

Timona com clínica atípica

Timona with atypical clinic

Angelina Speers Hayden Gallotti, Gregório Pinheiro Soares

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: Os timomas são considerados tumores raros, sem prevalência entre gêneros. A incidência aumenta com a idade e são raros em menores de 20 anos. Apresentam crescimento lento, com a maioria assintomática. A ressecção cirúrgica completa é a principal terapêutica para os timomas, porém a radioterapia e quimioterapia podem aumentar a longevidade e melhorar prognóstico em casos nos quais não é indicada a ressecção cirúrgica. **Objetivo:** Relatar quadro de timoma de apresentação e progressão atípica, além de demonstrar o tratamento proposto. **Relato de Caso:** Mulher de 24 anos há menos de 5 meses desenvolveu massa mediastinal de 10 cm. Em resultado de biópsia de mediastino foi diagnosticado timoma. Foi descartada abordagem cirúrgica por acometimento de grandes vasos. Inicialmente realizada corticoterapia e radioterapia para tratamento de Síndrome da Veia Cava, com posterior realização de 6 ciclos de quimioterapia com combinação de cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e prednisona. Em imagens de controle apresentou importante redução da massa mediastinal após término de quimioterapia, com pequena captação em PET-CT localizada em mediastino anterior. Reavaliada novamente, optou-se por abordagem cirúrgica de lesão, porém durante o procedimento, a massa mostrou-se irressecável. Paciente então foi submetida a radioterapia para término de tratamento adjuvante. Durante tratamento quimioterápico, desenvolveu quadro de tamponamento cardíaco, derrame pleural e tromboembolismo pulmonar. Houve necessidade de diminuição da dose de quimioterápicos por mielotoxicidade. **Conclusão:** O diagnóstico e condução de tumores em região mediastinal é sempre desafiador e requer, além do rápido reconhecimento, o envolvimento multi-disciplinar (radiologia, oncologia clínica, radio-oncologia, cirurgia torácica e patologia) para o manejo mais adequado.

Descritores: Timoma; síndrome de veia cava, quimioterapia

ABSTRACT

Introduction: Thymomas are considered rare tumors, with no prevalence between genders and their incidence increases with adulthood and is very rare in children under 20 years of age. It has a slow growth, with the majority being asymptomatic. Complete surgical resection is the main therapy for thymomas, however radiotherapy and chemotherapy can increase longevity and prognosis in cases where surgical resection is not indicated. **Objective:** To report a picture of atypical thymoma and progression, in addition to demonstrating the proposed treatment for the condition. **Case Report:** A 24-year-old female, less than 5 months old, develops a 10 cm mediastinal mass and makes the diagnosis by opening a picture of Superior Vena Cava Syndrome. As a result of mediastinal biopsy, thymoma is diagnosed and evaluated by thoracic surgery that excludes a surgical approach due to involvement of large vessels. Initially performed Corticotherapy and Radiotherapy for the treatment of Vena Cava Syndrome, with subsequent completion of 6 cycles of chemotherapy with CAPP [combination of Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide and Prednisone]. In control images, there was an important reduction in the mediastinal mass after the end of chemotherapy, with a small uptake in PET-CT in the anterior mediastinum. It was reassessed again by the Thoracic Surgery team, which opted for a surgical approach to the lesion, but during the procedure the mass was shown to be unresectable. Patient then undergoing radiotherapy to complete adjuvant treatment. During chemotherapy treatment, he developed a picture of Cardiac Tamponade, Pleural Effusion and Pulmonary Thromboembolism, in addition to the need to reduce the dose of chemotherapy due to myelotoxicity. **Conclusion:** The diagnosis and management of tumors in the mediastinal region is always challenging and requires, in addition to rapid recognition, a multidisciplinary involvement (radiology, clinical oncology, radiooncology, thoracic surgery and pathology) for the most adequate management.

Keywords: Thymoma, vena cava syndrome, chemotherapy.

