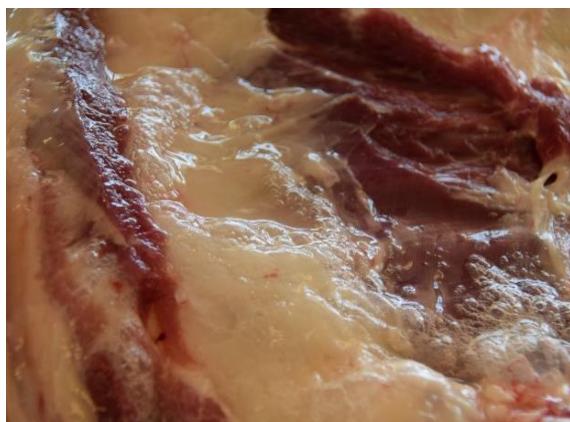


Figura 9. Edema generalizado en el tejido subcutáneo.



Figura 10. Masa a la entrada del tórax rodeando al corazón



Figura 11. Masa con adherencias al tórax.



Figura 12. Masa de naturaleza multilobulada en la zona del timo.

5.1.7 ANALISIS HISTOLÓGICO

Mediante HE la masa demostró tener su origen en el timo. Se trataba de una neoplasia infiltrativa, no encapsulada y altamente celular (Figuras 13 y 14), compuesta por una red de células, individualizadas o formando pequeños nidos, de forma poligonal y núcleos grandes e hipocromáticos, positivas a pancitoqueratinas, junto con abundantes linfocitos maduros (Figuras 15 y 16). En ocasiones, se observaban haces densos entrelazados de células fusiformes, que también fueron positivas a pancitoqueratinas (Figuras 17 y 18). Ambas poblaciones presentaban moderada atipia celular y un índice mitótico bajo.

Por lo tanto, tanto las células poligonales como las fusiformes presentaban un origen epitelial. La combinación de estas dos morfologías en las células neoplásicas permitió clasificar al timoma como de tipo AB, el más común en cabras y los pocos casos reportados en ovejas (Valli *et al.*, 2016). Además, era de tipo predominantemente linfocítico, ya que el componente de linfocitos no neoplásicos era más abundante que el epitelial.

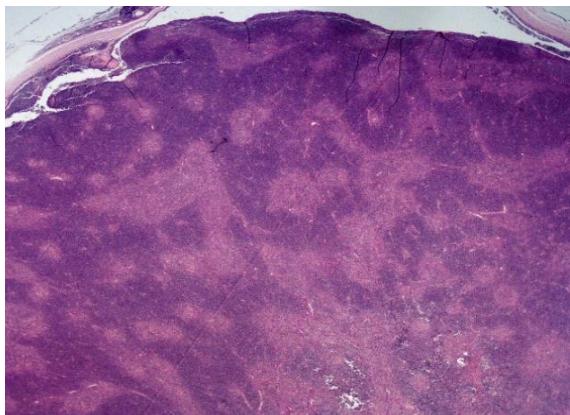


Figura 13. Masa tímica, HE, 1X. Masa altamente celular.

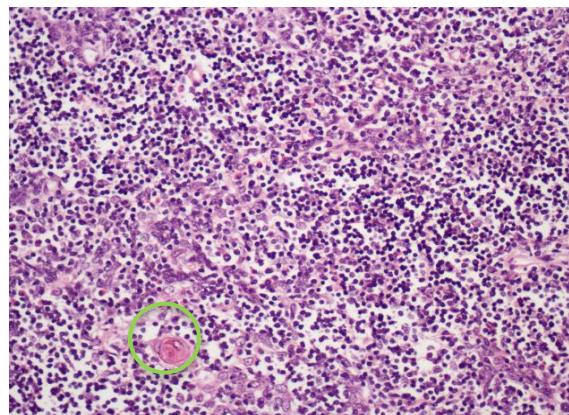


Figura 14. Masa tímica, HE, 1X. Células de fusiformes a poligonales entre abundantes linfocitos. Se observa un corpúsculo de Hassal (círculo verde).

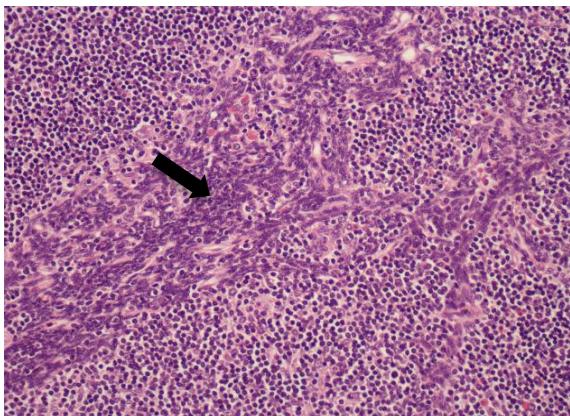


Figura 15. Masa tímica, HE, 20X. Haces de células fusiformes (flecha) entre agregados densos de linfocitos maduros.

