

Recurrencia de timoma con invasión pleural en un paciente con miastenia gravis y aplasia pura de glóbulos rojos: reporte de caso

Recurrence of thymoma with pleural invasion in a patient with myasthenia gravis and pure red blood cell aplasia: a case report

Sonia Pilar Rodríguez⁽¹⁾; Claudia Patricia Zuluaga⁽¹⁾; Luis Felipe Uriza C.⁽²⁾; Jully Mariana Sánchez M.⁽³⁾

RESUMEN

Los timomas son tumores tímicos de células epiteliales, que exhiben en su mayoría diversas características morfológicas. Se conoce de su asociación con enfermedades autoinmunes tales como miastenia gravis, aplasia pura de glóbulos rojos, lupus eritematoso sistémico, hipogamaglobulinemia o pénfigo foliáceo.

Debido a que no es frecuente la presentación de la tríada timoma- miastenia gravis- aplasia pura de glóbulos rojos, se hará la presentación de un caso con la correspondiente discusión y revisión de la literatura.

Palabras clave: Timoma, miastenia gravis, aplasia.

ABSTRACT

Thymomas are thymic tumors that arise from epithelial cells, they have different morphological characteristics. It is known for its association with autoimmune diseases such as myasthenia gravis, pure red cell aplasia, systemic lupus erythematosus, or hipogamaglobulinemia pemphigus foliaceus.

The association thymoma-myasthenia gravis-pure red cell aplasia is a rare one, there will be a case report with the corresponding discussion and review of the literature.

Key words: thymoma, myasthenia gravis, aplasia

Rev. Colomb. Neumol. 2008; 20(2): 61-67

INTRODUCCIÓN

Dentro de los tumores mediastinales, el 15% de ellos está representado por timomas (1). Este, es un tumor que se caracteriza por una progresión indolente con características histológicas relativamente benignas, que puede llegar a invadir estructuras locales y con rareza, producir metástasis.

Una especial particularidad de esta neoplasia es su asociación con diversas condiciones autoinmunes, describiéndose en la literatura al menos 20 «síndromes paratímicos» como miastenia gravis y aplasia pura de glóbulos rojos.

La miastenia gravis es una entidad que se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos contra los recep-

(1) Residentes de Radiología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

(2) Jefe de Unidad de Ecografía. Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

(3) Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dra. Alejandra Cañas, Unidad de Neumología, Hospital San Ignacio, Carrera 7 No. 40-62 6º piso. Correo electrónico: alejacanas@hotmail.com

Recibido: Febrero 2008. Aceptado: Mayo 2008.

tores post-sinápticos de acetilcolina en las uniones neuromusculares. Los pacientes suelen manifestar visión borrosa, disfagia y/o debilidad muscular. Se asocia con aproximadamente 30% de los casos de timoma y la mayoría de los pacientes con miastenia gravis puede tener algún grado de anormalidad en el timo, como hiperplasia tímica en el 60- 70% de los casos, o timoma (10- 12%). Esta asociación cobra especial interés cuando luego de la resección de un timoma, ocurre una mejoría de la miastenia gravis (2, 3).

En cuanto a la aplasia pura de glóbulos rojos, la otra manifestación que se discutirá en esta presentación, es una entidad que se caracteriza por la presencia de anemia normocítica, reticulocitopenia y severa hipoplasia de la línea eritroide en la médula ósea, con preservación de la línea blanca y megacariocítica (4). Cerca del 50% con aplasia pura de glóbulos rojos tiene timoma, sin embargo, esta entidad sólo ocurre en 5% de los pacientes con timoma. La remisión de la aplasia ocurre sólo en 25-30% de estos pacientes luego de realizada la resección del tumor, y es posible que esta se pueda desarrollar muchos años después de realizada la timectomía (5).

