

Timom u psa

Thymoma in a dog



Gudan Kurilj, A.

Sažetak

Timus je organ sastavljen od epitelnog i limfoidnog tkiva. Neoplazme timusa mogu nastati iz obiju komponenti, a timomi se razvijaju iz epitelne komponente i obično su benigni. Najčešće sporo rastu, inkapsulirani su i rijetko metastaziraju. Klinički, životinje s timomom pokazuju znakove prisutnosti tvorbe koja zauzima prostor u prsnoj šupljini, poput respiratornog distresa i edema u ventralnom dijelu glave i vrata. Histološki su vrlo varijabilni, što otežava njihovu dijagnostiku i klasifikaciju. U ovom je radu opisan histopatološki nalaz timoma u kuje stare 10 godina. Tumor je dostavljen na histopatološku pretragu u Zavod za veterinarsku patologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ključne riječi: pas, timom, histopatologija, imunohistokemija

Abstract

66

The thymus is an organ composed of epithelial and lymphoid tissue. Thymic neoplasms can arise from both components, and thymomas develop from the epithelial component and are usually benign. They usually grow slowly, are encapsulated and rarely metastasize. Clinically, animals with thymoma have signs consistent with a space-occupying mass in the thoracic cavity, such as respiratory distress, and edema in the ventral part of the head and neck. Histologically, they are very variable, which makes their diagnosis and classification difficult. This report presents the histopathological finding of a thymoma in a 10-year-old female dog. The tumor was submitted for histopathological examination to the Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb.

Key words: dog, thymoma, histopathology, immunohistochemistry

Anamneza

Kuja, zlatni retriever, stara 10 godina, dulje je vrijeme pokazivala simptom kašlja koji nije prolazio unatoč terapiji antibioticima. Nakon radiološke dijagnostike utvrđeno je da životinja ima tvorbu u medijastinumu koja dislocira srce i dušnik. Učinjena je punkcija mase i razmazi su dostavljeni na citološku pretragu. Međutim, u razmazima je bila prisutna samo obilna krvna kontaminacija bez drugih specifičnih stanica koje bi upućivale na patološki proces. Životinja je podvrgnuta kirurškom zahvatu uklanjanja tvorbe koja je dostavljena na histopatološku pretragu.

Makroskopski nalaz prikazan je na slici 1.

Histopatološki nalaz prikazan je na slikama 2 i 3.

Morfološka dijagnoza

Timom

Makroskopski nalaz

Na histopatološku pretragu dostavljena je tvorba fiksirana u formalinu, mekoelastične konzistencije, veličine 18 x 20 cm, s velikom središnjom cističnom šupljinom (slika 1).

dr. sc. Andrea GUDAN KURILJ, dr. vet. med., redovita profesorica, dipl. ECVP, Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet Sveučilište u Zagrebu. Dopisna autorica: agudan@vef.unizg.hr

Histopatološki nalaz

Nalazi se gusta stanična neoplazma koja se sastoji od poligonalnih do povremeno izduženih stanica koje rastu u malim gnjezdima i trabekulama poduprte finom fibrovaskularnom stromom (slika 2). Neoplastične stanice imaju različito jasne granice između stanica, a obilježava ih umjerena količina granularne eozinofilne citoplazme i okruglaste do ovalne jezgre s fino zrnatim kromatinom i mjestimice vidljivom jednom jezgrićom. Stanice pokazuju umjerenu anizocitozu i anizokariozu, a broj mitozâ je nizak (oko 1/10 vidnih polja velikog povećanja (2,37 mm²)). Gnjezda i trabekule neoplastičnih stanica razdvojeni su i okruženi obilnim infiltratom malih limfocita. Imunohistokemijski, sve neoplastične stanice pokazuju intenzivno pozitivno citoplazmatsko bojenje na citokeratin AE1/AE3 (slika 3); većina limfocita pokazala je intenzivno membransko bojenje na CD3 protutijelo (T-limfociti).

Komentar

Timus je organ sastavljen od epitelnog i limfoidnog tkiva koji imaju različito razvojno podrijetlo (Valli i sur., 2016.). Epitelne stanice potječu iz endoderma treće i četvrte branhijske vrećice, a limfociti su podrijetlom iz koštane srži (Aronson, 1985.). Kod većine vrsta timus dostiže maksimalan razvoj otprilike u vrijeme puberteta. Normalno, timus se povlači u odrasloj dobi, a to se povlačenje može ubrzati tijekom teške ili kronične bolesti, ali nikada u potpunosti ne nestaje (Valli i sur., 2016.).