Correspondência:

Angelina Speers Hayden Gallotti
E-mail: angelinagallotti@gmail.com
Data de submissão: 07/01/2022
Data de aceite: 08/12/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O timo é um órgão linfático situado na parte ântero-superior da cavidade torácica, que tem como limites anatômicos, superiormente, a traquéia, a veia jugular interna e a artéria carótida comum, e lateralmente os pulmões. É constituído por três partes principais: a medula que é a parte mais interna, o córtex que envolve a medula e a cápsula, o revestimento externo do timo. Sua importância no sistema imune é principalmente no período fetal e na infância, quando é responsável pela produção e maturação dos linfócitos T¹. O timo diminui de tamanho ao longo da vida, até que na idade adulta é gradualmente substituído por tecido adiposo, o que provoca a diminuição da produção de linfócitos T.

Os timomas são considerados tumores raros, sem prevalência entre gêneros. Sua incidência aumenta com a idade adulta, com pico aos 50–60 anos² e muito raro em menores de 20 anos de idade. É a neoplasia primária mais comum do mediastino anterior, mas representa menos de 1% das neoplasias no adulto^{3,4}

A maioria é assintomática, com crescimento lento e a maioria tem diagnóstico incidental em exames de imagem. Aproximadamente 40% dos sintomáticos apresentam *miastenia gravis*, a síndrome paraneoplásica mais associada a essa neoplasia. Outras doenças que podem estar associadas ao timoma são representadas pela aplasia pura das células vermelhas (PRCA) e a hipogamaglobulinemia.⁵

Os principais diagnósticos diferenciais de timoma são representados pelos linfomas e tumores germinativos.

Atualmente, o estadiamento mais utilizado é o de Masaoka, pós-cirúrgico, em 4 estágios. O Estágio I não é invasivo. O Estágio II é dividido em: IIA no qual o tumor desenvolve-se no interior da cápsula, e em IIB onde se desenvolve além da cápsula interna e acomete

tecidos adiposos próximos. Pode atingir o mediastino. O Estágio III, o timoma invade os tecidos vizinhos ou órgãos da parte inferior do pescoço ou superior do tórax, inclusive o pericárdio, pulmões ou os principais vasos sanguíneos, representados pela veia cava superior e aorta. Já o Estágio IV, é dividido em IVA, onde o timoma se disseminou por toda a pleura e/ou pericárdio, e o Estágio IVB quando há disseminação para outros órgãos distantes. Os locais mais comuns de disseminação são os ossos, fígado e pulmões.

A ressecção cirúrgica completa é a principal terapêutica para os timomas, e é o fator preditivo mais importante de sobrevivência em longo prazo. Contudo, a radioterapia e quimioterapia apresentam bons resultados, com aumento da longevidade e melhoria do prognóstico em casos nos quais não seja indicado a ressecção cirúrgica.

Aqui reporta-se o caso de uma paciente jovem que, durante a pandemia de COVID-19, desenvolveu sinais e sintomas de síndrome de veia cava superior decorrente de um timoma.

OBJETIVO

Objetiva-se, relatar quadro de timoma de apresentação e progressão atípica, além de demonstrar o tratamento proposto.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 24 anos, solteira, estudante, sem filhos e procedente de São Paulo. Sem comorbidades prévias. A história de paciente começou em 06 de junho de 2020, onde após ter tido contato com pessoa infectada por COVID-19, começou a apresentar sintomas representados por tosse, febre não-aférida, diarreia, odinofagia e dor torácica. Evoluiu com nove dias de sintomas com dispneia e episódio de dessaturação com 89% em ar ambiente,

com a necessidade de internação hospitalar por quadro de COVID-19, mostrava menos de 50% de acometimento em tomografia de tórax. Permaneceu internada por 6 dias, em leito comum e recebeu alta médica sem intercorrências. Na internação, realizou angiotomografia de tórax, que descartou a presença de tromboembolismo pulmonar, mas pondo a mostra timo proeminente com atenuação homogênea e contornos bocelados. A paciente não apresentava clínica associada e não foi realizado seguimento clínico sobre a alteração encontrada. Desde então, não apresentou seguimento clínico no serviço. Retornou através do Pronto Socorro (PS) do mesmo hospital no dia 27 de Setembro de 2020 com dor precordial irradiada para membro superior esquerdo (MSE) e sensação de sufocamento iniciado há 1 semana. Nesse atendimento, realizou-se ultrassonografia de membro inferior esquerdo e de carótidas, sem evidências de alterações. Realizada investigação sobre síndrome coronariana aguda, que foi descartada, paciente recebeu alta, com encaminhamento para Cardiologista após 3 dias. Em consulta ambulatorial, foi descartada causa cardíaca para o caso. Retornou mais duas vezes ao PS, com a presença de erupção cutânea associada à dor de forte intensidade em região cervical.