Contamos en esta oportunidad, con un caso que permitirá revisar algunos aspectos relevantes de este tipo de neoplasia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 61 años cuya historia médica se inició en el año de 1999, luego de haberse encontrado en una radiografía de tórax una masa mediastinal, por lo que fue llevado a esternotomía con resección de una masa que midió 30x 24x 17cm, y que pesó 1583 gramos cuya patología mencionaba que se trataba de un timoma mixto con invasión capsular y calcificaciones. Mitosis menores a 3 en 40x. Se realizó además hemitiroidectomía izquierda donde se encontró un adenoma de Hurtle. Estuvo en seguimiento en otra institución y a partir del año 2005, comienza a venir a sus controles en el Hospital Universitario de San Ignacio. En esta oportunidad fue valorado por Neurología debido a que el paciente presentaba ptosis palpebral derecha y debilidad muscular. Se consideró cuadro de miastenia gravis y se dio manejo con mestinón y prednisolona con mejoría de la sintomatología.

El seguimiento por parte de Cirugía de Tórax se llevó a cabo semestralmente. No se presentaron cambios sino hasta marzo del año 2007 cuando se encontró una lesión sobre la pared torácica. Se ordenó una escanografía de tórax en donde se observó una masa con densidad de tejidos blandos de bordes mal definidos en el mediastino anterior (Figura 1), y con cambios por

neumonitis en el campo de aplicación de radioterapia previa (Figura 2). Se observó, además, la presencia de un nódulo redondeado de 2x2 cm en el seno cardiofrénico derecho (Figura 3) y otro nódulo pleural de 5x3cm en la base del hemitórax izquierdo (Figura 4).

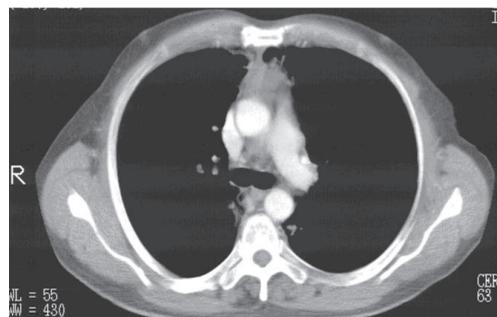


Figura 1. Presencia de una masa con densidad de tejidos blandos y de bordes mal definidos en el mediastino anterior.

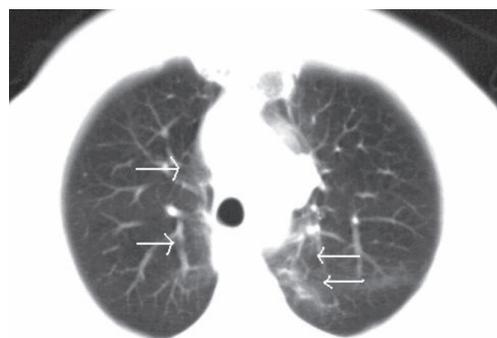


Figura 2. En el parénquima pulmonar existen cambios por neumonitis en el campo de radioterapia (flechas blancas).

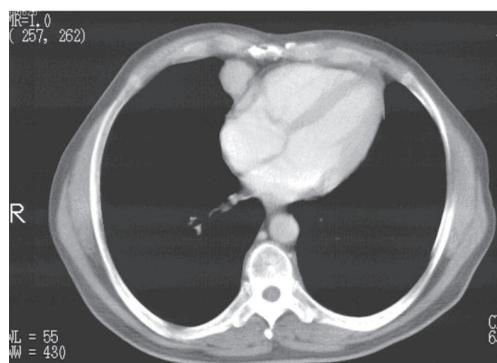


Figura 3. Se observa un nódulo redondeado, de contornos lisos que mide 2x2 cm en el seno cardiofrénico derecho.

Se decide en ese momento llevar a biopsia (Figura 5) en cuyo estudio histopatológico se encuentra la presencia de mezcla de elementos epiteliales (CK+) y linfoides con predominio de células T (CD3 y CD99+). Se observaron escasas células linfoides B CD20+ en focos de diferenciación medular (Figura 6). Se hace diagnóstico de Timoma tipo B2. Ante esta situación, se inició manejo con radioterapia.