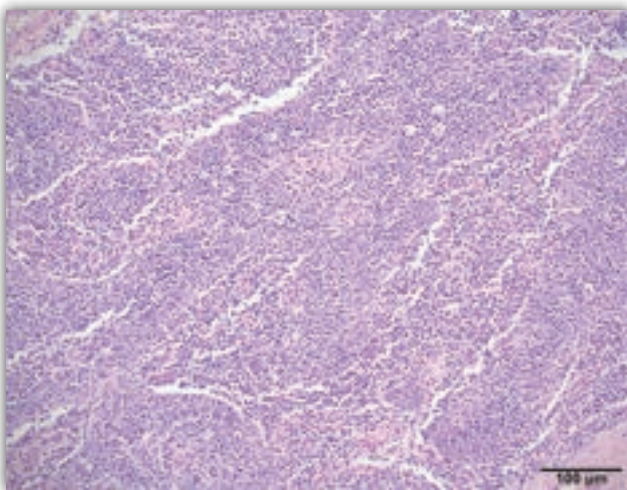
Primarne neoplazme timusa relativno su rijetke. Najčešće neoplazme uključuju epitelne tumore timu-

sa (timomi i karcinomi timusa) i limfome timusa. Rijetko neoplazme uključuju tumore zametnih stanica epitela timusa (Valli i sur., 2016.).

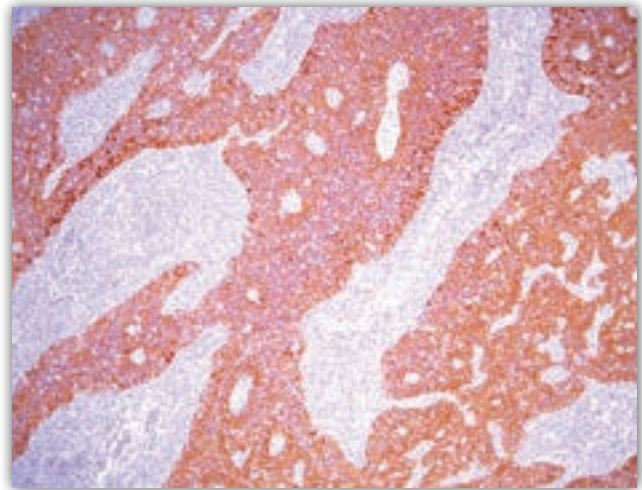
Timom je neoplazma koja se nalazi u prednjem medijastinumu i sastoji se od epitela timusa u kojem postoje različiti stupnjevi benigne limfocitne infiltracije. Opisan je u pasa, goveda, mačaka, konja, svinja, koza i ovaca. Histološka je značajka timoma da nema jasnog kortikomedularnog spoja koji je vidljiv u zdravom timusu. Obično se uočavaju makroskopske i mikroskopske ciste ispunjene proteinima. Histološki su vrlo varijabilni, što otežava njihovu dijagnostiku i klasifikaciju. Pri slanju na histopatološku pretragu potrebno je dostaviti cijelu tvorbu ili više isječaka s



Slika 1. Tvorba veličine 18 x 20 cm s velikom središnjom cističnom šupljinom.



Slika 2. Timom – otočići i trabekule neoplastičnih epitelnih stanica okruženi brojnim ne-neoplastičnim limfocitima. Hemalaun-eozin bojenje, x 20.



Slika 3. Timom – otočići i trabekule neoplastičnih epitelnih stanica pozitivno obojenih na protutijelo citokeratin AE1/AE3 (pozitivna reakcija smeđe boje). Imunohistokemija, DAB, x 10.

Tablica 1. Klasifikacija timusnih epitelnih neoplazmi Svjetske zdravstvene organizacije za primjenu u životinja (prema Valli i sur., 2016.).