Realizou tomografia computadorizada de região cervical que evidenciou a presença de focos gasosos em topografia do forame vertebral à direita nos níveis de vértebras cervicais de C2 à C6. Permaneceu por 10 dias assintomática, em casa. Apresentando piora da dispneia associada a edema de face com pletora facial, dor precordial e nódulo cervical endurecido e dificuldade de deglutição. Procurando o PS no dia 01 de novembro de 2020 após 5 dias da piora dos sintomas. Realizou tomografia computadorizada de tórax e ultrassonografia de região cervical. Nesta, evidenciou-se à presença de múltiplos

linfonodos atípicos em região cervical, com formato globoso, hipoecogênicos, de contornos regulares, medindo até 1,8 x 0,8 cm à direita e até 1,5 x 1,1 cm à esquerda. Em tomografia computadorizada de tórax (Figura 1) evidenciou-se a presença de tecido heterogêneo em mediastino com projeção para o hilo pulmonar direito e lobo superior pulmonar direito, com medidas de cercade 8,2 x 10,7 cm, associado à presença de linfonodomegalias mediastinais, de até 1.9 cm.



Figura 1 - Imagem de tomografia computadorizada de tórax

O laudo de exame sugeria a presença de doença linfoproliferativa, porém paciente recebeu alta do PS com a suspeita de lúpus eritematoso sistêmico e sem novas investigações sobre o caso, apesar da mesma permanecer sintomática. Retornou ao PS após 2 dias, por piora da dispneia. Em atendimento foi evidenciado a presença de pletora facial acompanhado de edema de face, circulação colateral em face anterior do tórax e edema importante em membro superior direito (MSD). Paciente não apresentava a presença de Sintomas B. Ao exame físico, percebia-se massa palpável em região cervical, doloroso a palpação e de consistência endurecida de aproximadamente 5 cm. Revistos exames de imagem realizados anteriormente e suspeitado de síndrome de veia cava superior. Realizado angiotomografia computadorizada de tórax que evidenciou volumosa massa mediastinal,

envolvendo os segmentos ascendentes e transversos da aorta torácica, sem estenose luminal dos mesmos. A referida massa envolvia o tronco da artéria pulmonar e as artérias pulmonares direita e esquerda, notadamente à direita, com discreta redução do calibre desta última. Realizada a internação da paciente com a avaliação de urgência para realização de biópsia transparietal de mediastino. Fez-se a introdução de corticoterapia com dexametasona para tratamento de síndrome de veia cava. Em tomografia de crânio e abdômen não apresentava evidência de doença. Na biópsia de mediastino realizada no dia 05 de novembro de 2021 evidenciou-se a presença de timoma inclassificável em amostra de 1,6 x 0,1 x 0,1 cm, com imunohistoquímica positiva para CD4, CD 79A, CD 3, CD 20, AE1/AE3 e CD8 (Tabela 1).

Tabela 1 - Biópsia de mediastino - Imunohistoquímica (05/11/2020)

Biópsia de mediastino - Imunohistoquímica		
PAX-5	POSITIVO	
CD4	POSITIVO	100% DAS CÉLULAS
CD 79A	POSITIVO	20% DAS CÉLULAS
CD 30	NEGATIVO	
CD3	POSITIVO	80% DAS CÉLULAS
CD 20	POSITIVO	20% DAS CÉLULAS
CD 15	NEGATIVO	
CD 10	NEGATIVO	
AE1/AE3	POSITIVO	ÁREAS FOCAIS
CD8	POSITIVO	80% DAS CÉLULAS

