

# Timo

## 1. Introduzione

Il mediastino è una regione topografico-anatomica complessa e chirurgicamente di difficile accesso in cui, in uno spazio limitato, si trovano alcune *quoad vitam* dei più importanti organi di diversa origine cotiledonica. In questa regione si verifica una varietà di lesioni non neoplastiche e neoplastiche difficili da distinguere clinicamente e radiologicamente. A causa del difficile accesso per la raccolta del materiale bioptico escissionale, tali lesioni sono spesso accertate con procedure minimamente invasive, come gli aghi aspirati o le agobiopsie. A complicare questa situazione vi è il fatto che questi esami vengono effettuati in situazioni di emergenza a causa dei sintomi locali spesso forti, occasionalmente dopo una terapia farmacologica senza esito soddisfacente, in particolare la terapia con steroidi. La conoscenza delle numerose lesioni non neoplastiche del mediastino è indispensabile per la routine quotidiana del patologo clinico, perché spesso esse appaiono morfologicamente simili ai loro antagonisti neoplastici e quindi rappresentano importanti insidie diagnostiche (vedi riferimenti). Nella diagnosi di qualsiasi patologia mediastinica è importante tenere a mente le lesioni non neoplastiche e verificarle/falsificarle sufficientemente. Poiché, come già detto, molte lesioni mediastiniche possono apparire clinicamente simili in termini di sintomi, nonché radiologicamente, macroscopicamente e persino microscopicamente, e spesso la loro dignità può essere stimata solo in modo integrativo, tenendo conto di ulteriori esami, quando si manipolano i campioni da esaminare, già durante la lavorazione macroscopica occorre prestare particolare attenzione al loro peso, al (quando possibile) corretto orientamento topografico in riferimento ai bordi di resezione e all'estrazione (campionamento) di materiale significativo. La mancata esecuzione della lavorazione macroscopica, in particolare la mancata pesatura o la mancata inchiostratura dei margini di resezione, spesso non può essere compensata in seguito. Quanto sopra vale per tutti i campioni diagnostici del mediastino. Di seguito ci occuperemo specificamente del timo; per quanto riguarda le neoplasie linfatiche, neurogeniche, delle cellule germinali e dei tessuti molli, si rimanda ai capitoli corrispondenti delle linee guida di qualità SGPath. (vedi anche: <https://pathobasic.wordpress.com/mediastinum/>)

## 2. Informazioni cliniche

Le seguenti informazioni cliniche sono essenziali per una diagnosi istopatologica integrativa delle biopsie del timo e dei resecati:

- Diagnosi clinica (sospetta)
- Motivo dell'intervento (ad es. emergenza oncologica, timectomia elettiva ecc.);
- Informazioni sulle malattie sistemiche, in particolare la *Myasthenia gravis* o altre malattie autoimmuni, poiché queste, con una massa tumorale mediastinica concomitante, comportano come prima diagnosi differenziale quella di un timoma sottostante (Tabella 1);

**Tabella 1.** Malattie autoimmuni associate al timoma.

<b>Malattia di Addison</b>	<b>Panipopituitarismo</b>
<b>Agranulocitosi</b>	<b>Anemia perniciosa</b>
<b>Alopecia areata</b>	<b>Polimiosite</b>
<b>Anemia aplastica</b>	<b>Aplasia pura dei globuli rossi</b>
<b>Colite autoimmune (tipo GvHD)</b>	<b>Artrite reumatoide</b>
<b>Sindrome di Cushing</b>	<b>Malattia da increspatura muscolare</b>
<b>Anemia emolitica</b>	<b>Sarcoidosi</b>
<b>Ipogammaglobulinemia</b>	<b>Sclerodermia</b>
<b>Pseudo-ostruzione intestinale</b>	<b>Neuropatia sensitivo-motoria</b>
<b>Encefalite limbica</b>	<b>Sindrome della persona rigida</b>
<b>Miastenia gravis</b>	<b>Lupus eritematoso sistemico</b>
<b>Miocardite</b>	<b>Tiroidite</b>
<b>Neuromiotonia</b>	