Histološki podtip	Histološki kriteriji
Timom tipa A	Neoplastične epitelne stanice timusa vretenasta su do ovalna oblika, ne pokazuju nuklearnu atipiju i prati ih mali broj ne-neoplastičnih limfocita.
Mikronodularni timom	Neoplastične epitelne stanice vretenasta su oblika i tvore čvoriće koji su odvojeni većim nakupinama pretežno B-limfocita. Ovaj je timom vjerojatno podtip tipa A timoma.
Timom tipa AB	Neoplastične epitelne stanice imaju stanične značajke timoma tipa A i pomiješane su sa žarištima ne-neoplastičnih limfocita. Segregacija takvih žarišta može biti oštra ili nejasna te može postojati širok raspon u relativnoj količini tih dviju komponenti.
Timom tipa B1	Neoplastične epitelne stanice izgledom gotovo nalikuju na normalni timus, ne razlikuje se korteks timusa, ali mogu postojati područja koja podsjećaju na srž timusa.
Timom tipa B2	Neoplastične epitelne stanice punašne su, s vezikularnim jezgrama i jasnim jezgricama, te su raštrkane među velikom populacijom ne-neoplastičnih limfocita. Perivaskularni su prostori često istaknuti.
Timom tipa B3	Neoplastične epitelne stanice okrugle su ili poligonalne i ne pokazuju nikakvu ili imaju samo blagu atipiju. Stanice su pomiješane s manjim brojem ne-neoplastičnih limfocita.
Timusni karcinom	Neoplastične epitelne stanice imaju maligne značajke. Limfociti unutar tumora obično su zreli i obično su pomiješani s plazma-stanicama.
Kombinirani timom	Benigni tumori timusa koji pokazuju kombinaciju podtipova timoma.
Timom tipa X (s anaplazijom)	Podskupina tumora s morfološkim značajkama između timoma i karcinoma timusa.

obzirom na to da tumori mogu biti cistični, sadržavati područja hemoragijske nekroze i općenito su heterogenog karaktera (Valli i sur., 2016.). Povijesno gledano, klasifikacija timoma ili epitelnih tumora timusa nije bila konzistentna (Yale i sur., 2022.). Tumori se mogu kategorizirati kao dominantni limfociti, dominantni epitelni ili mješoviti. Prepoznato je nekoliko histoloških podtipova: epitelni, bogati limfocitima, tzv. *clear cell*, vretenasti i pigmentirani. Nema jasnih razlika u prognozi povezanoj s različitim podtipovima timoma (Valli i sur., 2017.). U humanoj medicini predložene su različite histološke klasifikacije epitelnih tumora timusa kako bi se njihova histološka slika mogla bolje povezati s kliničkim ponašanjem tumora (Valli i sur., 2016.). Malobrojna istraživanja provedena na ovim tumorima u veterinarskoj medicini također su pokazala da je slična histopatološka klasifikacija primjenjiva i kod timoma pasa, međutim takva klasifikacija nema prognostički značaj (Burgess i sur., 2013., Valli i sur., 2016., Yale i sur., 2022.). Morfološka osnova za ovu klasifikaciju jest morfolo-

gija neoplastičnih epitelnih stanica i relativni udio ne-neoplastičnih limfocita (Valli i sur., 2016.) Klasifikacija timusnih epitelnih neoplazmi u domaćih životinja prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije prikazana je u tablici 1.

Velika većina timoma u pasa i mačaka obično sporo raste, inkapsulirana je i rijetko metastazira (Valli i sur., 2016.). Manje od jedne trećine timoma pokazuje maligno ponašanje u smislu lokalne invazivnosti ili metastaziranja. Udaljene metastaze rijetko su opisane, a spominju se u pluća, slezenu, jetru, dijafragmu, bronhalne i medijastinalne limfne čvorove i osrčje (Robinson, 1974., Valli i sur., 2017., Wiles i sur., 2018.). Novija su istraživanja pokazala da su uznapredovali klinički stadij bolesti, pleomorfizam stanica, viša mitotska aktivnost i kapsularna invazija češći kod atipičnih timoma i karcinoma timusa (Burgess i sur., 2013.). Također, kirurška ekscizija tumora timusa bila je povezana sa znatno duljim vremenom preživljavanja nakon operacije tumora, dok su

prisutnost metastaza, mijastenija gravis i umjereni ili izraženi stanični pleomorfizam bili povezani sa znatno kraćim vremenom preživljavanja (Yale i sur., 2022.).

Uobičajeni znakovi koji se pojavljuju u životinja s timomima jesu respiratorni distres i edem u ventralnom dijelu glave i vrata te, rijetko, na prednjim ekstremitetima. Ponekad timomi mogu biti i slučajan nalaz, osobito u koza. Mijastenija gravis, koju obilježavaju slabost mišića i megaezofagus, vida se u oko 40 % pasa i rijetko u mačaka s timomom (Uchida i sur., 2002., Paciello i sur., 2003., Valli i sur., 2017.). Jedno je istraživanje pokazalo i da multififormni eritem može predstavljati paraneoplastični sindrom povezan s timomom u pasa (Tepper i sur., 2011.).