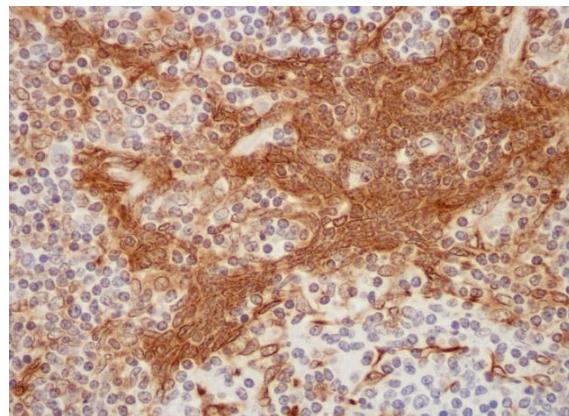


Figura 16. Masa tímica, IHQ, 40X. Las células fusiformes son positivas a pancitoqueratina (AE1/AE3; color marrón).

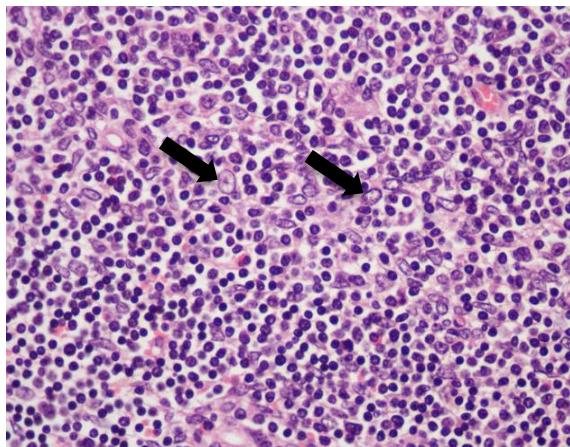


Figura 17. Masa tímica, HE, 40X. Células poligonales y con núcleo oval hipocromático (flechas) entremezcladas con linfocitos.

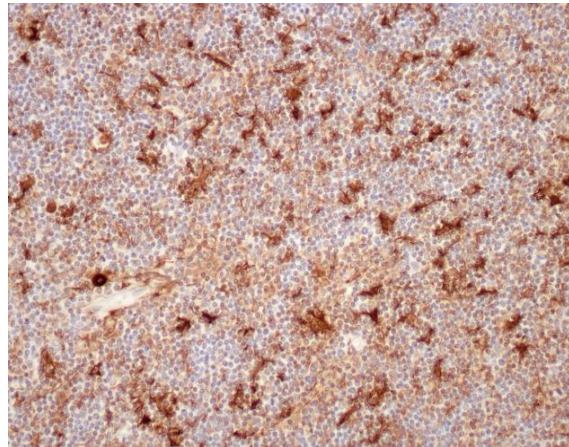


Figura 18. Masa tímica, IHQ, 10X. Las células poligonales son positivas a pancitoqueratina (AE1/AE3; color marrón). Se disponen de manera individual o en pequeños grupos.

6. CONCLUSIONES

-El timoma reportado y descrito en el presente trabajo ha resultado ser uno de los primeros en la especie ovina como se ha podido constatar en la revisión bibliográfica del timoma por la ausencia de literatura específica en dicha especie.

-La principal complicación de esta patología se debe a la compresión de la masa de las estructuras adyacentes como esófago y tráquea e incluso desplazamiento del corazón siendo el tratamiento de elección la escisión quirúrgica.

-En este caso no se han detectado síndromes autoinmunes asociados a timoma tales como la miastenia gravis de los perros y la dermatitis exfoliativa en gatos y cabras.

-En el diagnóstico del timoma se ha resaltado la importancia de pruebas de diagnóstico por imagen como la ecografía y de forma más determinante la TAC, siendo la histopatología clave para la confirmación diagnóstica y para el estudio de la naturaleza de la neoplasia.

CONCLUSIONS

-The thymoma reported and described in this work is one of the first in the ovine species as it has been corroborated in the literature review of the thymoma due to the absence of abundant literature in that species.

-The main complication of this pathology is due to the compression of the adjacent structures such as esophagus and trachea by the mass, and even displacement of the heart has been observed. The treatment of choice is the surgical excision.