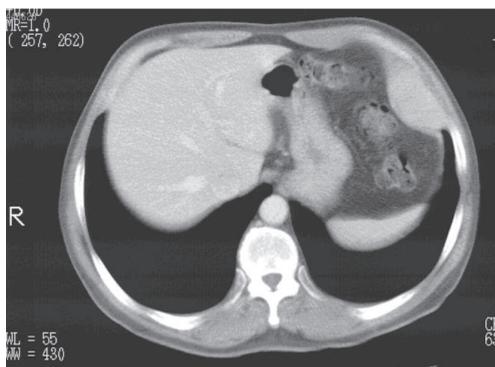


Figura 4. Hay otro nódulo pleural de 5x3cm en el receso costofrénico anterior izquierdo.

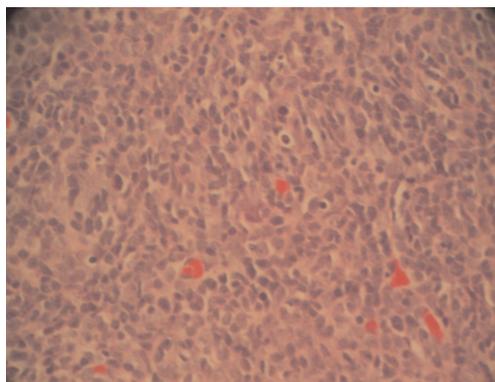


Figura 5. Se observa una mezcla de elementos epiteliales CK positivo y linfoides con predominio de células T CD3 y CD 99 positivos.

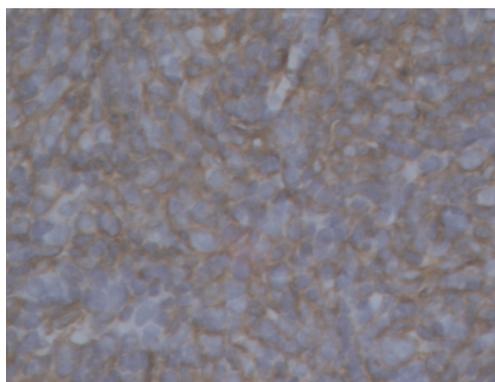


Figura 6. Hay escasas células linfoides B CD 20 positivas en focos de diferenciación medular.

Cinco meses después, se encontró anemia, que fue estudiada hasta concluirse que esta era debida a aplasia pura de glóbulos rojos, asociándose quimioterapia en el manejo.

DISCUSIÓN

El timoma es la neoplasia primaria más frecuente del timo y es la masa que más comúnmente compromete el mediastino anterior (1, 6-8). Es un tumor infrecuente con una incidencia aproximada de 0,13 casos por 100.000 (9).

Suele presentarse en adultos, encontrándose en un 70% entre la quinta y sexta década de la vida, afectando en igual proporción a hombres y a mujeres (8). Se caracteriza por tener una progresión indolente, pero en ocasiones, la sintomatología está dada por compresión mecánica de estructuras mediastinales adyacentes como tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago y vena cava superior, causando dolor, disnea, disfonía, tos, disfagia e ingurgitación yugular.

En algunos pacientes, el timoma se asocia con enfermedades sistémicas como la miastenia gravis, la aplasia pura de glóbulos rojos, la hipogamaglobulinemia, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades endocrinas o cutáneas. Estas condiciones se han denominado «síndromes paratímicos» y se asocian con el timoma hasta en el 40% de los casos (6-8).

En 50% de los pacientes el diagnóstico de timoma se sugiere por el hallazgo incidental en la radiografía de tórax de una masa en mediastino anterior. Se dice que un tumor tímico (cualquiera que sea su origen), es una masa que deforma la configuración bilobulada del órgano normal (7, 10).

En cuanto a sus características macroscópicas, el timoma, suele ser una masa redondeada u ovoide, de contornos lisos o lobulados que deforma los contornos del timo. Tiene crecimiento lento y el tamaño suele oscilar entre 5 y 10 cm en el momento del diagnóstico. Si hay áreas de necrosis o hemorragias estas le otorgan a la masa una apariencia heterogénea, y con el tiempo pueden progresar a zonas quísticas (8).