Liječenje epitelnih tumora timusa primarno uključuje kiruršku eksciziju (Robat i sur., 2013., Yale i sur., 2022.). Relativno su oskudne spoznaje o terapiji zračenjem kao primarnom načinu liječenja ovih tumora. Jedno je istraživanje pokazalo dobar odgovor na terapiju u 75 % istraživanih pasa s prosječnim vremenom preživljavanja od 248 dana, dok je drugo istraživanje pokazalo dobar odgovor na terapiju u 50 % istraživanih pasa s preživljavanjem duljim od jedne godine (Smith i sur., 2001., Goto i sur., 2017., Yale i sur., 2022.). Trageser i suradnici (2022.) također su istraživali ishode pasa s timomom liječenih radioterapijom moduliranog intenziteta ili nemoduliranom hipofrakcijskom terapijom zračenjem, ali zbog malog broja slučajeva nije bilo značajnih razlika u podacima o preživljenju između liječenih skupina (Trageser i sur., 2022.).

Literatura

- ARONSOHN, M. (1985): Canine Thymoma. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15, 755-767.
- BURGESS, K. E., C. J. DEREGIS, F. S. BROWN, J. H. KEATING (2013): Histologic and immunohistochemical characterization of thymic epithelial tumours in the dog. *Vet. Comp. Oncol.* 14, 113-121.
- GOTO, S., M. MURAKAMI, M. KAWABE, R. IWASAKI, K. HEISHIMA, H. SAKAI, T. MORI (2017): Hypofractionated radiation therapy in the treatment of canine thymoma: Retrospective study of eight cases. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 58, 613-620.
- PACIELLO, O., P. MAIOLINO, L. NAVAS, S. PAPPARELL (2003): Acquired Canine Myasthenia Gravis Associated with Thymoma: Histological Features Immunohistochemical Localization of HLA type II and IgG. *Vet. Res. Commun.* 27, 715-718.
- ROBAT, C., S., L. CESARIO, R. GAETA, M. MILLER, D. SCHREMPP, R. CHUN (2013): Clinical features, treatment options, and outcome in dogs with thymoma: 116 cases (1999-2010). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 243, 1448-1454.
- ROBINSON, M. (1974): Malignant Thymoma with Metastases in a Dog. *Vet. Pathol.* 11, 172-180.
- SMITH, A., N., J. C. WRIGHT, W. R. BRAWNER, S. M. LARUE, L. FINEMAN, G. S. HOGGE, B. E. KITCHELL, A. E. HOHENHAUS, R. L. BURK, R. S. DHALIWAL, L. E. DUDA (2001): Radiation Therapy in the Treatment of Canine and Feline Thymomas: A Retrospective Study (1985-1999). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 37, 489-496.
- TEPPER, L., C., I. B. SPIEGEL, G. J. DAVIS (2011): Diagnosis of Erythema Multiforme Associated with Thymoma in a Dog and Treated with Thymectomy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 47, e19-25.
- TRAGESER, E., T. MARTIN, E. HOAGLUND, D. LEARY, S. LARUE, M. K. BOSS (2022): Outcomes of dogs with thymoma treated with intensity modulated stereotactic body radiation therapy or non-modulated hypofractionated radiation therapy. *Vet. Comp. Oncol.* 20, 491-501.
- UCHIDA, K., Y. AWAMURA, T. NAKAMURA, R. YAMAGUCHI, S. TATEYAMA (2002): Thymoma and multiple thymic cysts in a dog with acquired myasthenia gravis. *J. Vet. Med. Sci.* 64, 637-640.
- VALLI, V. E., D. BIENZLE, D. J. MEUTEN (2017): Tumors of the Hemolymphatic System. U: *Tumors in Domestic Animals*. 5. izd. (Meuten, D., J., Ur.). Wiley Blackwell, California. (203-321).
- VALLI, V. E., M. KIUPEL, D. BIENZLE (with WOOD RD) (2016): Hematopoietic System. U: *Jubb, Kennedy and Palmers Pathology of Domestic Animals*. 6. izd. Vol 3. (Grant Maxie, M., Ur.). St. Louis, Missouri: Elsevier. (103-267).
- WILES, V., J. HADDAD, N. LEIBMAN, A. C. AVERY, K. L. HUGHES (2018): Metastatic thymoma in the liver of a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 30, 774-778.
- YALE, A., D., S. L. PRIESTNALL, R. PITTAWAY, A. J. TAYLOR (2022): Thymic epithelial tumours in 51 dogs: Histopathologic and clinicopathologic findings. *Vet. Comp. Oncol.* 20, 50-58.