-In the present case, there were no autoimmune syndromes associated with thymoma, such as myasthenia gravis in dogs and exfoliative dermatitis in cats.

-The diagnosis of thymoma has highlighted the importance of diagnostic imaging tests such as ultrasound and more importantly CT scan. Histopathology has been the key for laboratory confirmation and for the study of the nature of the neoplasm.

7. VALORACIÓN PERSONAL

En mi opinión la realización del TFG supone enfrentarse por primera vez a un trabajo que por su naturaleza es de mayor envergadura que los realizados durante mi paso por el grado. Para la elaboración puedo destacar que me ha exigido un importante esfuerzo tanto, en la búsqueda de información con relación al tema tratado, así como para gestionar, elegir y sintetizar aquella bibliografía relevante para el mismo. Además de ampliar conocimientos en campos que me eran desconocidos, he reforzado conocimientos adquiridos en mi formación en el grado, especialmente los correspondientes al área de anatomía patológica. Gracias al caso clínico he tenido la oportunidad de ver plasmadas herramientas de diagnóstico que, por la excepcionalidad del caso, se han utilizado. Considero que ha sido un tema que, aunque inicialmente desconocía, ha acabado resultando de gran atractivo e interés y me ha permitido reafirmar mi inclinación por este ámbito de la ciencia veterinaria. De forma más personal me ha supuesto un ejercicio autonomía de planteamiento, planificación y organización de la estructura a desarrollar que considero de gran utilidad para mi futura actividad profesional y personal. Me gustaría agradecer a mis tutores por la atención que me han prestado, al equipo de internos y profesores del SCRUM, en especial a Luis Miguel Ferrer, que me han facilitado de una u otra forma el acceso a la información correspondiente a este caso.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Allan, K., Masters, N., Rivers, S., Berry, K., Routh, A., & Lamm, C. (2014). T-lymphocyte-rich thymoma and myasthenia gravis in a siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *Journal of Comparative Pathology*, 150(2-3), 345-349.
- Aronsohn M. (1985) Canine thymomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15 (4), 55–767.
- Batlivala, T. P., Bacon, N. J., Avery, A. C., Barabas, K., Gunn-Christie, R. G., Conway, J., & Avery, P. R. (2010). Paraneoplastic T cell lymphocytosis associated with a thymoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 491-494.

- Bernard, C., Frih, H., Pasquet, F., Kerever, S., Jamilloux, Y., Tronc, F., Guibert, B., Isaac, S., Devouassoux, M., Chalabreysse, L., Broussolle, C., Petiot, P., Girard, N., Sèze, P. (2015). Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmunity Reviews*, 15(1), 82-92.
- Brandes, K., Fend, F., Monecke, S., Teifke, J. P., Breuer, W., & Hermanns, W. (2004). Comparative morphologic and immunohistochemical investigation of spontaneously occurring thymomas in a colony of European hamsters. *Veterinary Pathology*, 41(4), 346-352.
- Burgess, K. E., DeRegis, C. J., Brown, F. S., & Keating, J. H. (2016). Histologic and immunohistochemical characterization of thymic epithelial tumours in the dog. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(2), 113-121.
- Day, M. J. (1997). Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 38(9), 393-403.
- den Bakker, M. A., Roden, A. C., Marx, A., & Marino, M. (2014). Histologic classification of thymoma: A practical guide for routine cases. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(9), S130.
- Dewey, C. W., Bailey, C. S., Shelton, G. D., Kass, P. H., & Cardinet, Z., G. H. (1997). Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(2), 50-57.
- Ecco, R., Langohr, I. M., Tury, E., Santos Junior, H. L., & Jacobina, G. C. (2006). Mixed thymoma in a cow. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(5), 503-507.
- Florizoone, K. (2005). Thymoma-associated exfoliative dermatitis in a rabbit. *Veterinary Dermatology*, 16(4), 281-284.

Pye G.W., White A., Robbins P.K., Burns R.E, and Rideout B.A. (2010). Preventive medicine success: Thymoma removal in an african spot-necked otter (*lutra maculicollis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 41(4), 732-734.

Gripp, S., Bölke, E. & Orth, K. Wien Klin Wochenschr (2005). Thymoma. *Springer-Verlag*, 117 (18), 620-627.

Hadlow, W. J. (1978). High prevalence of thymoma in the dairy goat report of seventeen cases. *Veterinary Pathology*, 15(2), 153-169.

Kenny, D.E., Baier J., Knightly F., Steinheimer D., Getzy D.M., Shelton G.D. (2004). Myasthenia gravis in a polar bear (*Ursus maritimus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 35(3), 409-411.