Un tercio de los timomas son realmente invasivos y comprometen las estructuras mediastinales adyacentes. La invasión pleural es la más frecuente, también puede extenderse al pulmón, pericardio, corazón o al espacio subpleural, originando así implantes tumorales pleurales, que se han denominado como «drop metastases» (8). También se han reportado casos de siembras trasdiafragmáticas. Las metástasis a distancia son muy infrecuentes (6).

El timoma es esencialmente una neoplasia epitelial tímica primaria que puede estar delimitada por una cápsula fibrosa gruesa, o que puede invadir localmente el tejido adyacente, denominándose bien sea, timoma encapsulado o timoma invasivo. Ninguno de los dos tipos presenta características histológicas de malignidad y no deben ser confundidos con el carcinoma tímico.

Histopatológicamente se subdividen según el predominio celular en linfocítico, epitelial o bifásico. El patrón bifásico es el más común, seguido por el de predominio linfocítico (6).

La clasificación histológica del timoma que se utiliza en la actualidad es la de la Organización Mundial de la Salud que se desarrolló en el año 1999. En ella, se acordó en consenso un sistema de clasificación basado en la morfología de las células epiteliales, así como la relación linfocitaria/epitelial. En este sistema, los timomas fueron divididos en dos grupos dependiendo si las células epiteliales y su núcleo tenían una forma fusiforme u oval (tipo A) o si estas células tenían una apariencia dendrítica o abombada (tipo B). Los tumores que combinaban estas dos situaciones se designaron como tipo AB. De manera más detallada la clasificación tiene en cuenta las siguientes particularidades (11):

Tipo A: tumor compuesto por una población homogénea de células epiteliales neoplásicas con forma fusiforme u oval, sin atipia nuclear y acompañado por algunos o en ausencia de linfocitos no neoplásicos.

Tipo AB: tumor con focos con las características del tipo A mezclados con focos ricos en linfocitos. La diferenciación de estos dos patrones puede estar bien delineada o no muy bien marcada.

Tipo B1: tumor que recuerda al timo funcional en el que se combinan grandes extensiones con apariencia casi indistinguible de la corteza tímica normal con áreas semejantes a la médula del timo.

Tipo B2: tumor en el cual el componente epitelial neoplásico aparece esparcido, con células abombadas que poseen un núcleo vesicular y nucleolo diferenciado entre una población densa de linfocitos. Los espacios perivasculares son comunes.

Tipo B3: tumor compuesto principalmente de células epiteliales con forma redondeada o poligonal que exhibe atipia leve, mezclado con un componente menor de linfocitos. Son comunes los focos de metaplasia escamosa y los espacios perivasculares.

La estadificación en cambio, se guía por el sistema de Masaoka (12) y se caracteriza por:

Estadio I: las células neoplásicas no presentan invasión capsular macroscópica o microscópicamente (Sobrevida a los 5 años: 96- 100%).

Estadio II: hay invasión microscópica de la cápsula, o macroscópica de la grasa mediastinal o de la pleura mediastinal (Sobrevida a los 5 años: 86- 95%).

Estadio III: invasión macroscópica de órganos adyacentes (pericardio, grandes vasos, pulmón). (Sobrevida a los 5 años: 56- 69%).

Estadio IV: supervivencia a los 5 años del 11- 50%.

IVA: diseminación pleural o pericárdica. (Sobrevida a los 5 años del 11- 50%).

IVB: metástasis hematogena o linfática a distancia.

En relación a la determinación del pronóstico de acuerdo a tipo histológico versus estado del tumor, el estudio de Seul mencionó que de acuerdo a un análisis multivariable los subtipos A- B2 vs B3 vs C podría predecir la supervivencia relacionada con el tumor, pero la estadificación según Masaoka era el factor pronóstico más importante que afectaba la supervivencia postoperatoria ($p= 0,026$) (13).