Em 06 de novembro, por conta da síndrome de veia cava, a paciente iniciou sessões de radioterapia em fase única com 3DCRT em 5 sessões com 9GY em 3 frações (3GY) em mediastino, com término em 10 de novembro de 2020. Evoluiu com melhora sintomática. Após o resultado de biópsia foi iniciada uma linha de quimioterapia com CAPP [combinação de cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida e prednisona] a cada 21 dias, com primeiro ciclo iniciado em 12 de novembro de 2020. Inicialmente a paciente pesava 97 kg, com altura de 1.63 e IMC de 39. Foi realizado, no total, 6 ciclos (Tabela 2), com a necessidade de diminuição de dose no 6º ciclo devido à mielotoxicidade. O último ciclo foi realizado em 10 de março de 2021. Desde o início da quimioterapia, fez uso de filgrastin (fator de crescimento de colônia de granulócitos), granulokine®, 300mcg/dia subcutâneo com a primeira dose aplicada no dia da quimioterapia no total de 5 dias de aplicação em dias seguidos.

Tabela 2 - Primeira linha de quimioterapia - CAPP

Ciclos	Datas	Cisplatina D1/D3	Doxorrubici na D1/D3	Ciclofosfami da D1/D1	Prednisona D1/D5
1 ciclo	12/11/2020	60mg	40mg	1000mg	100
2 ciclo	03/12/202	60mg	40mg	1000mg	100
3 ciclo	29/12/2020	60mg	40mg	1000mg	100
4 ciclo	21/01/2021	60mg	40mg	1000mg	100
5 ciclo	11/02/2021	60mg	40mg	1000mg	100
6 ciclo	10/03/2021	45mg	25mg	900mg	20mg

Durante o tratamento quimioterápico, evoluiu com a presença de Derrame Pericárdico associado a Derrame Pleural à direita em Dezembro de 2020, com a necessidade de realização de drenagem de pericárdio de pleural em 01 de dezembro de 2020.

Também durante a realização do 6º ciclo de quimioterapia, evoluiu durante internação com dor em membro inferior esquerdo associada à dor local. Realizado Doppler ultrassonografia de membro inferior à esquerda, evidenciou-se a presença de trombose venosa profunda em membro. A angiotomografia de tórax com presença de tromboembolismo pulmonar, foi optado por tratamento com rivaroxaben (Xarelto®) continuamente.

Além disso, em virtude da necessidade de uso de corticoide em dose alta, evoluiu com síndrome de cushing, com a necessidade de progressiva retirada de corticóide. Durante o tratamento, em imagem tomográfica de controle, apresentou redução significativa das dimensões do processo expansivo infiltrativo ao nível do timo (Figura 2), com a veia cava permanecendo obliterada parcialmente. Em tomografia computadorizada de crânio e abdômen observou-se ausência de doença. Evidenciou-se também melhora em derrame pleural e pericárdico. As imagens da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) realizada em fevereiro de 2021, foram avaliadas e classificada de acordo com o *standard uptake value* máximo (SUVmax) - parâmetro semiquantitativo utilizado para avaliar imagens oncológicas em PET e PET/CT. Evidenciou-se pequena captação em mediastino anterior, adjacente à aorta medindo 5,1 x 1,3 cm com SUVmax de 3,9, além de captação em linfonodos mediastinais na cadeia para-aortica, medindo até 0,9 cm com SUVmax: 3,9. Em exame apresentava para correlação SUVmax hepático de 4,6 e pool mediastinal de 2,9.



Figura 2 - Tomografia Computadorizada de tórax após tratamento

Reavaliada novamente, foi proposta a ressecção do timoma. Em maio de 2021 foi submetida a Pleuroscopia à direita pela equipe, porém durante procedimento cirúrgico apresentava presença de aderências pleuropulmonares em região mediastinal invadindo a região pericárdica, com a impossibilidade de identificação de veia cava superior e veia azigo. Com isso, não realizou-se a ressecção de massa maligna remanescente. Por isso, optou-se por encaminhá-la novamente para complementação de dose de radioterapia em virtude de presença de doença residual macroscópica, e foi submetida em Junho de 2021 a novas sessões.

No momento, a paciente permanece em acompanhamento clínico aos cuidados da Oncologia. Realizaram-se novas imagens tomográficas em outubro de 2021, sem demonstração de progressão da doença neoplásica.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento da neoplasia do presente caso clínico ocorreu de forma acentuada. Em menos de 5 meses apresentou massa de 10 cm em região de mediastino com resultado de biópsia que demonstrou a presença de timoma e com a paciente abrindo quadro clínico através de síndrome da veia cava superior. Essa evolução de doença é incomum quando comparada aos casos de timoma.