Li, W., Chang, H., Jeng, C., Liu, C., Wang, F., Chang, L., & Pang, V. F. (2016b). Concurrent spindle-cell thymoma and thymic cysts in a barbary sheep (*Ammotragus lervia*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 28(6), 744-749.

Maeda, H., Ozaki, K., Fukui, S., & Narama, I. (1994). Thymoma in a java sparrow (*padda oryzivora*). *Avian Pathology*, 23(2), 353-357.

Migaki, G. (1969). Hematopoietic neoplasms of slaughter animals in Comparative Morphology of Hematopoietic Neoplasms. *National Cancer Institute Monograph*, 32, 121-151.

Marx, A., Chan, J. K. C., Coindre, J., Detterbeck, F., Girard, N., Harris, N. L., Ströbel, P. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of tumors of the thymus: Continuity and changes. *Journal of Thoracic Oncology*, 10 (10), 1383-1395.

Marx, A., Ströbel, P., Badve, S. S., Chalabreysse, L., Chan, J. K. C., Chen, G., Travis, W. D. (2014). ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic

carcinoma: Refined definitions, histological criteria, and reporting. *Journal of Thoracic Oncology*, 9 (5), 596-611.

Masaoka, A., Monden, Y., Nakahara, K., Tanioka T. (1981). Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*, 48 (11), 2485-2492.

Muller-Hermelink H.K., Engel P., Kuo T.T., Ströbel Ph., Marx A., Harris N.L., Möller P., Menestrina F., Shimosato Y., Asamura H., Masaoka A., Sabin L.H. (2004). Tumors of the thymus: Introduction. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Travis WJ, Brambilla E., Müller-Hermelink HK., Harris C.C. Eds., International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, 152-172.

Okumura, M., Shiono, H., Minami, M., Inoue, M., Utsumi, T., Kadota, Y., Sawa, Y. (2008). Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 56(1), 10-16.

Parker G.A, Casey H. W. (1976). Thymomas in domestic animals. *Veterinary Pathology*, 13 (5), 353-364.

Pellegrini N, Pierotti P. (1961) Contributo alla conoscenza dei tumori del mediastino anteriore. *Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa* 14, 73–95.

Pye G.W, White A., Robbins P.K., Burns R.E, and Rideout B.A. (2010). Preventive medicine success: Thymoma removal in an african spot-necked otter (*Lutra maculicollis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 41(4), 732-734.

Robat, C. S., Cesario, L., Gaeta, R., Miller, M., Schrempp, D., & Chun, R. (2013). Clinical features, treatment options, and outcome in dogs with thymoma: 116 cases (1999–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(10), 1448-1454.

Rostkowski, C. M., Stirzinger, T., & Baird, J. D. (1985). Congestive heart failure associated with thymoma in two nubian goats. *The Canadian Veterinary Journal*, 26(9), 267.

Rottenberg, S., von Tscharner, C., & Roosje, P. J. (2004). Thymoma-associated exfoliative dermatitis in cats. *Veterinary Pathology*, 41(4), 429-433.

Scorsetti, M., Leo, F., Trama, A., D'Angelillo, R., Serpico, D., Macerelli, M., Garassino, M. C. (2016). Thymoma and thymic carcinomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 99, 332-350.

Smith, A. N., Wright, J. C., Brawner, J., W R, LaRue, S. M., Fineman, L., Hogge, G. S., Duda, L. E. (2001). Radiation therapy in the treatment of canine and feline thymomas: A retrospective study (1985-1999). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(5), 489-496.

Téllez Zenteno, J. F., Morales Buenrostro, L. E., & Torre Delgadillo, A. (2000). Pathogenesis of myasthenia gravis. *Revista de investigación clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*, 52(1), 80.

Valli V.E.O., Bienzle D., Kiupel M., Bienzle D., Wood R.D. (2017). Hematopoietic System. In: Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol.3. 5th Edit., Maxie Grant, Eds., Elsevier, Edinburgo, pp 107-109.

Valli VE., Bienzle D., Meueten D.J., Linder K.E (2016) Tumors of the Hemolymphatic System. In: Tumors in domestic animals, 5th Edit., Meueten D.J, Eds John Wiley & sons, Ames (Iowa), pp 305-307.

Vincent, A., Solleveld, H. A. (1981). Absence of anti-acetylcholine receptor antibodies in *Praomys (mastomys) natalensis*. *Clinical and Experimental Immunology*, 43(1), 94-98.

Zitz, J. C., Birchard, S. J., Couto, G. C., Samii, V. F., Weisbrode, S. E., & Young, G. S. (2008). Results of excision of thymoma in cats and dogs: 20 cases (1984–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(8), 1186-1192.