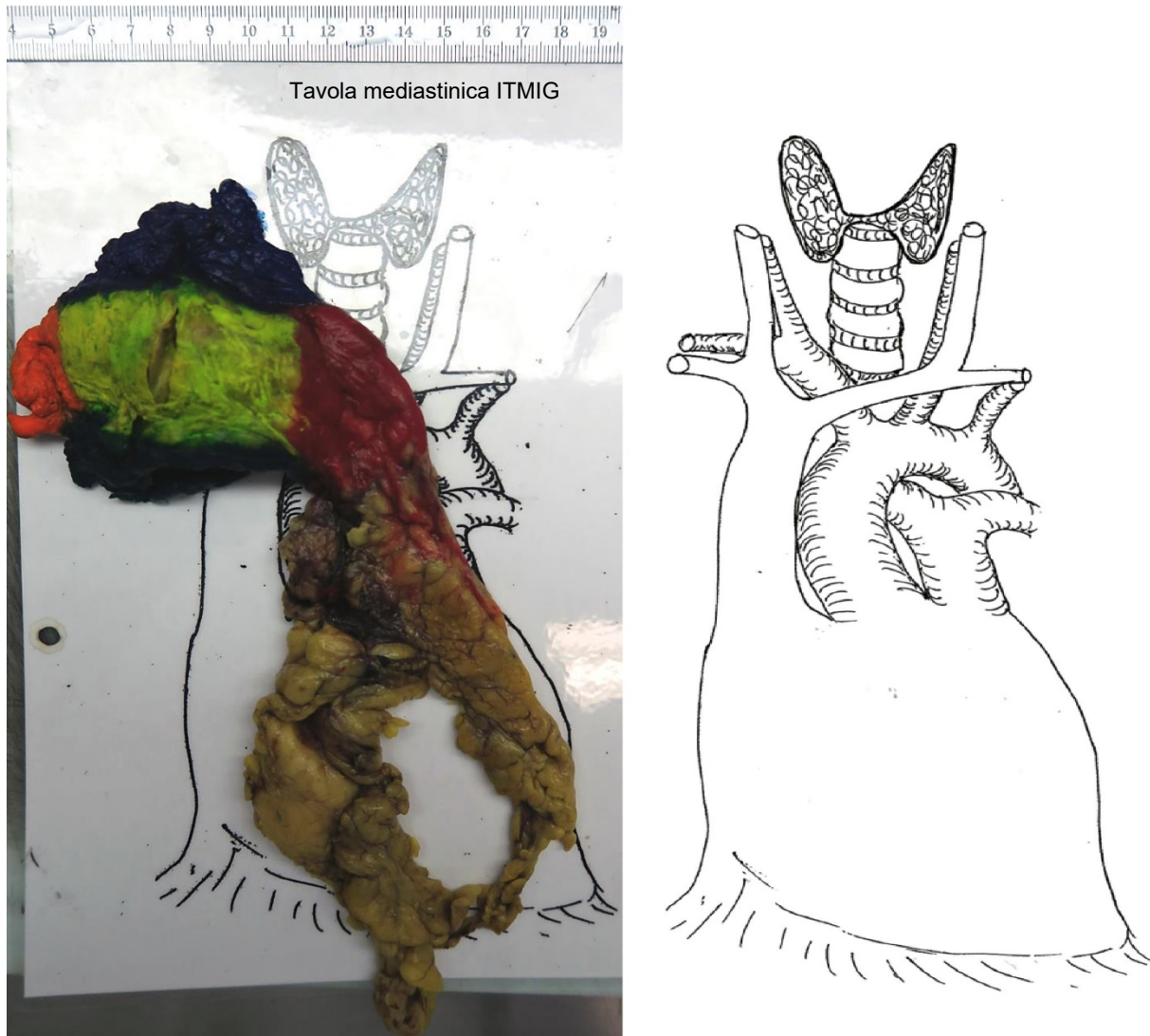
- Informazioni su malattie infettive acute/croniche (EBV, HBV, HCV, HIV, istoplasmosi ecc.)
- Informazioni su neoplasie note, compresa la chemio/radio/immunoterapia, in particolare la radiazione del mediastino
- Informazioni sull'esposizione attuale o precedente ad immunosoppressori (steroidi, azatioprina, inibitori della calcineurina ecc.)
- Qualsiasi altra scoperta/informazione rilevante.

## 3. Macroscopia e preparazione del tessuto

- Determinazione del tipo di materiale: Timectomia, tumorectomia ecc.
- Misura in tutte e 3 le dimensioni e pesatura
  - Peso totale e peso corretto dal grasso (unica possibilità di diagnosticare l'iperplasia timica)
- Orientamento anatomico della preparazione con ausili per l'orientamento
  - Suture, organi resecati riconoscibili (ad es. pericardio)
  - Idealmente, il chirurgo dovrebbe orientare la preparazione secondo il modello ITMIG, vedi diagramma 1, in caso contrario – consultare i chirurghi

- Spesso la timectomia viene eseguita in modo minimamente invasivo o limitatamente invasivo (toracoscopicamente) e il tessuto da resecare viene deformato nella sacca di recupero in modo “fusiforme”

**Schema 1.** Timectomia orientata secondo lo schema ITMIG (a destra) (e inchiostrata con orientamento)



- Descrizione della superficie (grossolanamente/finemente lobulata; ad es. i timomi B1 sono spesso grossolanamente lobulati) e della (possibile) capsula (spessore, invasione; ad es. i timomi B2 presentano frequentemente una capsula spessa)
- Descrizione del colore (i timomi di tipo A sono piuttosto bianchi, quelli di tipo B – piuttosto gialli)
- Descrizione della superficie di taglio, in particolare delle aree di necrosi (importante caratteristica distintiva della nuova categoria OMS del timoma atipico di tipo A; vedi Travis et al., 2015)
- Ricerca di focolai sospetti: dimensioni, limite, capsula, consistenza (solida/cistica), superficie, distanza dal margine di resezione, infiltrazione del tessuto adiposo circostante (importante criterio dello stadio di Masaoka-Koga) e organi resecati
- Descrizione del rimanente parenchima e del tessuto adiposo