En cuanto a la radiografía de tórax, esta tiene el chance de detectar masas en el mediastino anterior en el orden de 85- 90%. En el caso del timoma, se ha mencionado que el 23% de los casos no es detectado en una proyección posteroanterior (14).

A medida que aumenta el tamaño de la masa, se encuentra una alteración usualmente unilateral del contorno mediastinal en la proyección posteroanterior. Cuando esta se ubica en el ángulo cardiofrénico puede simular cardiomegalia (8).

En la proyección lateral se observa una masa en el mediastino anterior. En los casos en que la capsula del timoma está calcificada se puede observar una línea delgada radiodensa y periférica, pudiéndose ver también algunos focos de calcificaciones dispersas en la masa.

En sujetos normales el timo es detectable hasta los 30 años de edad en el 100%. Entre los 30 y 49 años en el 73%, y en los mayores de 49 años en el 17% (15). Ante esto, es más fácil diferenciar una masa en el mediastino anterior en pacientes mayores (Figuras 7 y 8).

Naidich (16) propone como criterios para diferenciar un timoma del timo normal que se tengan en cuenta las siguientes características:

Timoma:

- Paciente mayor de 30 años.
- Masa esférica o lobulada con bordes redondeados.
- Atenuación de la masa igual o mayor a la del músculo de la pared torácica.
- Lesión rodeada por grasa.
- Presencia de calcificación.
- Unilateral o en la línea media.

Timo normal:

- Paciente menor de 20 años.
- «Masa» elongada con longitud mayor que el ancho, como es lo característico del lóbulo tímico típico.
- «Masa» difusamente infiltrada por grasa.
- Escasez de grasa tímica (La lesión representa timo con involución tardía).
- Ausencia de calcificación
- Prominencia bilateral de tejidos blandos sobre las localizaciones usuales de los lóbulos tímicos.



Figura 7. Radiografía de tórax de una mujer de 54 años con diagnóstico de miastenia gravis y radiografía de tórax normal.

Tabla 1. Valores normales del ancho de los lóbulos típicos de acuerdo a la edad.

Edad (años)	Longitud (cm)	Desviación estándar
6-19	1	±0.4
20-29	0.75	±0.19
30-39	0.6	±0.17
40-49	0.6	±0.21
49	0.5	±0.21

La masa puede estar parcialmente rodeada por grasa mediastinal o puede reemplazarla completamente sin que indique invasión. Tras la administración de medio de contraste presenta un realce homogéneo siempre y cuando no existan zonas de necrosis o sangrado, las cuales tienen una densidad variable y, algunas veces, cambios quísticos. Las calcificaciones dispersas o de la cápsula se observan adecuadamente en la escanografía (6-8).

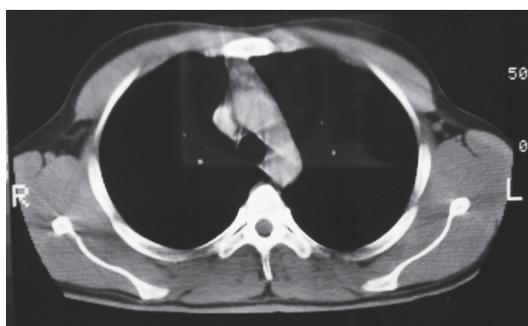


Figura 8. En la escanografía hay una masa mediastinal anterior a nivel del arco aórtico.

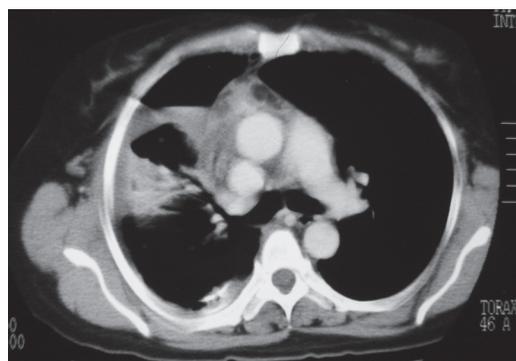


Figura 9. Existe una masa heterogénea que compromete el mediastino anterior a nivel de la arteria pulmonar izquierda.