Essa neoplasia é mais frequente em pessoas acima de 50 anos e costuma ter evolução mais lenta. Com isso, a principal hipótese inicial corroborava para neoplasia linfoproliferativa. Essa pode tornar claro, quadro com sintomas característicos de compressão de grandes vasos, e pode levar à síndrome da veia cava em maior incidência quando comparado ao timoma, além de maior presença de derrame pericárdico e pleural. Além disso, a questão da idade da paciente e o acentuado crescimento da massa em pouco tempo representou um quadro atípico da presença de timoma. Timoma e Linfoma são difíceis de distinguir entre si, em virtude de apresentarem padrões semelhantes de necrose e invasão pulmonar^{5,6}, além da baixa incidência dessas neoplasias em região de mediastino. Com isso, a paciente permanece em acompanhamento clínico com equipe da Oncologia e em caso de nova progressão da doença, será avaliada a viabilidade de nova realização de biópsia de lesão.

Com relação ao tratamento, a paciente foi inicialmente avaliada e como a massa de 10 cm acometia grandes vasos, como a aorta torácica e artéria pulmonar direita à qual levava à estenose local, foi descartada abordagem cirúrgica com ressecção completa de lesão. Ademais, é parte fundamental da propedêutica inicial de tumor em mediastino a definição histológica através de amostra de biópsia, seja cirúrgica ou guiada por método de imagem, uma vez que a ressecção tumoral não faz parte da estratégia terapêutica de todas as neoplasias que podem surgir nessa região, como é o caso das doenças linfoproliferativas. Inicialmente foram realizadas 5 sessões de radioterapia por conta de evolução para síndrome da veia cava e iniciado posteriormente, após resultado de biópsia, quimioterapia com CAPP. Realizou-se, no total, 6 ciclos e houve diminuição importante de massa mediastinal, com PET-SCAN que demonstrou pouca atividade de

doença. Estudos demonstram bons resultados com esse esquema de quimioterapia, com aumento da sobrevida. Além disso, estudo fase 2 com uso de quimioterapia de indução com CAPP para otimizar a ressecabilidade cirúrgica do timoma seguida de radioterapia e quimioterapia posterior⁷ demonstrou bons resultados, apesar do número reduzido de pacientes avaliados. São necessários novos estudos prospectivos multi-institucionais para verificar ou definir o melhor tratamento para essa população. No caso da paciente do presente relato, inicialmente não apresentava proposta cirúrgica, porém como apresentou diminuição significativa de massa, a equipe cirúrgica decidiu abordar em Maio/2021, mas, não conseguindo realizar a ressecção por conta de aderência que impossibilitava a visualização de vasos importantes durante procedimento cirúrgico. Foi optado por não retirar o tumor e paciente foi submetida posteriormente a radioterapia para otimizar controle local da doença.

CONCLUSÃO

Em virtude da relativa raridade dessa neoplasia, o tratamento mais adequado ainda está para ser estabelecido. A discussão multidisciplinar é de suma importância para a condução de pacientes com tumores tímicos.

REFERÊNCIAS

1. Moore KL, Persaud TVN. The branchial or pharyngeal apparatus. In: Moore KL, Persaud TVN, eds. The developing human. Clinically oriented embryology. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1993:193–200.
2. J Thorac Oncol. 2014 Jul;9(7): 1018-1022. doi: 10.1097/JTO.0000000000000215.
3. Shikada Y, Katsura M, Takenaka T, et al. A case of middle mediastinal thymoma. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012;60:664–7.

4. Juanpere S, Cañete N, Ortuño P, et al. A diagnostic approach to the mediastinal masses. *Insights Imaging*. 2013;4:29–52.
5. Maria Teresa Magalhães Godinho; Tumores do mediastino - 7 volume
6. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Oct; 205(4): 774-9. Doi: 10.2214/AJR.15.14442
7. *Lung Cancer*. 2004 Jun;44(3):369-79. doi: 10.1016/j.lungcan.2003.12.010