- Identificazione e descrizione degli organi vicini (pericardio, pleura, *nervo frenico*, vasi)
- Ricerca dei linfonodi
- Dopo l'orientamento, tagliare la timectomia a fette di 10-15 mm di spessore e, se non sufficientemente fissate, rifissarle per 24 ore in soluzione tamponata al 4% di formaldeide con un rapporto tessuto:formalina di 1:10; solo dopo conservare i blocchi

### 3.1 Numero di blocchi:

- Timectomia elettiva nelle malattie autoimmuni, di solito in caso di iperplasia timica, timite follicolare, timomi, a seconda dei risultati, almeno 5 blocchi tissutali in caso di timo macroscopicamente integro o, in caso di iperplasia timica evidente o tumori: 1 blocco tissutale/1 cm, in ogni caso almeno 1 blocco tissutale con riferimento del tumore alla capsula, al bordo della resezione, se necessario agli organi vicini (per tumori >20 cm, 1 blocco tissutale/2 cm), inoltre tessuto normale e linfonodi
- Cisti – almeno 1 blocco tissutale della parete cistica con riferimento al timo o ad altri organi identificabili (ad es. pleura, pericardio), almeno 2 blocchi tissutali con parete cistica campionati con la cosiddetta tecnica della pelle d'uovo, tutte le aree più dense, cicatrizzate o giallastre della parete cistica per non trascurare in particolare timomi cistici, tumori delle cellule germinali o linfomi
- Timectomia tumorale – 1 blocco tissutale/1 cm, in ogni caso almeno 1 blocco tissutale con riferimento del tumore alla capsula, al bordo della resezione, se necessario agli organi vicini (per tumori >20 cm, 1 blocco tissutale/2 cm), inoltre tessuto normale e linfonodi

## 4. Colorazioni

- Ematossilina ed eosina
- L'impregnazione argentea secondo Gömöri o Novotny
  - viene utilizzata per visualizzare l'impalcatura in fibra reticolinica del timo, che può essere di grande aiuto in importanti questioni diagnostiche differenziali come il timoma B1 rispetto al linfoma linfoblastico, soprattutto nelle biopsie (Marom and Detterbeck, 2014).

Colorazioni speciali come Giemsa, Gram, Grocott, rosso Congo, PAS, Ziehl-Neelsen ecc. possono essere facilmente eseguite sui campioni di timectomia trattati standardizzati, a seconda del problema (Marchevsky and Wick, 2014; Roden and Moreira, 2017).

## 5. Informazioni diagnostiche (referto)

Il referto dovrebbe essere formalmente suddiviso in:

- Diagnosi
- Commento
- Parte con possibili domande ai medici di riferimento

### 5.1 Diagnosi:

- Breve
- Precisa
- Sulla base di termini e formulazioni delle attuali classificazioni dell'OMS (Marom and Detterbeck, 2014; Travis et al., 2015)
- Nelle diagnosi descrittive, menzionare almeno la dimensione dell'organo in relazione alla norma, eventuali altri risultati che si discostano dalla norma e l'assenza di cambiamenti che facciano sospettare una malignità:

ad es. “Timo troppo pesante isometricamente iperplastico senza indicazione di malignità, ben compatibile con l'iperplasia timica semplice”

### 5.2 Commento:

- Possibili correlazioni clinico-patologiche
- Valore dei risultati nel contesto della presentazione complessiva, ad es. vicinanza alle difficoltà nel determinare la completezza della resezione in caso di frammentazioni ecc.
- Raccomandazioni del patologo che ha redatto il referto:

ad es. riferimento a risultati eccezionali (ad es. anamnesi di viaggio e sierologia/microbiologia in caso di sospetta istoplasmosi) o raccomandazione di effettuare ulteriori esami o incontri presso commissioni interdisciplinari.

## 6. Ulteriori studi molecolari

Se necessario, è possibile eseguire ulteriori indagini patologiche molecolari (immunoistochimica, ibridazione *in situ*, indagini basate sulla reazione a catena della polimerasi, NGS) su tessuto adeguatamente fissato del mediastino.

## 7. Riferimenti

- <https://pathobasic.wordpress.com/mediastinum/>
- Marchevisky AM, Wick, MR. Pathology of the mediastinum. Cambridge. Cambridge University Press, 2014.
- Marom EM, Detterbeck FC (eds.). J Thorac Oncol 2014; 9(Suppl. 2): S63-S147.
- Marx A, Ströbel P (Hrsg.). Mediastinum. Der Pathologe 2016,37:397-464.
- Roden AC, Moreira AL. Mediastinal lesions. Cham. Springer, 2017.
- Travis W, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A (eds.). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon. IARC Press, 2015.

---

Autori:

A. Tzankov, S. Dirnhofer  
Ottobre 2018