En la tabla 1 se muestran los valores normales del ancho de los lóbulos tímicos, el cual se correlaciona mejor para diagnosticar la hiperplasia tímica que el largo de los mismos (7,15)

El timoma generalmente se presenta como una masa homogénea o heterogénea, de bordes lisos o lobulados con densidad de tejidos blandos localizada en el mediastino anterior, más comúnmente adyacente a la aorta y a la arteria pulmonar (Figura 8). Este puede protruir a un lado del mediastino (Figuras 9, 10 y 11) y menos frecuentemente a ambos lados (6-8).

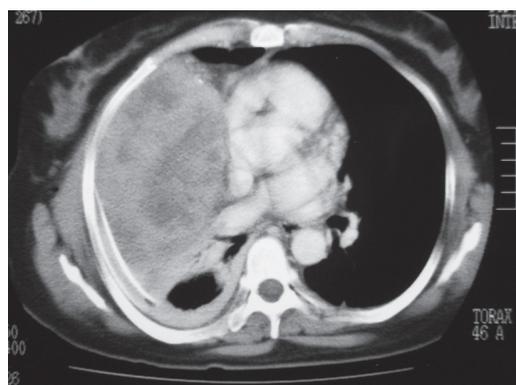


Figura 10. La masa se extiende lateral e inferiormente hacia el hemitórax izquierdo, desplazando el pulmón en sentido posterior y causando una atelectasia secundaria.

Existe una masa heterogénea que compromete el mediastino anterior a nivel de la arteria pulmonar izquierda.

La masa se extiende lateral e inferiormente hacia el hemitórax izquierdo, desplazando el pulmón en sentido posterior y causando una atelectasia secundaria.

El timoma invasivo puede presentar contornos mal definidos e invadir las estructuras vasculares o el parénquima pulmonar; sin embargo la ausencia de los planos grasos adyacentes no significa necesariamente invasión.

Cuando el timoma invasivo compromete la pleura o el pulmón, este compromiso suele ser unilateral.

La resonancia magnética es útil para caracterizar las masas mediastinales y su relación con las estructuras adyacentes. Los timomas son masas iso-intensas con respecto al músculo en imágenes potenciadas en T1 e hiperintensas en imágenes potenciadas en T2. Los quistes con alto contenido de agua son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (8).

También ha sido útil la valoración de las alteraciones tímicas en pacientes con miastenia gravis. Utilizando las secuencias de supresión grasa con gradiente químico, mostrando una pérdida de la intensidad de señal en fase opuesta con respecto a las imágenes en fase. En un estudio realizado con 23 pacientes con hiperplasia y 18 pacientes con neoplasia tímica (once pacientes con timomas, cinco con carcinomas tímicos y dos con linfomas tímicos) se encontró que el gradiente químico es menor en los pacientes con hiperplasia 0,614 (con una desviación estándar de $\pm 0,13$) que en los pacientes con neoplasias 1,026 (con una desviación estándar de $\pm 0,039$). Sin embargo se necesitan estudios con mayor cantidad de pacientes para corroborar estos hallazgos (17).

Los estudios por medicina nuclear con Talio 201 y tomografía por emisión de fotón único –SPECT- permiten también valorar las alteraciones tímicas en pacientes con miastenia gravis. Tras la administración del talio intravenoso se toman imágenes a los 15 y a 80 minutos (18). El timoma capta el talio ávidamente en las imágenes tempranas y tardías, mientras que en la hiperplasia tímica la captación es mayor en las imágenes tardías que en las tempranas. Los valores son 0,96 y 1,09 para el timo normal, 1,14 y 1,65 para la hiperplasia tímica y 1,87 y 2,03 cuentas en las imágenes tempranas y tardías respectivamente.

Finalmente, en relación al tratamiento, este debe realizarse de acuerdo al estado clínico del tumor. La cirugía sigue siendo el pilar fundamental del manejo del timoma, donde el principal factor pronóstico es la

capacidad de realizar la completa resección de la lesión. Los timomas responden a la radioterapia y la quimioterapia. El valor de la radioterapia en el post-operatorio es cuestionable, pero se sabe de su valor en aquellos casos donde no se puede realizar resección quirúrgica completa. La terapia multimodal con quimioterapia preoperatoria y radioterapia/quimioterapia en el post-operatorio parece incrementar la sobrevida en los casos de timoma avanzado (19).

CONCLUSIONES

El caso aquí presentado es de especial interés debido a las siguientes consideraciones:

- *La tríada timoma- miastenia gravis- aplasia de glóbulos rojos es inusual.*

Es ampliamente conocido el hecho que casi un 15% de los pacientes con miastenia gravis tiene timoma, bien sea benigno o maligno y que aproximadamente el 35% de los pacientes con timoma tiene miastenia gravis (20).

En el caso de la asociación de aplasia pura de glóbulos rojos con timoma se ha reportado que esta ocurre en el orden del 10% al 15% de los casos. La mayoría de estos, ocurren en adultos y se asocia más con el tipo histológico de timoma donde se presentan células fusiformes, o tipo mixto de células fusiformes con componente linfocítico (21). La remisión de la aplasia ocurre en 25% - 30% de los pacientes luego de resección del timoma.

La triada como tal, no es muy común, sobretodo de manera simultánea. Mizobuchi hace 10 años, en un reporte de caso, logró mencionar la existencia de 28 casos reportados en la literatura (22) y a partir de esa fecha solo se encontraron 2 reportes adicionales en Pubmed.

- *El desarrollo de miastenia gravis y de aplasia pura de glóbulos rojos es extremadamente raro luego de realizado el manejo quirúrgico del timoma.*

Esta situación solo se presentó luego de realizada la timectomía en 2 de los 28 casos analizados por Mizobuchi (23). El caso que aquí presentamos menciona la secuencia timectomía- miastenia gravis- timoma invasivo a pleura recurrente y aplasia de glóbulos rojos, proponiéndose que tanto la miastenia como la aplasia se desarrollaron como consecuencia de la recurrencia lenta y progresiva del timoma.

Es mucho más frecuente que en la secuencia de eventos, la miastenia gravis preceda a la aplasia de glóbulos rojos, desconociéndose hasta el momento la razón de esta particularidad. Dentro de los factores de

riesgo para desarrollar la aplasia luego de la timectomía en pacientes que tienen, además, miastenia gravis se mencionan el compromiso bulbar y niveles altos de anticuerpos contra receptores de acetilcolina (24).

- *La recurrencia del timoma suele verse mucho más en pacientes con tipos histológicos B3 o C.*

El caso presentado demostró recurrencia de la enfermedad 8 años después de realizada la timectomía, manifestada, como ya se anotó, con compromiso pleural. De 100 casos estudiados por el grupo de Sonobe (23), se mencionó la recurrencia del timoma en 9 pacientes: 7 con diseminación pleural, uno con compromiso de ganglios mediastinales y otro con metástasis hepáticas y óseas, anotando, además, que ninguno de los pacientes con tipo A, AB o B1 demostraron recurrencia, lo cual se relacionó con tasas libres de recurrencia a los 15 años de 100%, que tendía a disminuir hasta el 66,7% en los tipo B2.

- *En los casos de timoma, situaciones tales como el tamaño del tumor (mayor de 10cm), tipo histológico, presencia de metástasis, edad, y la presencia de un síndrome paraneoplásico hematológico, son de importancia para predecir la sobrevida.*

El caso descrito, cuenta con todas estas situaciones descritas, lo cual influenciará su pronóstico.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Yuly Ramírez Residente de Patología del Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C.

BIBLIOGRAFÍA

- Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, Harper CM, Coles dT. Thymoma. Mayo Clin Proc 1993; 68: 1110- 1123.
- Onodera H, Tohoku. The role of the thymus in the pathogenesis of myasthenia gravis. J Exp Med 2005; 207: 87- 98.
- Riedel RF, Burfeind WR Jr. Thymoma: Benign appearance, malignant potential. The Oncologist 2006; 11: 887- 894.
- Ammus SS, Yunis AA. Acquired pure red cell aplasia. Am J Hematol 1987; 24: 311- 326.
- Di Mario A, De Stefano V, Mele L, Musuvuci E, Leone G. Successful treatment with cyclosporine A of pure red cell aplasia occurring 11 years after thymectomy. Eur J Haematol 1998; 61: 221- 222.
- Truong MT, Sabloff BS, Gladish GW, Whitman GJ, Munden RF. Radiologic- Pathologic conferences of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Invasive Thymoma. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 1504.
- Baron RL, Lee JK, Sagel SS, Levitt RG. Computed tomography of the abnormal thymus. Radiology 1982; 142: 127- 134.
- Rosado de Christenson ML, Galobardes J, Moran CA. Thymoma: Radiologic- pathologic correlation. Radiographics 1992; 12: 151- 68.
- Chu KC, Horm JW, Smart Cr. Estimating cancer mortality rates from SEER incidence and survival data. Public Health Rep 1990; 105: 36- 46.
- Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, Yamada T, Shuke N, Okizaki A, Nagasawa K, Sugimori H, Aburano T. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: Differentiation with chemical shift MR imaging. Radiology 2007; 243: 869- 876.
- Rosai J, Sobin LH. Histological typing of tumours of the thymus. International histological classification of tumours, 2nd edition. New York: Springer, 1999.
- Masaoka A, Monden Y, Ankara K, Tanioka T. Follow- up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981; 48: 2485- 2492.
- Kim DJ, Yang WI, Choi SS, Kim KD, Chung KY. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors. A clinicopathologic study of 108 patients and literature review. Chest 2005; 127: 755- 761.
- Rosenow EC III, Hurley BT. Disorders of the thymus. A review. Arch Intern Med 1984; 144: 763- 770.
- Baron RL, Lee JK, Sagel SS, Peterson RR. Computed tomography of the normal thymus. Radiology 1982; 142: 121- 125.
- Naidich DP, Müller NL, Zerhouni EA. Mediastinum. En: Naidich DP, Müller NL, Zerhouni EA. Computed Tomography and Magnetic Resonance of the thorax. Tercera edición. Filadelfia: Lippincott- Raven publishers; 1999: 37- 160.
- Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, Yamada T, Shuke N, Okizaki A, Nagasawa K, Sugimori H, Aburano T. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: Differentiation with chemical shift MR imaging. Radiology 2007; 243: 869- 876.
- Higuchi T, Taki J, Kinuya S, Yamada M, Kawasuji M, Matsui O et al. Thymic lesions in patients with myasthenia gravis: Characterization with Thallium 201 Scintigraphy. Radiology 2001; 221: 201-206.
- Kondo K. Optimal therapy for thymoma. J Med Invest 2008; 55: 17- 28.
- Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR Jr. Thymoma: Update for the new millenium. The Oncologist 2001; 6: 239- 246.
- Dessypris EM. The biology of pure aplasia. Semin Hematol 1991; 28: 275- 284.
- Suzuki S, Nogawa S, Tanaka K, Koto A, Fukuuchi Y, Kuwana M. Initial predictors of development of pure red cell aplasia in myasthenia gravis after thymectomy. Clin Neurol Neurosurg 2003; 106: 16- 18.
- Mizobuchi S, Yamashiro T, Nonami Y, Yamamoto A, Kume M, Nakaya H et al. Pure red cell aplasia and myasthenia gravis with thymoma: A case report and review of the literature. Jpn J Clin Oncol 1998; 28: 696- 701.
- Sonobe S, Miyamoto H, Izumi H, Nobukawa B, Futagawa T, Yamazaki A et al. Clinical usefulness of the SHO histological classification of thymoma. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2005; 11: 367- 373.